



2020年1月27日放送

「敗血症診断マーカー」

福岡大学 救命救急医学教授 石倉 宏恭

敗血症の歴史

近年、敗血症は英語のSepsisと同じ意味で用いられています。Sepsisの語源の由来は古く、紀元前5～4世紀頃のヒポクラテスの時代に遡ります。その当時、腐ったものを食べて体の調子が悪くなるような一連の状況をseptikosという言葉で表し、「崩壊」や「腐敗」を意味する言葉として用いられたのが、Sepsisの語源の由来であると言われていました。つまり、今の敗血症に類似した病態はかなり古くから注目されていた訳です。

敗血症の定義

次に、敗血症の定義を解説します。今から約100年前の1914年にSchottmüllerらが『敗血症は微生物が局所から血流に侵入した全身疾患の原因になっている状態 (infection associated with systemic symptom)』という概念のもとに“septicemia”を定義して「菌血症＝敗血症」の概念を広めました。ただ、それ以降現在に至るまで長い間敗血症の定義は明確に示されませんでした。しかしながら、明らかに敗血症と考えられる症例の血液中から、菌や毒素が検出されないことが問題視され、敗血症の明確な定義が必要であるとの議論がなされました。

そこで、1992年に、米国集中治療医学会と米国胸部疾患学会の合同カンファレンスにおいて「感染に伴ってSIRS診断基準を満たした状態」を敗血症 (Sepsis) と定義しました。これが“Sepsis-1”です。

皆さんは既にご存知かと思いますが、SIRSとは全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome) のことで、感染症をはじめ、外傷、熱傷などの過剰な侵襲が全身性に加わり、炎症を起こした一連の病態を指します。SIRSの事をもう少し詳しく説明しますと、体温、心拍数、呼吸数、白血球数の4項目のうち、定義で示された異常値について2項目以上を満たしたものをSIRS陽性と定義します (図1 SIRSスコア)。

その後、2001年に全身状態の指標として24項目の指標からなる“Sepsis-2”が提唱されました。しかし、“Sepsis-2”は普及することなく、SIRSを診断ツールとした“Sepsis-1”が、四半世紀にわたり敗血症の定義として全世界で汎用されました。

ただし、SIRSは簡単な項目で診断できる一方で、『この定義では統計学的に感度が高過ぎるのではないか』という批判がなされてきました。そこで、『感度を少し落としてでも、特異度が高い方が良いのではないか』ということで検討が行われ、敗血症の定義が再検討されました。

その結果、2016年に敗血症の新しい国際定義“Sepsis-3”が発表されました。Sepsis-3の特徴は“Sepsis-1”で定義されたSIRSスコアを用いた診断基準から、もう一步踏み込んで、臓器障害に注目した点です。“Sepsis-3”で敗血症は『感染症に対する制御不能な宿主反応に起因した、生命を脅かす臓器障害』と定義されました。このように臓器障害に着目したことで、感染症に起因した臓器障害の進展を早期に認知し、早期に阻止することの重要性が示されました。

“Sepsis-3”は、感染症（これは、感染症疑いも含みます）に加えて、SOFA (sequential organ failure assessment) スコア (図2 SOFAスコア) の合計点数が2点以上急上昇した場合とされています。

さらに、一般診療外来や一般病棟などでも敗血症をスクリーニングできる簡便なスコア、quick SOFA (qSOFA) が“Sepsis-3”と同時に発表されました。(図3 qSOFAスコア)

これは、『①意識の変容、②呼吸数 \geq 22回/分、③収縮期血圧 \leq 100mmHg』の3項目のうち、2項目以上を満たせば敗血症を疑うというもので、集中治療管理の“入り口”として使えると思われま

図1 SIRSスコア

呼吸	呼吸数 $>$ 20回/分 もしくは PaO ₂ $<$ 32mmHg
脈拍	脈拍数 $>$ 90回/分
体温	体温 $<$ 36度 もしくは $>$ 38度
白血球	白血球数 $>$ 12,000/mm ³ もしくは $<$ 4,000/mm ³ または 幼若白血球 $>$ 10%

上記4項目中、2項目以上を満たせばSIRSと診断する

SIRS : Systemic Inflammatory Response Syndrome (全身性炎症反応症候群)
Bone RC et al. Chest 1992;101. 1644-1655より改変

図2 SOFAスコア

	0	1	2	3	4
呼吸 PaO ₂ /FiO ₂	\geq 400	$<$ 400	$<$ 300	$<$ 200	$<$ 100
凝固 血小板数(μ L)	\geq 15万	$<$ 15万	$<$ 10万	$<$ 5万	$<$ 2万
肝臓 ビリルビン (mg/dL)	$<$ 1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	$>$ 12.0
心血管系 (カテコラミンの基準は、最低でも1時間投与。単位は μ g/kg/min)	平均血圧 \geq 70 mmHg	平均血圧 $<$ 70 mmHg	ド-パミン $<$ 5 または ド-ア-タシ (どの薬でも)	ド-パミン5.1-15 または アドレナリン \geq 0.1 または ノアドレナリン \geq 0.1	ド-パミン $>$ 15 または アドレナリン $>$ 0.1 または ノアドレナリン $>$ 0.1
中枢神経系 Glasgow Coma Scale	15	13-14	10-12	6-9	$<$ 6
腎臓 クレアチニン(mg/dL) 尿量(mL/日)	$<$ 1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 $<$ 500	$>$ 5.0 $<$ 200

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment
Vincent JL et al. Crit Care Med 1998;26. 1793-1800より改変

図3 quick SOFA (qSOFA)スコア

一般診療外来や一般病棟などでの敗血症のスクリーニング

① 意識レベルの低下

② 呼吸数 \geq 22回/分

③ 収縮期血圧 \leq 100mmHg

上記3項目中、2項目以上を満たせば敗血症を疑う

Singer M et al. JAMA 2016;351.801-810

というもので、集中治療管理の“入り口”として使えると思われま

敗血症早期診断の意義

このように、敗血症の定義は時代とともに変遷して来ました。ただ、現在は世界規模で敗血症患者の数が増加しており、世界敗血症同盟（Global Sepsis Alliance）が公表しているデータでは、全世界で年間に敗血症に罹患する患者は2,700-3,000万人で、死亡する患者は700-900万人であり、これは3.5秒に1人のペースで、敗血症によって死亡する患者が発生している計算になります。そして、これらの数字は、もはや心筋梗塞や脳卒中を凌駕していると言われていています。これはもはや、医療のみならず全世界の社会問題であると言っても過言ではありません。

では、これを解決するためにはどうすれば良いのでしょうか。まず何より、①敗血症の予防対策により、敗血症の発症率を低下させること、そして、次に②敗血症の早期発見と治療体制の確立により、救命率を改善させる事、の2点が重要です。Global Sepsis Alliance では2020年を目標に、敗血症の発症率を20%低下させ、救命率を10%改善させる事を目指しています。

敗血症診断マーカー

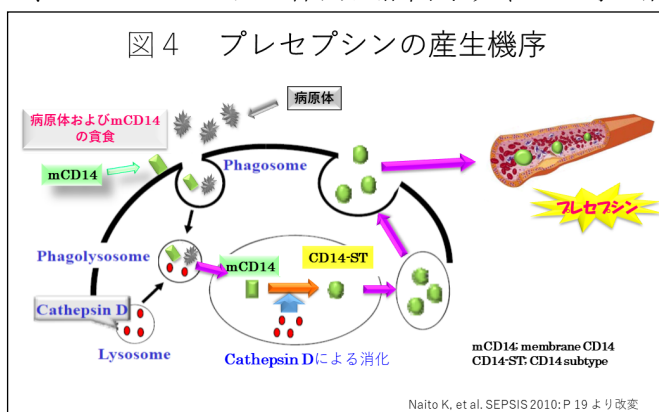
では、敗血症の発症率を低下させ、救命率を改善させるために、最も効果的な手段は何でしょうか。その答えは、『Sepsisの早期診断と早期治療介入』です。当然、現在は“Sepsis-3”による敗血症診断は不可欠です。これに加えて敗血症診断のためのバイオマーカーを用いて、『Sepsisのより早期の診断』をおこなうことが重要です。敗血症早期診断のためのバイオマーカーはこれまで数多く公表されました。ある報告によると、2010年の時点で176種類の敗血症診断バイオマーカーが公表され、現時点ではもっと多くのバイオマーカーが公表されています。

その中で、日本版敗血症診療ガイドライン2016において敗血症診断バイオマーカーとして推奨されているのがプレセプシンとプロカルシトニンです。本日はこれら2つの敗血症診断バイオマーカーについて解説します。

1) プレセプシン

まず、プレセプシンについてですが、プレセプシンは生体内に細菌やウイルス等の病原微生物が侵入し、全身性炎症が惹起された2時間後より血中に出現し始め、半減期が4~5時間と極めて短いことから、敗血症の早期診断マーカーとして、現在注目されています。

プレセプシンとは流血中に存在する可溶性CD14サブタイプのことを指します（図4 プレセプシン



の産生機序)。本来 CD-14 は好中球や単球/マクロファージなどの貪食細胞の膜表面上に発現している分子量約 53～55kDa の糖タンパクですが、細菌等の病原微生物が貪食される際に CD-14 も細胞内に貪食され、Phagosome に補足されます。その後、Phagosome は Lysosome と融合して、Phagolysosome を形成し、この中で CD-14 は Lysosome 由来の Cathepsin D によるタンパク分解を受け、いくつかの分画に分解されます。このうち分子量約 13kDa の可溶性分画が可溶性 CD14 subtype であり、これがプレセプシン (Presepsin) と名付けられました。

プレセプシンは 2002 年に我が国で発見された敗血症の診断マーカーで、2014 年に保険収載されました。特徴としては、①成人・新生児の別なく敗血症の診断に優れ、②プロカルシトニン (PCT)、インターロイキン (IL)-6、CRP、白血球などの炎症性マーカーよりも早期に上昇し、③これらのマーカーと比較して細菌感染や敗血症の診断能に優れ、④侵襲は大きい非感染病態である多発外傷・広範囲熱傷・外科手術侵襲などの影響を受けにくく、⑤臨床経過 (つまり、重症度) をより明確に反映する、などが挙げられます。加えて、全血を用いて、17 分で測定出来、操作もワンステップであることから医師自ら定量測定する事が可能です。

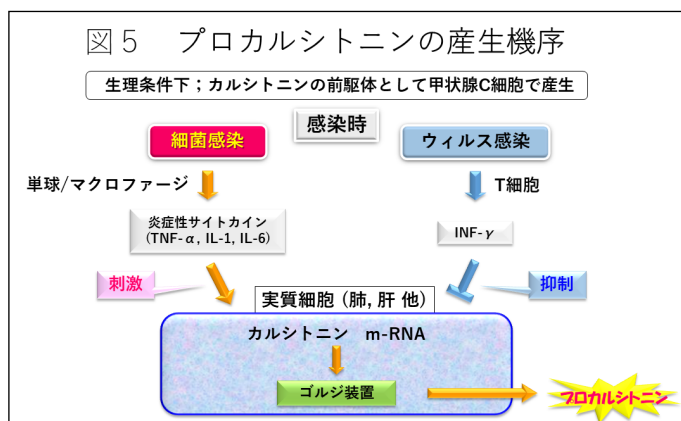
注意すべき点としては、①急性腎障害患者は影響を受けませんが、慢性透析患者において偽陽性を呈した症例が報告されており、維持透析患者のプレセプシン値の解釈には注意が必要です。さらに、②血球貪食症候群で上昇することがあるため、貪食が関連している疾患でも値の評価に注意が必要になります。基準値は 314pg/mL 以下で、敗血症診断のカットオフ値は 500pg/mL です。

2) プロカルシトニン

次に、プロカルシトニンについてです。プロカルシトニンに関しては、以降、PCT と現します。PCT は熱傷患者を対象として研究が実施され、1992 年に初めて重度の炎症マーカーとしての意義が報告されました。それ以降、PCT の生物学的意義が徐々に解明され、現在では、全身性の細菌感染症 (いわゆる、細菌性敗血症) の診断マーカーとして用いられています。日本では 2006 年に保険収載されました。

PCT は全身性炎症反応が生じてから 2～4 時間で上昇し、半減期は 22～26 時間で、細菌感染において特異的に上昇するため、優れた細菌性敗血症のマーカーとして臨床応用され、現在世界的に多くの施設で測定されるようになりました。

PCT は、カルシウム代謝に重要なカルシトニンの前駆体であり、生理条件下では甲状腺 C 細胞で産生され、ホルモン活性はありません。



ん。一方、細菌感染の際には、エンドトキシンや炎症性サイトカインの刺激で甲状腺以外の全身の組織で産生されます。ただし、ウイルス感染時にはT細胞から放出されるinterferon(INF)- γ により産生は抑制されます（図5 PCTの産生機序）。このため細菌性敗血症の診断、重症度、予後予測に有用なマーカーと考えられています。

過去の報告で、PCTはインターロイキン(IL)-6、CRPなどの炎症性マーカーよりも細菌感染症や敗血症の診断能に優れていました。さらに、敗血症診療国際ガイドライン2016（Surviving Sepsis Campaign Guideline 2016；SSCG2016）では弱い推奨度ながら、敗血症の初期48時間におけるPCT値の変化は抗菌薬療法の有効性や敗血症病態の病状経過を良く反映し、抗菌薬中止の目安にもなることから、抗菌薬使用期間の短縮が期待できると評価されています。

しかしながら、その一方で、ウイルスや真菌由来の感染症では上昇せず、敗血症診断時に偽陰性になる場合がある事、加えて、侵襲の大きな手術後、外傷や熱傷の直後、熱中症等でも上昇し、偽陽性を示すこともあり、解釈に注意が必要です。

さらに、重症敗血症の病状に関わらずPCT値は経時的に低下するとの指摘があり、この点にも注意が必要です。基準値は0.3ng/mL以下で、細菌性敗血症診断のカットオフ値は2.0ng/mLです。

結び

本日は敗血症診断マーカーについて、敗血症診療ガイドラインで測定が推奨されているプレセプシンとプロカルシトニンについて解説しました。皆さんの明日からの敗血症診療の一助になれば幸いです。