

M R S A を含むブドウ球菌感染症の 血液診断法の確立

(課題番号 05454351)

平成5年度～平成7年度科学研究費補助金（一般研究B）研究成果報告書

平成9年 3月

研究代表者 谷 徹
(滋賀医科大学医学部 助手)

目 次

1. はじめに	-----	2
2. 研究組織・研究経費	-----	3
3. 研究発表・著書	-----	4-5
4. 口頭発表	-----	6-11
5. 論文	-----	12-72

はじめに

近年、外傷、移植、手術後の合併症として敗血症の重要性が再認識されている。免疫機能の低下した宿主に感染が発症すると容易に敗血症となり、多臓器不全から死の転帰をとるものが多く集中治療部門における重要な問題となっている。

グラム陰性菌による敗血症の治療として筆者は既に文部省科学研究（試験研究2）において血液浄化法を用いたエンドトキシン吸着治療で成果をあげている。しかしグラム陽性菌による敗血症はいまだその血中の迅速診断法がなく血液培養による診断に依存している。このため治療対策が後手に回り診断がついた時点で不幸な転帰をとっているものも少なくない。

本研究は平成5年から平成7年にかけて文部省科学研究補助金（一般研究B）をうけ、グラム陽性菌の血中診断法について基礎的及び臨床的に研究したものである。研究の対象としては *Staphylococcus aureus* より産生される外毒素で Toxic Shock Syndrome の原因として知られている Toxic Shock Syndrome Toxin - 1 (TSST-1) 及びグラム陽性菌、陰性菌の壁成分に多量に含まれる Peptidoglycan である。これらの血中定量法とその再現性、定量結果の意義について検討した。その結果、TSST-1は30pg/mlより血中での定量が可能で100pg/ml以上で病的意義があると判定できた。また家兎を用いた実験ではその血中代謝は早く多量の毒素に暴露されるか持続的な産生がないと血中での検出は困難と考えられた。in vitroの実験ではTSST-1単独刺激によるヒト末梢血単核球からの腫瘍壊死因子(TNF)の産生は少なくむしろエンドトキシン刺激と相乗効果を認め、臨床病態への関与が生じると考えられた。重症患者の血中TSST-1の値では予後に直接の影響はでなかったが、血中エンドトキシン濃度の高い症例は血中TSST-1も有意に高値であり混合感染による毒素代謝の遷延による病態の悪化が示唆され、実験的検討結果が裏づけられる結果となった。一方、ペプチドグリカンの血中定量も可能であり、100pg/mlを陽性とした場合、重症敗血症例では82.1%の陽性を示した。

TSST-1は3時間、Peptidoglycanは2時間で定量可能であり、これらの診断法を用いてグラム陽性菌敗血症の診断及び治療が早期に確定すれば抗生剤の投与が適正化され、救命率向上が期待できると考えられる。

Key words

Toxic shock toxin-1(TSST-1), Sepsis, Peptidoglycan, β -glucan, Gram positive bacteria

研究組織

研究代表者 谷 徹 (滋賀医科大学医学部助手)
研究分担者 遠藤善裕 (滋賀医科大学医学部助手)

研究経費

平成5年度	1600千円
平成6年度	2300千円
平成7年度	1600千円
計	5500千円

本研究で、横田 徹 (滋賀医科大学附属病院 外科医員)
小林知恵 (滋賀医科大学大学院)
近藤浩之 (滋賀医科大学大学院)

に多大な協力を得た。

研究発表

- 1) 小林知恵、谷 徹、近藤浩之、小玉正智
Silk worm Larvae Plasma によるヒト血中ペプチドグリカン検出法の検討
外科と代謝・栄養 31: 1-8, 1997
- 2) 横田 徹、谷 徹、小林知恵、小玉正智
TSST-1の血中濃度及び、循環動態に及ぼす影響についての検討
日本救急医学会雑誌 8: 65-66, 1997
- 3) 横田 徹、谷 徹、吉岡豊一、花沢一芳、青木裕彦、松田孝一、遠藤善裕、
蔦本慶裕、荒木 浩、岡 浩、藤野光廣、船野弘之、飯 洋三、小玉正智
LPS添加血漿刺激によるTNF産生とリムルステストとの相関
第6回エンドトキシンシンポジウム講演記録集: 22-27, 1994.
- 4) 横田 徹、谷 徹、小玉正智
リムルステストによる血漿添加エンドトキシン濃度とヒト末梢血単核球からの
TNF産生誘導能との相関
外科と代謝・栄養 29(1): 31-38, 1995.
- 5) 谷 徹、花沢一芳、林 國瑞、小玉正智
エンドトキシン吸着法
外科治療 72(3): 302-308, 1995.
- 6) 谷 徹、花沢一芳、小玉正智、PMX臨床研究グループ
敗血症性循環不全、呼吸不全におよぼす血中エンドトキシン除去治療の治効果
基礎と臨床 29(10): 2649-2660, 1995.
- 7) 谷 徹、蔦本 慶裕
敗血症
臨床外科 51(11): 377-378, 1996.

研究発表

- 1) Tomoe Kobayashi, Tohru Tani, Tohru Yokota, Hiroshi Araki, Hiroyuki Kondo
Toyokazu Yoshioka, Masashi Kodama
Gram-positive and-negative bacterial contamination in chronic hemodialysis patients.--plasma levels of endotoxin and toxic shock syndrome toxin-1
Japanese Journal of Apheresis. 16(1):121-122, 1997
- 2) Yokota. T, Tani. T, Yoshioka. T, Kodama. M
Correlation between plasma endotoxin activity measured by limulus assay and production of tumor necrosis factor-alpha in human peripheral blood mononuclear cells
The Immune Consequences of Trauma, Shock, Sepsis Mechanisms and Therapeutic Approaches 1: 389-393, 1996.

- 1) 横田 徹、谷 徹、青木裕彦、吉岡豊一、花沢一芳、遠藤善裕、
 蔦本 慶裕 荒木 浩、小玉正智、福山真弓、三和敬史
 重症感染症における血中TSST-1濃度
 第94回日本外科学会総会、1994.3.29.東京
 日本外科学会雑誌 2:199,1994
- 2) 横田 徹、谷 徹、吉岡豊一、沼 謙司、蔦本 慶裕、荒木 浩、
 花沢一芳、小玉正智、三和敬史
 血中TSST-1濃度測定の意義
 第9回日本Shock学会総会、1994.4.16.名古屋
 日本Shock学会雑誌 9(1):49,1994
- 3) 横田 徹、谷 徹、吉岡豊一、沼 謙司、蔦本 慶裕、荒木 浩、
 花沢一芳、小玉正智、福山真弓、三和敬史
 血中TSST-1濃度測定の意味
 第22回日本救急医学総会、1994.11.4.東京
 日本救急医学会誌 5:581,1994
- 4) 小林知恵、谷 徹、横田 徹、荒木 浩、吉岡豊一、小玉正智
 透析患者における血中エンドトキシン及びTSST-1濃度の検討
 第15回日本アフェシス学会学術大会、1995.6.9.札幌
 日本アフェシス学会雑誌 14:S52,1995
- 5) 谷 徹、小林知恵、横田 徹、吉岡豊一、荒木 浩
 血中エンドトキシンとTSST-1
 第40回日本透析医学会総会、1995.6.25.横浜
 透析会誌 6:514,1995
- 6) 横田 徹、谷 徹、青木裕彦、吉岡豊一、花沢一芳、遠藤善裕、蔦本 慶裕、
 荒木 浩、小林知恵、小玉正智、三和敬史、福山真弓
 重症感染症における血中エンドトキシン及びTSST-1濃度と予後の関係
 第46回日本消化器外科学会総会、1995.7.21.福井
 日本消化器外科学会雑誌 28(6):1195,1995
- 7) 小林知恵、谷 徹、横田 徹、荒木 浩、近藤弘之、吉岡豊一、小玉正智
 慢性透析患者における血中エンドトキシン及びTSST-1濃度の検討
 第33回日本人工臓器学会大会、1995.11.8.大阪
 人工臓器 24:S112,1995

- 8) 小林知恵、谷 徹、横田 徹、荒木 浩、近藤弘之、吉岡豊一、小玉正智
慢性透析患者における血中エンドトキシン及びTSST-1濃度の検討
第1回日本エンドトキシン研究会、1995.11.17.横浜
- 9) 小林知恵、谷 徹、横田 徹、藤野光廣、花沢一芳、小玉正智
腹部重症感染症患者における血中PAPトゲリカ検出の意義
第28回日本腹部救急医学会総会、1997.3.14.高知
日本腹部救急医学会雑誌 17:96,1997.
- 10) 横田 徹、谷 徹、吉岡豊一、小玉正智
エンドトキシン添加血漿刺激によるTNF産生とリムルステストとの相関
第6回エンドトキシンシンポジウム 1993.11.東京
- 11) 横田 徹、谷 徹、花沢一芳、吉岡豊一、遠藤善裕、蔦本慶裕、荒木 浩、
飯 洋三、藤野光廣、小玉正智
血漿添加エンドトキシンのTNF産生能とリムルステストによる測定濃度との
相関
第9回日本Shock学会 1994.4.名古屋
- 12) 横田 徹、谷 徹、花沢一芳、吉岡豊一、遠藤善裕、蔦本慶裕、荒木 浩、
飯 洋三、岡、藤野光廣、小玉正智
TNF産生能からみた血中エンドトキシン測定法の意義
第22回日本救急医学会 1994.11.東京
日本救急医学会雑誌 5:592,1994.
- 13) 横田 徹、谷 徹、花沢一芳、吉岡豊一、遠藤善裕、蔦本慶裕、荒木 浩、
飯 洋三、岡、藤野光廣、小玉正智
血漿添加エンドトキシンのTNF産生能とリムルステストによる測定濃度との
相関
第45回日本消化器外科学会 1995.2.横浜
日本消化器外科学会雑誌 28(2):532,1995.
- 14) 谷 徹
血液浄化法と生体反応「対象として、結果としての生体反応」(特別講演)
第2回山口県血液浄化研究会 1994.6.山口
- 15) 谷 徹
体外循環による敗血症の治療(特別講演)
第14回北海道アフエレーシス研究会 1994.10.札幌

16) 谷 徹

エンドトキシン血症対策 (パネルディスカッション)

第22回日本救急医学会 1994.11.東京

日本救急医学会雑誌 5:480,1994.

17) 谷 徹

敗血症をめぐる話題ーヒト・エンドトキシン血症 (ランチョンセミナー)

18) 谷 徹、花沢一芳、遠藤善裕、横田 徹、小林知恵、蔦本 慶裕、小玉正智

トレミキシンによる血中エンドトキシン除去治療の有効性

第15回日本アフレスシス学会 1995.6.札幌

日本アフレスシス学会雑誌 14:S53,1995.

19) 谷 徹

外科領域における緊急検査が必要な感染症

第21回日本臨技微生物検査研修会 1995.7.大阪

20) 谷 徹

Role of urinastatin in shock therapy (ランチョンセミナー)

第10回日本Shock学会

21) 谷 徹、花沢一芳、遠藤善裕、小路久敬、小玉正智

重症敗血症にたいするエンドトキシン吸着療法 (ワークショップ)

第57回日本臨床外科医学会 1995.11.福島

日本臨床外科医学会雑誌 56:120,1995.

22) 谷 徹、花沢一芳、横田 徹、小林知恵、蔦本 慶裕、小玉正智

血中エンドトキシン濃度とSevere Sepsis症例における予後及び臨床症状との
関連性ー測定法別相関性についてー

第1回日本エンドトキシン研究会 1995.11.横浜

口頭発表

International congress

- 1) Yokota. T, Tani. T, Numa. K, Kobayashi. T, Araki. H, Tutamoto. Y, Kodama. M
Plasma TSST-1 levels and hemodynamic change in the rabbits after
injection of TSST-1 and TSST-1 producible MRSA
Third international shock congress, 1995.10.22. Hamamatsu, Japan
Shock 4:49, 1995
- 2) Yokota. T, Tani. T, Kobayashi. T, Hanasawa. K, Araki. H, Tutamoto. Y, Aoki. H,
Hanasawa. K, Kodama. M, Fukuyama. M, Miwa. K
Toxic shock syndrome toxin 1 (TSST-1) and endotoxin level in severe
septic patients
Third international shock congress, 1995.10.22. Hamamatsu, Japan
Shock 4:62, 1995
- 3) Kobayashi. T, Tani. T, Yokota. T, Araki. H, Kondo. H, Yoshio. T, Kodama. M
Plasma endotoxin and TSST-1 levels in chronic hemodialysis patients
10th world congress of the international society for artificial
organs in conjunction with international faculty for artificial
organs 1995.10.15. Taipei, Taiwan
Artificial Organs 19(10):1039, 1995
- 4) Kobayashi. T, Tani. T, Yokota. T, Araki. H, Kondo. H, Yoshioka. T, Kodama. M:
Gram-positive and negative bacterial contamination in chronic
hemodialysis patients. - Plasma levels of endotoxin and toxic shock
syndrome Toxin-1 (TSST-1) -
International conference for apheresis 1996 1996.4.9. Kyoto, Japan
- 5) Kobayashi. T, Tani. T, Yokota. T, Araki. H, Kondo. H, Yoshioka. T, Kodama. M
Gram-positive and negative bacterial contamination in chronic
hemodialysis patients. -Plasma levels of endotoxin and toxic shock
syndrome toxin 1-
International society of blood purification 1996.9.26. Paris, France
- 6) Kondo. H, Tani. T, Kobayashi. T, Fujino. M, Yokota. T, Yoshioka. T, Endo. Y,
Hanasawa. K, Kodama. M
Plasma endotoxin and TSST-1 levels in chronic hemodialysis patients
4th conference of the international endotoxin society
1996.10.23. Nagoya. Japan.
Journal of endotoxin reseach. 3(10):18, 1996.

- 7) Kobayashi.T, Tani.T, Yokota.T, Kondo.H, Kodama.M
Detection of peptidoglycan and (1-3) β -glucan in human plasma with silkworm larvae plasma (SLP)
4th conference of the international endotoxin society
1996.10.23.Nagaya.Japan
Journal of endotoxin reseach. 3(10):22,1996
- 8) Kobayashi.T, Tani.T, Yokota.T, Kondo.H, Kodama.M
Plasma levels of peptidoglycan, endotoxin, (1-3) β -glucan and toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) in septic patients.
4th conference of the international endotoxin society
1996.10.23.Nagaya.Japan
Journal of endotoxin reseach. 3(10):23,1996
- 9) Kobayashi.T, Tani.T, Yokota.T, Kondo.H, Kodama.M
Plasma levels of peptidoglycan detected with silkworm larvae plasma in septic patients.
4th international congress on the immune consequences of trauma, shock and sepsis
1997.3.4.Munich, Germany.
- 10) Yokota.T, Tani.T, Yoshioka.T, Kodama.M
Correlation between plasma endotoxin level by limulus assay and producible capacity of tumor necrosis factor-alpha from peripheral blood mononuclear cells
3rd International congress on the immune consequences of trauma, shock, and sepsis mechanisms and therapeutic approaches
1994.3. Munich, Germany
- 12) Yokota.T, Tani.T, Yoshioka.T, Hanasawa.K, Kodama M
Endotoxin neutralizing capacity of plasma from the point of view of cytokine production
IBC's 5th Endotoxemia & Sepsis 1995.6. Philadelphia, USA
- 13) Tani.T, Aoki.H, Hnasawa.K, Tsutamoto.Y, Endo.Y, Kodama.M.
Endotoxin Eliminating Therapy in patients with severe sepsis
5th Intenational Congress World Apheresis Association
1994.3.Houston, USA

14) Tani. T.

Endotoxin and Extracorporeal circulation

--influence, diagnosis and treatment

Society of Blood Purification 1994. 5. Taipei, Taiwan

15) Tani. T, Hanasawa. K, Endo. Y, Yokota. T, Kobayashi. T, Yoshioka. T, Kodama. M.

Plasma endotoxin activities measured with three kinds of assays and clinical findings of severe sepsis patients

3rd International Shock Congress 1995. 10. Hamamatsu, Japan