

〈企業特集：検査機器・試薬・技術の新たな展開〉

新規敗血症マーカーとしての「プレセプシン」

金子 守¹⁾、岡村 佳和²⁾

Usefulness of measurement of presepsin, a new biomarker for sepsis

Mamoru Kaneko¹⁾ and Yoshikazu Okamura²⁾

Summary Sepsis is systemic inflammatory response syndrome (SIRS) that is induced by infection, and it is one of major causes of death in critical care patients. Since it is reported that the early optimal treatment of patients is important to improve the mortality of sepsis, a sepsis marker with high sensitive and specificity is required. Presepsin (P-SEP) was discovered as a new marker whose levels elevated specifically in the blood of patients with sepsis in Japan in 2002. Presepsin is a 13-kDa glycoprotein that is a truncated N-terminal fragment of CD14. Since one of the production mechanisms of presepsin is related to the phagocytosis of bacteria, the biological characteristic of presepsin is different from other inflammatory markers. Presepsin has three features in comparison with procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), and interleukin-6 (IL-6). 1) Presepsin is detected earlier after the onset of infection. 2) Presepsin is not susceptible to severe trauma, severe burn, and invasive surgical procedures, which lead to SIRS, more than PCT, CRP, and IL-6. 3) The presepsin level reflects the clinical condition of septic patients. Though clinical evidence is not sufficient at present, presepsin can be a strong tool for the development of novel treatment strategies for sepsis.

Key words: Presepsin, Sepsis, Systemic inflammatory syndrome, SIRS, Bacterial infection

I. はじめに

敗血症は感染に起因する全身性炎症反応 (SIRS) を来した疾患であり、臓器不全やショックを伴う重症敗血症は死亡率も高く早期の治療介入が重要となる。重症敗血症は、米国の疫学調査において年間症例数が約75万人、その死

亡率は30~40%といわれている¹⁾。この数値から推計される日本の年間患者数は30万人~50万人で、その内10万人~20万人が亡くなっていることになり、医療技術が発展しているにもかかわらず依然死亡率が高い疾患である。2002年に開催されたヨーロッパ集中治療医学会 (ESICM) において、米国集中治療医学会 (SCCM) と国

¹⁾株式会社LSIメディエンス 営業企画管理部 診断薬グループ

²⁾株式会社LSIメディエンス 研究開発部門 八千代研究部 CL試薬開発グループ

〒101-8517 東京都千代田区内神田一丁目13番4号
THE KAITEKI ビル

LSI Medience Corporation,
Diagnostics Group,

Marketing Planning and Coordination Department.

THE KAITEKI Bldg., 13-4, Uchikanda 1-chome,
Chiyoda-ku, Tokyo 101-8517, Japan

際Sepsisフォーラム（ISF）を加えた3つの組織で、重症敗血症の死亡率を向こう5年間で25%低下させることを目標に敗血症救命キャンペーン（Surviving sepsis campaign: SSC）という国際的なプログラムが立ち上げられ、エビデンスに基づいた重症敗血症の診断・治療のガイドラインを2004年、2008年、2012年に公表・改訂し、敗血症の早期診断・治療の重要性について示している²⁾。

SIRSは感染によってのみ認められる病態ではないため、感染に起因した敗血症と外傷や熱傷など感染に起因しない非感染性SIRSを的確に鑑別する必要がある。そのためには、潜在する原因感染症の確認が重要となるが、起因菌同定のために行われる血液培養検査は長時間を要した陽性率が低く皮膚の常在菌によるコンタミネーション等の問題もあるので、現状敗血症診断において数多くの臨床的兆候や各種マーカーに頼らざるを得ない。本邦で使用されている敗血症マーカーとしては、敗血症救命キャンペーンガイドライン（Surviving sepsis campaign guideline: SSCG）から本邦独自の治療法や本邦と欧米で見解の異なる治療法を取り上げ2012年に作成された日本版敗血症診療ガイドラインにおいて、C反応性蛋白（CRP）、インターロイキ

ン-6（IL-6）、プロカルシトニン（PCT）がある程度有用であるが、現時点では敗血症を確実に診断できるものはないとされ、今後さらに感度・特異度が高く、検査方法が簡便で、迅速に結果が得られるマーカーが求められている³⁾。一方で、抗生剤適正使用の点において抗生剤中止判断にPCTが有用であることが、呼吸器感染症を対象とした海外の大規模臨床試験等で報告され本邦のガイドラインでも考慮しても良い事になっている³⁾。この背景には、広域スペクトル抗生剤の乱用による耐性菌出現の問題があり、医療費削減及び予後改善の観点において敗血症マーカーが期待されていることを示唆している。

新規バイオマーカーのプレセプシン（P-SEP）が敗血症診断に有用であることが近年数多くの報告され、本邦では2014年1月に敗血症マーカーとして保険収載された。今回、プレセプシンの有用性と今後の臨床応用の展開についてこれまでの報告を踏まえて解説する。

Ⅱ. プレセプシンとは

プレセプシンは、敗血症患者の血中で高値を示すマーカーとして2002年に本邦で発見されたCD14アミノ酸配列1～64前後を含む13kDaの糖

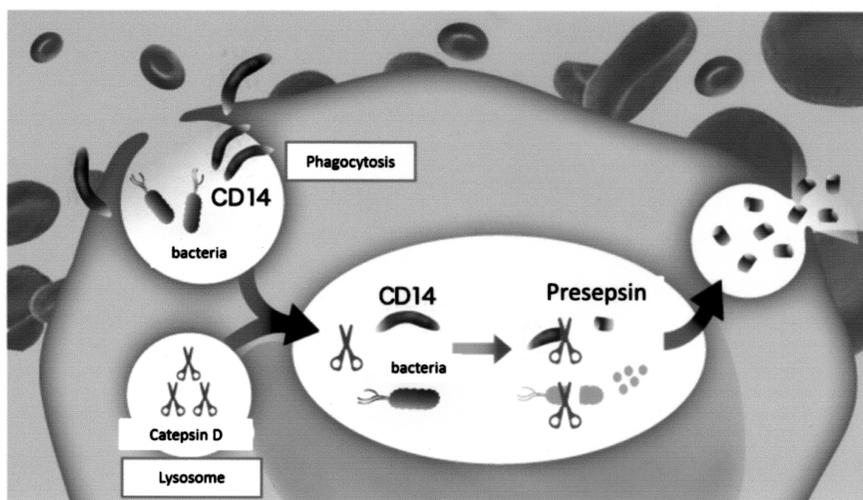


図1 プレセプシンの産生機序
P-SEPは、顆粒球が細菌を貪食する際に、顆粒球膜上の表層抗原CD14が細菌と共に細胞内に取り込まれて、細胞内消化酵素により細菌とともに消化切断され細胞外に放出されると考えられている。

蛋白である⁴⁾。プレセプシンの名称は、当初可溶性CD14サブタイプ (sCD14-ST) として呼ばれていたが、敗血症に移行する前から血中濃度が上昇する蛋白という由来で2011年に改名された⁵⁾。プレセプシンの前駆体であるCD14は、白血球やマクロファージの細胞膜上に存在する分子量約55kDaの糖蛋白であり、1990年に細菌由来のLipopolysaccharide (LPS) とLPS-binding protein (LBP) の複合体に結合する重要な細胞表面受容体として同定され、エンドトキシンに対する免疫反応の調節において、その重要な役割が明らかとなった⁶⁾。さらに、CD14は他の細菌表面リガンドとの反応においても細胞活性化を仲介することより、CD14は“パターン認識受容体”であることが示された⁷⁾。一方、プレセプシンはLPSとの結合能力はなく、生物学的意義については明らかになっていない⁸⁾。

CD14には、膜結合型のほかに可溶型があり、血中には43~55kDaの分子量を持つ複数の可溶型CD14が存在する⁹⁾。これまで報告されてきた可溶型CD14測定キットは、43~55kDaの高分子量のCD14と反応するものであり敗血症特異的なマーカーではなかった¹⁰⁻¹²⁾。プレセプシン測定キットは高分子量のCD14と反応せず、13kDaのプレセプシンに特異的に反応する⁴⁾。敗血症患者および感染を合併しないSIRS患者を対象に従来の可溶型CD14測定キットとプレセプシン測定キットを比較検討した結果において、可溶型CD14は

敗血症患者において殆ど上昇しなかったのに対し、プレセプシンは感染症を合併しないSIRS患者に対し敗血症患者では有意に上昇し、敗血症の診断として有用であるとともに重症度も評価出来る可能性が示唆された¹³⁾。

Ⅲ. プレセプシンの産生機序と体内動態

ウサギ敗血症モデルを用いたプレセプシンの産生機序に関する報告において、プレセプシンはLPSを投与した動物モデルでは上昇せず、手術によって腹膜炎を起こした盲腸結紮穿孔 (CLP) 動物モデルでのみ上昇した¹⁴⁾。これにより、プレセプシンは単なる炎症性のマーカーではなく、菌が存在する場合にのみ上昇するマーカーであることが推定された。さらにウサギ顆粒球を用いた研究により、感染に伴って顆粒球等による貪食が起きることで細胞内のカテプシンDを代表とするアスパラギン酸プロテアーゼが活性化され、細胞内のCD14を切断し、産生されたプレセプシンは速やかに細胞膜を通過して血中に放出されると考えられたことから、産生機序には貪食とプロテアーゼによる酵素消化が関係し、これまで敗血症で用いられてきたバイオマーカーとは異なる産生機序であることが示唆された (図1)¹⁴⁾。プレセプシンの血中濃度は、ウサギ敗血症モデルにおいて発症2時間後に上昇し、3時間後にピークを迎え4~8時間

表1 プレセプシンと他バイオマーカーとの比較

Feature	Presepsin	PCT	CRP
Molecular Weight	13 kDa	13 kDa	120 kDa
Expression Organ	Granulocyte, etc	Systemic organs (Lung, liver, kidney, fat cells, muscle, etc)	Liver
Expression Stimulus	Bacteria (not LPS)	Bacterial infection, cytokines, LPS, etc	Cytokine (IL-6)
Response time after onset	< 2 hours	2 - 3 hours	6 hours
Half-life in Blood	0.5 - 1.0 hours	20 - 24 hours	4 - 6 hours
Disease with high levels	Sepsis, systemic infection	Systemic infection, sepsis, severe trauma, severe burns, etc	Inflammatory response

で徐々に低下した¹⁵⁾。一方、同試験でIL-6は発症3時間以降に上昇したことから、プレセプシンはIL-6よりも早期に血中濃度が上昇していることが分かった。また、プレセプシンの血中半減期は、0.5～1時間との報告がある¹⁶⁾。上述したように、プレセプシンはLPS投与後の炎症性サイトカイン刺激によって産生されるPCTやCRPとは産生機序が異なり、早期に血中濃度が上がる可能性がある新しいバイオマーカーである(表1)。

Ⅳ. プレセプシンの測定意義について

1. 敗血症の鑑別診断

八重樫らが2004年にELISAキットを用いて敗血症診断におけるプレセプシンの有用性についてはじめて報告して以降¹⁷⁾、2008年に化学発光酵素免疫測定装置で全自動測定可能な「PATHFAST Presepsin」が開発され、世界各国の臨床現場で多数の評価が行われ近年一定の評価が得られつつある(表2)¹⁸⁻²⁷⁾。本邦においては、小豆嶋らが2011年に単施設で臨床評価結果を報告して以降¹⁹⁾、2012年には遠藤らによって多施設臨床試験が行われ、敗血症診断において既存のマーカーであるPCT、IL-6、CRPに対し同等以上の結果を得た²⁰⁾。本邦におけるプレセプシンの敗血症鑑別診断カットオフ値は、救命

表2 プレセプシンの各国における評価結果(血中濃度下面積、感度、及び特異度)

Country	AUC	Cut-off (pg/mL)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Prevalence (%)	Study
Japan 1	0.879	415	80	81	101/142 (71)	[19]
Japan 2	0.908	600	88	81	115/185 (62)	[20]
Italy 1	0.701	600	79	62	55/189 (29)	[21]
Italy 2	0.888	600	86	72	60/104 (58)	[22]
Turkey	0.834	542	77	76	240/611 (39)	[23]
Serbia	0.996	630	100	98	30/130 (23)	[24]
China	0.820	317	71	86	372/859 (43)	[25]
Spain	0.750	729	81	63	37/226 (16)	[26]
Korea	0.937	430	88	82	73/118 (62)	[27]

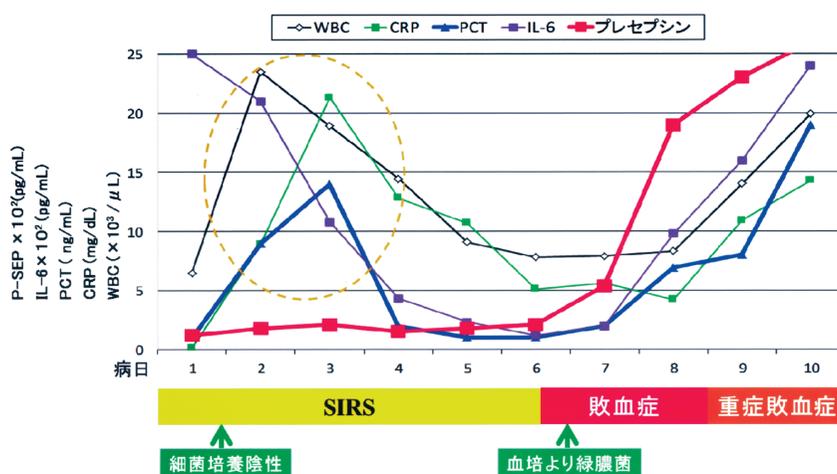


図2 重症熱傷患者におけるプレセプシンの血中濃度推移。
非感染性のSIRS状態では、PCT、CRP、IL-6及び白血球数が上昇していたが、P-SEPは上昇しなかった。入院後7病日にて、P-SEP陽性(カットオフ値500 pg/mL)、血液培養陽性結果が観察された。P-SEPは感染に伴い、敗血症の重症化とともに上昇が観察された。

救急センターで実施された多施設臨床試験において敗血症群 (n=103) とSIRS群 (n=47) を対象に各カットオフ値に対する診断効率を求め、最も高かった「500 pg/mL」と設定された²⁸⁾。500 pg/mLにおける感度、特異度、診断効率、陽性的中率、陰性的中率は、94.2%、68.1%、86.6%、84.2%であった。起因菌別のプレセプシン陽性率は、グラム陽性菌感染94.7%とグラム陰性菌感染90.3%で差は認められず、いずれの細菌感染に対しても有用であった²⁸⁾。真菌感染は、カンジダ血症患者4例の報告においてプレセプシンが上昇するとの報告があるが、ウイルス感染についてはまだ報告例は無い²⁹⁾。真菌感染、ウイルス感染については、今後の臨床データの蓄積が必要である。また健常人の参考基準値(95%値)は、127人を対象に検討された結果から314 pg/mLであった¹⁸⁾。

プレセプシンは、侵襲性の高い外傷や熱傷など感染を伴わない高サイトカイン血症の病態において従来の炎症マーカーに対し影響を受けにくく、感染発症早期に上昇することが報告されており、より感染特異的なマーカーといえる(図2)³⁰⁾。併せて、従来用いられているCRPやIL-6に比べ1~2日早く上昇するという報告もあり、結果の解釈において従来のマーカーと比較する場合には、採血ポイント等を十分に考慮

した上で比較する必要がある³¹⁾。一方で、救急救命室に来院した非感染患者を対象に腎不全 (<60 mL/min) 患者群と腎機能正常 (>60 mL/min) 患者群のプレセプシン値を比較した場合に、腎不全患者群で有意に高値であったとの報告もあり、慢性腎不全患者、特に血液透析患者では結果の解釈に注意を要する³²⁾。PCTは細菌感染症以外で誘導がおり得る疾患・病態が明らかになりつつあるが³³⁾、プレセプシンは発熱性好中球減少症やステロイドの影響など産生機序に関連した病態での報告例は少なく不明な点も多いため、偽陽性・偽陰性を示す疾患について今後の解明されるべき課題である。

2. 重症度判定

プレセプシンは前項において敗血症の鑑別診断に有用であることを述べたが、acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) scoreやSequential organ failure assessment (SOFA) scoreなどの重症度の評価に用いる指標に対しても有意な相関関係が見られている³⁴⁾。また、小豆嶋らの高度救命救急センターに来院した敗血症疑い患者41例を対象とした敗血症の重症度評価において、プレセプシンは健常者群294±121 pg/mL、非感染性SIRS群334±131 pg/mL、非SIRS感染症群721±611 pg/mL、敗血症群818±

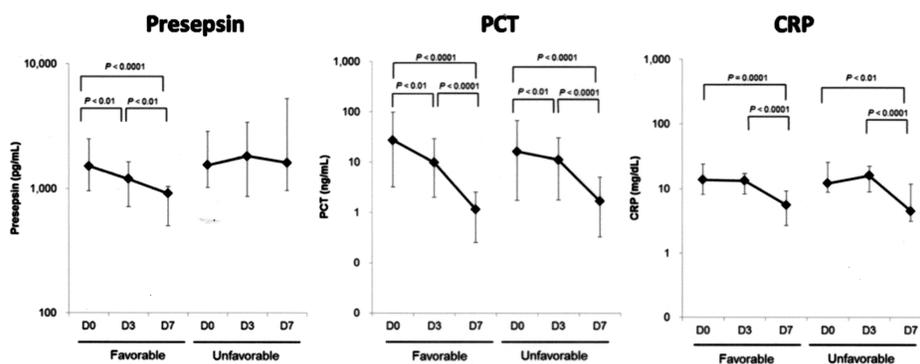


図3 敗血症患者の重症度のモニターにおけるプレセプシンの有用性。重症敗血症患者を対象に、臓器重症度スコア (SOFAスコア) に基づき分類した経過良好群と経過不良群の各マーカーの推移を以下に示した。
SOFA経過良好群：7日目のSOFAスコアが来院時に対し50%未満に低下した患者群。
SOFA経過不良群：7日目のSOFAスコアが来院時に対し50%以上のままであった患者群。
SOFA経過良好群においては各マーカーとも経日とともに低下していった。SOFA経過不良群ではP-SEP値が低下せず、高値を示していたが、PCT、CRPは経日とともに低下する傾向が観られた。

573 pg/mL、重症敗血症群 1993±1509 pg/mLを示し、重症化と共に有意な上昇を認めた¹⁹⁾。海外においても救急部や集中治療部を中心に、敗血症疑い患者を対象にした評価で、SIRS、敗血症、重症敗血症、敗血症性ショックの重症化と共にプレセプシンの上昇を認め、重症度判定に有用な報告が数多く行われている。敗血症の重症度判定カットオフ値については、近年1000 pg/mLが一つの目安と言われているが、今後のデータ蓄積が必要である。

3. 経過観察

プレセプシンは、敗血症の鑑別診断に加えて経過観察に有用であることも近年多く報告されている。本邦の多施設臨床研究では、重症度スコアであるAPACHE II またはSOFAスコアの低下率を患者転帰の一つの指標として重症な敗血症患者を対象に経過良好群/経過不良群に分類した評価において、PCT、CRP、及びIL-6は経過良好不良に関わらず測定値が有意に低下した。

一方、プレセプシンは経過良好群で有意に値が低下したが経過不良群では測定値の低下を認められず、臨床経過を反映している結果が得られた(図3)³⁹⁾。低体温症で入院期間中に敗血症性ショックとなった症例においては、敗血症性ショック前にプレセプシンは参考基準値を超え、すでに上昇傾向にあったが、白血球数、CRP、体温は敗血症性ショック前に一旦下がる傾向があった。また、敗血症性ショック発症時には発熱と同時にプレセプシンも上昇し、既存のマーカーであるCRPや白血球数よりも早期に上昇した(図4)¹⁴⁾。これらのことから、プレセプシンは参考基準値314 pg/mLから敗血症鑑別診断のカットオフ値500 pg/mLの間も何らかの感染を示している可能性が考えられた。そして、敗血症発症時にはプレセプシンは既存のマーカーよりも臨床症状を反映している可能性が示唆された。海外の報告においても、集中治療室入院中に院内感染を起こし臨床症状の軽減と悪化を繰り返した患者群において、PCTは臨床症状の改善と

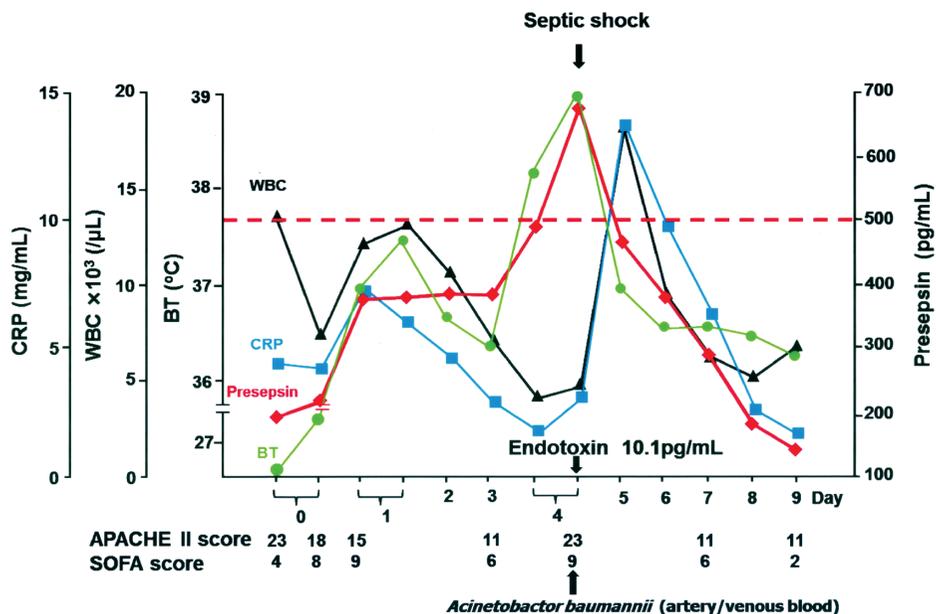


図4 症例経過 低体温症。
患者はショック状態で搬送され、4病日後には敗血症ショックを呈したが、治療と共に回復した症例である。非感染性のショック状態では白血球数、CRP値は上昇していたが、P-SEP値は400 pg/mL前後であった。敗血症ショックを呈した4病日でカットオフ値を超えピークが観察された。血液培養、エンドトキシン検査も4病日後陽性結果を示した。一方、白血球数及びCRP値は、病態が安定した5病日にピークを迎えていた。

共に低値化したのに対しプレセプシンは経過の中で常に1000 pg/mL以上の高値を持続していた²²⁾。プレセプシンは臨床症状の改善やPCTの低値化に関わらず高値を持続しているような場合には、感染が疑われる可能性が示唆された。

実際の臨床現場では治療効果の指標としての敗血症マーカーの有用性も重要であり、関連するプレセプシンの報告例は、これまでに3つある。1つ目は、感染（血液培養陽性）が確認された移植患者および腹部手術患者を対象に、抗菌剤投与による治療効果の指標として有用であった報告である³⁶⁾。2つ目は、免疫グロブリン製剤の治療効果判定として重症度スコアであるAPACHE IIスコアと相関関係があり有用であった報告である³⁷⁾。3つ目は、広範囲熱傷で敗血症性ショックとなった症例においてエンドトキシン吸着療法（PMX-DHP）施行によりAPACHE IIスコアが低下し、それに相関してプレセプシンも低下した報告である³⁸⁾。いずれも症例数は少ないものの、敗血症治療効果判定としてのプレセプシンの有用性が示唆された。

本邦の敗血症診療において、PCTが敗血症診断に加え敗血症患者の治療効果判定に利用されている³⁾。一方、米国におけるPCTの利用は、重症敗血症及び敗血症性ショックのリスク診断として使用されているが、その利用はICU来院後24時間以内の測定のみ限定されている³⁹⁾。治療期間中のPCT値の推移について、感染が完全に撲滅されなくても極めて低値にまで低下することが報告されており⁴⁰⁾、敗血症の診断においてPCTの測定結果の解釈には苦慮することも考えられる。これまで述べたように、臨床研究の結果から敗血症治療期間中のプレセプシン値の推移は既存マーカーと比較して病態をより反映することが報告されていることから、今後さまざまな治療効果の指標としてのプレセプシンの有用性が期待される。

4. 予後判定

重症敗血症、敗血症性ショック患者に対するアルブミン補充の効果を検証するために行われたイタリアの多施設ランダム化比較試験（RCT）の症例対照研究において、死亡群のプレセプシンは来院時、来院2日目、来院7日目いずれにおいても生存群よりも有意に高値であった。一

方、PCTは来院7日目まで死亡群と生存群で有意な差は認められず、プレセプシンが早期予後判定に有用であるとの報告があった⁴¹⁾。また、中国で行われた前向き試験において、来院時プレセプシンが28日後死亡判定に対しPCTやAPACHE IIスコアに対し若干劣るものの、プレセプシンとAPACHE IIスコアを組み合わせることで有用となる報告もあった²⁵⁾。

海外における重症敗血症の院内死亡率は28.3%から54.3%と各国で異なり、日本救急医学会Sepsis registry特別委員会による本邦の敗血症疫学調査では29.5%と他国に比べると低い死亡率であった⁴²⁾。予後判定については、各国における医療技術・水準等を踏まえて比較する必要があると考えられる。本邦においては、まだ予後判定の有用性に対する報告は無く、今後検討が必要である。

V. プレセプシンの今後の臨床応用の展望

ICU入室患者のうち40%の患者が敗血症を合併し、そのうち重症敗血症は30%、敗血症性ショックは15%との報告がある⁴³⁾。ショック発症から1時間以内に適切な抗菌薬投与がなされた症例の救命率は79.9%であるのに対し、それ以降抗菌薬治療開始が1時間遅れるごとに救命率が7.6%ずつ減少するとの報告もあり⁴⁴⁾、敗血症から重症敗血症、敗血症性ショックへの移行を抑える上でも敗血症早期診断は重要である。重症敗血症患者に使用される治療法として、抗凝固剤（組換えトロンボモジュリン、アンチトロンビンⅢなど）によるDIC治療、急性血液浄化療法（エンドトキシン吸着カラム、持続血液濾過透析）、免疫グロブリン製剤、タンパク分解酵素阻害薬等がある。プレセプシンは、感染早期に上昇するマーカーであり敗血症早期治療に寄与出来ると期待されることから、重症敗血症に掛る医療費削減や患者の救命率向上が望まれる。

次に、外科的侵襲（術後）、重症外傷、重度熱傷に対する敗血症診断能向上が期待される。特に手術部位感染は、医療関連感染の上位に位置し、発生率も看過できないとの報告もある^{45, 46)}。国内において手術部位感染の有無は、術後在院日数を延長、術後総医療費を増大するとの報告もあり、医療の効率化の障害、患者や医療保険財政

への負担となる要因となっている⁴⁷⁾。プレセプシンは、既存マーカーのPCTやCRPでは苦慮する外科的侵襲（術後）、重症外傷、重度熱傷の疾患において心配される偽陽性を軽減出来る可能性があり、より適切な治療が可能となることで重症化に伴う医療費増大の抑制が望まれる。

最後に、敗血症患者の治療中の病態把握向上が期待される。入院期間中の敗血症患者の病態把握においては、PCTの頻回測定が有用であるとの報告がある^{48,49)}。国内でも来院時に限らず治療期間中に抗菌薬中止判断を目的にPCTが測定されるケースもあるが、PCTの「CRP化」を危惧する報告もある⁵⁰⁾。プレセプシンは他のマーカーに対し治療中の敗血症患者の病態を把握出来る報告もあることから、敗血症マーカーの測定頻度を削減することによる医療費削減が期待される。

VI. まとめ

敗血症治療において、抗凝固剤、免疫グロブリン製剤、血液浄化療法など本邦独自の治療法が多く存在する。今回、新たに本邦で発見された敗血症マーカーのプレセプシンは、産生機序と発症後応答時間に特長を持つ蛋白である。これまでの臨床研究の結果から、既存マーカーであるPCT、CRP、IL-6に対し以下3点において優位な報告がある。①感染初期に血中濃度が上昇、②侵襲度の高い病態（外傷、熱傷など）において既存マーカーよりも影響を受けにくい、③既存のマーカーとは異なる血中濃度動態を示し、敗血症患者の臨床経過をより反映する。しかし、実際の臨床現場ではさまざまな病態に直面するが、各種病態におけるプレセプシンの報告例はまだ少ない。今後の臨床研究において解明されるべき課題は多く存在しているが、プレセプシンは、敗血症の治療方針を決める一助になりうると考えられる。

引用文献

- 1) Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al.: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Eng J Med*, 348: 1546-1554, 2003.
- 2) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al.: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med*, 41(2): 580-637, 2013.
- 3) 日本集中治療医学会Sepsis Registry委員会: 日本版敗血症診療ガイドライン. *日集中医誌*, 20: 124-173, 2013.
- 4) 古迫正司, 白川嘉門: ヒト低分子量CD14測定キットおよび抗体. 特許第4081489号.
- 5) Shirakawa K, Naitou K, Hirose J, et al.: Presepsin (sCD14-ST): development and evaluation of one-step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients. *Clin Chem Lab Med*, 49(5): 937-939, 2011.
- 6) Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, et al.: CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide(LPS) and LPS binding protein. *Science*, 249: 1431-1433, 1990.
- 7) Pugin J, Ulevitch RJ, Tobias PS: Activation of endothelial cells by endotoxin: direct versus indirect pathways and the role of CD14. *Prog Clin Biol Res*, 392: 369-373, 1995.
- 8) 古迫正司, 白川嘉門: 新規可溶性CD14抗原. 特許第4040666号.
- 9) Labeta MO, Durieux JJ, Fernandez N, et al.: Release from a human monocyte-like cell line of two different soluble forms of the lipopolysaccharide receptor, CD14. *Eur J Immunol*, 23(9): 2144-2151, 1993.
- 10) Hayashi JI, Masaka T, Ishikawa I. Increased levels of soluble CD14 in sera of periodontitis patients. *Infect Immunity*, 67: 417-420, 1999.
- 11) Lawn SD1, Labeta MO, Arias M, Acheampong JW, Griffin GE. Elevated serum concentrations of soluble CD14 in HIV- and HIV+ patients with tuberculosis in Africa: prolonged elevation during anti-tuberculosis treatment. *Clin Experi Immunol*, 120: 483-487, 2000.
- 12) Nockher WA1, Wigand R, Schoeppe W, Scherberich JE. Elevated levels of soluble CD14 in serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Experi Immunol*, 96: 15-19, 1994.
- 13) 遠藤重厚, 八重樫泰法, 佐藤信博, その他: 敗血症における可溶性CD14と可溶性CD14サブタイプの比較検討. *Medical Postgraduates*, 44(4): 381-385, 2006.
- 14) 遠藤重厚: 敗血症診断マーカーとしてのプレセプシン. 第60回日本臨床検査医学会学術集会, ランチオンセミナー2 発表資料.
- 15) Nakamura M, Takeuchi T, Naito K, et al: Early elevation of plasma soluble CD14 subtype, a novel biomarker for sepsis, in a rabbit cecal ligation and puncture model. *Critical Care*, 12(Suppl 2): P194 (doi: 10.1186/cc6415), 2008.
- 16) 白川嘉門: 血液検体を用いた呼吸器感染症の診断.

- 国際公開番号WO 2012/157750 A1.
- 17) Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, et al: Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J Infect Chemother*, 11: 234-238, 2005.
 - 18) Okamura Y, Yokoi H: Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST). *Clin Chem Acta*, 412(23-24): 2157-2161, 2011.
 - 19) Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, et al.: Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother*, 17(6): 764-769, 2011.
 - 20) Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, et al.: Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother*, 18(6): 891-897, 2012.
 - 21) Ulla M, Pizzolato E, Lucchiari M, et al.: Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study. *Crit Care*, 17(4): R168, 2013.
 - 22) Sargentini V, Ceccarelli G, D'Alessandro M, et al.: Presepsin as a potential marker for bacterial infection relapse in critical care patients. A preliminary study. *Clin Chem Lab Med*, doi: 10.1515/ccm-2014-0119, 2014.
 - 23) Cak'ır Madenci Ö, Yakupoğlu S, Benzonana N, et al.: Evaluation of soluble CD14 subtype (presepsin) in burn sepsis. *Burns*, 40(4): 664-669, 2014.
 - 24) Vodnik T, Kaljevic G, Tadic T, et al.: Presepsin (sCD14-ST) in preoperative diagnosis of abdominal sepsis. *Clin Chem Lab Med*, 51(10): 2053-2062, 2013.
 - 25) Liu B, Chen YX, Yin Q, et al.: Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *Crit Care*, 17(5): R244, 2013.
 - 26) Romualdo LG, Torrella PE, González MV, et al.: Diagnostic accuracy of presepsin (soluble CD14 subtype) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome in the Emergency Department. *Clin Biochem*, 47(7-8): 505-508, 2014.
 - 27) Oh, Joo Kweon, Jee-Hye Choi, Sang Kil Park, et al.: Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a new marker for the diagnosis and prediction of disease severity of sepsis in the Korean population. *J Crit Care*, pii: S0883-9441(14)00245-7. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.06.014. 2014.
 - 28) 株式会社LSIメディアエンス: パスファースト Presepsin添付文書.
 - 29) 福井康雄: カンジダ血症患者における敗血症バイオマーカー・プレセプシンの評価. 第88回日本感染症学会学術講演会, 第62回日本化学療法学会総会 合同学会, 3-101, 2014.
 - 30) 高橋 学: 敗血症診断マーカーとしてのプレセプシン (sCD14-ST) の有用性について. 第40回日本集中治療医学会学術集会 教育セミナー6発表資料, 2013.
 - 31) 遠藤重厚, 高橋 学, 小豆嶋立頼, その他: 敗血症診断マーカーとしてのプレセプシン (可溶性CD14サブタイプ) の有用性. *岩手医誌*, 64(1):1-14, 2012.
 - 32) Chenevier-Gobeaux C, Trabattoni E, Roelens M, et al.: Presepsin (sCD14-ST) in emergency department: the need for adapted threshold values? *Clin Chim Acta*, 427: 34-36, 2014.
 - 33) Christ-Crain M1, Müller B: Procalcitonin in bacterial infections-hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly*, 135(31-32): 451-460, 2005.
 - 34) Kojika M, Takahashi G, Matsumoto N, et al: Serum levels of soluble CD14 subtype reflect the APACHE II and SOFA Scores. *Medical Postgraduates*, 48(1): 46-50, 2010.
 - 35) Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, et al.: Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: a multicenter prospective study. *J Infect Chemother*, 20(1): 30-34, 2014.
 - 36) Novelli G, Morabito V, Ferretti G, et al.: Pathfast presepsin assay for early diagnosis of bacterial infections in surgical patients: preliminary study. *Transplant Proc*, 45(7): 2750-2753, 2013.
 - 37) Takahashi G, Suzuki Y, Kojika M, et al: Evaluation of responses to IVIG therapy in patients with severe sepsis and septic shock by soluble CD14 subtype monitoring. *Medical Postgraduates*, 48(1): 19-24, 2010.
 - 38) 小豆嶋立頼, 鈴木 泰, 小鹿雅博, その他: 可溶性CD14サブタイプはpolymyxin-B immobilized fiber-direct hemoperfusion (PMX-DHP)施行効果を良く反映する. *エンドトキシン血症救命治療研究会誌*, 15: 116-122, 2011.
 - 39) 510(k) SUBSTANTIAL EQUIVALENCE DETERMINATION DECISION SUMMARY. BRAHMS PCT LIA. 510(k) number K040887.
 - 40) 遠藤重厚, 佐藤信博, 鈴木 康, 他: 敗血症診断法としてのプロカルシトニン値測定の意義. *日本外科感染症学会雑誌*, 4(3): 319-327, 2007.
 - 41) Masson S, Caironi P, Spanuth E, et al.: Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. *Crit Care*, 18(1): R6, 2014.
 - 42) Ogura H, Gando S, Saitoh D, et al.: Epidemiology of

- severe sepsis in Japanese intensive care units: a prospective multicenter study. *J Infect Chemother*, 20(3): 157-162, 2014.
- 43) Vincent JL, Taccone F, Schmit X: Classification, incidence, and outcomes of sepsis and multiple organ failure. *Contrib Nephrol*, 156: 64-74, 2007.
- 44) Kumar A, Roberts D, Wood KE et al.: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*, 34: 1589-1596, 2006.
- 45) Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al.: Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 20: 247-278, 1999.
- 46) 国立感染症研究所 感染情報センター: JANIS (Japan Nosocomial Infections Surveillance) 院内感染対策サーベイランス2012年1月～12月年報.
- 47) 草地信也, 幕内晴朗, 真下啓二, その他: 手術部位感染 (SSI: Surgical Site Infection) が与える在院日数と直接医療費への影響の調査研究. *日本外科感染症学会雑誌*, 7(3): 185-190, 2010.
- 48) Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P, et al.: Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med*, 32(5): 1166-1169, 2004.
- 49) Pettilä V, Hynninen M, Takkunen O, Kuusela P, Valtonen M: Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Intensive Care Med*, 28(9):1220-1225, 2002.
- 50) 小泉祐介, 奥野貴史, 南口仁志, その他: 当院におけるプロカルシトニン (PCT) 検査の現状と頻回検査症例の解析～PCTは「CRP化」していないか～. 第88回日本感染症学会学術講演会 第62回日本化学療法学会総会 合同学会, 1-41, 2014.