

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	番場 祐基
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 881 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	Increased presepsin levels are associated with the severity of fungal bloodstream infections (真菌血流感染症においてプレセプシンの増加は重症度と関連する)
論文審査委員	主査 教授 遠藤 裕 副査 准教授 立石 善隆 副査 教授 菊地 利明

### 博士論文の要旨

#### 【背景・目的】

移植医療や抗がん治療の進歩、生物学的製剤の使用拡大に伴い、深在性真菌症はより重要な疾患となっている。深在性真菌症の中でも *Candida* を主とした真菌による血流感染症は日常的に遭遇する可能性が高い疾患である。*Candida* 血症は院内感染において罹患率だけでなく死亡率も高く、治療の遅れが死亡と関連することから、なるべく早期かつ適切な診断・治療が必要である。カンジダ血症におけるバイオマーカーは複数報告があるが、いずれか単独で rule in または rule out できるほどの診断精度は有しない。一方、*Candida* 血症において重症度や予後を予測する確立されたバイオマーカーは存在しない。

プレセプシン(以下 P-SEP)は 2014 年に保険収載された敗血症マーカーであり、敗血症の診断だけでなく、その重症度を予測する。一方で、真菌感染症においても同様に増加するのか、あるいは重症度を反映するのかについてこれまで報告がなかった。

申請者は真菌血流感染症で P-SEP がどのような挙動を呈するかを検証することを目的に調査を行った。第二に、細菌感染と同様に P-SEP が重症度や予後を反映するかについても検証することとした。

#### 【方法】

##### 1. 観察研究

新潟大学医歯学総合病院(新潟市、827 床)において 2016 年 4 月 1 日から 2017 年 12 月 31 日にかけて新規に菌血症を発症した成人のうち、血液培養から真菌が検出された患者を対象とした。陽性となった血液培養の採取日を Day1 とし、以降経過中に提出された検体の残余血漿または保存血漿中の P-SEP 濃度を測定した。P-SEP 濃度は PATHFAST™ Presepsin により測定した。電子カルテの情報に基づき臨床背景を調査し、抗真菌薬による治療終了または内服薬への切り替え、患者死亡まで経過を追った。患者重症度の指標には sequential organ failure assessment (SOFA)スコアを用いた。

##### 2. In vitro 実験

*Candida albicans* 臨床分離株と *E. coli*(ATCC 25922)をそれぞれ液体培地(Sabouraud-Dextrose Broth/

Mueller-Hinton Broth)で培養し、 $2 \times 10^8$  CFU/mL の菌液を調整した。これをボランティア被験者から採取したヘパリン化全血 1mL に 50 $\mu$ L 加え、37°C、3 時間培養後の上清中 P-SEP を測定した。また対照として LPS 10 $\mu$ g/mL を全血に加え培養した。

#### 【結果】

対象となった真菌血症の患者は 11 例で、うち 10 例が *Candida* 血症であった。4 例が入院中に死亡したが、いずれの死亡にも真菌血症が関与していた。Day1 における P-SEP は顕著に増加していた。一方でプロカルシトニンは多くの症例で顕著な増加を認めなかった。発症後の P-SEP 値は抗真菌薬の投与により病態が改善するとともに低下していたが、改善に乏しい症例では低下しない、または再度増加していた。血液透析患者は全経過にわたり P-SEP 値が高値であったが、病態の改善とともに徐々に低下した。

Day1 における SOFA スコアと P-SEP は有意に強く相関していた ( $r=0.89, p<0.001$ )。また P-SEP は SOFA スコアの増加量とも相関していた ( $r=0.80, p=0.0025$ )が、プロカルシトニンや CRP と SOFA スコア増加の間には有意な相関を認めなかった。

*In vitro* 実験では LPS と比較し、*C. albicans* および *E. coli* を加えた全血で有意に P-SEP が増加した ( $p<0.0001$ )。またその増加量は *C. albicans* と *E. coli* で同程度であった。

#### 【考察と結語】

今回の研究結果から真菌血流感染症においても P-SEP が増加することが示された。P-SEP の産生機序についてはまだ不明の点が多いが、ヒトにおいては単球を中心とした貪食細胞が菌などを貪食した際に断片として分泌されることが過去の報告において示唆されている。*In vitro* 実験において、*Candida* は *E. coli* と同程度の P-SEP 増加をもたらしたことから、おそらく真菌感染においても同様の機序で血中に増加するものと考えられる。

P-SEP は細菌感染を主な原因とした敗血症において、診断だけでなくその重症度や予後の推定に有用であることが多くの論文で報告されている。一方で本邦において頻用されている敗血症マーカーであるプロカルシトニンは *Candida* 血症においてあまり増加しないことが示されており、今回の結果から真菌、特に *Candida* による敗血症では P-SEP のほうがより有用であるかもしれない。

真菌が原因となりうる発熱性好中球減少症患者においても P-SEP が増加することが複数報告されている。今回調査した患者のうち 1 名は顕著な好中球減少を伴っていたが、病勢を反映して P-SEP は増加していた。また大量ステロイド投与が行われた患者においても P-SEP は増加していた。こうした患者において P-SEP がどこで産生されているのかについては検証の余地があるが、好中球減少などの免疫不全患者においても P-SEP は有用であろう。

一方カンジダ血症のリスク因子である慢性腎不全や血液透析患者において非感染状態でも高値であることが報告されており、こうした患者において P-SEP の解釈はやや困難である。ただし申請者は血液透析患者において病態の改善とともに経時的な P-SEP の低下を認めた。血液透析患者における敗血症診断の適切なカットオフ値の検証が今後の課題である。

申請者の研究結果から P-SEP が細菌感染のみならず真菌感染においても増加し、その重症度を反映することが示された。症例数が少ないため、真菌血流感染症において P-SEP が予後予測に最適なバイオマーカーであるかどうかについてはさらなる検証が必要である。

### 審査結果の要旨

本論文は、新規に真菌血症を発症した 11 例の成人患者（10 例が *Candida* 血症）を対象に、血漿中プレセプシンを測定、バイオマーカーとしての評価を行なった観察研究である。Day1（陽性血液培養採取日）におけるプレセプシンは顕著に増加、一方、プロカルシトニンは多くの症例で顕著な増加を認めなかった。その後、プレセプシンは抗真菌薬投与による病態改善と共に低下、病態改善に乏しい症例では不変或いは再度増加していた。更に、Day1 における SOFA スコア及びその変化分とプレセプシンは有意に強く相関していた。In vitro 実験では、LPS と比較して *C. albicans* を加えた全血で有意にプレセプシンが増加した。以上、真菌血流感染症においてもプレセプシンが病態に応じて増減、かつ重症度を反映することが示された。本論文は、プレセプシンが、敗血症と同様に、真菌感染症においてもバイオマーカーになることを明らかにした点に博士論文としての価値を認める。