

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 31 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462833

研究課題名(和文) 新規敗血症バイオマーカー-endocanの統合的解析

研究課題名(英文) Integrated analysis of endocan as a new sepsis biomarker

研究代表者

北沢 貴利 (KITAZAWA, Takatoshi)

帝京大学・医学部・講師

研究者番号：90505900

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：敗血症では、従来のバイオマーカーのCRP、プロカルシトニン(PCT)は、診断の感度・特異度ともに不十分である。血管内皮細胞特異的分子であるendocanが敗血症のマーカーとして新たに認識されている。血清endocan濃度の経時変化、他のマーカーや臨床因子との関連性は不明である。本研究では、感染症症例のバイオマーカーの経時的な測定をした。

血液培養陽性群と陰性群の比較で、入院時のendocanは血液培養陽性群で有意に高かったが、CRPとPCTでは両群とも有意差はなかった。ROC曲線下面積はendocanが0.662で最も高値であった。血清endocan濃度は菌血症と関連性が高いという特性を示した。

研究成果の概要(英文)：Endocan is a newly recognized biomarker of sepsis. However, there have been no studies of the trends in endocan levels during infection and their associations with other clinical factors. The aim of this study was to assess the time course of endocan levels and the associations of endocan with clinical factors during infection by comparison with other biomarkers. Serum samples and blood cultures were obtained from patients who were diagnosed with infection. Serum endocan, C-reactive protein (CRP), and procalcitonin (PCT) levels during infection were measured. Endocan levels at day 0 in patients with bacteremia were higher than those without bacteremia, but neither CRP levels nor PCT levels. Areas under the receiver operator characteristic curves of endocan were 0.662. In bacteremic cases, serum endocan levels in bacteremia tended to be higher than in non-bacteremic cases.

研究分野：感染症学

キーワード：endocan バイオマーカー 菌血症 敗血症

1. 研究開始当初の背景

(1) 敗血症は、現代でも致死率の高い感染症であるが、その要因には、病原体の持つ強い病原因子が単に感染臓器障害をもたらすだけでなく、病原体に対する宿主の免疫の過剰もしくは不十分な反応が起こり、循環、呼吸、代謝系など多系統のシステムを制御不可能にすることが考えられている。敗血症の重症性を早期に認識し、かつ多系統のシステム回復のための集学的な治療を行うために、マーカーを用いることは必要だが、C-関連タンパク(CRP)、プロカルシトニン(PCT)、インターロイキン-6(IL-6)など既存のバイオマーカーは複雑かつ多様なシステムの中で、諸臓器にわたり産生を制御され、統合的な結果となるその変動は予後評価、治療の方向性の決定に直結しにくいという欠点がある。また中心静脈圧(CVP)、平均動脈圧(MAP)、尿量などの早期治療目標も予後との関連性に不明確な点がある。理想的な敗血症のバイオマーカーとは、組織特異的に発現し、産生が鋭敏なメカニズムで制御され、敗血症がもたらす機能障害度に強く関連する分子と言え、そのような分子を見出し、制御メカニズムを解明することは、診断マーカーとしての有効性の確立だけでなく、制御可能な治療標的として敗血症診療における新たな起点となる可能性を有する。

(2) 血管内皮は、敗血症の発症初期にしばしば病原因子の曝露を受け、生体の免疫応答でも主要な機能を果たす。血管内皮細胞は自然免疫の初期応答分子である Toll 様受容体(TLR)1-9 を発現し、細菌、真菌などの構成分子(pathogen-associated molecular pattern; PAMP)を認識する。PAMPs がもたらす機能障害には血管拡張機能と血管収縮機能の不均衡化に加え、細胞間の接着性の変化、循環する血球の接着性の亢進など、血管内皮機能の諸機能に及ぶ。実際に敗血症症例においても血管内皮の機能変化が確認され、また近年敗血症の予後を改善させた宿主の制御分子にパゾプレシン、活性型プロテイン C があり、新たな治療戦略として statin の可能性が注目され、そのメカニズムに抗炎症作用を中心に解明がすすめられているが、内皮細胞間や血球細胞との細胞接着も変化させる。敗血症の病態を理解する上で血管内皮機能の変化、その多臓器との関連に着目する重要性は論を待たないが、敗血症のマーカーとして血管内皮細胞由来の分子を用いた検討はほとんどなされていない。

(3) 内皮細胞特異的分子-1(endothelial cell specific molecule-1, endocan)は50kDaの可溶性のデルマトン硫酸のプロテオグリカンで、1996年に同定された。健常組織では、新生血管内皮、気管支上皮、腎糸球体・尿管などで発現しているが、肺癌をはじめとする腫瘍細胞でも認められ、乳癌、肺癌

などで転移、増殖の危険因子となり得る。一方、敗血症、敗血症性ショックの症例を対象にした検討で、endocan は上昇し、CRP、PCT、IL-6 など他のバイオマーカーと比較しても、各群間で有意差を確認できたのは endocan のみで、10 日以内の死亡例と生存例との比較でも、endocan のみで有意差を認めた。以上の結果は、endocan が PCT を超える予後マーカーとなる可能性を示唆している。しかし、敗血症の経過での endocan の血清濃度の推移を検討した報告はなく、診断あるいは予後マーカーとして使用するにあたり、その至適測定時期の解析は不十分である。

2. 研究の目的

本研究では、endocan の産生・分泌の経過が、敗血症の病態の進行にどのように影響するか、予後マーカーとして至適測定期はいつかを明らかにし、他の敗血症マーカーと比較しての優位性を検討する。

3. 研究の方法

臨床症例での血清濃度の推移を継時的に解析した。対象は、非担癌症例であり菌血症合併の敗血症症例 50 例、非敗血症性の感染症症例 50 例とし、血液培養(非敗血症では感染部位からの検体培養)陽性日を 0 日として、0 日、1~2 日、3~5 日、6~10 日の血清を採取し、endocan 濃度を ELISA 法にて測定した。また同時に CRP、PCT を測定した。各バイオマーカーの経過を比較解析した。また臨床因子をカルテより抽出し、各バイオマーカーの値との関連を解析した。

4. 研究成果

(1)endocan は感染症の経過において、0 日から 6-9 日まで臨床経過に関係なく、持続的に高値を維持していることが明らかとなった(図 1)。CRP や PCT は速やかに減少した。上記結果より endocan が初期には変動が少なく、長期的な評価に優れたバイオマーカーであることが示された。

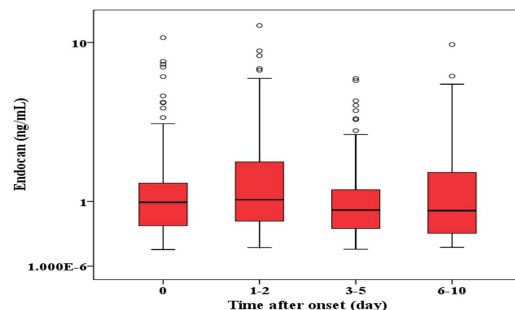


図 1 経過中の血清 endocan 濃度の推移

(2)入院時の endocan と CRP や PCT の相関性を解析したが、いずれのマーカーとも有意な相関性を認めなかった(図 2A、図 2B)。上記結果より endocan は CRP や PCT が低値の感染症でもスクリーニングとして有用であるこ

とが示された。

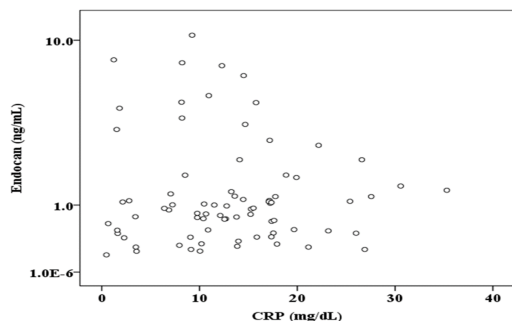


図 2A 入院時の血清 Endocan 濃度と血清 CRP 濃度の関連性

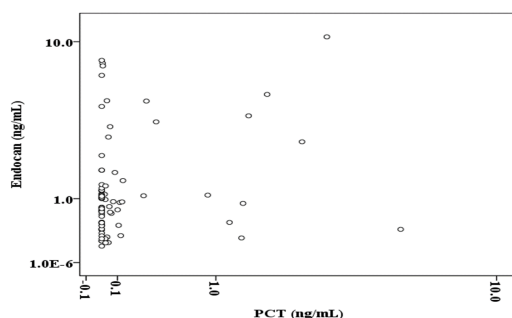


図 2B 入院時の血清 Endocan 濃度と血清 PCT 濃度の関連性

(3)また菌血症症例と非菌血症症例の比較では、菌血症症例で全ての期間にわたって、有意に高値を示した(図 3)。一方で CRP や PCT は菌血症と非菌血症での優位差は認められなかった。

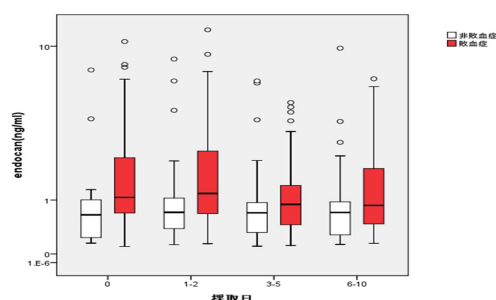


図 3 菌血症、非菌血症の血清 Endocan 濃度の推移

発症時の血清バイオマーカーを用いて血液培養陽性の受信者動作特性(ROC)曲線を作成した(図 4)。曲線下面積は Endocan 0.662、PCT 0.563、CRP 0.343 と endocan が最も高かった。上記結果より単独のバイオマーカーとしては菌血症のスクリーニングに優れたマーカーであることが示された。

以上より感染症における endocan のバイオマーカーの特性として、発症時に上昇し、高値が長く持続する、従来のバイオマーカーと値の関連性はない、菌血症と関連性が高いという、3つの特性が明らかとなった。

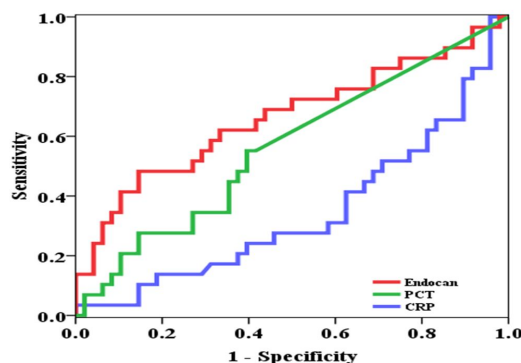


図 4 入院時の各バイオマーカーの ROC 曲線

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 6 件)

Seo K, Kitazawa T, Yoshino Y, Koga I, Ota Y. Characteristics of serum endocan levels in infection. PLoS One. 2015;10:e0123358. 査読あり

Kitazawa T, Totsuka T, Yoshino Y, Koga I, Ota Y. Bacillus cereus Native Valve Endocarditis with Multiple Brain Infarctions: A Case Report and a Review of the Literature. Clin Res Infect Dis 2015; 2: 1019-21. 査読あり

Yoshino Y, Okugawa S, Kimura S, Makita E, Seo K, Koga I, Matsunaga N, Kitazawa T, Ota Y. Infective endocarditis due to Enterobacter cloacae resistant to third- and fourth-generation cephalosporins. J Microbiol Immunol Infect. 2015;48:226-8. 査読あり

Yoshino Y, Wakabayashi Y, Suzuki S, Seo K, Koga I, Kitazawa T, Okugawa S, Ota Y. Clinical features of catheter-related candidemia at disease onset. Singapore Med J. 2014 Nov;55(11):579-82. 査読あり

Yoshino Y, Abe M, Seo K, Koga I, Kitazawa T, Ota Y. Multifocal Cellulitis due to Disseminated Neisseria Gonorrhoeae in a Male Patient. J Clin Med Res. 2014 Jun;6(3):215-7. 査読あり

Kitazawa T, Yoshino Y, Tatsuno K, Ota Y, Yotsuyanagi H. Changes in the mean platelet volume levels after bloodstream infection have prognostic value. Intern Med. 2013;52:1487-93. 査読あり

[学会発表](計 11 件)

17th International Congress on Infectious Diseases Risk factors associated with persistence of

Staphylococcus aureus bacteremia 平成 28年3月2日～5日 ハイデラバード (インド) 北沢 貴利 妹尾 和憲 古賀 一郎 太田 康男

第64回日本感染症学会東日本地方会総会学術集会 自己弁に発症した Bacillus cereus による急性感染性心内膜炎の1例 平成26年10月 東京ドームホテル(東京都文京区) 戸塚美貴 妹尾和憲、吉野友祐、古賀一郎、北沢貴利、太田康男 IDWEEK2015 Co-colonization with Neisseria species is a risk factor for prolonged colonization with multidrug resistant Acinetobacter baumannii in the respiratory tract 平成27年10月7日～11日 サンディエゴ(米国) 北沢貴利 妹尾 和憲 古賀 一郎 太田 康男

25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Serum endocan levels at the onset of infection are associated with bacteremia. 平成27年4月25日～28日 コペンハーゲン(デンマーク) 北沢 貴利 妹尾 和憲 吉野 友祐 古賀 一郎 太田 康男

第89回日本感染症学会学術講演会 黄色ブドウ球菌菌血症の持続時間に関連する因子の解析 平成27年4月16日～17日 国立京都国際会館(京都府京都市) 北沢 貴利 妹尾 和憲 古賀 一郎 太田 康男

第89回日本感染症学会学術講演会 感染症における血管特異的分子 endocan の血清濃度の経時的変化と敗血症の関連性の解析 平成27年4月16日～17日 国立京都国際会館(京都府京都市) 妹尾 和憲 北沢 貴利 吉野 友祐 古賀 一郎 太田 康男

第64回日本感染症学会東日本地方会学術集会 Helicobacter cinadie による蜂窩織炎、菌血症を契機に分類不能型免疫不全症が疑われた一例 平成27年10月21日～23日 ロイトン札幌(北海道札幌市) 妹尾 和憲 北沢 貴利 古賀 一郎 太田 康男

第88回日本感染症学会学術講演会 後期高齢者における感染症入院例の臨床因子の解析 平成26年6月18日～20日 ヒルトン福岡シーホーク(福岡県福岡市) 妹尾和憲 吉野友祐、古賀一郎、北沢貴利、太田康男

24th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Increased urinary NTX predicts progressive decreases in bone mineral density among HIV patients on CART 平成26年5月 パルセロナ(スペイン) I. Koga K. Seo, Y. Wakabayashi, S. Suzuki, Y. Yoshino, T. Kitazawa, I. Kurahashi,

Y. Ota
16th International Congress on Infectious Diseases Do renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors protect kidneys during vancomycin administration? 平成26年4月 ケープタウン(南アフリカ) T. Kitazawa K. Seo, Y. Wakabayashi, S. Suzuki, Y. Yoshino, I. Koga, Y. Ota
16th International Congress on Infectious Diseases Types of antibiotics and the risk factor for Clostridium difficile infection: Japanese study 平成26年4月 ケープタウン(南アフリカ) Y. Yoshino K. Seo, I. Koga, T. Kitazawa, Y. Ota

〔図書〕(計 1件)

北沢貴利 他、ヴァンメディカル、医療関連感染対策なるほどABC、2013、303

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北沢 貴利 (KITAZAWA Takatoshi)

帝京大学・医学部・講師

研究者番号：90505900

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし