

授与番号	甲第 1936 号
------	-----------

論文内容の要旨

Comparison of diagnostic ability of novel blood endotoxin measurement method using leukocyte-rich plasma sample and existing sepsis markers

(多白血球血漿を用いた新規血中エンドトキシン測定法と既存の敗血症マーカーとの診断能の比較)

(吉直大佑, 高橋学, 稲田捷也, 菅重典, 眞瀬智彦)

(Journal of Iwate medical association 76 巻, 3 号, 令和 6 年 8 月掲載)

I. 研究目的

エンドトキシン測定法は、白血球をほとんど含まない血漿検体を比濁時間分析法により測定する方法が一般的である。しかし、測定精度はあまり高くないことが知られている。血液中のエンドトキシンの多くは白血球にトラップされた状態で存在すると考えられるため、白血球が少ない試料ではエンドトキシンを正確に測定することができないと考えられる。そこで、多白血球血漿を迅速に分離する方法を考案し、これを leukocyte-rich plasma 37 method (LRP37 法) と名付けた。本研究では、この検体を比濁時間分析法と半自動生物発光法でエンドトキシンを測定し、既存の敗血症マーカーと診断能を比較検討した。

II. 研究対象ならび方法

対象は、感染症の疑いで岩手医科大学病院に搬送された 40 例と外傷などの感染症の疑いがなく搬送された 17 例とした (2020 年-2022 年)。本研究では、検体から多白血球血漿検体を作成し、以下の 2 つの方法でエンドトキシンを測定した。1 つ目は、LRP37 法によって得られた試料を用いた比濁時間分析法で測定した。2 つ目は、LRP37 法で得られた試料から採取したバフィーコートで半自動生物発光法で測定した。これから得られた値を既存の敗血症診断マーカーである C 反応タンパク、プロカルシトニン、インターロイキン 6、プレセプシンと比較を行った。

III. 研究結果

全症例を比較すると、各マーカーの測定値は非感染群に比べて感染群の方が高い傾向にあり、C 反応タンパク、プロカルシトニン、プレセプシンは感染群で有意に高かった。診断能に関しては、プロカルシトニンが最も優れていた。グラム陽性菌群とグラム陰性菌群を比較すると、エンドトキシン値はどちらの方法を用いてもグラム陰性菌の方が高い傾向にあり、特に比濁時間分析法で有意差を認めた。グラム陽性菌群を除外すると、すべて

のマーカーがグラム陰性菌群で有意に高くなり、比濁時間分析法が最高の診断能を示した。各マーカーの重症度評価を比較すると、C 反応性タンパクは Sequential organ failure assessment (SOFA) スコアと相関があり、半自動生物発光法は APACHE II スコアと相関があった。

IV. 結 語

非感染群と感染群を比較すると、プロカルシトニンが最も診断能が高かったが、C 反応性タンパク質やプレセプシンとの差はわずかであり、さらなる調査が必要であると考えられた。非感染群とグラム陰性感染群を比較すると、比濁時間分析法の曲線下面積は 0.94 であり、この診断能はすべてのマーカーの中で最高だった。この新しいエンドトキシン測定法の高い診断能は、今後の集中治療に役立つことが期待される。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 伊藤 薫樹 (内科学講座：血液腫瘍内科分野)

副査 教授 下沖 収 (総合診療医学講座)

副査 教授 村木 靖 (微生物学講座：感染症学・免疫学分野)

エンドトキシン測定法は白血球を含まない血漿検体を比濁時間分析法により測定する方法が一般的であるが、測定精度が高くないことが知られている。エンドトキシンが多く存在する白血球を用いた検出法の開発が期待されているが、白血球が少ない試料では正確に測定できないという課題がある。本研究論文は、新たに開発された多白血球血漿を迅速に分離する方法を用いて、感染症および非感染症患者検体を比濁時間分析法と半自動生物発光法でエンドトキシンを測定し、その診断能を検討した論文である。既存の敗血症マーカーを含めた各マーカーの測定値は非感染症群と比較すると、感染症群で高い傾向にあり、CRP、プロカルシトニン、プレセプシンは感染症群で有意に高かった。グラム陽性菌群とグラム陰性菌群で比較すると、エンドトキシン値はどちらの方法を用いても後者の群で高い傾向にあり、比濁時間分析法で有意に高かった。また、非感染症群とグラム陰性菌群を比較すると、比濁時間分析法の診断能が最も優れていた。一方、重症度評価と比較した場合、CRPがSOFAスコアと相関があり、半自動生物発光法によるエンドトキシン値はAPACHE IIスコアと相関を認めた。このことは、この新規エンドトキシン測定法が高い診断能を有することを示唆する。

本論文は、グラム陰性感染症の新たな診断法の開発に役立つ有益な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

新たな測定法の原理、診断能の評価法、測定の意義と限界、今後の開発への課題や臨床応用の可能性について試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考えられる。

また、学位論文の作成にあたって、剽窃・盗作等の研究不正は無いことを確認した。

参考論文

- 1) Development of a newly immunoassay specific for mouse presepsin (sCD14-ST). (マウスプレセプシンに特異的な新規免疫測定法の開発). (高橋 学, 他 6 名と共著). Scientific Reports 15 巻 12 号 (2022):21724.
- 2) Course of matrix metalloproteinase-1 and pulmonary oxygenation in acute respiratory distress syndrome caused by oral ingestion of large doses of oxadiazon/butachlor emulsion: a case report. (オキサジアゾン/ブタクロールエマルジョンの大量経口摂取による急性呼吸窮迫症候群におけるマトリックスメタロプロテイナーゼ-1と肺酸素化の経過: 症例報告). (高橋 学, 他 6 名と共著). Acute Medicine & Surgery 7 巻 1 号 (2020): e552.