

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：土田 知也

専攻分野：内科学（総合診療内科）

指導教授：松田 隆秀

主論文の題目：

Determining the Factors Affecting Serum Presepsin Level and Its Diagnostic

Utility: A Cross-Sectional Study

（血清プレセプシンに影響を及ぼす要因と診断学的有用性の検討：横断研究）

共著者：

Kenya Ie, Chiaki Okuse, Masanori Hirose, Hisashi Nishisako, Keito Torikai, Taku Tanaka, Hiroyuki Kunishima, Takahide Matsuda

緒言

Presepsin (P-SEP) は顆粒球が細菌を貪食する際、細菌とともに顆粒球内に取り込まれた CD14 が断片化されて血中に放出された可溶性 CD14-subtype である。血中 P-SEP 値の上昇は、敗血症の早期診断や予後の推測に有用とされている。しかしながら、血中 P-SEP 値に影響を与える因子や敗血症に至らない感染症例における臨床的意義、感染臓器による有用性の違いについては充分検討がなされていない。

本研究の目的は、血中 P-SEP 値に影響を与える因子と、P-SEP の非敗血症も含めた細菌感染全例と感染臓器別にみた診断への有用性を明らかにすることである。

方法・対象

2015年1月から2017年12月までの3年間、川崎市立多摩病院を受診した患者で細菌感染症を疑われ血中 P-SEP 値が測定されていた1,840名を対象とした。診療記録から、性別、年齢、血液検査結果、臨床経過を後方視的に調査した。細菌感染症と診断された症例においては、主感

染臓器、すなわち気道感染症、尿路感染症、胆道感染症、腸管感染症、皮膚感染症、その他の感染症へカテゴリー分類を行い、それぞれのカテゴリーにおける菌血症例も抽出した。次に、血液検査結果より血中P-SEP値に及ぼす影響の評価を Spearman の順位相関分析を用いて行い、感染臓器別にみた血中 P-SEP 値の ROC 曲線より cutoff 値と感度・特異度、Area Under the Curve (AUC) を算出した。血中 P-SEP 値の細菌感染症全例に対する診断の有用性については、細菌感染の有無を従属変数、非細菌感染群を対象群として多変量ロジスティック回帰分析を用いて相対リスク比を算出した。独立変数として、「年齢」、「性別」、「estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)」、「Total Bilirubin (T.Bil)」、「ALP」、「 γ GTP」および「血中 P-SEP 値と eGFR の交互作用項」を使用した。次に、各感染臓器を従属変数、非細菌感染群を対象群として多項ロジスティック回帰分析を用いて相対リスク比を算出した。独立変数は多変量ロジスティック回帰分析と同様の項目を用いた。

本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会（承認 4065 号）の承認を得たものである。

結果

対象者は男性 952 名、女性 888 名、年齢は 14 歳から 104 歳で中央値は 50 歳であった。非細菌感染症 830 名、細菌感染症 1,010 名となり、その内訳は、気道感染症 490 名（菌血症 17 名）、尿路感染症 165 名（同 44 名）、胆道感染症 72 名（同 20 名）、腸管感染症 107 名（同 7 名）、皮膚感染症 51 名（同 6 名）、その他感染症 125 名（同 22 名）であった。Spearman の順位相関分析で血中 P-SEP 値と正の相関性を示した因子は、CRP(相関係数 0.46)、Direct Bilirubin (D.Bil)(同 0.64)、T.Bil(同 0.22)、AST(同 0.48)、LDH(同 0.46)、 γ GTP(同 0.46)、ALP(同 0.48)であった。同様に負の相関性を示した因子は、ALB(同-0.48)、eGFR(同-0.41)であった。ROC 曲線による解析では、細菌感染症全例では 0.69（感度 67%、特異度 66%）、気道感染症 0.68（69%、66%）、尿路感染症 0.69（68%、65%）、胆道感染症 0.90（90%、79%）、腸管感染症 0.52（70%、38%）、皮膚感染症 0.66（80%、52%）、その他の細菌感染症 0.70（65%、70%）、菌血症全例では 0.83（84%、70%）であった。多変量解析では、血中 P-SEP 値の細菌感染症全例の相対リスク比は 1.71(1.09-2.66)であった。感染臓器別の評価では、気道感染症 2.1(1.58-2.79)、尿路感染症 2.93(2.05-4.19)、胆道感染症 4.7(2.90-7.61)で増加していた。性別、年齢、eGFR 低値や肝胆道系酵素の上昇の存在を加味しても血中 P-SEP 値の上昇は細菌感染症全例および感染臓器別にみた気道感染症、尿路感染症、胆道感染症の相対リスク比を有意に上昇させた。また、細菌感染症全例と気道感染症では、腎機能と血中 P-SEP 値の間に有意な交互作用

を認めていた。

考察

血中 P-SEP 値に影響を与える因子は、肝胆道系病変の存在と腎機能障害が明らかとなった。腎機能障害は P-SEP の排泄遅延を生じ、血中 P-SEP 値を上昇させることは先行研究でも散見されるが、肝胆道系酵素と血中 P-SEP 値の関連性についての報告はされていない。血中 P-SEP 値が上昇する機序には肝胆道系に異常を来す何らかの病態が関与している可能性がある。すなわち、腎機能障害や肝胆道系酵素が上昇するような病態を有する症例では、細菌感染症を併発していなくても血中 P-SEP 値が高値を示す例があり、細菌感染症の診断においては注意が必要である。細菌感染症診断における血中 P-SEP の感度・特異度は予想に反して低かったが、その要因は本研究には菌血症に至らない軽症例が多く含まれていたためと考えられる。一方、多変量解析においては血中 P-SEP 値の上昇は細菌感染症の診断に寄与していた。腎機能障害や肝胆道系酵素の上昇が顕著となり得る敗血症診断時の P-SEP の有用性については、新たな評価が必要と考えられる。

結論

腎機能障害や肝胆道酵素の上昇は血中 P-SEP 値に影響を及ぼす。これらの因子の影響を除外しても血中 P-SEP 値の上昇は細菌感染症全例において、特に気道感染症、尿路感染症、胆道感染症の診断に寄与していた。