

原著

小児におけるプレセプシンの基準値の検討

島田 空知¹⁾ 吉田 陽一郎²⁾ 石羽澤 映美²⁾
竹田津 原野¹⁾ 坂田 宏¹⁾ 沖 潤一¹⁾

要旨 背景：プレセプシン (P-SEP) は、単球が細菌を貪食する際に血中に放出される可溶性 CD14 断片であり、成人領域で敗血症診療に用いられている。小児の敗血症においても、C 反応性蛋白 (CRP) やプロカルシトニン (PCT) など既存の炎症マーカーでは時に病初期を捉えられず、P-SEP が有用である可能性がある。しかし、小児における P-SEP の有用性を検討した報告は少なく、基準値も明確でない。われわれは、感染・炎症を伴わない病態下における小児の P-SEP 値より、小児の平常時 P-SEP のプロフィールを検討した。

方法：2014 年 4 月～2015 年 3 月に当院を 1 カ月以上受診した 15 歳以下の児で、感染・炎症の徴候がない 53 例を対象とし、血漿 P-SEP 値と性別、年齢との関連を検討した。

結果：男児 27 例、女児 26 例、年齢は生後 3 カ月～15 歳 0 カ月 (平均 5 歳 9 カ月 ± 4 歳 7 カ月) であった。P-SEP 測定値は 68.20 ± 26.83 pg/mL で、性別 ($p=0.244$)・年齢 ($p=0.776$) との関連は認めなかった。

結論：小児における平常時の P-SEP は、性別や年齢にかかわらず 68.20 ± 26.83 pg/mL を基準範囲と考えることができた。

緒 言

プレセプシン (P-SEP) は、2002 年に本邦で発見された分子量 13kDa の可溶性 CD14 断片である。単球やマクロファージ、顆粒球に発現している分子量 53～55kDa の糖蛋白である CD14 は、細菌由来の lipopolysaccharide (LPS) と LPS-binding protein (LBP) の複合体に結合する細胞膜受容体であり¹⁾、詳細な機序は不明な部分もあるが、これらの細胞が細菌を貪食する際に CD14 も同時に細胞内に取り込まれ、エラストラーゼやセリンプロテ

アーゼにより消化された後に可溶性 CD14 断片として血中に放出される²⁾と考えられている。成人領域では細菌感染症、特に敗血症の指標として、C 反応性蛋白 (CRP) やプロカルシトニン (PCT)、IL-6 などの炎症マーカーと比較し敗血症に対する感度・特異度が高く³⁾、発症から早期に上昇する⁴⁾といった特徴が報告されている。また、P-SEP 値の推移が生命予後と相関する⁴⁻⁶⁾とされている。

小児の日常診療において感染症は最も遭遇する頻度の高い病態であり、その一部に重症感染症が潜んでいる。敗血症は致死率 8～25% にも及ぶ小

Key words：プレセプシン、炎症マーカー、細菌感染症、基準値

1) 旭川厚生病院小児科

〔〒078-8211 旭川市 1 条通 24 丁目 111〕

2) 旭川医科大学病院小児科

児の主要な死因であるにもかかわらず^{7,8)}、免疫応答の未熟さからCRPやPCTでは病初期を捉えられないことがある。このような病態にP-SEPは有用なマーカーとなる可能性を有するが、小児におけるP-SEPの有用性を検討した報告は少なく^{7,9-12)}、基準値も明確でない。

今回われわれは、感染・炎症を伴っていない小児におけるP-SEPのプロフィールについて検討したので報告する。

I. 対象と方法

対象は2014年4月1日から2015年3月31日に旭川厚生病院を受診した1カ月以上15歳以下の患児で、血液検体採取の前2～4週間に発熱や明らかな感染を疑わせる症状・所見がなく、本研究への協力の同意が得られた児とした。このうち、ヘモグロビン濃度 <10 g/dLの貧血、AST >30 IU/LもしくはALT >30 IU/Lを呈する肝機能障害、および血清Cr値が年齢毎の基準範囲¹³⁾を超える腎機能障害を認めた児は除外した。また、同時期の入院患者で、血液培養が陽性となり菌血症と診断された患者を比較対象とした。

P-SEP検体はEDTA-2K加血漿を用い、 -20°C 以下で凍結保存した。血漿P-SEP値の測定は移動式免疫発光測定装置パスファースト[®](三菱化学メディエンス社)を使用し、化学発光酵素免疫測定法(CLEIA)で行った。菌血症患者の血漿P-SEP値は、血液培養採取と同日の保存検体で測定した。

対象のP-SEP値と年齢、性別および白血球数、好中球数、単球数との関連を検討した。また、腎機能の指標として血清クレアチニン(Cr)値との関連を解析し、さらに対象を糸球体濾過量(GFR)が成人と同程度に達するとされる2歳以上¹⁴⁾と2歳未満の2群に分けて検討した。統計解析はSPSS ver. 21 (IBM社)を使用した。性別による差の検討と2歳を基準にした2群の検討にt検定を用い、年齢、白血球数、好中球数、単球数および血清Cr値との関係の検定にPearsonの相関係数を用いた。いずれの解析でも有意確率 $p<0.05$ を有意とした。結果はすべて、平均 \pm SDを表した。本研究の倫理性、科学性、妥当性についてJA北海道厚生連旭川厚生病院倫理委員会の承認を得た(承認

番号2605)。

II. 結果

感染・炎症のエピソードがない対象小児は53例、うち男児27例、女児26例で、年齢は生後3カ月～15歳0カ月(平均5歳9カ月 \pm 4歳7カ月)であった。検体採取時の病名(疑い含む)は、てんかん14例、言語発達遅滞と発達障害9例、めまいや眩暈などの不定愁訴6例、膀胱尿管逆流の精査6例、気管支喘息と食物アレルギー6例、低身長や糖尿病などの内分泌疾患6例、便秘4例、ほかに溺水と形成外科手術待機が1名ずつ含まれた。

P-SEP値は 68.20 ± 26.83 pg/mLであり、性別($p=0.244$)・年齢($p=0.776$)との関連は認めなかった(図1)。また、P-SEP値と白血球数 $8,759 \pm 2,442$ / μL 、好中球数 $3,680 \pm 1,962$ / μL 、単球数 319 ± 232 / μL 、血清Cr値 0.36 ± 0.124 mg/dLそれぞれの相関係数(有意確率)は -0.241 (0.095)、 -0.52 (0.724)、 -0.157 (0.280)、 0.142 (0.369)であった(図2)。

対象小児のうち2歳未満14名のP-SEP値は 70.76 ± 25.81 pg/mL、2歳以上39名のP-SEP値は 67.29 ± 27.47 pg/mLであり、 $p=0.682$ と有意差を認めなかった。

菌血症は4例(男児1名、女児3名、3カ月～8歳11カ月)で、P-SEP値は131、143、197、244pg/mLと、いずれも今回われわれが測定した基準値の+2SDを超えていた(表)。

III. 考察

今回のわれわれの検討から、新生児を除く小児のP-SEP値は感染症や炎症性疾患に罹患していない平常時において、性別や年齢に関係なく 68.20 ± 26.83 pg/mLを基準範囲と考えることができる。また実際に細菌感染が証明された症例として菌血症を対象とし、患児数が少なく統計学的検討を加えていないものの、いずれもこの基準範囲を超えている。小児の平常時のP-SEP値を調べた報告はこれまでになく、本研究は今後の小児診療においてP-SEPを活用する参考になることが期待される。

健常成人のP-SEP値は、ボランティア70名(27～

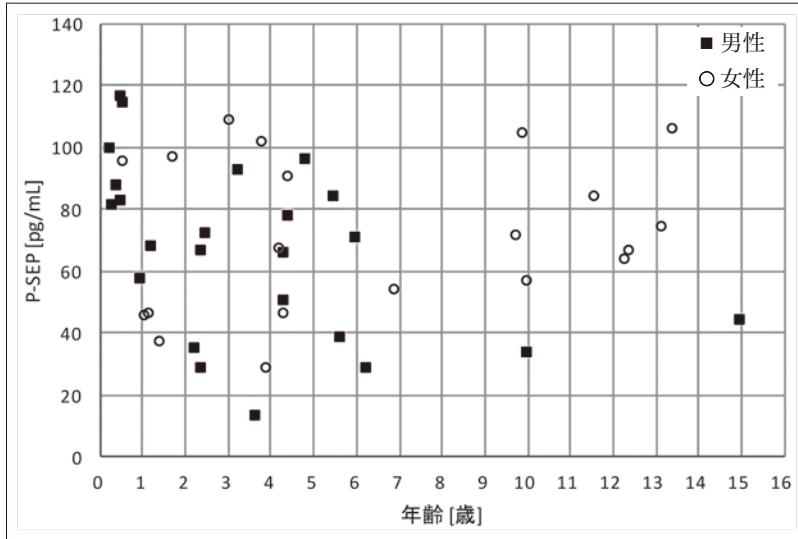


図 1 対象の P-SEP 値と年齢, 性別の関係

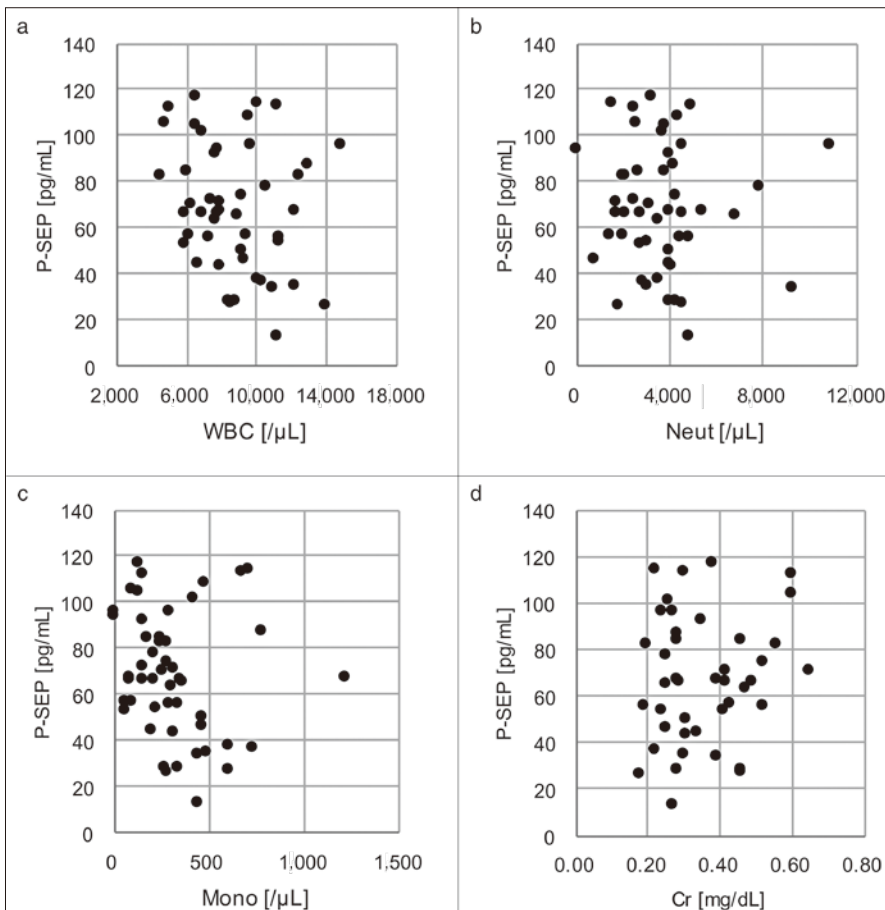


図 2 対象の P-SEP 値と末梢血白血球数 (a), 好中球数 (b), 単球数 (c), 血清クレアチニン値 (d) の関係

表 菌血症患児のプロフィールと血液検査所見

年齢	性別	検出部位	起炎菌	病日	WBC (μg/L)	CRP (mg/dL)	PCT (ng/mL)	P-SEP (pg/mL)	Cr (mg/dL)	eGFR (mL/min /1.73m ²)
0歳 3カ月	男	血液	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	1	13,800	1.00	0.10	244	0.24	-
1歳 5カ月	女	血液	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	27,900	14.29	3.20	143	0.25	99.54
4歳 11カ月	女	血液 後鼻腔	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	20,400	15.20	6.26	197	0.31	122.55
8歳 11カ月	女	血液 尿	<i>Escherichia coli</i>	4	7,800	6.59	31.56	131	0.86	50.54

84歳, 平均 56.2 ± 12.71 歳) に本研究と同じ測定装置を用いた検討で平均 258.7 ± 92.53 pg/mL¹⁵⁾, 127名で平均 189 (92.7~398) pg/mL¹⁶⁾ と報告されている。また, 生後早期の32週未満で出生した早産児において, P-SEPは中央値 562pg/mL⁹⁾, 530pg/mL¹⁰⁾ との報告があり, 本研究で示した基準範囲だけでなく菌血症症例よりもP-SEP値が高い。これらの基準値の差異の要因となりうる, P-SEP値に影響を及ぼすものとして考えられるものは, 腎機能と免疫系である。P-SEPは腎排泄でeGFR 60 mL/分/1.73m² 未満では高値を呈すると報告されているが¹⁷⁾, 早産児のGFRは7.9~30.3 mL/分/1.73m² と極めて低く¹⁸⁾, その後2歳までに成人と同様のGFRまで成長するとされており¹⁴⁾, これが本研究の対象小児よりも既報の早産新生児で高値を呈した理由と考えられる。成人ボランティアの研究に関しても, 加齢とともに腎機能は低下し¹⁹⁾, 日本人において60歳代では男性の15.6%, 女性の14.6%がeGFR 60 mL/分/1.73m² 未満と考えられていることから²⁰⁾, P-SEP基礎値が上昇している可能性があるだろう。今回の対象は, 身長データのデータがなくeGFRの算出ができなかったが, 血清Cr値が異常を呈する患者は除外しているため, 腎機能の影響はあってもわずかであろう。われわれの検討より, 腎機能がダイナミックに変化する新生児期を除いたこの年齢範囲であれば, P-SEP基準値の評価に腎機能の影響は考慮しなくてよいと思われる。また免疫能に関して, 担癌児は発熱性好中球減少時にP-SEPの上昇が乏しいという報告があり¹¹⁾, 免疫不全患者で上

昇しにくい可能性がある。一般的に小児の免疫能は, Jolliffらが報告した血清免疫グロブリン値や補体値²¹⁾ から類推されており, 生後4~5カ月で受動免疫が底をつき, 1歳頃に成人の6割程度まで成長するとされている。特にP-SEPの産生機序の中心となるCD14を発現している貪食細胞の機能成熟に焦点を当てると, 例えばマクロファージの活性化を担うインターフェロン(IFN)- γ の産生能が1~9歳, 10~17歳でそれぞれ成人の1/5, 1/2程度であるとしたElsasserの報告²²⁾ などから, 成熟はより緩やかであると考えられている。既報の健常成人と本研究対象におけるP-SEP基準範囲が異なることから, 本研究での最年長であった15歳から高年期にかけて, いずれかのタイミングでP-SEPが上昇すると推測されるが, この一因を免疫系の未熟さに求めることができるかもしれない。今後, 全年齢でのP-SEP基準範囲を検討するにあたり, 各年齢層のP-SEP基準範囲には腎機能や免疫能を包括した解釈が必要であろう。

小児の日常診療において, 細菌感染症とウイルス感染などの非細菌感染症, さらに川崎病や自己免疫疾患などの非感染性炎症性疾患との鑑別はしばしば困難である。P-SEPに関し成人では, 敗血症と局所細菌感染症, 非感染性SIRSそれぞれの関係³⁾, 熱傷・外傷との鑑別²³⁾, 腹部外科手術患者における血液培養陽性者の早期発見²⁴⁾ といった有用な報告があるが, 小児での報告は早産児の遅発性敗血症診断の有用性^{9,10)}, および担癌児の発熱性好中球減少症における菌血症/敗血症発見の有用性^{11,12)} 程度と非常に少ない。日常診療で遭

遇する発熱性疾患に対し、敗血症や細菌感染症を選り分けるマーカーとしてのP-SEPの有用性は今後検討すべき事項であるが、本研究の結果を踏まえると、本邦でのP-SEPの保険取載時に定められた敗血症診断におけるP-SEPのカットオフ値500 pg/mL (感度0.942, 特異度0.681) より、小児ではより低値を基準とするほうが適当である可能性が高い。

本研究の限界点を2点挙げる。1つ目は、健常小児のP-SEPは何らかの理由で当院を受診した児を対象としていることであり、真に健常な小児の基準値とは断言できない。今回は、急性疾患が検査結果に影響を及ぼす可能性を前2~4週間の感染・炎症エピソードの有無で判断したが、明確な根拠はない。さらに慢性炎症の可能性がある貧血や肝機能検査異常を認める児は除外した。腎機能と免疫能に関しては、前述の通りの検討を行った。2つ目は、確実な細菌感染症と言える菌血症症例に限定した結果、腎機能が低下した1例を含めた4例のみと少なく、統計学的検討を加えることができている点であり、今後の検討が必要である。

結 語

小児における平常時のP-SEP値は、性別や年齢にかかわらず 68.20 ± 26.83 pg/mLを基準範囲と考えることができる。これを基に、敗血症や細菌感染症におけるP-SEPの意義につき、さらなる検討が必要と考える。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Wright SD, et al : CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science* 249 : 1431-1433, 1990
- 2) Arai Y, et al : Phagocytosis by human monocytes is required for the secretion of presepsin. *J Infect Chemother* 21 : 564-569, 2015
- 3) Endo S, et al : Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective

- study. *J Infect Chemother* 18 : 891-897, 2012
- 4) Ulla M, et al : Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study. *Critical Care* 17 : R168, 2013
 - 5) Masson S, et al : Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. *Critical Care* 18 : R6, 2014
 - 6) Endo S, et al : Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: a multicenter prospective study. *J Infect Chemother* 20 : 30-34, 2014
 - 7) Weiss SL, et al : Global epidemiology of pediatric severe sepsis : the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med* 191 : 1147-1157, 2015
 - 8) Hartman ME, et al : Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis*. *Pediatr Crit Care Med* 14 : 686-693, 2013
 - 9) Poggi C, et al : Presepsin for the detection of late-onset sepsis in preterm newborns. *Pediatrics* 135 : 68-75, 2015
 - 10) Topcuoglu S, et al : Role of presepsin in the diagnosis of late-onset neonatal sepsis in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 29(11) : 1834-1839, 2016
 - 11) Urbanos V, et al : The predictive value of soluble biomarkers (CD14 subtype, interleukin-2 receptor, human leucocyte antigen-G) and procalcitonin in the detection of bacteremia and sepsis in pediatric oncology patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cytokine* 62 : 34-37, 2013
 - 12) Olad E, et al : Presepsin (scd14) as a marker of serious bacterial infections in chemotherapy induced severe neutropenia. *Iran J Pediatr* 24 : 715-722, 2014
 - 13) Finney H, et al : Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Arch Dis Child* 82 : 71-75, 2000
 - 14) Heilbron DC, et al : Expressing glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol* 5: 5-11,

- 1991
- 15) Vodnik T, et al : Presepsin (sCD14-ST) in preoperative diagnosis of abdominal sepsis. *Clin Chem Lab Med* 51 : 2053-2062, 2013
 - 16) Okamura Y, et al : Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST). *Clin Chim Acta* 412 : 2157-2161, 2011
 - 17) Chenevier-Gobeaux C, et al : Presepsin (sCD14-ST) in emergency department : the need for adapted threshold values? *Clin Chim Acta* 427 : 34-36, 2014
 - 18) Vieux R, et al : Glomerular filtration rate reference values in very preterm infants. *Pediatrics* 125: e1186-1192, 2010
 - 19) Imai E, et al : Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res* 31 : 433-441, 2008
 - 20) Imai E, et al : Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol* 13 : 621-630, 2009
 - 21) Jolliff CR, et al : Reference intervals for serum IgG, IgA, IgM, C3, and C4 as determined by rate nephelometry. *Clin Chem* 28 : 126-128, 1982
 - 22) Elsasser-Beile U, et al : Comparison of cytokine production in blood cell cultures of healthy children and adults. *Pediatr Allergy Immunol* 6 : 170-174, 1995
 - 23) 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. *日本集中治療医学会雑誌* 20 : 219, 2013
 - 24) Novelli G, et al : Pathfast presepsin assay for early diagnosis of bacterial infections in surgical patients : preliminary study. *Transplant Proc* 45 : 2750-2753, 2013

Presepsin levels in healthy conditioned children

Sorachi SHIMADA¹⁾, Yoichiro YOSHIDA²⁾, Emi ISHIBAZAWA²⁾, Genya TAKETAZU¹⁾, Hiroshi SAKATA¹⁾, Junichi OKI¹⁾

- 1) *Department of Pediatrics, Asahikawa-Kosei General Hospital*
- 2) *Department of Pediatrics, Asahikawa Medical University*

Background: Presepsin (P-SEP), soluble CD 14 subtype, is a free fragment of soluble CD14. In bacterial infection, soluble CD14 is released into serum secondary to monocyte phagocytosis and thus, P-SEP is reported as a useful biomarker for diagnosis or severity assessment of bacterial sepsis. While it is crucial to make an early diagnosis of severe bacterial infection in pediatric patients, traditional biomarkers such as CRP or procalcitonin are not always helpful for early detection of sepsis. There are few reports that discuss the usefulness of P-SEP in children, and its reference range in children is still unknown. Therefore, the aim of this study was to estimate the reference range in healthy children.

Methods: This study enrolled 53 healthy children who visited the outpatient department of this hospital from April 2014 to March 2015 (27 males, aged 0 -15 years). P-SEP was measured in plasma samples by chemiluminescent enzyme immunoassay (CLEIA).

Results: The mean level of P-SEP in healthy children was 68.20 +/- 26.83 pg/mL. There was no correlation between P-SEP level and sex or age (p=0.244 and 0.776, respectively).

Conclusions: The reference range of P-SEP in healthy children is 68.20 +/- 26.83 pg/mL regardless of age and sex.

(受付 : 2016 年 9 月 16 日, 受理 : 2017 年 3 月 30 日)