

消化器疾患におけるプロカルシトニン半定量検査の臨床的有用性の検討

Clinical Verification of Semi-Quantitative Procalcitonin Test in Digestive Diseases

印藤 智一* 木村 主幸* 菅原 俊継* 横山 徹* 相川 武司* 黒田 聡*

Tomokazu INDO*, Kazuyuki KIMURA*, Toshitsugu SUGAWARA*, Toru YOKOYAMA*,
Takeshi AIKAWA*, Satoshi KURODA*

Abstract

Procalcitonin (PCT) is the prohormone of calcitonin and is synthesized by the C cells in the thyroid gland, but is hardly produced in healthy individuals. The concern with PCT has been growing as a possible marker of the systemic inflammatory response to infection and a lot of investigators have reported about the diagnostic value of PCT for severe bacterial infection. Sepsis is the most common causes of death in hospitalized patients. In cases where sepsis is suspected, it is necessary to carry out some laboratory examinations in order to make timely clinical decisions. In gastrointestinal disorders, sepsis may occur due to biliary tract infection and bacterial translocation from intestinal tract. We retrospectively analyzed clinical data and blood culture results from 49 patients with infective and septic episodes in digestive diseases, to assess the clinical verification of PCT semi-quantitative test in diagnosis and severity assessment of sepsis.

We compared serum PCT level with blood culture results and other inflammatory biomarkers: WBC count and C-reactive protein (CRP). A total of 49 patients were divided into two groups using PCT cutoff value (2 ng/mL), CRP and WBC of patients with PCT ≥ 2 ng/mL showed significantly higher than those of patients with PCT < 2 ng/mL ($p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively). At the same cutoff level, we studied the relationship between PCT level and positive rate of blood culture. A positive match rate between patients with PCT ≥ 2 ng/mL and positive of blood culture was only 25%. Blood culture results positive and pathogens identified in 9 patients, and positive rate of blood culture in catheter-related bloodstream infections is 60% among them. In the cases of 6 patients with PCT ≥ 0.5 ng/mL, blood culture is negative, however the pathogens were isolated from a biliary tract or ascites, an catheter of IVH and strongly inflammatory reaction were shown.

Blood culture is one of important tests, however the causative pathogens cannot be identified in many cases. Since PCT semi-quantitative test is easy to use and operate, and the levels of PCT correlate with the severity of bacterial infection, therefore PCT may assist in diagnosis and severity assessment of infections.

1 はじめに

急性期の炎症性疾患では数種類の血液検査項目が測定されているが、その中でも C 反応性蛋白 (C-reactive protein ; CRP) と白血球数は重要なバイオマーカーとして汎用されている。CRP は、感染症などで炎症が発生することによりサイトカインが誘導され、その刺激により肝細胞にて産生される。CRP は炎症反応により鋭敏に血中濃度が上昇し、炎症反応が消退すると速やかに低下する

ことから病態の診断や治療効果の判定に有用な検査項目である。しかし、CRP は感染症以外の様々な疾患で上昇するため、CRP のみで感染症を判断することは困難である。白血球数もやはり感染症などの炎症で増加するため、古くから用いられている検査項目ではあるが、感染症の有無を判断できる感度や特異度はそれほど高くなく、炎症をとらえる幅広いスクリーニング検査としての位置づけにとどまっている。

* 北海道科学大学保健医療学部臨床工学科

プロカルシトニン (Procalcitonin ; PCT) は 1993 年に新しい炎症バイオマーカーとして報告された。PCT は 116 個のアミノ酸からなる分子量 13 KDa の蛋白質で、カルシウム代謝に重要なカルシトニンの前駆物質として甲状腺の C 細胞から恒常的に産生されているが、健常人では PCT が血中に遊離することはない⁽¹⁾。PCT は体内で細菌感染が成立した場合、炎症性サイトカインにより甲状腺以外の肺や肝臓などの全身の諸臓器細胞から産生され、血中濃度が上昇する。国内でも日常検査で測定できる試薬が発売され、2006 年より PCT 測定が診療報酬点数表に記載されたことから、広く検査が実施されるようになり、重症感染症の診断に有用であることが報告されている⁽²⁾。さらに、敗血症診療の国際的ガイドラインである Surviving Sepsis Campaign Guidelines の敗血症診断基準にも採用され、抗菌薬治療指標としても推奨されているバイオマーカーである⁽³⁾。

細菌感染症は病原性細菌が体内に侵入し、定着・増殖することで発症するが、生体側の感染防御機構が脆弱となっている場合は重症細菌感染症となりやすく、さらに敗血症を引き起こすこともまれではない。敗血症は感染症の中でも重篤な全身性疾患であり、敗血症性ショックや播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation ; DIC)、多臓器不全 (multiple organ failure ; MOF) などに進展しやすい。消化器疾患においても、胆汁のうっ滞などが影響をして、十二指腸から乳頭を介して上行性感染をする胆道感染症の発症や、下部消化管で Bacterial translocation によって門脈、リンパ管を介して血行性、リンパ行性の感染を起こすことがある。胆道感染症のなかでも急性胆管炎では、急性閉塞性化膿性胆管炎を合併すると胆道内圧が上昇し、細菌やエンドトキシンが逆行性に血中へと流れ、重篤な敗血症やエンドトキシンショックによる MOF を生じ、予後は悪い。これらのことから、消化器疾患を有している患者が重症感染症を起こした場合は、早期に診断し、適切な治療を開始することが重要である。感染症の診断や治療には病原微生物の検索が必要であり、敗血症を疑う場合は血液培養検査が行われ、原因菌の分離、同定、薬剤感受性検査から得られる情報は臨床的には非常に有用なものとなっている。

今回、消化器疾患患者の検査データを匿名化して、炎症性バイオマーカーである白血球数や CRP と、

敗血症の早期診断バイオマーカーである PCT、および血液培養検査結果をもとに後方視的な分析を行い、PCT 半定量検査の臨床的有用性について検討した。

II 対象と方法

1. 対象

2009 年 11 月から 2010 年 5 月までの 7 ヶ月間に札幌市内の総合病院消化器科病棟に入院し、発熱や臨床症状から感染症を疑い、PCT、CRP、血液一般検査 (白血球数)、血液培養検査のすべてを同日中に実施した患者の検査結果を対象とした。対象患者は 49 例 (男性 21 例、女性 28 例) で、臨床診断による分類では、カテーテル関連敗血症 5 例、消化管感染症 8 例、膵炎を含む肝胆道系感染症 25 例、腎尿路感染症 3 例、呼吸器感染症 8 例であった。

2. 検査方法と測定試薬

PCT の測定にはイムノクロマト法を用いた半定量法の測定検査キット、ブラームス PCT - Q (和光純薬工業) を使用した。測定は臨床検査部で臨床検査技師が行った。血液を血清分離して、添付文書に従い血清をキットの検体滴下口に滴下し、30 分後に反応窓に現れたコントロールラインを確認したうえで、テストラインの濃淡を reference card の色調と目視で比較して判定した。テストラインの濃淡により $<0.5 \text{ ng/mL}$: (-), $\geq 0.5 \text{ ng/mL}$: (1+), $\geq 2 \text{ ng/mL}$: (2+), $\geq 10 \text{ ng/mL}$: (3+) の 4 段階のカテゴリーに判定した。添付文書での PCT の細菌性敗血症鑑別診断のカットオフ値は 0.5 ng/mL 以上、重症敗血症のカットオフ値は 2 ng/mL 以上とされている。

血液一般検査は多項目自動血球分析装置 XE-5000 (シスメックス) にて測定し、CRP は LA-CRP (ラテックス凝集法、ニットーポーメディカル) を用いて自動分析装置 LABOSPECT (日立) にて測定した。血液培養ボトル (ベクトン・ディッキンソン) は好気性菌用ボトルと嫌気性菌用ボトルの 2 本をセットとして採血を行い、6 日間培養した。院内では血液培養検査は皮膚常在菌などの混入による誤診断を避けるために 2 セットでの検査を推奨していたが、患者の状況により 1 セットのみでの検査となった症例も含まれていた。血液培養が陽性の場合には速やかに sub-culture を行い、検出菌の同定検査を行った。血液培養検査はすべて院内の細菌検査室で専任の臨床検査技師が実施した。

表 1 疾患群別の炎症マーカーと PCT, 血液培養陽性率の比較

疾患群	n	CRP mean±SD (mg/dL)	WBC mean±SD (μ L)	PCT (n)				血液培養 (n)		
				(-)	(1+)	(2+)	(3+)	(-)	(+)	陽性率
Total	49	9.3 ± 7.0	13,644 ± 10,502	18	15	12	4	40	9	18.4%
CRBSI	5	6.9 ± 5.9	11,424 ± 9,240	1	0	3	1	2	3	60.0%
G.I	8	12.6 ± 6.9	19,803 ± 17,040	2	3	2	1	7	1	12.5%
H.I.&P	25	9.4 ± 7.8	12,280 ± 9,253	8	9	6	2	22	3	12.0%
K.U.I	3	8.8 ± 6.5	11,433 ± 8,344	0	2	1	0	2	1	33.3%
R.I	8	7.2 ± 5.3	13,969 ± 6,925	7	1	0	0	7	1	12.5%

CRBSI：カテーテル関連敗血症，G.I：消化管感染症，H.I.&P：肝胆道系感染症および膵炎，
K.U.I：腎尿路感染症，R.I：呼吸器感染症

表 2 カテーテル関連敗血症群での炎症性マーカーと PCT, 血液培養分離菌

症例	性別	PCT	CRP	WBC	血液培養分離菌	基礎疾患
1	F	(-)	4.94	7,220	<i>Candida parapsilosis</i> IVH (<i>Candida parapsilosis</i>)	膵癌
2	F	(2+)	4.89	27,760	<i>Staphylococcus simulans</i> , <i>MRSA</i>	胆管細胞癌
3	M	(2+)	4.93	6,920	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	胃癌
4	M	(2+)	17.40	9,560	(-), IVH (-)	肝癌
5	M	(3+)	2.50	5,660	(-), IVH (<i>Staphylococcus capitis</i>)	CV カテーテル感染

III 結果

1. 疾患群別の各種バイオマーカーと血液培養

全症例での PCT 値の検査結果は、PCT (-) 群 18 例、PCT (1+) 群 15 例、PCT (2+) 群 12 例、PCT (3+) 群 4 例であり、全症例 49 例中 9 例で血液培養が陽性となった (表 1)。疾患群別で各検査値の比較をみると、カテーテル関連敗血症群では、5 例中 4 例 (80%) で PCT 値が重症敗血症と診断される 2 ng/mL 以上となっており、血液培養の陽性率も 60% と高率であった。この疾患群以外では、PCT 値が 2 ng/mL 以上を示した症例の割合は、消化器感染症で 8 例中 3 例 (37.5%)、膵炎を含む肝胆道系感染症で 25 例中 8 例 (32%)、腎尿路感染症で 3 例中 1 例 (33.3%)、呼吸器感染症が 0 例となり、大きな差は認められなかった。血液培養の陽性率も同様で、カテーテル関連敗血症以外の疾患群では差を認めなかった (表 1)。

カテーテル関連敗血症群での各種検査結果の詳細を表 2 に示す。症例 1 の基礎疾患は膵臓癌で、CRP の上昇が認められ、血液培養と IVH カテーテル培養で *Candida parapsilosis* が分離されたが、PCT 値は

陰性であった。深在性真菌単独感染症においては PCT 値の上昇が認められないことが報告されており⁽⁴⁾、この症例も真菌単独での感染症と推測される。症例 2 と 3 については、PCT 値の上昇、炎症性マーカーの上昇、血液培養での原因菌の分離の結果から、カテーテル関連敗血症として矛盾はない。症例 4 の基礎疾患は肝癌で、急性出血性胃潰瘍で入院後に、炎症反応が認められたため 1 週間前から抗菌薬が投与されていた。PCT 値が (2+) と上昇していたが、血液培養からは原因菌は検出されなかった。この症例では、血液培養検査実施時にはすでに 1 週間の抗菌薬投与による治療が行われていたため、原因菌の検出に影響を与えた可能性がある。症例 5 は摂食障害がある入院中の患者で、IVH カテーテルによる感染を疑い検査を実施し、PCT 値も (3+) と高値を示したが、血液培養からは原因菌の検出はできなかった。この症例の CRP および白血球数はそれほど強い炎症反応を示さなかったが、IVH カテーテル培養で *Staphylococcus capitis* が検出され、敗血症を強く疑われる症例であったが、やはり血液培養検査の実施は抗菌薬の投与後であった。

表3 PCT 値群別での炎症性マーカーと血液培養陽性率の比較

PCT	n	CRP		WBC	Blood culture		
		mean±SD (mg/dL)	mean±SD (mg/dL)	mean±SD (/ μ L)	(-)	(+)	陽性率
(-)	18	5.02±4.34	5.02±4.34	9,563±6,440	15	3	16.7%
(1+)	15	11.32±7.55	11.32±7.55	11,621±6,723	13	2	13.3%
(2+)	12	12.79±7.29	12.79±7.29	20,534±14,850	9	3	25.0%
(3+)	4	10.29±6.73	10.29±6.73	18,930±12,750	3	1	25.0%

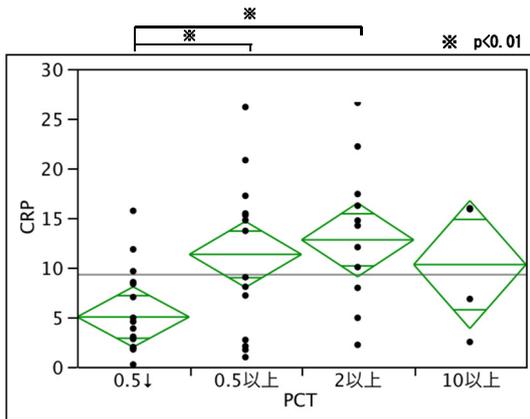


図1 PCT 値群別のCRP 値の比較

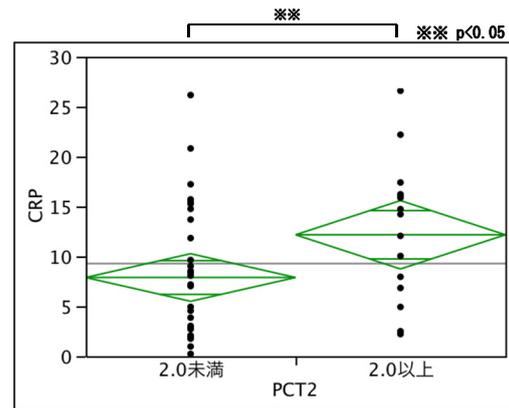


図2 PCT 値重症度別のCRP 値の比較

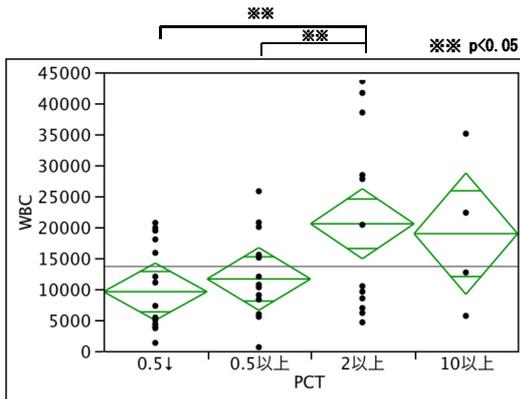


図3 PCT 値群別の白血球数の比較

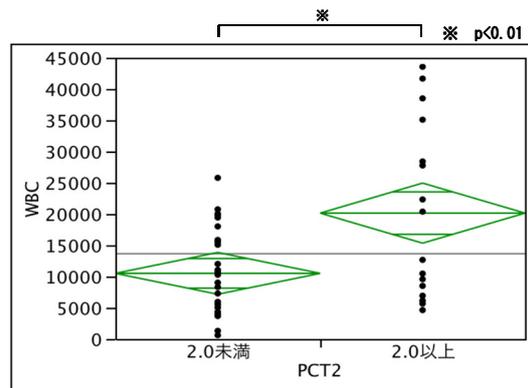


図4 PCT 値重症度別の白血球数の比較

2. PCT 値と炎症バイオマーカーとの相関

全症例を PCT 値により分類して、炎症性バイオマーカーとの関係を検討した(表3)。PCT (2+) 群と PCT (3+) 群では、血液培養検査陽性率は PCT (-) 群や PCT (1+) 群よりも高かったが、PCT (3+) 群でも 25% (1/4) にとどまっていた。

CRP 値の平均値 (mg/dL) は、PCT (-) 群 5.02, PCT (1+) 群 11.32, PCT (2+) 群 12.79, PCT (3+) 群 10.29 であった。症例が 4 例と少ない PCT (3+) 群を除き、それぞれのカテゴリーの 2 群間での CRP 値を t 検定にて検討したところ、PCT (-) 群と PCT (1+) 群、PCT (-) 群と PCT (2+) 群のみに有意な上昇が認められた ($p<0.01$) (図1)。それ以外

には有意差は認められなかったが、PCT 値が上昇するにつれて CRP 値も上昇する傾向が確認できた。さらに、重症敗血症のカットオフ値である 2 ng/mL で 2 群に分類し CRP 値の差を検討した。PCT (2 ng/mL 未満) 群は 33 例で CRP 値 (mean±SD) は 7.88±6.72, PCT (2 ng/mL 以上) 群は 16 例で 12.16±7.02 となり、t 検定にて有意差が認められ ($p<0.05$)、PCT がカットオフ値を超える群で CRP 値が上昇していた(図2)。

次に PCT 値と白血球数の関係についても同様の検討を行った。白血球数の平均値 (/ μ L) は、PCT (-) 群 9,563, PCT (1+) 群 11,621, PCT (2+) 群 20,534, PCT (3+) 群 18,930 であった。PCT (3+) 群を除

表 4 PCT カットオフ値と血液培養結果の検討

カットオフ値 : 0.5 ng/mL		血液培養 (n)	
		+	-
PCT (n)	0.5 ng/mL 以上	6	25
	0.5 ng/mL 未満	3	15

カットオフ値 : 2 ng/mL		血液培養 (n)	
		+	-
PCT (n)	2 ng/mL 以上	4	12
	2 ng/mL 未満	5	28

いたそれぞれの2群間でt検定にて検討したところ、PCT (1+) 群と PCT (2+) 群、PCT (-) 群と PCT (2+) 群のみに有意な上昇が認められた ($p < 0.05$) (図 3)。また、さらに重症敗血症のカットオフ値で2群に分類した場合の白血球数 (mean±SD) は、PCT (2 ng/mL 未満) 群は $10,498 \pm 6,549$ 、PCT (2 ng/mL 以上) 群は $20,133 \pm 13,954$ となり、t検定にて有意差が認められ ($p < 0.01$)、CRP 値と同様に PCT がカットオフ値を超える群で白血球数が上昇していた (図 4)。しかし、いずれの場合も CRP、白血球数の測定値は広く分布しており、感染症以外の要因に影響を受けていることが示唆される。それぞれのバイオマーカーの炎症時の上昇機序は異なるが、PCT 値が上昇した場合に炎症性バイオマーカーも上昇していることが確認できた。

3. PCT 値カットオフ値と血液培養の陽性率

PCT カットオフ値の設定と血液培養の陽性率の関係について検討をした (表 4)。まず、敗血症の診断カットオフ値 (0.5 ng/mL) で検討した場合の血液培養陽性率は、PCT 値 (0.5 ng/mL 未満) 群 16.6% (3/18)、PCT 値 (0.5 ng/mL 以上) 群 28.6% (6/31) となり、PCT と血液培養検査が一致した割合 (一致率) は 42.8% (21/49)、陽性一致率 19.4% (6/31)、陰性一致率 83.3% (15/18) であった。さらに、重症敗血症のカットオフ値 (2 ng/mL) で同様の検討をしたところ、血液培養陽性率は PCT 値 (2 ng/mL 未満) 群 15.2% (5/33)、PCT 値 (2 ng/mL 以上) 群 25.0% (4/16) となり、一致率 65.3% (32/49)、陽性一致率 25.0% (4/16)、陰性一致率 84.8% (28/33) であった。両検査法の一致率からみると、重症敗血症の

カットオフ値 (2 ng/mL) で判断したほうが良い結果となるが、血液培養陽性率は低下をする結果となり、17 例 (34.7%) で PCT と血液培養の結果が乖離していた。血液培養での原因菌検出率についてはこれまでも様々な検討があるが、重症敗血症と敗血症ショック患者での血液培養検査では 30~40%程度の陽性率との報告もある⁽⁵⁾。PCT 値 2 ng/mL 以上の群で血液培養陽性率が 25.0%と低かったことは、これまでの報告とは大きな隔たりはなく、血液培養での敗血症の確定診断の難しさが確認できた。

4. 炎症性バイオマーカーと培養検査結果

血液培養またはその他の培養検査で病原性微生物が検出できた症例を表 5 に示す。全症例の中で血液培養が陽性となったのは 9 例で、血液以外の検査材料から病原性原因菌が分離されたのは 7 例であった。血液培養検査で陽性となった 9 例のうち PCT 値が 2 ng/mL 以上となったのは 4 例のみであった。症例 6 (胆管細胞癌) と症例 7 (胃癌) は表 2 でも提示したカテーテル関連敗血症を疑う症例で、症例 8 (胆管癌、肝硬変、肝細胞癌) と症例 9 (敗血症性ショック、総胆管結石性胆管炎) は予後の悪い重症患者であった。血液培養が陽性であったにもかかわらず PCT 値が陰性であったのは 3 例で、そのうち症例 2 (意識障害、摂食障害) および症例 3 (膵癌、転移性脳腫瘍) では血液培養または IVH から *Candida* が分離された。これは真菌単独感染のため PCT 値が上昇しなかったと考えられる。一方で、症例 12 (膵癌、敗血症疑い) では PCT、CRP、白血球数ともに上昇し、強い炎症反応が認められたが血液培養から原因菌が検出されなかった。しかし、胆汁培養で *Candida albicans* の他に *Enterococcus faecium* と *Citrobacter freundii* が検出され、真菌と細菌による胆道内の重複感染が疑われた。このほかにも症例 11 (総胆管結石、胆管炎)、症例 13 (肝外胆管癌)、症例 16 (総胆管結石、急性胆管炎) でも胆汁から原因菌と疑われる細菌が分離されていた。いずれの症例も胆道に基礎疾患があり、また各バイオマーカーも上昇をしていることから胆道感染の中でも重篤な病態に進展しやすい状態と考えられた。症例 11 から症例 16 までは、血液培養は陽性にはならなかったが、すべての症例で胆汁、腹水、IVH などの何らかの検査材料から細菌が分離されており、PCT 値の上昇も認められた。血液培養から原因菌が検出できた症例も含め、PCT 値は腹腔内感染症や敗血症の重症度の高い病態を反

表5 血液培養またはその他の培養検査で病原性微生物が検出できた症例

症例	PCT	CRP	WBC	血液培養 検出菌	その他の培養検査 検出菌
1	(-)	4.55	7,250	<i>K.pneumoniae</i>	
2	(-)	3.82	4,980	<i>Candida palapsilosis</i>	
3	(-)	4.94	7,220	<i>Candida palapsilosis</i>	<i>Candida palapsilosis</i> (IVH)
4	(1+)	7.18	10,280	β <i>Strepto.non AorB</i> , <i>Staph.epidermidis</i>	β <i>Strepto.non AorB</i> (IVH)
5	(1+)	2.08	5,920	<i>E.coli</i>	
6	(2+)	4.89	27,760	<i>Staph.simulans</i> , MRSA	<i>Staph.simulans</i> (IVH)
7	(2+)	4.93	6,920	<i>Staph.epidermidis</i>	<i>Staph.epidermidis</i> , <i>Acinetobacter lwoffii</i> (IVH)
8	(2+)	2.21	4,620	<i>K.pneumoniae</i>	<i>K.pneumoniae</i> , <i>P.aeruginosa</i> (尿)
9	(3+)	15.97	22,320	<i>Enterobacter cloacae</i>	
10	(-)	3.86	7,280	(-)	<i>Staph.epidermidis</i> (尿)
11	(1+)	1.72	8,300	(-)	<i>E.feacium</i> , <i>E.coli</i> , <i>K.oxytoca</i> (胆汁)
12	(2+)	7.95	41,660	(-)	<i>E.feacium</i> , <i>Citro.freundii</i> , <i>C.albicans</i> (胆汁)
13	(2+)	14.22	10,460	(-)	<i>Citro.freundii</i> , <i>E.fecalis</i> , <i>Proteus mirabilis</i> (胆汁)
14	(2+)	26.59	8,490	(-)	<i>Streptococcus agalactiae</i> (腹水)
15	(3+)	2.50	5,660	(-)	<i>Staph.capitis</i> (IVH)
16	(3+)	6.83	12,660	(-)	<i>E.coli</i> , <i>P.aeruginosa</i> (胆汁)

表6 敗血症診断のための指標としてCRPおよび白血球数が陰性であった症例

症例	性別	PCT	CRP	WBC	血液培養	その他の培養検査	基礎疾患
1	F	(-)	0.20	5,390	(-)		直腸腔瘻
2	F	(-)	1.75	11,040	(-)		総胆管結石, 胆石性胆嚢炎,
3	F	(-)	1.99	4,330	(-)		急性胆管炎, 肝門部胆管癌, ウイルス性肝炎
4	F	(1+)	0.97	9,010	(-)		大腸癌, 急性間質性肺炎, 慢性腎不全
5	M	(1+)	1.72	8,300	(-)	胆汁 <i>E.feacium</i> <i>E.coli</i>	閉塞性黄疸, 総胆管結石, 胆管炎

映しているものと考えられる。

IV 考察

敗血症は感染を契機として起こり、体温、脈拍、血圧などの全身性の反応を示すものである。1991年の米国集中医療学会(SCCM)と米国胸部医学会(ACCP)合同委員会が「全身性炎症反応症候群(SIRS)を伴う感染症」を定義し、敗血症は感染症に起因するSIRSであると定義した。SIRSの診断には体温、脈拍、呼吸数、白血球数の4項目の基準が設定されており、このうち2項目を満たせばSIRSとして診断することができる。また、臓器機能障害、循環不全、低血圧を伴うSIRSを重症敗血症(severe sepsis)、敗血症に合併し適切な補液でも血圧低下が維持する状態を敗血症ショック(sepsis shock)と定義した⁽⁶⁾。敗血症自体は広い病態を含んだ疾患群であるが、そのなかからより重篤な重症敗血症や

敗血症ショックを鑑別し、早期に治療を開始することが予後改善には必須となり、そのために適切な臨床検査を行い、検査結果を適切に判断することが重要である。

感染症や炎症時に検査をされるバイオマーカーとして、多くの医療施設で広く検査が行われているCRPや白血球数はウイルス感染症や感染症以外の炎症などでも変動することがある。また、悪性腫瘍や慢性疾患を有している患者では、平常の測定でも上昇していることがある。さらに、CRPはPCTと比べて感染が成立してから上昇するまでの時間が遅いことも報告させている⁽⁷⁾。日本版敗血症診療ガイドラインの敗血症診断のための補助的指標として、CRP上昇(>2.0 mg/dL)、白血球増多(>12,000

/ μL) または白血球減少 ($<4,000/\mu\text{L}$) が推奨されているが、今回検討した 49 例中 5 例でこれらの条件には該当せず、CRP と白血球数のみで判定した場合には、バイオマーカー上は敗血症として診断できない (表 6)。しかし、5 例中 2 例が PCT 陽性となり、そのうち 1 例の胆汁から起病菌として考えられる *Enterococcus faecium* と *E.coli* が検出されたことは、敗血症に進展する可能性がある胆道感染症が疑われる場合の PCT 検査が臨床的に有用であることを示唆している。

血液培養は敗血症を疑う場合に検査が実施され、原因菌の同定や薬剤感受性試験なども行うため、抗菌薬治療に対して非常に有用な情報を得ることができる。しかし、培養検査自体の原因菌検出率が低いことや結果報告までに数日が必要であり、迅速な対応が求められる重症感染症の治療では課題となっている。血液培養検査のため採血する血液量は成人では 1 本あたり 10 mL で、1 セット (好気用・嫌気用) の採血でも 20 mL のみで検査を実施するため、原因菌の検知率は 65% 程度といわれている⁽⁶⁾。現在、血液培養検査では 2 セット採血が推奨されているが、その場合でも検知率は約 80% までしか上昇をしない。さらに、採血をする時点ですでに抗菌薬治療を開始している場合には、血液培養での検知率はより低下をしてしまうことが課題である。

近年、PCT が重症細菌感染症の鑑別に有効とされ、感度・特異性の検討や予後予測についても多くの報告があり、敗血症の鑑別についての有用性は認められつつある。しかし、ウイルス感染症ではインターフェロン γ が産生されるために PCT 誘導が抑制され、PCT 値はそれほど上昇せず⁽¹⁾、また真菌単独感染症でも上昇しない。

今回の後方視的分析では、PCT 値が上昇した場合に CRP や白血球数も有意な上昇を認めているので、重症感染症では各炎症バイオマーカーがそれぞれの反応機序で上昇していることを示唆している。しかし、PCT 単独で、敗血症を診断することは、血液培養との一致率がそれほど高くないことから難しいと考えられる。PCT 陰性で血液培養が陽性の場合、真菌による単独感染や、血液培養採血時の contamination による偽陽性などを考慮しなければならない。逆に、PCT 陽性で血液培養が陰性の場合、抗菌薬治療による起病菌の死滅・活性低下による偽陰性や採取血液中の生菌数が十分でないことなども考えられる。以上のことから、敗血症の診断

のためには、血液培養を含めた各種バイオマーカーの特性を理解し、効果的な検査項目の選択と検査時期を考慮する必要がある。そのなかで PCT を敗血症診断の一つの選択肢と位置付け、患者の臨床症状や各種の検査結果と合わせて総合的に判断することにより、その有用性は高くなると考えられる。

今回の検討対象とした消化器疾患では、胆道感染症 (胆管炎・胆嚢炎) が腹腔内感染症の中でも敗血症や MOF に進展しやすく、重篤な病態になる前に早期に治療を開始することが必要となる。大規模病院では、PCT を含む各種炎症バイオマーカーの測定検査機器が整備され、また細菌検査室の設置がされている施設が多いので、検査依頼から速やかに検査結果の報告ができる。しかし、中小規模の医療施設では、白血球を含む血球計数や CRP をはじめとする最低限の生化学検査の検査機器が設置されていても、PCT 定量検査用の免疫測定装置や細菌検査室を備えているところは少ない。また、敗血症が疑われた際に PCT を外部の検査センターに依頼をしても、報告が翌日以降になるため陽性時の対応が遅れてしまう。今回検討した PCT 半定量測定キットは、血清分離さえできれば、特殊な技術や測定機器も不要で、だれでも判断ができるものとなっており、中小規模の医療施設でも検査可能である。これまでの PCT 検査の有用性の検討では、自動測定装置による定量値をもとに報告されたものが多く、PCT 半定量検査のデータをもとに消化器疾患での PCT 測定の有用性を報告したものは少ない。今回の検討では、半定量検査単独で敗血症診断をすることは難しいが、定量検査同様に他のバイオマーカーとともに検査を行うことで補助的指標となることが確認できた。半定量検査は目視判定によるため、検査者による誤差が課題となるが、専用の測定機器や外部の検査センターへの依頼の必要がなく、迅速に検査結果が得られることは中小規模の医療施設では非常に有用であると考えられる。

V 結語

PCT は敗血症や重症感染症で上昇するため、それらを早期に鑑別・診断するうえで有用性の高い検査であることが確認できた。敗血症に進展しやすい疾患を診療対象としている医療施設では、敗血症や重症感染症の早期診断のために、簡便で迅速な検査ができる PCT 半定量検査を実施することは非常に有意義であると考えられる。

本研究は、病院在籍時の2010年5月までに収集した匿名化されたデータをもとに検討をしたもので、研究の実施は病院在籍時に実質的に終了している。当時、個人情報とアンケートデータに関する倫理規定がなかったことから、本研究で使用したデータに関しても、現在病院内に設置されている倫理委員会の承認を得てはいないことを追記する。

利益相反

著者は、本論文にかかわる研究に関して利益相反はありません。

参考文献

- (1) Muller B et al : Ubiquitous expression of the calcitonin-receptor-like receptor 1 gene in multiple tissues in response to sepsis, *J Clin Endocrinol Metabol*, 86, 396-404, 2001.
- (2) 久志本成樹 : ICUにおける細菌感染症診断の新しいマーカーとしてのプロカルシトニン, *ICUとCCU*, 32, 199-207, 2008.
- (3) Rhodes A, et al : Surviving Sepsis Campaign, International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016, *Crit Care Med*, 45, 486-552, 2017.
- (4) Assicot M et al : High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection, *Lancet*, 341, 515-518, 1993.
- (5) Bochud PY, et al : Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review, *Crit Care Med*, 32, 495-512, 2004.
- (6) 相川直樹ほか編 : SIRS ショック MODS ; 定義分類および診断基準, *クリティカルケア SIRS ショック MODS*, 医学書院, 54-61, 2001.
- (7) 玉置健一郎, 森信暁雄, 熊谷俊一 : プロカルシトニン測定の実臨床的有用性, *検査と技術*, 37, 45-9, 2009.
- (8) F. R. Cockerill III, et al : Optimal Testing Parameters for Blood Cultures, *Clin Infect Dis*, 38, 1724-30, 2004.