

公益財団法人富山第一銀行奨学財団

理事長 金岡 純二 殿

## 助成研究成果概要報告書

教育機関名 : 国立大学法人富山大学	助成金額 :	800 千円
研究代表者 : 仁井見 英樹	所属 : 大学院医学薬学研究部 (医学)	職位 : 准教授
研究題目 : 抗炎症抗体医薬品の開発を支援する新たな感染症検査技術の実用化推進		

## 研究概要

分子標的治療薬として IL-6 レセプター等、免疫シグナルを標的とした抗体医薬品は関節リウマチを始め、種々の炎症性疾患の治療薬として非常に有望である。しかし欠点として、感染症の種々の検査値が動かなくなってしまう、感染症が見逃され、感染症重症度が診断できなくなるといった問題が生じる。

我々は「患者検体中の起炎菌を迅速に同定・定量する新たな検査技術」を開発(国内特許3つ、国際特許1つを取得)し、菌数を感染症の新たなバイオマーカーとすることを可能とした。これは抗炎症抗体医薬品の影響を全く受けないため、様々な抗炎症抗体医薬品の開発とその使用を促すことができる。特に製薬企業の最も多い富山県においては、抗炎症抗体医薬品の創薬支援として、本検査法が役立つことになる。

尚、本検査法は、三井化学株と共に富山の企業であるニッポンジーンが製品化を行っている。本研究が題は平成 28 年 AMED 産学連携医療イノベーション創出プログラムに採択された。

## 成果要約

富山大学附属病院にて敗血症疑い 200 症例中、起炎菌が PCR 検出された 34 症例を迅速同定・定量検査した。その結果、重症度 (qSOFA, Pitt Bacteremia Score, Shock の有無, 治療後 7 日 or 14 日生存率, にて評価) の高い症例は、菌数も多い明確なデータを示した。つまり、菌数と重症度、およびその後の生存率とは明らかな相関を示した。

次に治療前の採血時に起炎菌が PCR 検出された 34 症例のうち、更に治療前、抗菌薬投与後 2 4 時間、および 7 2 時間で採血を行った 24 症例における菌数の経時的な推移を分析した。その結果、治療経過の良好な症例の多くが、治療後 24 時間で菌数が治療前の 50%未満、72 時間では 25%未満となった。逆に経過不良な症例では、治療後 24 時間に菌数の増加を認めた。

そして次に、臨床経過で分類した 24 症例における菌数、白血球数、CRP、プレセプシン、プロカルシトニン、IL-6 の経時的な推移を比較・分析した。その結果、菌数は敗血症の治療経過良好を正確に反映するが、WBC, CRP, PCT は特に治療 24 時間後において必ずしも治療経過良好とは一致せず、逆に上昇する場合が多かった。また、敗血症以外の他の炎症性疾患を合併した場合、WBC, CRP, PCT, P-SEP は影響を受けるが、血中の菌数はその影響を受けることなく、敗血症の治療経過を正確に反映した。IL-6 は治療経過良好であれば治療後 24 時間に上昇することは無いが、治療経過不良の場合に菌数は治療後 24 時間で上昇するのに対し、逆に IL-6 は減少してしまう。以上の結果を考慮すると、菌数は敗血症の治療経過を最も迅速・正確に反映するバイオマーカーであることが強く示唆された。

菌数は重症度やその後の生存率と相関し、菌数の推移は他のどのバイオマーカーよりも治療効果を正確に反映する。従って「菌数」は新規バイオマーカーとして感染症治療に役立つと考えられる。

<p>研究成果 発表状況</p>	<p><b>【論文】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Satoshi Sato, Tomohiro Aoyama, Yoji Uejima, Mihoko Furuichi, Eisuke Suganuma, Tadamasa Takano, Mahoko Ikeda, Miyuki Mizoguchi, Shu Okugawa, Kyoji Moriya, <u>Hideki Niimi</u>, Isao Kitajima, Hiroshi Kawashima, Yutaka Kawano. Pyogenic liver abscess due to hypervirulent <i>Klebsiella pneumoniae</i> in a 14-year-old boy. <i>Journal of Infection and Chemotherapy</i>. 25(2):137-140, 2019</li> <li>2. 上島洋二, 樋渡えりか, 櫻谷浩志, 南部隆亮, 佐藤智, 菅沼栄介, 高野忠将, 藤永周一郎, 荒井孝, <u>仁井見英樹</u>, 北島勲, 大石勉, 川野豊. 迅速診断と早期からの治療介入により救命できた侵襲性髄膜炎菌感染症. 日本小児科学会雑誌. 123(1):53-60, 2019 年</li> <li>3. <u>Hideki Niimi</u>, Isao Kitajima. A novel new method for identification of bacteria outpaces sepsis. <i>Impact</i>, 218(12):52-54, 2018</li> <li>4. Yoneda S, Yoneda N, Shiozaki A, Yoshino O, Ueno T, <u>Niimi H</u>, Kitajima I, Tamura K, Kawasaki Y, Makimoto M, Yoshida T, Saito S. 17OHP-C in patients with spontaneous preterm labor and intact membranes: is there an effect according to the presence of intra-amniotic inflammation?. <i>American Journal of Reproductive Immunology</i> e12867 (doi: 10.1111/aji.12867) , 2018</li> <li>5. Arita K, <u>Niimi H</u>, Yamagishi N, Ueno T, Kitajima I, Sugiyama T. Factor X heterozygous mutation in a patient with potential risk of bleeding: A case report. <i>Medicine (Baltimore)</i> , 97(23 e10950) doi: 10.1097/MD.00000000000010, 2018</li> <li>6. 宮腰晃央, <u>仁井見英樹</u>, 上野智浩, 柳沢秀一郎, 北島勲, 林篤志. Tm mapping 法による細菌性眼内炎起炎菌の迅速同定. 日本眼科学会雑誌. 122(8):580-585, 2018 年</li> <li>7. <u>仁井見英樹</u>. Melting Temperature (Tm) mapping 法：新たな敗血症起炎菌迅速同定法. 臨床病理. 66(3):267-274, 2018</li> </ol> <p><b>【学会発表】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. HIDEKI NIIMI. Novel Rapid Quantification Method of Bacteria in a Septic Blood Sample Can Produce an Effective Biomarker for Monitoring Patient Care. 70th AACC Annual Scientific Meeting &amp; Clinical Lab Expo, Chicago, USA , 2018</li> </ol> <p>*上記を含め、計 10 回の学会発表を行った。</p>																																
<p>経費の 執行状況</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="336 1496 826 1547">区 分</th> <th data-bbox="831 1496 1129 1547">執行額 (円)</th> <th data-bbox="1134 1496 1458 1547">備 考</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="336 1554 1458 1592"><b>【物品費】</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="336 1599 826 1688">・細菌迅速検査キット(起炎菌同定 &amp; 定量用)</td> <td data-bbox="831 1599 1129 1688">378,000</td> <td data-bbox="1134 1599 1458 1688">敗血症起炎菌迅速同定 &amp; 定量を行うキット</td> </tr> <tr> <td data-bbox="336 1695 826 1785">・細菌迅速検査: 定量コントロール用キット</td> <td data-bbox="831 1695 1129 1785">384,912</td> <td data-bbox="1134 1695 1458 1785">定量検査のための細菌 DNA コントロールキット</td> </tr> <tr> <td data-bbox="336 1792 826 1830">・PCR Tubes, 0.2ml, 1000 本</td> <td data-bbox="831 1792 1129 1830">10,692</td> <td data-bbox="1134 1792 1458 1830">PCR 施行の専用チューブ</td> </tr> <tr> <td data-bbox="336 1836 826 1874">・QIAamp UCP Pathogen Mini Kit</td> <td data-bbox="831 1836 1129 1874">28,188</td> <td data-bbox="1134 1836 1458 1874">細菌より DNA を抽出する</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="336 1881 1458 1919"><b>【旅費】</b></td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="336 1926 1458 1964"><b>【謝金】</b></td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="336 1971 1458 2009"><b>【その他】</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="336 2016 826 2076">合計</td> <td data-bbox="831 2016 1129 2076">801,792 円</td> <td data-bbox="1134 2016 1458 2076">(1,792 円は自己支出)</td> </tr> </tbody> </table>	区 分	執行額 (円)	備 考	<b>【物品費】</b>			・細菌迅速検査キット(起炎菌同定 & 定量用)	378,000	敗血症起炎菌迅速同定 & 定量を行うキット	・細菌迅速検査: 定量コントロール用キット	384,912	定量検査のための細菌 DNA コントロールキット	・PCR Tubes, 0.2ml, 1000 本	10,692	PCR 施行の専用チューブ	・QIAamp UCP Pathogen Mini Kit	28,188	細菌より DNA を抽出する	<b>【旅費】</b>			<b>【謝金】</b>			<b>【その他】</b>			合計	801,792 円	(1,792 円は自己支出)		
区 分	執行額 (円)	備 考																															
<b>【物品費】</b>																																	
・細菌迅速検査キット(起炎菌同定 & 定量用)	378,000	敗血症起炎菌迅速同定 & 定量を行うキット																															
・細菌迅速検査: 定量コントロール用キット	384,912	定量検査のための細菌 DNA コントロールキット																															
・PCR Tubes, 0.2ml, 1000 本	10,692	PCR 施行の専用チューブ																															
・QIAamp UCP Pathogen Mini Kit	28,188	細菌より DNA を抽出する																															
<b>【旅費】</b>																																	
<b>【謝金】</b>																																	
<b>【その他】</b>																																	
合計	801,792 円	(1,792 円は自己支出)																															