



2013年3月6日放送

「プレセプシン；敗血症の新しい診断マーカー」

岩手医科大学 救急医学教授
遠藤 重厚

はじめに

敗血症の発生率に関する情報のほとんどは血液培養の分析によるもので、症例の実質的な比率は臨床的重要性を持たない可能性があります。敗血症の実際の発生率は血液培養陽性例に基づく報告数より、遙かに多いと推測されます。救急疾患として来院する患者の疾患、あるいは集中治療を要する患者の背景は多種・多様で、さらに重症のものが多く、原疾患や全身状態不良に伴う易感染性による二次的感染を契機として敗血症、敗血症性ショックなどの重症感染症を合併し、さらに多臓器不全症へと病態が悪化する症例も少なくありません。

敗血症と敗血症性ショックの明確な総発生数は不明ですが、米国における推定値では、重症敗血症の年間症例数は約75万人、その死亡率は30から40%、敗血症性ショックに至っては50%の死亡率といわれております。この数値を単純に日本に当てはめると、日本においては、年間30万人から50万人の重症敗血症患者が発生し、そのうち10万人から20万人が亡くなっております(図1)。これは、日本における死因の第2、第3位を占める心疾患、脳血管疾患と同等あるいはそれをも上回る驚くべき数値です。

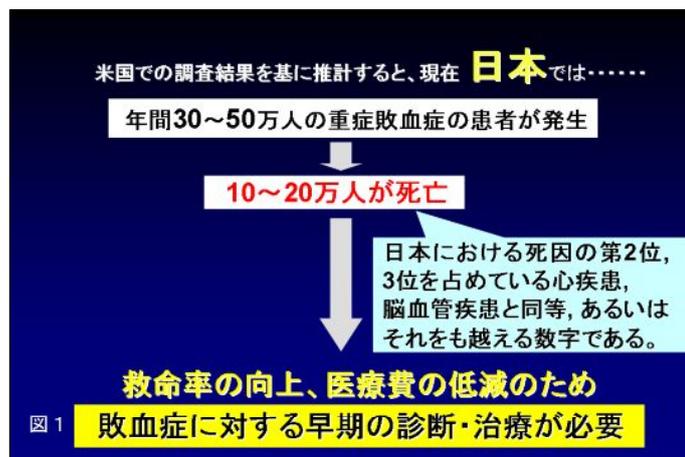


図1

早期診断の重要性と診断マーカー

敗血症に合併する臓器不全は多くの領域において治療が長引く要因の一つで、保健医療の大きな負担ともなっています。従って、生化学的／免疫学的マーカーをモニタリングし、早期診断をすることにより適切な治療を早期に行うことが必要となります。

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りますが、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です。また、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、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ります。

敗血症の 30 から 40% という高い死亡率を低下させるためにも、早期に診断することがきわめて重要となります。その為にも、敗血症と臓器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となります。理想的な診断法あるいは診断マーカーは、安価で、測定が容易で、高度に鋭敏で、かつ迅速性があり、敗血症の早期診断を可能にし、かつ感染の重症度と相関し、そして治療に役立つものであるべきです。

プレセプシン

可溶性 CD14 はマクロファージ/モノサイト/顆粒球の細胞内および細胞膜に存在し、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、血中にも可溶性蛋白質として存在することが知られています。血中にはその可溶性分画が存在し、それが 49kD と 55kD の 2 つの形態に分けられることも報告されています。我々は、これまで 55kD の可溶性 CD14 が多臓器不全症で上昇することを報告してきました。そして、我々は可溶性 CD14 分子のうち従来の可溶性 CD14 とは分子量が異なる、すなわち分子量が 13kD のサブタイプを発見しました。

可溶性 CD14 サブタイプの由来は、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ます。産生機序としては、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推定されております。そして、この可溶性 CD14 サブタイプを、我々はプレセプシンと命名いたしました。我々は、この可溶性 CD14 サブタイプを特異的に測定する ELISA 測定キットも新たに作成し、これまで敗血症の診断法としての有用性について報告してきました。

プレセプシンの敗血症診断能力

健常者、敗血症患者、および感染を合併しない全身性炎症反応症候群すなわち SIRS 患者のプレセプシンについて検討しますと、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 SIRS 患者のプレセプシン値に対して有意に高値を示し、敗血症の診断として有用であるとともに、重症度も評価出来る可能性が示唆されました(図 2)。

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現時点では最も優れたものであることも示されました。さらに、患者の病態の変化をもプレセプシン値はよく反映しました。一方、CRP や 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ます。

ROC解析では敗血症の診断能力としては、プレセプシンがプロカルシトニン、CRP、IL-6など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ました(図3)。プロカルシトニンは、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ではありません。

一方、感染を合併しないSIRS患者のプレセプシン値は低値であり、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殆ど高値を示しません。この点において、プロカルシトニン、そしてTNN- α 、IL-6、あるいは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言えましょう。

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現時点で最も優れた診断マーカーである事はこれまで述べましたが、さらに、患者の重症度をもプレセプシンはよく反映します。プレセプシン値は重症度の指標であるAPACHE IIスコアおよびSOFAスコアなどとも有意な相関関係がみられます(図

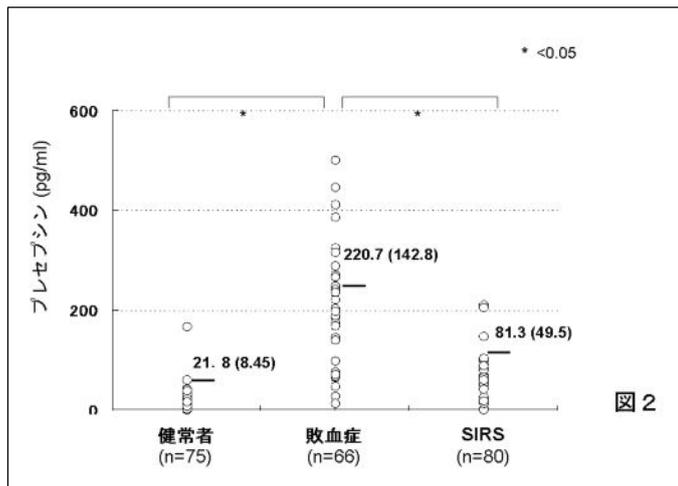


図 2

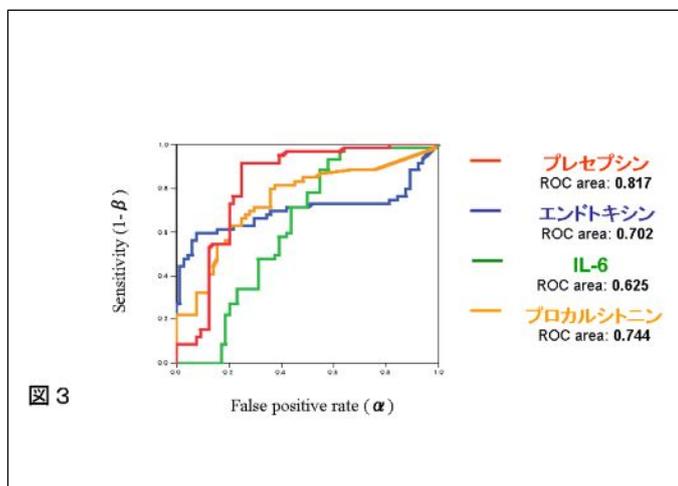


図 3

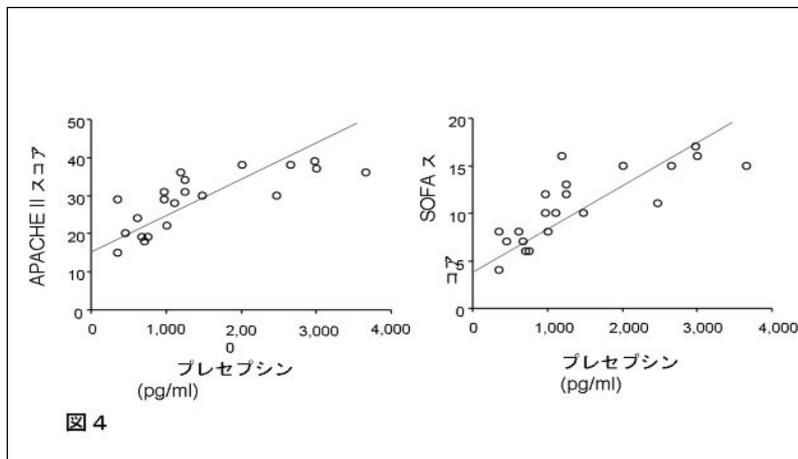


図 4

4)。

プレセプシンが敗血症に対する生体反応の強さの指標になる可能性を示唆することが敗血症症例を経時的に観察してもうかがえます(図5)。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す。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ことを示唆するものと思われます。

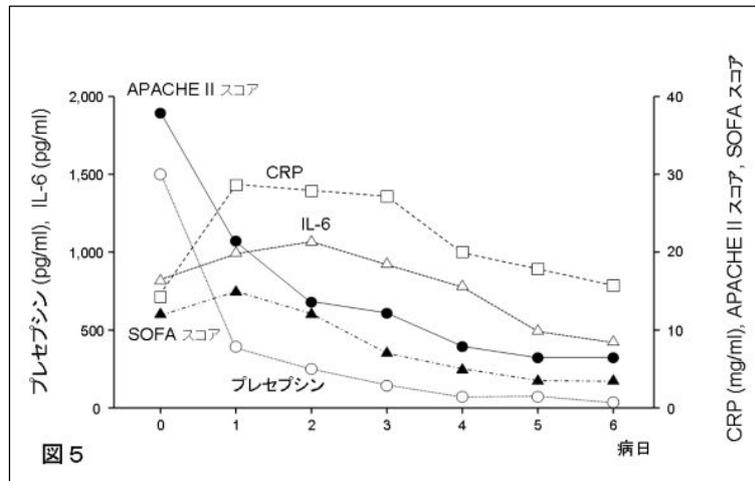


図5

ELISA キットと POC テスト

プレセプシンを特異的に測定するELISAキットを開発し、敗血症診断法として有用であることはこれまで述べてまいりました。しかし、この方法では結果が得られまで数時間を要し、迅速性という点に問題がありました。そこで、われわれは免疫クロマトグラフィーを応用した半定量法の簡易キット、POCテストを開発しました。この方法は、血漿あるいは血清を用いる方法で、15分程度で結果が得られるものであり、臨床現場においては非常に有用な測定方法です。

POC テストは重症度や治療効果も良く反映しております(図6)。

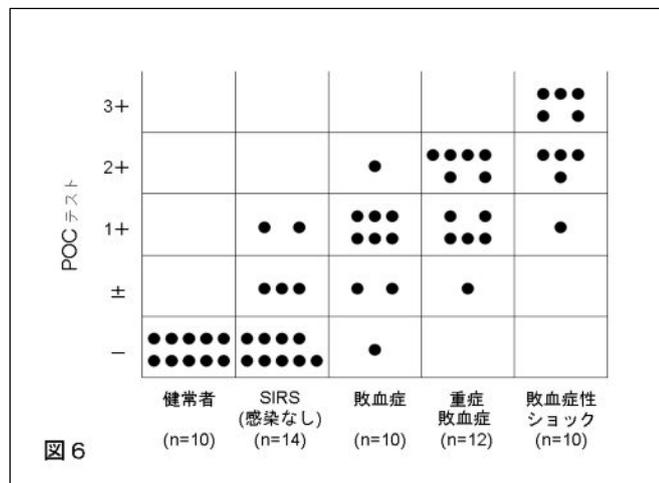


図6

現在の POC テストは血漿あるいは血清を用いて判定を行いますが、ベッドサイドにおける敗血症診断のツールとしては、全血を用いる方がさらに有用となることから、現在全血を用いるプレセプシンの POC テストを開発中です。

化学発光酵素免疫測定法

臨床の現場においては、早期治療開始のためには、より迅速で簡便な診断法が求められます。そこで、われわれは、PATHFAST という器械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新たに開発しました。本法の特徴はなによりも前処理を

必要としない、すなわち「全血を用いた自動測定法」を可能としたことであります。

100 μ l の全血を PATHFAST にセットするだけで自動的にプレセプシンを測定することが可能です。全血と血漿のプレセプシンを比較しますと、全血と血漿におけるプレセプシン値はほぼ一致します。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りました (図 7、8)。

全血を用いてプレセプシンを測定することにより、簡便でかつ約 15 分という

短時間で敗血症診断が可能となり、そして重症度の評価にも有用であり、臨床の現場において敗血症の診断法として非常に有用なツールとなるものと思われま

す。近い将来、臨床の場においてプレセプシンを測定することが、敗血症迅速診断法として広く用いられる事が期待されます。そして、敗血症の治療成績が今後さらに向上することが期待されます。

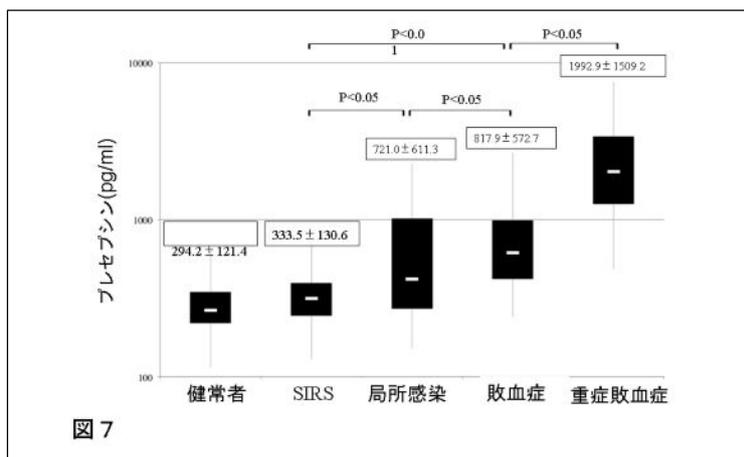


図 7

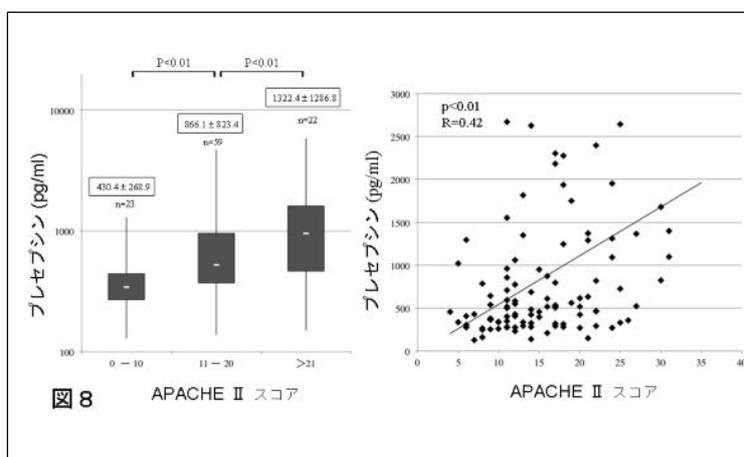


図 8