

ラウンドテーブルディスカッション

11月30日（土） 16:10～17:00

「エンドトキシンや関連メディエーターを敗血症診断治療にどのように活かすか」

座長： 田村 弘志（LPS コンサルティング事務所）

木下 学（防衛医科大学校 免疫・微生物学講座）

LAL 凝固因子を利用する敗血症の補助診断マーカーの特徴と展望

○田村弘志^{1,3} Johannes Reich² 長岡 功³

LPS コンサルティング事務所¹、Microcoat Biotechnologie GmbH²

順天堂大・医・生化学学生体防御学³

菌血症とエンドトキシン血症に関する臨床研究のメタアナリシスが、Hurley らにより 2015 年に報告された。2009 年の横断的レビューに続く臨床的に貴重な解析結果であるが、グラム陰性菌感染例以外のエンドトキシン血症陽性例、両者間の不一致例が顕著である。使用した LAL 試薬（カプトガニ血球抽出成分より調製されたライセート試薬、以下 LAL）の感度と測定法（ゲル化法／合成基質法）について言及しているものの、最も重要なリムルス試薬の特異性や血液前処理法等に関しては何ら考慮されていない。

一方、我が国においては、1985 年に LAL（合成基質法）と過塩素酸（PCA）前処理による血中エンドトキシン測定がはじめて保険適用された。その後、エンドトキシン特異的 LAL を用いた合成基質法及び比濁法によるカイネティック法が順次開発され、より簡便、迅速な検査システム（いずれも体外診断用医薬品）へと進展した。現在では、比濁時間分析法のみが利用可能（検査実施は本邦のみ）となっているが、グラム陰性菌敗血症の早期診断を促すには感度的に不十分であり、臨床的有用性は限定される。

これに反して、同じ LAL 凝固因子を利用する血中(1→3)-β-グルカン測定法は、世界に先駆け我が国で開発された深在性真菌症の体外診断薬で、Lancet 誌に掲載されるとともに 1995 年に保険適用された。2004 年に FDA 認可を取得、米欧の各種診療ガイドラインに掲載されるとともに、深在性真菌症、真菌性敗血症の therapeutic strategy の確立、グローバル展開に大きく貢献している。

本発表では、これらの敗血症診断・モニタリングマーカーの特徴と改良、今後の展望について概説する。

血中エンドトキシン測定試薬の現状と課題

○朝日信雄

富士フイルム和光純薬株式会社 臨床検査薬開発部

エンドトキシン-シングルテストワコーはカプトガニの免疫機構を利用したLAL試薬です。重症グラム陰性菌感染の診断の補助、又はエンドトキシン血症の病態を示す各種疾患の診断の補助のための血漿中エンドトキシンの測定を使用目的とした試薬で1994年に体外診断用医薬品の承認を得ています(平成30年度の診療報酬250点)。

エンドトキシンはグラム陰性細菌の細胞壁成分であり通常ヒト血中には含まれません。CRPの半減期が4~6時間、PCTの半減期が20~30時間と報告があるのに対して、エンドトキシンは10分程度で消失するとの報告があります。エンドトキシンの陽性率は急性期病院で60%、特異度が92.5~97.0%との報告もありますが、一般の病院での検出感度はさらに低いようです。血中でエンドトキシンが消失するのは温度にも依存しており、採血後の血液を急速冷却することで検出感度を向上させるのではないかと考えられます。

氷の準備が不要で、急速氷冷でき、手軽に持ち運びできる、「採血管冷却保冷容器」をご紹介します。

トレミキシン® (PMX) を用いた血中エンドトキシンの吸着除去による敗血症治療
—その意義と展望—

○小路久敬

東レ・メディカル(株)救急・集中治療製品事業部門

PMX は、ポリミキシン B 固定化繊維吸着材を充填した血液浄化用浄化器であり、血中エンドトキシンの吸着除去による敗血症の病態改善を目的としている。保険適用下で臨床使用されるようになって 25 年が経過した。現在では欧州、アジアの幾つかの国々でも臨床使用されており、国内外から数多くの臨床研究論文が発表されて来た。PMX の臨床適用に伴う循環動態の改善は、広く観察され高く評価されて来た効果である。低下した血圧の上昇、ショックからの離脱、酸素可能指数の改善などである。

また、敗血症病態における炎症、抗炎症・免疫抑制状態に対して、炎症性サイトカイン IL-6 の血中レベル低下、好中球の CD16 抗原発現の減少、単球の HLA-DR 抗原発現の改善、免疫抑制性 T 細胞の割合低下など、細胞レベルでの炎症、免疫抑制状態に対する改善効果が示唆されている。さらにはアポトーシスを抑制する作用のあることが、腎障害を合併する敗血症例や動物モデルでも示唆されている。PMX 治療により、敗血症の病態改善が臨床的に認められ、また種々の液性、細胞レベルでのマーカーの変化も観察されることから、エンドトキシンは、敗血症の病態発症に関与しており、その除去に意義があるものと考えられる。

最近、北米で実施された PMX の RCT である EUPHRATES 試験においては、循環動態の有意な改善効果が示された。しかし、28 日後での予後の改善は検出できなかった。一方、サブ解析により PMX 群で生存率の有意に改善するエンドトキシン負荷レベルのあることが判明し、追加の臨床試験が求められている。USA での TIGRIS 試験が近々開始される予定である。エンドトキシン血症の的確な診断とそれに基づく PMX 適用によって、治療のエビデンスを示すことができるものと考えている。

敗血症マーカー「プレセプシン」とその産生

○白川嘉門

株式会社LSIメディエンス 診断薬事業本部学術部

プレセプシンは敗血症患者で血中濃度が特異的に上昇するタンパク質として、2002年に本邦で発見された敗血症マーカーです。プレセプシンは生体の自然免疫に関与するToll-like レセプターのうち、LPS（エンドトキシン）の結合に関与するCD14/TLR4のCD14タンパク質の断片になります。ウサギ敗血症モデルやヒト好中球を用いた研究より、病原菌が顆粒球、単球や好中球により貪食されたときに産生されることが明らかになりました。また、CD14がタンパク分解酵素により切断され、プレセプシンが生成することも確認されました。私たちは、プレセプシンを特異的に認識する抗体を用いて血中のプレセプシンを検出する測定法を開発し、パステーストープレセプシンとして2013年9月に発表し、2014年1月に保険収載されました。その後の臨床評価により、プレセプシンが重症度の指標であるSOFAと相関することや、早期に上昇すること、手術後の炎症の影響を受けにくいことが報告され、敗血症診断における有用性が明らかになりました。

プレセプシンの産生機序として貪食を介する経路が明らかになる一方で、臨床的には血球貪食症での上昇や、ANCA関連血管炎、重症SLE患者、重症心臓手術待機患者等での上昇が報告され、好中球とプレセプシンとの関連性について興味を持たれるようになっていきます。本講演ではプレセプシンの特徴をはじめに紹介し、その後最近のデータを踏まえ、プレセプシンの産生について考察します。

自動多項目同時遺伝子関連検査システム Verigene[®]システム 敗血症パネル

○竹中 玲

株式会社日立ハイテクノロジーズ アナリティカルソリューション事業統括本部

Verigene[®]システム敗血症パネルは敗血症治療における治療薬の選択を目的とした細菌、薬剤耐性遺伝子を同時に検出することが出来る自動多項目遺伝子検査システムである。Verigene[®]システムは、専用の装置と試薬キットから構成されており、簡単な操作で運用が可能である。

従来の既存の培養法をもとにした同定・薬剤感受性試験では、検体採取から結果が得られるまでに3-4日かかるが、Verigene[®]システムを用いることで既存法よりも24-48時間早く、主要な菌の同定と薬剤耐性遺伝子の迅速検出が可能となる。これにより敗血症治療において、より早く有効かつ適切な抗菌薬の選択が可能になる。

検出ターゲットは、有効かつ適切な抗菌薬の選択を可能にする菌種と薬剤耐性遺伝子が設定されており、特に薬剤耐性遺伝子は後天的に獲得されるものが選定されている。

測定原理にはマイクロアレイ法を採用しており、検体中の細菌の核酸を解析することで高感度に対象を検出することができる。PCRによる核酸増幅工程が無いことから、擬陽性が発生しにくいことも特徴の一つである。

今回の発表では、これら製品の特長を製品開発コンセプトとともに紹介する。