

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592739

研究課題名(和文)重症患者の予後予測マーカーとしての末梢血アデノシン三リン酸の有用性の評価

研究課題名(英文)The relationship between peripheral blood adenosine triphosphate concentration and mortality in critically ill patients

研究代表者

小野寺 睦雄 (ONODERA, Mutsuo)

徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・講師

研究者番号：70378199

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：重症患者の予後予測マーカーとしての末梢血アデノシン三リン酸(ATP)の有用性について、集中治療室に入室した患者において検討した。集中治療室入室患者は、健常人よりも末梢血ATP濃度が低下していた。また入室時の値は同時に測定した乳酸値よりも予後を予測する可能性が高く、特にAPACHE IIスコアが高い症例において組み合わせて使用することによりその精度が高まる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the relationship between peripheral blood adenosine triphosphate (ATP) concentration and mortality in critically ill patients. In critically ill patients, ATP concentration was lower than that of healthy subjects. ATP concentration may be better predictor of mortality compared with plasma lactate level. Especially combination with acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II score may predict patients' outcome more precisely.

研究分野：集中治療医学

キーワード：集中治療 重症度評価 アデノシン三リン酸

1. 研究開始当初の背景

救急・集中治療医学領域は重症かつ緊急度の高い患者を横断的・集学的に取り扱う領域であり、この領域における治療成績の向上は重要である。治療成績の向上のためには治療法の評価や治療成績の施設間比較などを行う必要があるが、その前提として患者の重症度評価や予後予測に関する標準化された指標が求められる。この指標は臨床における治療方針の決定のためにも有用となりうる。

重症患者、特に集中治療室(intensive care unit; ICU)に入室する患者重症度評価・予後予測の指標としては、Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) スコアや Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) スコアなどが従来から用いられている。これらのスコアはある患者群における生理学的パラメータや臨床検査値などと予後との関係を数学的モデルに基づいて示したものであるが、モデル構築に使用された患者群や疾患群と実際のそれらとは必ずしも一致しないため、その精度には限界がある。

また IL-6 や TNF- α などの炎症性サイトカイン、あるいは乳酸がバイオマーカーとしてしばしば用いられているが、それらによる重症度の評価や予後予測は定性的なものにとどまる。

アデノシン三リン酸(adenosine triphosphate; ATP)は生体内におけるエネルギー代謝の最終産物であり、インフルエンザ脳症の患者における末梢血の ATP 濃度の測定を行い、その濃度の低下が予後不良に関連している可能性が示唆されている。インフルエンザ脳症以外の重症患者においてもエネルギー代謝が低下した状態にあると推測されるため、重症患者において末梢血の ATP 濃度を測定することにより、当該患者におけるエネルギー代謝の状態を直接定量化し、重症度評価や予後予測における精度の高いバイオマーカーとして有望と考えられる。

2. 研究の目的

上記背景を踏まえ、重症患者における重症度評価・予後予測のバイオマーカーとしての末梢血 ATP 濃度の有用性を検証するために、以下の内容を明らかにすることを目的とした。

(1) 末梢血 ATP 濃度と患者予後との相関

前述のようにエネルギー代謝が低下した状態にある重症患者では末梢血 ATP 濃度が低下すると推測される。末梢血 ATP 濃度と患者予後との相関について従来用いられている APACHE II スコアおよび乳酸値との比較を含め明らかにする。

(2) 末梢血 ATP 濃度の経時的変化と患者予後との関係

末梢血 ATP 濃度はエネルギー代謝を反映しているため、全身状態の改善や増悪、あるいは治療の奏効によってその値も変化すると考えられる。末梢血 ATP 濃度の変化と予後との関係を検討すると共に、その変化のタイムスパンを明らかにすることによって最適な測定タイミングを検討する。

(3) 基礎疾患の違いによる末梢血 ATP 濃度の差異

基礎疾患、中でも敗血症の有無は末梢血 ATP 濃度に影響を与える可能性があるため、敗血症の有無による末梢血 ATP 濃度の差異につき検討する。

3. 研究の方法

本研究は集中治療室の入室患者を対象として、末梢血 ATP 濃度を経時的に測定すると共に、患者の属性、基礎疾患、転帰、他の重症度評価・予後予測指標(APACHE II スコア、乳酸値など)に関するデータを収集し、解析を行った。本研究は学内倫理委員会の承認を得て実施した。具体的には以下の方法で実施した。

(1) 検体の採取と処理

対象患者に留置されているカテーテルから、もしくは直接穿刺して乾燥ヘパリンシリッジに約 1mL 採血した後、0.1mL をマイクロピペットで ATP 測定用試薬の入ったスピッツに分注し、凍結保存して後日測定した。同時に乳酸値、ヘモグロビン値、ケトン体値などを測定した。

検体採取の時期は入室時、3 時間後、6 時間後、および翌日からは 1 日 1 回を原則としたが、患者の状態や採血上の手技が困難な場合も多いため、入室時刻と採取時刻を記録し、入室からの経過時間を求めた。またヘモグロビン値が 10 の場合で補正した乳酸値と ATP 濃度との比を ATP-Lactate Energy Score (ALES-Hb: $(\text{Lac} \times 10) / (\text{ATP} \times \text{Hb})$) として算出した。

(2) 患者属性等のデータ収集

以下の項目についてデータを収集した。

- ・年齢
- ・性別
- ・敗血症合併の有無
- ・APACHE II スコア
- ・ICU 退室時転帰
- ・退院時転帰

4. 研究成果

(1) 対象患者の背景

69 例が対象となり、性別は男性 43 例、女性 26 例であった。年齢は 61.7 ± 19.6 歳(平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、APACHE II スコ

アは 20.4 ± 8.8 であった。敗血症を合併した患者は 15 例であり、非合併例は 54 例であった。

ICU 退室時の転帰は生存 59 例、死亡 10 例であった。退院時転帰は生存 47 例、死亡 21 例であり、1 例は解析時点で入院中であった。入院中の患者は退院時転帰の解析からは除外した。

(2) 入室後初回に採取した検体での転帰との関係

末梢血 ATP 濃度

入室後 1 時間以内に初回検体が採取できた症例 (49 例) を対象とした場合、死亡退院群での末梢血 ATP 濃度 (0.38 ± 0.12 mmol/L) は、生存退院群での末梢血 ATP 濃度 (0.49 ± 0.19 mmol/L) より低い傾向が認められた ($p=0.062$)。ICU 退室時転帰で評価した場合は死亡群と生存群との間に有意差を認めなかった (0.36 ± 0.13 mmol/L vs. 0.47 ± 0.18 mmol/L, $p=0.149$)。

入室後 4 時間以内に初回検体が採取できた症例 (69 例) を対象とした場合、死亡退院群での末梢血 ATP 濃度 (0.36 ± 0.13 mmol/L) は、生存退院群での末梢血 ATP 濃度 (0.49 ± 0.18 mmol/L) よりも有意に低値であった ($p=0.003$)。ICU 退室時転帰で評価した場合も同様であった (0.32 ± 0.11 mmol/L vs. 0.48 ± 0.17 mmol/L, $p=0.006$)。

乳酸値

入室後 1 時間以内に初回検体が採取できた症例を対象とした場合、乳酸値は死亡退院群と生存退院群との間で有意差を認めなかった (4.63 ± 3.42 mmol/L vs. 4.07 ± 2.67 mmol/L, $p=0.548$)。ICU 退室時転帰で評価した場合も死亡群と生存群との間に有意差を認めなかった (4.75 ± 3.57 mmol/L vs. 4.17 ± 2.78 mmol/L, $p=0.648$)。

入室後 4 時間以内に初回検体が採取できた症例を対象とした場合、乳酸値は死亡退院群と生存退院群との間で有意差を認めなかった (4.36 ± 3.42 mmol/L vs. 3.89 ± 2.67 mmol/L, $p=0.548$)。ICU 退室時転帰で評価した場合も死亡群と生存群との間に有意差を認めなかった (4.35 ± 2.74 mmol/L vs. 4.01 ± 2.69 mmol/L, $p=0.709$)。

ヘモグロビン値で補正した ATP-Lactate Energy Score (ALES-Hb)

入室後 1 時間以内に初回検体が採取できた症例を対象とした場合、ALES-Hb は死亡退院群と生存退院群との間で有意差を認めなかった (17.55 ± 17.40 vs. 9.05 ± 6.97 , $p=0.110$)。ICU 退室時転帰で評価した場合も死亡群と生存群との間に有意差を認めなかった (19.58 ± 23.74 vs. 10.22 ± 8.04 , $p=0.381$)。

入室後 4 時間以内に初回検体が採取できた症例を対象とした場合、死亡退院群の

ALES-Hb (17.08 ± 15.57) は、生存退院群の ALES-Hb (8.49 ± 6.62) と比較して有意に高値であった ($p=0.023$)。ICU 退室時転帰で評価した場合、死亡群は生存群よりも ALES-Hb が高い傾向にあった (21.46 ± 19.86 vs. 9.41 ± 7.37 , $p=0.089$)。

(3) 初回と 2 回目の値から求めた 1 時間当たりの変化量と転帰との関係

末梢血 ATP 濃度の 1 時間当たり変化量 (ATP)

入室後 6 時間以内に 2 回目の検体が採取できた症例 (18 例) を対象とした場合、死亡退院群での ATP (0.010 ± 0.018 mmol/L/h) と生存退院群での ATP (0.018 ± 0.048 mmol/L/h) との間には有意差を認めなかった ($p=0.569$)。ICU 退室時転帰で評価した場合も同様であった (0.002 ± 0.019 mmol/L/h vs. 0.016 ± 0.040 mmol/L/h, $p=0.712$)。

入室後 12 時間以内に 2 回目の検体が採取できた症例 (38 例) を対象とした場合、死亡退院群での ATP (0.002 ± 0.016 mmol/L/h) と生存退院群での ATP (0.006 ± 0.031 mmol/L/h) との間には有意差を認めなかった ($p=0.626$)。ICU 退室時転帰で評価した場合も同様であった (-0.004 ± 0.018 mmol/L/h vs. 0.006 ± 0.027 mmol/L/h, $p=0.444$)。

乳酸値の 1 時間当たりの変化量 (Lac)

入室後 6 時間以内に 2 回目の検体が採取できた症例を対象とした場合、死亡退院群での Lac (0.488 ± 0.846 mmol/L/h) は生存退院群での Lac (-0.380 ± 0.394 mmol/L/h) よりも高い傾向を認めた ($p=0.054$)。ICU 退室時転帰で評価した場合は有意差を認めなかった (0.451 ± 1.000 mmol/L/h vs. -0.129 ± 0.636 mmol/L/h, $p=0.224$)。

入室後 12 時間以内に 2 回目の検体が採取できた症例を退床とした場合、死亡退院群の Lac (0.117 ± 0.676 mmol/L/h) は、生存退院群の Lac (-0.177 ± 0.314 mmol/L/h) よりも傾向にあった ($p=0.079$)。ICU 退室時転帰で評価した場合も、死亡群は生存群より Lac が高い傾向にあった (0.276 ± 0.746 mmol/L/h vs. $-0. \pm 0.417$ mmol/L/h, $p=0.080$)。

ALES-Hb の 1 時間当たりの変化量 (ALES-Hb)

入室後 6 時間以内に 2 回目の検体が採取できた症例を対象とした場合、死亡退院群での ALES-Hb (0.734 ± 2.874 /h) と生存退院群での ALES-Hb (-1.259 ± 1.734 /h) との間には有意差を認めなかった ($p=0.131$)。ICU 退室時転帰で評価した場合も同様であった (1.301 ± 4.396 /h vs. -0.819 ± 1.554 /h, $p=0.493$)。

入室後 12 時間以内に 2 回目の検体が採取できた症例を対象とした場合、死亡退院群で

の ALES-Hb (0.237 ± 2.023 /h) と生存退院群での ALES-Hb (-0.520 ± 1.190 /h) との間には有意差を認めなかった ($p=0.159$)。ICU 退室時転帰で評価した場合も同様であった (1.113 ± 3.170 /h vs. -0.461 ± 1.054 /h, $p=0.444$)。

(4) 敗血症合併の有無との関係

末梢血 ATP 濃度

敗血症合併の有無による末梢血 ATP 濃度 (4 時間以内の初回採取) の有意差は認めなかった (敗血症あり 0.44 ± 0.20 mmol/L vs. 敗血症なし 0.46 ± 0.17 mmol/L, $p=0.829$)。

乳酸値

敗血症合併の有無による乳酸値 (4 時間以内の初回採取) の有意差は認めなかった (敗血症あり 4.58 ± 1.77 mmol/L vs. 敗血症なし 3.91 ± 2.88 mmol/L, $p=0.401$)。

ALES-Hb

敗血症合併の有無による乳酸値 (4 時間以内の初回採取) の有意差は認めなかった (敗血症あり 12.80 ± 8.37 vs. 敗血症なし 10.70 ± 11.42 , $p=0.508$)。

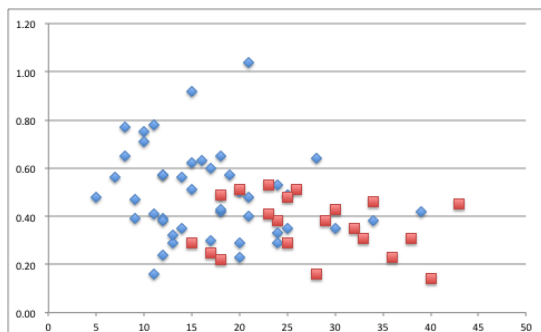
(5) APACHE II スコアとの関係

APACHE II スコアと転帰との関係

APACHE II スコアは死亡退院群において生存退院群よりも有意に高値であった (27.5 ± 2.8 vs. 17.0 ± 7.24 , $p<0.001$)。ICU 退室時転帰でも同様であった (28.4 ± 2.7 vs. 19.0 ± 8.12 , $p=0.002$)。

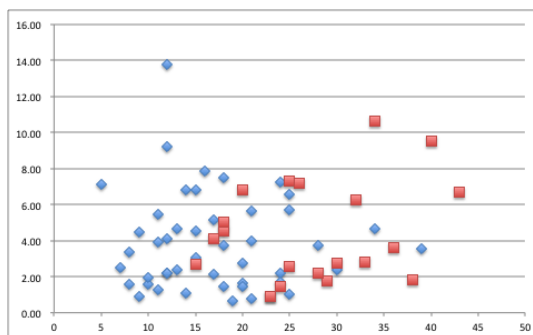
初回の末梢血 ATP 濃度と APACHE II スコアとの関係

縦軸を初回採取時 (入室後 4 時間以内) 末梢血 ATP 濃度 (mmol/L) 横軸を APACHE II スコアとした分布は以下の通りであった (赤色は死亡群、青色は生存群)。死亡退院群は成人健常者における末梢血 ATP 濃度の平均値 (0.61) を全て下回っていた。



初回の乳酸値と APACHE II スコアとの関係

縦軸を初回採取時 (入室後 4 時間以内) の乳酸値 (mmol/L) 横軸を APACHE II スコアとした分布は以下の通りであった (赤色は死亡群、青色は生存群)。



(6) 考察

成人健常者における末梢血 ATP 濃度は 0.61 程度とされている。今回の検討では ICU 入室患者における入室時の末梢血 ATP 濃度は低値であり、しかも死亡群は生存群よりも有意に低い、もしくは低い傾向が認められた。同時に測定した乳酸値は健常者における値より高値であったものの、死亡群と生存群との間での差異を認めることはできなかった。入室後の 1 点のみで評価する場合、末梢血 ATP 濃度は乳酸値よりも予後を反映する可能性が示唆された。また検体採取までの時間は少なくとも 4 時間以内であれば変化はないと考えられた。

一方、経時的変化については、2 回目の測定が 12 時間以内であった場合、末梢血 ATP は死亡群と生存群との間で 1 時間当たりの変化量に有意差を認めることはできなかった。一方、乳酸値は死亡群では上昇する傾向があるのに対して、生存群では低下する傾向にあった。6 時間以内の場合は症例数が少なく、判断が困難であった。

敗血症合併の有無による末梢血 ATP 濃度の差異は認められなかった。

末梢血 ATP 濃度は、入室時において乳酸値よりも予後を予測する可能性が高く、特に APACHE II スコアが高い症例において組み合わせて使用することによりその精度が高まる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 0 件)

[学会発表](計 0 件)

[図書](計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況（計 0件）

取得状況（計 0件）

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

小野寺 睦雄 (ONODERA, Mutsuo)
徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究
部・講師
研究者番号：70378199

(2)研究分担者

西村 匡司 (NISHIMURA, Masaji)
徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究
部・教授
研究者番号：10172701

中瀧 恵実子 (NAKATAKI, Emiko)
徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究
部・助教
研究者番号：60467818
(平成25年11月まで研究分担者)