

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：15501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K18500

研究課題名(和文) 化膿性関節炎の早期診断を目的とした関節液中プレセプシンの解析

研究課題名(英文) Synovial fluid presepsin for rapid diagnosis of native joint septic arthritis

研究代表者

今釜 崇 (IMAGAMA, Takashi)

山口大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：00634734

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：化膿性関節炎の早期診断を目的として、関節液中、血中プレセプシンの値を結晶性関節炎と比較検討を行った。関節液中、血中プレセプシンは統計学的有意に化膿性関節炎群で高値であった。多変量解析では関節液中プレセプシンのみ有意差を認めた。またROC曲線の解析では関節液中プレセプシン、血中プレセプシンはそれぞれarea under the curve 0.93、0.69、感度85.7%、71.4%、特異度85.2%、80.4%、いずれも関節液中プレセプシンで診断精度は高かった。化膿性関節炎の早期診断を可能とするバイオマーカーとして、関節液中プレセプシンは有用であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

化膿性関節炎は診断が遅れると不可逆的な関節軟骨や骨のダメージを来し、著明な関節の機能障害を認めるため早期診断が重要とされている。しかし特に臨床上鑑別が困難な結晶性関節炎との比較において感度、特異度の高いバイオマーカーは存在していなかった。本研究において関節液中プレセプシンは感度、特異度がともに85%以上であり、また陰性的中率は93.9%と高い値であった。プレセプシンは約15分で測定可能であり、化膿性関節炎を早期に診断する有用なバイオマーカーと考える。これにより化膿性関節炎は早期に診断可能で、手術等の治療を早期に開始することができ、患者の機能予後を著しく改善する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Native joint septic arthritis (NJSA) can cause irreversible damage to articular cartilage if diagnosis and treatment are delayed. However, distinguishing it from crystal arthritis (CA) is difficult, as they share some characteristics. Sensitive and specific tests for early differentiation between CA and NJSA are lacking. The present study investigated whether presepsin in the synovial fluid is useful for distinguishing between CA and NJSA. We found that the synovial fluid presepsin level was significantly higher in those with NJSA than in those with CA. Also, synovial fluid presepsin was the most accurate test for rapid differential diagnosis of NJSA from CA (sensitivity; 85.7%, specificity; 85.2%, positive predictive value; 69.2%, negative predictive value; 93.9%) compared with blood presepsin, C-reactive protein, and procalcitonin. Our findings suggest that the measurement of the synovial fluid presepsin level is very useful for the early differentiation between NJSA and CA.

研究分野：整形外科

キーワード：化膿性関節炎 プレセプシン バイオマーカー

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 化膿性関節炎は診断、治療が遅れると関節軟骨の不可逆的な障害を引き起こし、進行すると関節の破壊を招く。しかし化膿性関節炎を診断するための感度特異度の高い検査方法はなく、複数の項目を組み合わせることで診断することが多い。細菌培養は特異度の高い検査ではあるが、感度はそれほど高くなく、またコンタミネーションによる偽陽性例も存在する<sup>1,2)</sup>。そのため細菌培養が陰性の症例や、局所所見に乏しい例などは確定診断まで長期間を要することがある。

(2) 一方で痛風や偽痛風といった結晶性関節炎症例において、化膿性関節炎との鑑別診断が困難な症例が存在する。結晶性関節炎は一般的に比較的急速に関節痛が出現し、関節の腫脹や熱感を伴い、化膿性関節炎の症状と類似する。また血液検査でも白血球や C-reactive protein (CRP) の上昇は両疾患で共にみられる所見であり、関節液中の細胞数増加や好中球増加も鑑別の決定的な所見にはならない<sup>3)</sup>。細菌培養検査は結果がでるまで数日を要するし、偽陽性や偽陰性の可能性があることが問題である。また結晶性関節炎の診断において重要と思われるのが関節液中の尿酸結晶やピロリン酸カルシウム結晶であるが、偽陽性例も存在し注意が必要である。

(3) この様に結晶性関節炎と化膿性関節炎を早期に鑑別する感度特異度の高い検査はなく、我々は日常診療において診断に迷うケースがある。そのため両者を早期に鑑別するための新たなバイオマーカーが必要である。

### 2. 研究の目的

(1) 化膿性関節炎を診断する特異的バイオマーカーとして、プレセプシンに注目した。血中プレセプシン値は、敗血症の患者において血液中で上昇する感染の特異的マーカーとして報告された蛋白質である<sup>4)</sup>。今回われわれは、化膿性関節炎と結晶性関節炎の鑑別に血中、関節液中プレセプシンが有用かどうかを明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

(1) 2016年以降、関節炎のため外来を受診し関節穿刺を行い結晶性関節炎、化膿性関節炎と診断された合計75例を対象とした。結晶性関節炎(CA)54例、化膿性関節炎(NJSA)21例であった。それぞれ血中、関節液中プレセプシン値、血中CRP値、血中プロカルシトニン値を測定し、両群間で比較、検討を行った。

(2) 各測定項目をMann-Whitney U testで比較し、化膿性関節炎を診断するためのバイオマーカーを決定するために多変量解析を行った。また receiver operating characteristics (ROC) 曲線を求め、各測定項目の area under the curve (AUC)、sensitivity、specificity、positive predictive value (PPV)、negative predictive value (NPV)、positive likelihood ratio (LR+)、negative likelihood ratio (LR-)、cut-off 値を求めた。

### 4. 研究成果

(1) 関節液中プレセプシン(A)、血中プレセプシン(B)においてNJSA群で統計学的有意に高値であった( $p < 0.001$ ,  $p < 0.01$ )。血中CRP(C)、プロカルシトニン(D)は有意差を認めなかった(図1)。

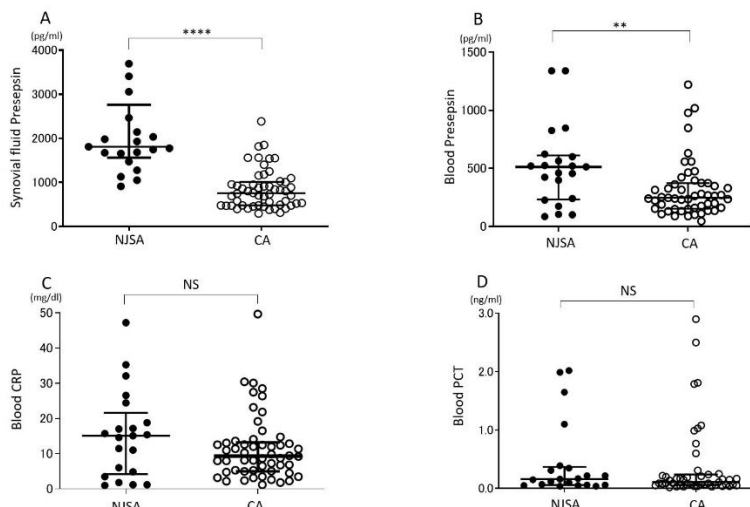


図1:各測定項目の化膿性関節炎と結晶性関節炎の比較

(2) 多変量解析では、関節液中プレセプシンのオッズ比は 1.445 で統計学的有意差を認め、血中プレセプシンではオッズ比 0.956 と差を認めなかった (表 1)。

Biomarkers	OR (95% CI)	P value
Synovial fluid presepsin	1.445 (1.196-1.879)	<0.0001
Blood presepsin	0.956 (0.717-1.259)	0.748

OR, Odds Ratio; CI, Confidence Interval

表 1: 多変量解析による関節液中プレセプシン、血中プレセプシンの解析

- (3) 関節液中プレセプシン、血中プレセプシン、血中 CRP、血中プロカルシトニンの ROC 曲線による解析結果では、AUC:0.93、0.69、0.65、0.57、sensitivity:85.7%、71.4%、68.2%、66.7%、specificity:85.2%、80.4%、77.1%、48.9%、PPV:69.2%、60.0%、57.7%、37.8%、NPV:93.9%、87.2%、84.1%、76.7%、LR+:5.79、3.64、2.98、1.31、LR-:0.17、0.36、0.41、0.67、cut-off 値:1262.0pg/mL、397.0pg/mL、14.35mg/dl、0.095ng/mL であり、化膿性関節炎の診断において、関節液中プレセプシンが最も良好な結果であった (図 2)。つまり、化膿性関節炎と結晶性関節炎の鑑別において、関節液中プレセプシンは新たなバイオマーカーになり得ると考えられた。

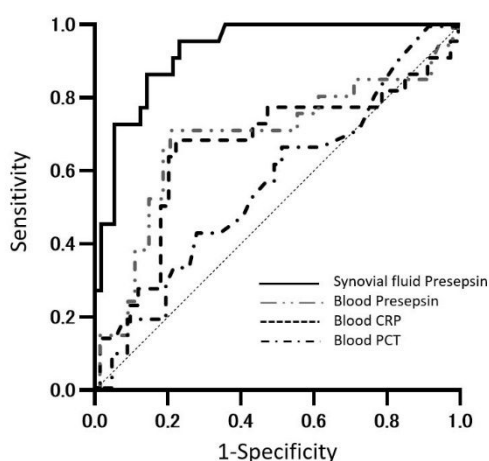


図 2: 各測定項目の ROC 曲線

#### < 引用文献 >

- 1) Goldenberg DL. Septic arthritis. Lancet 1998;351:197-202.
- 2) Cohen D, Natshe A, Ben Chetrit E, Lebel E, Breuer GS. Synovial fluid culture: agar plates vs. blood culture bottles for microbiological identification. Clin Rheumatol 2020;39:275-9.
- 3) Gupta MN, Sturrock RD, Field M. Prospective comparative study of patients with culture proven and high suspicion of adult onset septic arthritis. Ann Rheum Dis 2003;62:327-31.
- 4) Arai Y, Mizugishi K, Nonomura K, Naitoh K, Kondo AT, Yamashita K. Phagocytosis by human monocytes is required for the secretion of presepsin. J Infect Chemother 2015;21:564-9.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Imagama Takashi, Seki Kazushige, Seki Toshihiro, Tokushige Atsunori, Matsuki Yuta, Yamazaki Kazuhiro, Nakashima Daisuke, Okazaki Tomoya, Hirata Kenji, Yamamoto Manabu, Tanaka Hiroshi, Sakai Takashi	4. 巻 102
2. 論文標題 Synovial fluid presepsin as a novel biomarker for the rapid differential diagnosis of native joint septic arthritis from crystal arthritis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 472 ~ 477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijid.2020.10.030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 今釜 崇、徳重厚典、関 万成
2. 発表標題 化膿性関節炎と結晶性関節炎の鑑別 関節液中プレセプシン濃度の有用性
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------