

論文内容の要旨

感染症早期診断法 (*in situ* hybridization 法) 陽性症例における presepsin 値の検討
(秋丸理世, 高橋 学, 鈴木 泰, 中舘俊英, 石部頼子, 菅 重典, 小野寺ちあき,
増田卓之, 井上義博, 遠藤重厚)
(岩手医学雑誌 68 巻, 2 号 平成 28 年 6 月掲載)

I. 研究目的

これまでに多くの感染症診断法が開発されてきたが精度や迅速性の問題が指摘されてきた。現在の敗血症(以下 sepsis)診断における presepsin (以下 PSEP) のカットオフ値は 500pg/ml とされているが, その検討には必ずしも菌の同定は必要とされていないため, カットオフ値算出の際 sepsis と誤認された症例が含まれていた可能性が考えられた。そこで今回新規 ISH 法により感染が証明された症例において PSEP を測定し, カットオフ値を検討した。

II. 研究対象ならび方法

2014 年 11 月から 2015 年 7 月まで岩手県高度救命救急センターで, 搬入時もしくは入院中に感染症が疑われ, systemic inflammatory response syndrome (以下 SIRS) の項目 1 項目以上を満たした 33 症例を対象とし, コントロールとして健常人ボランティアを 10 例設定した。SIRS および sepsis の診断は主治医が ACCP/ SCCM の定義に従って行い, 当該症例より prospective に採血を施行した。また, 主治医が経過および臨床症状により対象全症例を normal 群 (健常人, 非感染・非 SIRS), SIRS 群 (非感染・SIRS), local infection 群 (感染・非 SIRS), sepsis 群 (感染・SIRS) の 4 群に分類し, ISH 法, 血液培養法, 一般細菌培養法として喀痰培養, 創部培養, 尿培養を提出するとともに陽性率を比較し, PSEP の測定を行った。また, 従来の ISH 法と新規の ISH 法での結果も比較検討した。検体処理および PSEP の測定は岩手県高度救命救急センターの外来にて行い, 白血球に貪食された菌の染色, 菌種の同定は株式会社ミロクメディカルラボトリー東北ラボにて行った。

III. 研究結果

対象症例は 43 症例 [男性 32 例, 女性 11 例, 年齢 57.0 ± 20.7 歳] で内訳は normal 群 11 例 [男性 9 例, 女性 2 例, 年齢 30.1 ± 12.6 歳], SIRS 群 6 例 [男性 4 例, 女性 2 例, 年齢 55.5 ± 11.3 歳], local infection 群 7 例 [男性 6 例, 女性 1 例, 年齢 71.0 ± 8.5 歳], sepsis 群 19 例 [男性 13 例, 女性 6 例, 年齢 67.9 ± 14.2 歳] であった。全症例において ISH 法陽性は 20 例, 血液培養法陽性は 11 例であった。ISH 法と血液培養法もしくは一般培養法が共に陽性となったのは 10 例で, その全症例で GB が陽性となり一致率は 100% であった。感染を認めた local infection 群・sepsis 群計 26 例における ISH 法の感度は 57.7%, 特異度は 70.6% (陽性的中率 75.0%, 陰性的中率 52.2%)。血液培養法の感度は

42.3%, 特異度は100% (陽性的中率100%, 陰性的中率53.1%) で, ISH法の感度が血液培養法に比較し高値であった. またGBプローブ導入前のISH法では陽性が6例のみであり, GBプローブの追加により感度が2倍以上に上昇した.

PSEPの測定値は感染群では非感染群に比べ有意に高値であったが, 診断分類別では各群間に有意差は認めなかった. 全症例においてlocal infection群およびsepsis群の診断能を検討した結果local infectionの診断におけるAUCは0.87で, カットオフ値は215pg/ml, 感度は0.76, 特異度は0.81, sepsisの診断におけるAUCは0.72でカットオフ値は530pg/ml, 感度は0.83, 特異度は0.53であった. ISH法で明らかに感染が証明された症例においてlocal infection群およびsepsis群の診断能を検討結果local infection群の診断におけるAUCは0.88でカットオフ値は196pg/ml, 感度は0.70, 特異度は0.89, sepsis群の診断におけるAUCは0.76でカットオフ値は495pg/ml, 感度は0.83, 特異度は0.59であった.

IV. 結 語

PSEPの値は感染群では非感染群に比べ有意に高値であったが, 診断分類別では明らかな有意差は認めなかった. 原因としては, 症例数が限られていたこと, normal群, SIRS群の中に感染を否定できない症例が含まれており, PSEPがやや高値を呈したことが考えられた. 診断カットオフ値については全症例を含めた場合, sepsis群では530pg/mlとこれまでの報告と矛盾しない値であり, さらにISH法陽性症例に限った場合には, 495pg/mlとさらに低い値であった. またlocal infectionのカットオフ値についてはこれまで報告はなく, 今回算出した200pg/ml前後の値が, 今後SIRSを呈さない感染症診断のカットオフ値になりうる可能性が示唆された.

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 村木 靖 (微生物学講座 感染症学・免疫学分野)

副査 講師 大塚 幸喜 (外科学講座)

副査 教授 諏訪部 章 (臨床検査医学講座)

敗血症 (sepsis) の診断は重要であるが、原因菌の同定が必須ではないため感染症の診断マーカーである血中 presepsin (PSEP) のカットオフ値も正確でない可能性がある。本研究では Global Bacteria probe を用いた新規 *in situ* hybridization (ISH) 法の有用性を検討し、さらに ISH 法で感染が証明された症例を対象として PSEP のカットオフ値を求めた。43 症例を normal (11 例), SIRS (6), local infection (7), sepsis (19) の 4 群に分け、末梢血白血球を用いた ISH, 血中 PSEP 値, 各種の培養結果を比較した。新規 ISH の感度は各種の細菌特異的な probe を用いた従来の ISH 法より上昇し、その有用性が明らかとなった。さらに ISH 陽性の local infection および sepsis 群を対象とした解析で、PSEP カットオフ値がそれぞれ 196 pg/ml, 495 pg/ml と求められた。

本論文は、新規 ISH の有用性とそれに基づいた PSEP のカットオフ値に関する知見を示した研究といえる。学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

sepsis の診断, ISH の測定原理, PSEP の性状などについて試問を行い、解答を得た。学位に値する学識を有していると考ええる。

参考論文

1) PMX-DHP 施行時に炎症性サイトカインと抗炎症性サイトカインを継続して検討した敗血症 性ショックの 1 例 (秋丸理世 他 17 名と共著)

エンドトキシン血症救命治療研究会誌, 18 巻, 1 号 (2014) : p159-165.

2) プレセプシン値は敗血症性 DIC の重症度を良く反映する (石部頼子 他 17 名と共著)

日本救命医療学会雑誌, 28 巻 (2014) : p59-64.