

新規に保険収載された検査法： 敗血症診断マーカーとしてのプレセプシンの意義

Significance of Presepsin for sepsis diagnostic marker

えん どう しげ あつ たか はし がく さ とう まさ ゆき すず き やすし
遠藤重厚：高橋 学：佐藤正幸：鈴木 泰
Shigeatsu ENDO Gaku TAKAHASHI Masayuki SATO Yasushi SUZUKI

はじめに

敗血症は全身性炎症の臨床的および検査的徴候が伴って起こるが、非感染性炎症の症例も類似した徴候と症状を示すことがあり、臨床所見のみに基づいて感染を診断することは難しい。敗血症において細菌を検出することは、明確で特異的であるとはいえず、容易に得られるわけではなく、時間を要し、また敗血症の臨床徴候と同時に現れないこともある。したがって、敗血症と臓器機能障害の早期診断を可能とし、早期の特異的治療を行うことが可能となるような診断マーカーを同定することが重要である。

炎症反応は生体の一般的な反応で、治療過程において中心的役割を果たす。液性因子、細胞性因子、分子的因子からなる炎症反応の目標は細菌感染からの防御や組織破壊の抑制、および宿主の生存である。体温の変化や低体温、白血球増加、白血球減少、頻脈、低血圧、換気障害等は組織炎症の臨床徴候でもある。しかし、それらの徴候は本来非感染性でもみられ、敗血症に特異的でもなければ感度も高くない。

WHOの報告では、世界中の死亡原因の約25%が敗血症によるとしている。敗血症症例の死亡率は、報告されている症例調査では21.6～50.8%と非常に重篤な病態である。そのためにも敗血症の早期診断は、特異的治療の早期実施のため重要である。したがって、生化学的/免疫学的マーカーをモニタリングし、早期診断をし、適切な治療を迅速に行うことが必要である。

敗血症診断に望まれることは、1. 感度および特異度が高い、2. 感染と非感染を区別できる、3. 予知能がある、4. 重症度を反映する、5. 生物学的に筋が通っている、ことである。

分子量55kDaで glycosylphosphatidylinositol anchor 型の骨髄性糖蛋白である CD14 は、1990年に LPS-LBP 複合体と結合する重要な細胞表面受容体として同定された¹⁾。in vitro、in vivoでの両研究において、エンドトキシンに対する免疫反応の調節における CD14 の重要な役割が明らかとなっている²⁾。その後、CD14 はグラム陽性ペプチドグリカン、リポタイコ酸、リポ蛋白、ミコバクテリアのリポアラビノマンナンなど、他のいくつかの保存された表面細菌リガンドとの反応において、これらと結合して細胞活性化を仲介することが示された³⁾。CD14 は“パターン認識受容体”の典型例を示していることが提示された³⁾。soluble CD14 (sCD14) はマイクロモル濃度でヒトを含む哺乳類の血清中に認められる。その役割は lipopolysaccharide (LPS) や他の細菌リガンドと結合し、内皮、上皮細胞など CD14 を有さない細胞を活性化させることである。

sCD14 はエンドトキシンと LPS-binding protein (LBP) 複合体の細胞膜上のレセプターであり、低濃度エンドトキシンの細胞内シグナル伝達を担うとされています。そして、血漿中にはその可溶分画が存在し、それが49kDと55kDの2つの形態に分けられることが Basil らによって報告されている⁴⁾。われわれは、これまで55kDのsCD14が多臓器不全症で上昇することを報告した⁵⁾。一方、13kD形態のものの由来は、感染症などの刺激で膜表面上のCD14が切り離されて出てくるものと考えられている。産生機序としてライソゾーム酵素であるカテプシン等が関与している可能性が、酵素阻害剤の実験から推定されている⁶⁾。

このsCD14-STをわれわれはpresepsin (PSEP：プレセプシン)と命名した。これを特異的に測定す

岩手医科大学医学部救急医学・
岩手県高度救命救急センター
〒020-8505 岩手県盛岡市内丸19-1

Department of Critical Care Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University.
Iwate Prefectural Advanced Critical Care and Emergency Center.
(19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate)

る enzyme-linked absorbent assay (ELISA) 測定キットを新たに作成し、敗血症の診断法としての有用性について報告してきた⁷⁻⁹⁾。

I. 敗血症診断マーカーとしてのプレセプシンの意義

健常者、敗血症患者、および感染を合併しない SIRS 患者のプレセプシンについて検討すると、敗血症患者のプレセプシン値は健常者と感染症を合併しない全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome : SIRS) 患者のプレセプシン値に対して有意に高値を示した^{7,8)}。また、プレセプシン値は、プロカルシトニン値、エンドトキシン値などと相関関係がみられ、敗血症の有用な診断のツールに成りうることを示された^{7,8)}。

プレセプシンの敗血症診断能力は、他の液性因子と比較して最も優れたものであることも示された。さらに、患者の病態の推移をもプレセプシン値はよく反映していた。一方、C-reactive protein (CRP) や interleukin 6 (IL-6) は敗血症から離脱しても高い値で推移することがあり、敗血症の診断マーカーとしては不十分のように思われる。

プロカルシトニンは、最近本邦においても敗血症の診断マーカーとして用いられるようになってきたが^{9,10)}、敗血症の診断マーカーとしてはプレセプシンがプロカルシトニン、CRP、IL-6 より優れている (図 1)¹⁰⁾。プロカルシトニンは感染徴候のない外傷初期でも、外傷刺激に対する生体反応の重症度を反映して上昇するため、必ずしも感染症特異的に上昇するわけではない。

一方、感染を合併しない SIRS 患者のプレセプシン

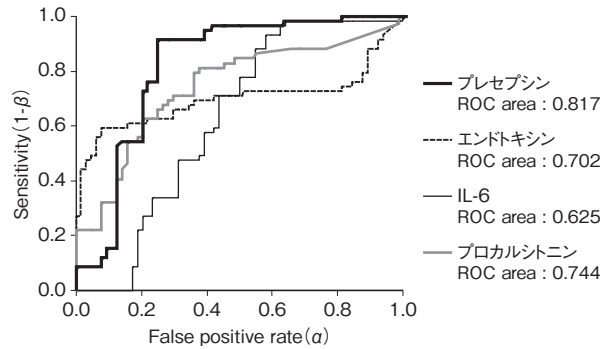


図 1 敗血症時の各種診断マーカーとの比較

値は低値であり、侵襲の大きい外傷患者の場合であっても感染を合併していなければ高値を示さない。この点はプロカルシトニン、tumor necrosis factor (TNF)、IL-6、あるいは interleukin 8 (IL-8) などの炎症性サイトカインなどに比べ疾患特異性が高いといえる。

II. 重症度の評価および治療効果の判定としてのプレセプシン測定の意義

プレセプシンは敗血症の診断能力として他の液性因子と比較して最も優れたものである^{9,10)}。さらに、患者の病態の推移をもプレセプシンはよく反映している。プレセプシン値は acute physiology and chronic health evaluation II score (APACHE II スコア) および Sequential organ failure assessment score (SOFA スコア) といずれも有意な相関関係がみられた (図 2)¹¹⁾。プレセプシンが敗血症という侵襲に対する生体反応の指標になる可能性を示唆することが経時的に観察してもうかがえるものと思われる (図 3, 4)^{12,13)}。CRP、IL-6 は 1~2 日遅れて上昇し APACHE II スコアとは若干ずれが生じていた。プレセプシンが敗血症という侵襲に対する生体

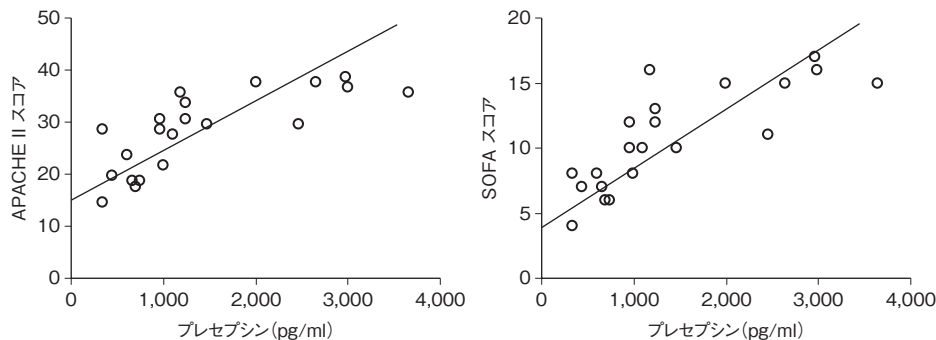


図 2 プレセプシンは APACHE II スコアと SOFA スコアと強い相関関係が認められる。

反応の指標になる可能性を示唆するものと思われる。
また、プレセプシンを測定することは治療効果の判定にも有用である (図5)¹⁴。このことはプレセプ

シンを測定することにより敗血症治療の開始、あるいは終了の時期を決定することが可能となるのかもしれない。

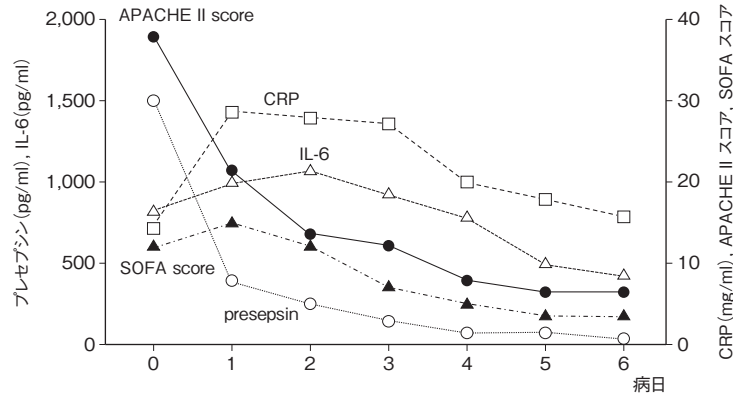


図3 80歳代の男性。大腸穿孔による汎発性腹膜炎患者である。敗血症性ショックから多臓器不全症候群に陥った。経過中のプレセプシン値とAPACHE IIスコアおよびSOFAスコアはほぼ平行に推移した。

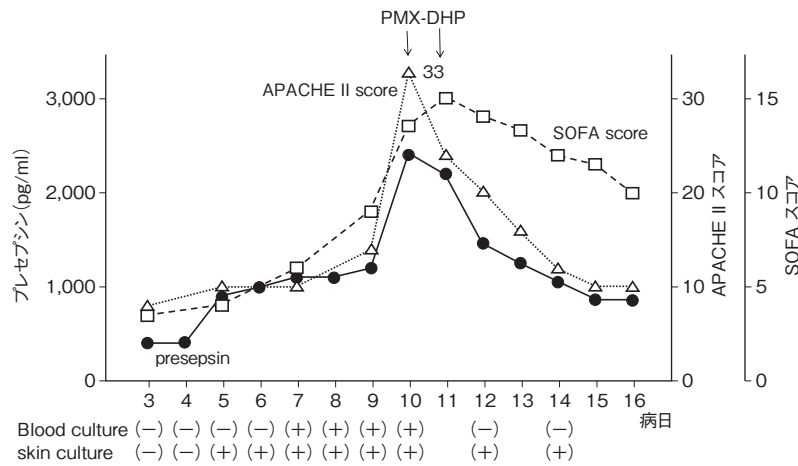


図4 80歳代の男性。熱傷治療中に敗血症性ショックを合併した。APACHE IIスコアは33であった、経過は良好で炎症反応も速やかに低下した。APACHE IIスコアとプレセプシン値はほぼ平行に推移している。

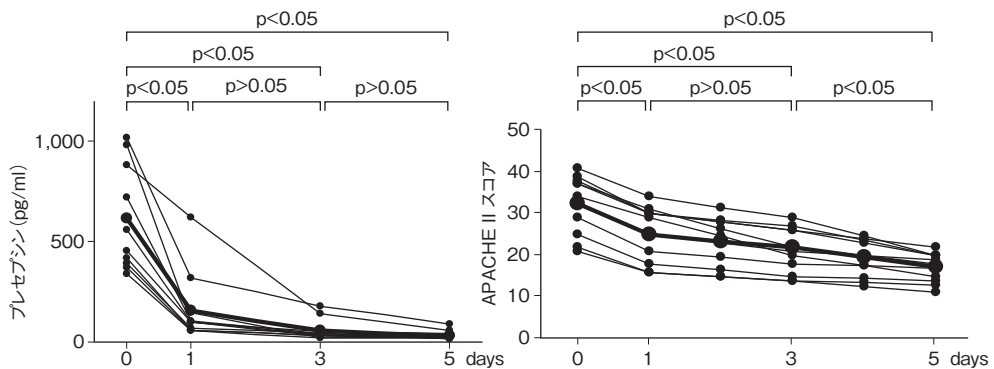


図5 IVIG施行時にプレセプシン値の低下とAPACHE IIスコアはほぼ同時に低下している。

Ⅲ. 全血によるプレセプシンの迅速診断法の開発

臨床の現場においては、敗血症診断の早期治療開始のためにもより迅速で簡便な診断法が求められる。

われわれは PATHFAST を用いた化学発光酵素免疫測定法によるプレセプシンの測定法を開発した^{15~17)}。本法の特徴はなによりも前処理を必要としない、「全血を用いた自動測定」を可能としたことである。

全血と血漿のプレセプシン値を比較すると、全血と血漿におけるプレセプシン値はほぼ一致する(図6)¹⁸⁾。また、従来の ELISA によるものと同様の結果を得ることができ、本測定装置を用いることにより、よ

り迅速かつ簡便に敗血症診断が可能となった。

全血を用いてプレセプシンを測定することにより、簡便でかつ短時間(約15分)で敗血症診断が可能となり臨床の現場において非常に有用なツールとなるであろう(図7, 8)¹⁸⁾。

Ⅳ. プレセプシンの有用性

プレセプシン値は病態の重症度を良く反映していることは前述したが、他の液性因子と比較してもその有用性が示された(図9)¹⁹⁾。

プレセプシンは感染を伴わない外傷患者あるいは周術期では上昇しないことも分かっている(図10)。

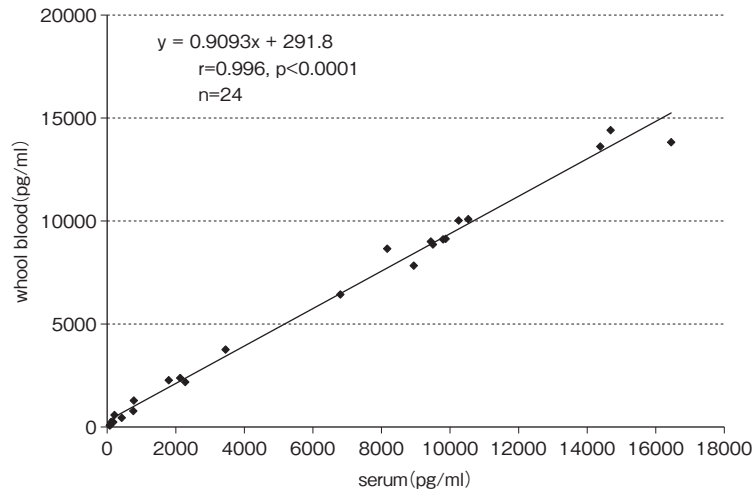


図6 血清と全血におけるプレセプシンの値はほぼ一致している。

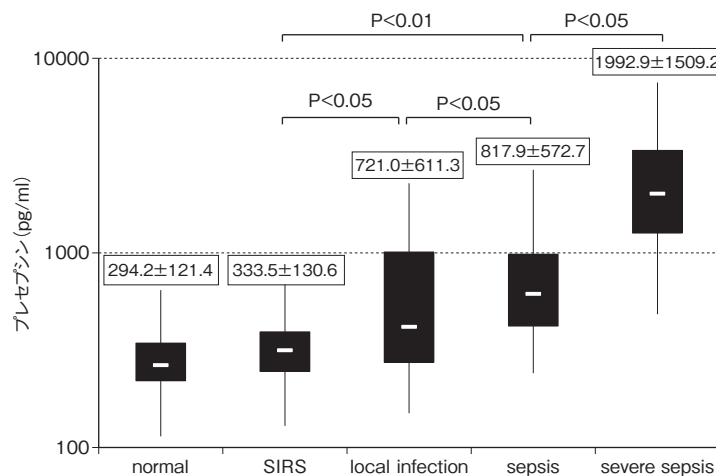


図7 全血によるプレセプシンは敗血症の重症度を良く反映している。

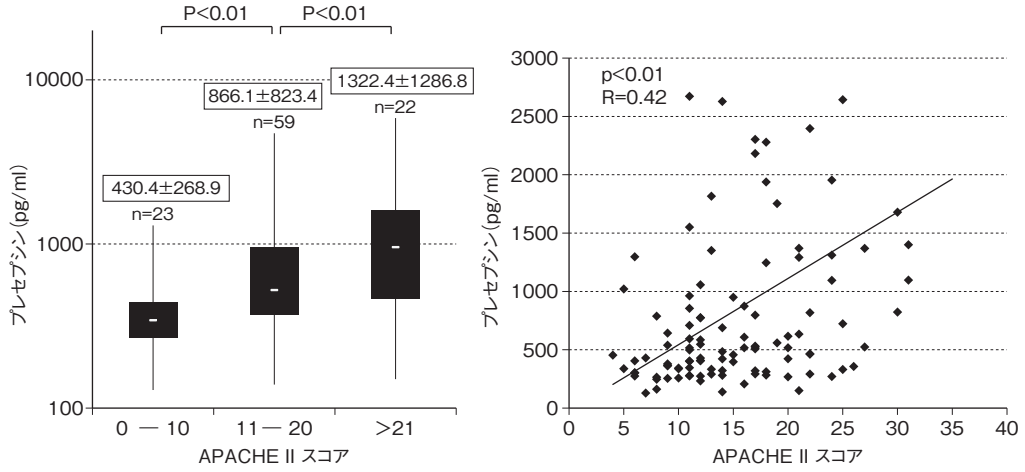


図8 全血によるプレセプシン値はAPACHE IIスコアと有意な相関関係がみられる。

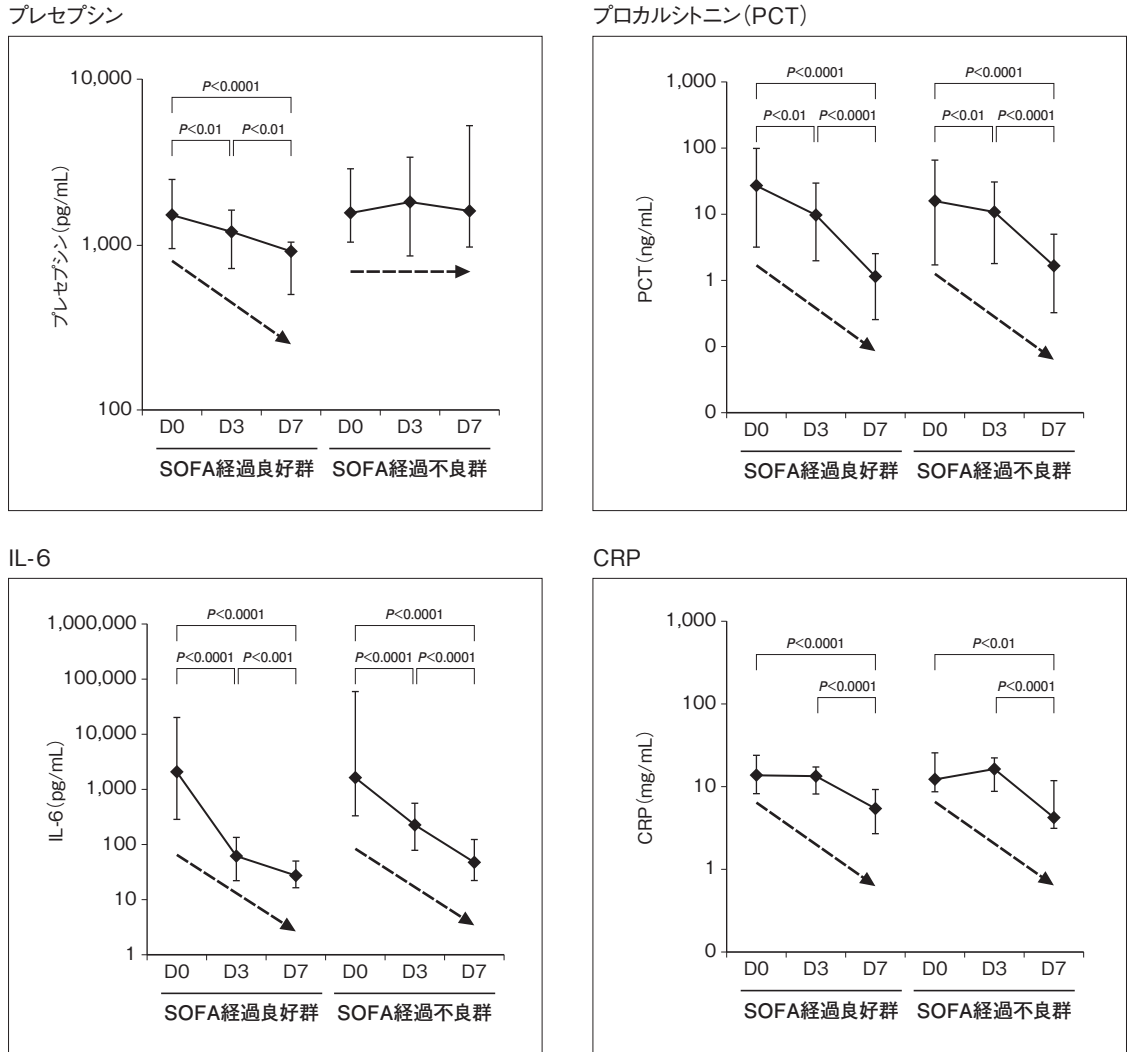


図9 SOFAスコアとプレセプシンの推移は他のマーカーと比べて平行な推移を示す。

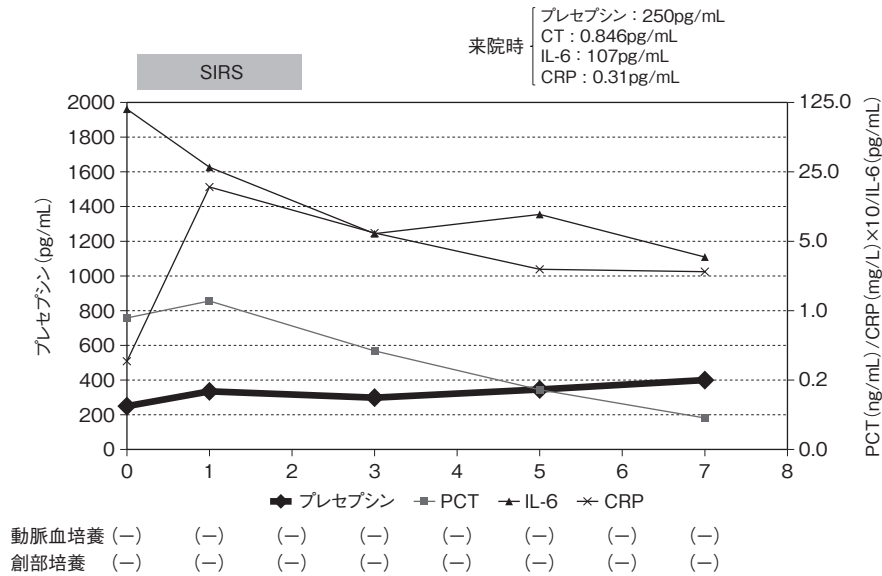


図 10 側弯症の周術期のプレセプシンと他のマーカーの推移

おわりに

プレセプシンは採血から測定結果まで 20 分以内、かつ測定手技が簡便である。外傷や重症熱傷、手術侵襲など SIRS 状態に影響を受けにくい。従来のマーカーに比べ感染症診断能が優れている。重症感染症患者の病態把握に優れている事などから、敗血症の診断マーカーとして優れているものと思われる。今後、ステロイドの影響、ウイルス感染症、深在性真菌症、維持透析患者などについても更なる検討が必要であろう。

重症度がさまざまに異なる敗血症の早期診断は、特異的治療の早期実施のため重要である。敗血症と重症敗血症では全身性炎症の臨床的および検査的徴候が伴って起こるが、非感染性炎症の症例も類似した徴候と症状を示すことがあり、臨床所見のみに基づいて感染を診断することは難しい。細菌培養の結果を得るまで時間を要し、また敗血症の臨床徴候と同時に現れないこともある。したがって、敗血症と臓器機能障害の早期診断を可能とし、早期の特異的治療介入が可能となるようなマーカーを同定することが重要である。以前は敗血症の診断に生化学的マーカーや免疫学的マーカーは有効でなかった。理想的なマーカーは感度と特異度が高く、扱いやすくなければならない。血漿中濃度は症例の予後だけで

はなく敗血症の病期とも相関していなければならない。そのような観点からプレセプシンを測定することは現時点では敗血症の診断・治療に最も有益な方法と思われる。今後広く臨床の場で用いられる事を期待している。

文 献

- 1) Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, et al : CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. Science 1990 ; 249 : 1431-1433.
- 2) Leturcq DJ, Moriarty AM, Talbott G, et al : Antibodies against CD14 protect primates from endotoxin-induced shock. J Clin Invest 1996 ; 98 : 1533-1538.
- 3) Pugin J, Ulevitch RJ and Tobias PS : Activation of endothelial cells by endotoxin : direct versus indirect pathways and the role of CD14. Prog Clin Biol Res 1995 ; 392 : 369-372.
- 4) Basil V and Strominger JL : Shedding as a mechanism of down modulation of CD14 on stimulated human monocytes. J Immunol 1991 ; 147 : 1567-1574.
- 5) Endo S, Inada K, Kasai T, et al : Soluble CD14 (sCD14) levels in patients with multiple organ failure (MOF). Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1994 ; 84 : 17-25.
- 6) Furusako S, Shirakawa K. Methods for detecting human low molecular weight CD14. United States patent 2008 : US7465547 B2,
- 7) Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, et al : Evaluation of a newly soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. J Infect Chemo 2005 ; 11 : 234-238.
- 8) Endo S, Yaegashi Y, Sato N, et al : Usefulness of soluble

- CD14 subtype which as is anew diagnostic marker for sepsis. *Jpn Crit Care Endotoxemia* 2005 ; **9** : 446-450. (in Japanese)
- 9) Endo S, Yaegashi Y, Sato N, et al: Study of soluble CD14 and soluble CD14 subtype in patients with sepsis. *Medical Postgraduates* 2006 ; **44** : 381-385. (in Japanese)
 - 10) Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, et al : Evaluation of a newly soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J Infect Chemo* 2005 ; **11** : 234-238.
 - 11) Endo S, Kasai T, Takakuwa T, et al : Examination of procalcitonin levels in SIRS as a marker of infectious diagnosis. *Jpn J Surg Infect* 1998 ; **10** : 179-183. (in Japanese)
 - 12) Endo S, Kasai T, Inada K : Evaluation of procalcitonin levels in patients with systemic inflammatory response syndrome as the diagnosis of infection and the severity of illness. *J Jpn Assoc Infect Dis* 1999 ; **73** : 197-204. (in Japanese)
 - 13) Kojika M, Takahashi G, Matsumoto N, et al : Serum levels of soluble CD14 subtype reflect the APACHE II and SOFA scores. *Medical Postgraduates* 2010 ; **48** : 46-50.
 - 14) Shozushima T, Takahashi G, Kojika M, et al. Soluble CD14 subtypes substantially reflect the severity of sepsis : A case report. *J Iwate Med Assoc* 2010 ; **62** : 405-410.
 - 15) Shozushima T, Kojika M, Takahashi G, et al : Evaluation of PRESEPSIN by a point-of-care test (POC Test) closely reflect the efficacy of Polymyxin-B immobilized fiber-direct hemoperfusion (PMX-DHP): A case report. *J Iwate Med Assoc* 2010 ; **62** : 411-416.
 - 16) Takahashi G, Suzuki Y, Kojika M, et al : Assessment of the usefulness of the soluble CD14 subtype and the point of care test in septic patients. *Medical Postgraduates* 2010 ; **48** : 15-18.
 - 17) Kurihara T, Yanagida A, Yokoi H, et al : Evaluation of cardiac assays on a benchtop chemiluminescent enzyme immunoassay analyzer, PATHFAST. *Anal Biochem.* 2008 ; **375** : 144-146.
 - 18) Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, et al : Assessment of soluble CD14-subtype values comparison of measurements during whole blood and plasma. *Jpn J Crit Care Endotoxemia* 2010 ; **14** : 218-221.
 - 19) Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, et al. Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis : a multicenter prospective study. *J Infect Chemother* 2014 ; **20** : 30-34.