プロカルシトニン値の臨床的意義に関する検討

三木山陽病院内科

黒 田 祥 二

(平成 21 年 11 月 18 日受付)

(平成 22 年 4 月 9 日受理)

Key words: procalcitonin, systemic inflammatory response syndrome, bacteremia

要 旨

プロカルシトニン (PCT) はカルシトニンの前駆物質として甲状腺 C 細胞で合成されるが、1993 年に感染症患者の血液中で増加していることがはじめて報告された。2006 年より保険収載となり、今後多くの施設で測定が行われると思われる。我々は感染症を含む救急患者を多く受け入れている地方の中規模民間病院として、初診時のプロカルシトニンの測定が細菌感染症の診断や重症度の判定に有用であるかどうかを検討した。初診時に感染症を疑い PCT を測定した患者 198 例のうち 180 例が感染症であった。感染症患者で有意に PCT は陽性であった ($p=0.0036$)。臨床的 SIRS 診断基準を満たした症例は有意に PCT 陽性例に多かった ($p=0.025$)。PCT 陰性例に血液培養陽性例はなく、菌血症の否定には有用であった。PCT が高値になるほど血液培養陽性例は多かった。死亡例は PCT 高値例に多かったが、中には SIRS 基準を満たさない例もあり、重症度の診断においても PCT は有用であると考えられた。

〔感染症誌 84: 437~440, 2010〕

序 文

高齢者の死亡原因の 4 位が肺炎である¹⁾ように、現在でも感染症は重要な疾患であり、特に重症患者の鑑別が必要となる。

近年、プロカルシトニン (PCT) が重症感染症の鑑別に有用であるという報告がなされている^{2)~8)}。また、細菌感染症と他の疾患との鑑別にも有用であるという報告もある³⁾⁴⁾。2006 年より本邦でも PCT 測定が保険収載された。今後、一般臨床の場での測定が増加すると思われる。当院における PCT 値についての臨床的意義を検討した。

対象と方法

2008 年 6 月より 2009 年 4 月までの 10 カ月間に、当院入院時に感染症を疑い血中 PCT を測定した患者 198 例を対象とした。PCT はブラームス PCT-Q キット (イムノクロマト法: BRAHMS Akiengesellschaft) にて測定した。PCT 値はキットにより 0.5ng/mL をカットオフ値として、0.5ng/mL 未満、0.5~2、2~10、10 以上に分類した。他の検討項目は、年齢、性別、血液培養の有無、感染症名または原疾患名、臨床的 Sys-

temic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) 診断基準項目 (入院時体温、呼吸数、心拍数、白血球数)、CRP 最大値、LDH 最大値、血小板減少の有無であり、入院カルテを参照に後ろ向きに検討した。血小板数は通常時または回復時と比較し 2 分の 1 以下を減少とした。PCT 及び血液培養は入院時に同時に行った。血液培養は静脈血で 1 セットである。なお、有意差の検定は χ^2 二乗検定で行った。

成 績

PCT を測定した 198 例のうち、細菌感染症と診断した症例は 180 例であった。入院カルテを参照に臨床症状、身体所見、画像、培養検査 (喀痰、便、尿、血液)、血液および尿検査、マイコプラズマ迅速キット、尿中肺炎抗原にて感染症の診断を行った。

180 例の背景は、年齢 20~103 歳 (73 ± 13 歳)、性別は男性 77 例、女性 103 例である。感染症部位は、呼吸器系 84 例 (肺炎 82 例、気管支炎 2 例)、肝胆道系 14 例 (胆嚢炎 9 例、胆管炎 4 例、肝膿瘍 1 例)、腎尿路系 20 例 (腎盂腎炎 10 例、腎膿瘍 1 例、尿路感染症 9 例)、消化管 23 例 (大腸憩室炎 2 例、偽膜性腸炎 2 例、虫垂炎 1 例、急性腸炎 18 例)、皮膚筋肉 16 例 (蜂窩織炎 16 例)、その他または不明 23 例 (カテーテル感染 2 例、付属器炎 2 例、副睾丸炎 2 例、咽頭炎 4 例、

別刷請求先: (〒673-0501) 兵庫県三木市志染町吉田 1213—

Table 1 Bacterial infection and PCT correlation

Bacterial infection	PCT	
	+	-
+	91	89
-	3	15

p = 0.0036 < 0.005

Fig. 1 Procalcitonin titer with or without infection

Table 2 Blood culture and PCT titer correlation

	< 0.5	0.5 ~ 2	2 ~ 10	≥ 10
positive	0	3	3	11
negative	42	12	12	7

P < 0.001

扁桃腺炎 4 例, 腹膜炎 1 例を含む) である。

細菌感染症以外と診断した 18 例のうちウイルス感染が判明した症例は 2 例であった。1 例は EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH) であった。もう 1 例はアトピー性皮膚炎に伴う全身型単純ヘルペス感染症 (カポジ水痘様発疹症) であり, 血中単純ヘルペス IgM 陽性であった。これら重症ウイルス感染症では PCT は陽性であった。

その他, 大腿骨頸部骨折 8 例, 関節リウマチ 2 例, リウマチ性多発筋痛症 1 例では CRP は陽性であったが, PCT は陰性であった。統計学的には, PCT は有意に細菌感染症で陽性であった (Table 1)。PCT の細菌感染症に対する感度は 96.8%, 特異度は 14.4% であった。

次に PCT 値と細菌感染症の有無に関して検討した (Fig. 1)。感染症なし群のなかで PCT 陽性であった 3 例は上記 2 例と, ウイルス感染後 (原因ウイルス不明) の反応性関節炎であった。

以後は, 細菌感染症あり群の 180 例に関して検討した。

180 例の中で血液培養施行例は 90 例であった。肝

Table 3 Data profile

PCT	Age	maxCRP	maxLDH	thrombopenia (%)
≥ 10	74 ± 11	18.1 ± 8.4	389 ± 194	12/25 (48%)
2 ~ 10	75 ± 13	15.1 ± 8.8	312 ± 120	5/24 (20%)
0.5 ~ 2	73 ± 13	15.8 ± 8.6	321 ± 127	7/40 (17%)
< 0.5	72 ± 14	9.9 ± 6.2	252 ± 81	9/91 (9%)

Table 4 SIRS and PCT correlation

PCT	SIRS	
	+	-
positive	52	39
negative	36	53

p = 0.025 < 0.05

Fig. 2 SIRS and PCT (%) correlation

P = 0.015 < 0.05

臓瘍でドレナージにて大腸菌が検出されるも血液培養でコアグラゼ陰性ブドウ球菌が検出された症例は, 汚染菌と考え培養陰性とした。90 例中 17 例で菌が検出された。検出菌は大腸菌 6 例, 肺炎球菌 2 例, MSSA 2 例, コアグラゼ陰性ブドウ球菌 2 例, 肺炎桿菌 2 例, モルガン菌 1 例, MRSA 1 例, 溶連菌 1 例である。PCT 値の血液培養結果との比較を示す (Table 2)。PCT のカットオフ値を 0.5ng/mL とすると感度は 100%, 特異度は 57.5% であった。PCT 陰性例では血液培養陽性である菌血症は認めず, PCT 10ng/mL 以上の高値例では 18 例中 11 例で菌血症を認め, 60% を超える高い陽性的中率であった。

次に PCT 値と臨床データとの比較を示す (Table 3)。CRP, LDH の最大値は PCT 値と相関して上昇したが ($r=0.32$), 入院時ではなく遅れて最大値を示した。血小板の減少症例数の割合も PCT 値と相関して増加した。

次に SIRS 基準との比較を示す。臨床的 SIRS を満たしたのは 180 例中 88 例で, PCT 陽性例では有意に SIRS 基準陽性であった (Table 4)。PCT 値の上昇と

Table 5 Blood culture and PCT/SIRS correlation

	Blood culture	
	+	-
PCT	17	31
SIRS	14	35

Table 6 Lethality and PCT/SIRS correlation

	Survival	
	No	Yes
PCT	8	91
SIRS	6	82

Fig. 3 Lethality and PCT (%) correlation

ともに SIRS 陽性率は有意に増加 ($p=0.015$) しており PCT 10ng/mL 以上では 29 例中 22 例で SIRS 陽性であり、76% の陽性的中率であった (Fig. 2). SIRS 基準陽性と PCT 陽性との、血液培養陽性的中率には有意差を認めなかった (35% vs 28%, Table 5). SIRS 陰性 92 例中、血液培養施行は 41 例であり培養陽性が 3 例存在した。いずれも PCT は陽性であり、高値であった (≥ 10 ng/mL : 3 例)

次に死亡例に関して検討を行った。180 例中、原疾患での死亡を除くと 8 例が感染症で死亡した。PCT の上昇とともに有意に死亡率は増加 ($p<0.001$) した。PCT 10ng/mL 以上の重症例では 29 例中 6 例が死亡し、死亡率は 20% を超えていた (Fig. 3). 死亡例 8 名の内訳は 7 例が肺炎であり、1 例が肝硬変患者にカテーテル感染を併発した症例であった。平均 2.5 日で死亡していた。8 例中 2 例は来院時 SIRS の基準をみたさなかったが、PCT は陽性であり、いずれも高値であった (≥ 10 ng/mL : 6 例, 2~10ng/mL : 2 例). SIRS 基準陽性と PCT 陽性との、死亡率には有意差を認めなかった (Table 6)

考 察

PCT は、116 個のアミノ酸よりなる約 13kDa のポリペプチドであり、カルシトニンの前駆物質として甲状腺 C 細胞で合成される。1993 年に敗血症などの感染症患者で血清プロカルシトニンが増加していることがはじめて報告された⁴⁾。現在では、細菌感染症においては甲状腺以外の全身の臓器で PCT が産生され血中で増加するといわれている⁴⁾。炎症のパラメーターである CRP との比較では、CRP より早期に上昇し、

半減期は長く、治療に対する反応は迅速である⁷⁾。ウイルス感染症においてはあまり上昇しないとする報告が多く³⁾⁴⁾⁷⁾、その理由としてウイルス感染時にはインターフェロン γ が増加し PCT 産生の抑制がおけると考えられている⁹⁾。我々の検討では重症のウイルス感染症において PCT は増加していたが、過去に重症ウイルス感染に関する検討はなく今後の課題である。

感染症患者の重症度判定には APACHE¹⁰⁾ や SOFA score¹¹⁾ が用いられているが、項目が多く煩雑である。SIRS は 1991 年に米国胸部疾患学会 (American College of Chest Physicians) と救急医学会 (Society of Critical Care Medicine) による共同学会 (Consensus Conference) にて提唱された概念である。定義は、①体温： $>38^{\circ}\text{C}$ 、または $<36^{\circ}\text{C}$ 、②脈拍数： $>90/\text{分}$ 、③呼吸数： $>20/\text{分}$ または $\text{PaCO}_2<32\text{torr}$ 、④白血球数： $>12,000/\text{mm}^3$ または $<4,000/\text{mm}^3$ の 4 項目のうち 2 項目を満たす場合を SIRS と診断する、とされている。また、Sepsis の病態に関して、①敗血症 (sepsis) : 感染の存在に加えて SIRS の所見がある場合、②重症敗血症 (severe sepsis) : Sepsis に臓器機能障害・循環不全あるいは血圧低下を合併する場合、③敗血症性ショック (Septic shock) : 急速輸液に無反応、または昇圧剤などの投与を必要とする低血圧を合併する場合、に区別し、菌血症は血液中に細菌が進入した状態として別に区別されている。SIRS 基準は項目が少なく、臨床症状が 3 項目をしめ、特殊な検査を必要としないので簡便であり日常臨床で使用しやすいが、感染症でない SIRS も多く存在する。そのため PCT が、感染症による SIRS の診断と重症度の予知に関して有用であるとされている。細菌感染症を、非細菌感染症から鑑別するときに、PCT 陽性 (0.5ng/mL) をカットオフ値とすると、感度 64.4%、特異度 86% と報告されている³⁾。我々の検討でも細菌感染症群で有意に PCT は陽性であったが特異度は低く、これは気管支炎等の軽症感染症では陽性にならないためと思われる。敗血症診断における PCT の有用性に関しては 2 編の meta-analysis が報告されており、一応の有用性が示されているが否定的な報告もある¹²⁾。患者選択において重症度が一定しないことが問題とされている。

我々の検討では、PCT は死亡例をふくむ重症感染症で有意に高値であった。SIRS 基準は簡便で有用であるが、SIRS 陰性の重症感染症 (死亡例、血液培養

陽性例)が存在し、その鑑別に PCT は有用であった。

PCT の測定にはブラームス PCT-Q キット (イムノクロマト法: BRAHMS Akiengesellschaft) を使用した。現在本邦で使用可能な迅速キットは本キットだけである。イムノクロマト法にて抗ヒトカルシトニン抗体を用いて半定量で 0.5ng/mL 以上を陽性とする。長所は 30 分という短時間で結果がでることである。ウイルス感染患者で陽性となることがあると記載されている。ブラームス社のキットは数種類発売されており測定範囲が異なるため注意が必要である。なお平成 21 年 10 月にシスメックス・ビオメリュー社からバイダスアッセイキット BRAHMS PCT が発売開始となっている。自動免疫蛍光測定装置が必要であるが、定量化できることが利点である。

我々は今回の検討によって、感染症患者の鑑別、重症度の鑑別において SIRS 基準のみでなく PCT を併用することにより、より正確に鑑別ができる可能性があり、PCT は日常診療において大いに役立つものと考えている。

文 献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部「人口動態調査」(平成 14 年)。
- 2) Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret G: Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006; 34: 1996—2003.
- 3) Aikawa N, Fujishima S, Endo S, Sekine I, Kogawa K, Yamamoto Y, *et al.*: Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. *J Infect Chemother* 2005; 11: 152—9.
- 4) Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C: High serum procalcitonin concentration in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515—8.
- 5) Becker K, Snider R, Nylen E: Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008; 36: 941—52.
- 6) Schneider H, Lam Q: Procalcitonin for the clinical laboratory: a review. *Pathology* 2007; 39: 383—90.
- 7) Simon L, Gauvin F, Amre K, Saint-Louis P, Lacroix J: Serum procalcitonin and c-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *CID* 2004; 39: 206—17.
- 8) Kishimoto S, Shibata Y, Koido Y, Kawai M, Yokota H, Yamamoto Y: The clinical usefulness of procalcitonin measurement for assessing the severity of bacterial infection in critically ill patients requiring corticosteroid therapy. *J Nippon Med Sch* 2007; 74: 236—40.
- 9) Linscheid P, Seboek D, Nylen S, Langer I, Schlatter M, Becker KL, *et al.*: In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology* 2003; 144: 5578—84.
- 10) Knaus A, Draper E, Wagner P, Zimmerman E: APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818—29.
- 11) Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, *et al.*: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707—10.
- 12) Tang BM, Eslick GD, Craig JC, Mclean AS: Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 210—7.

Clinical Usefulness of Procalcitonin Measurement

Shoji KURODA

Internal Medicine of Miki Sanyo Hospital

Procalcitonin (PCT) was initially described as a calcitonin prohormone and later shown to be a useful marker for identifying bacterial infection and sepsis.

We evaluated PCT's clinical efficacy in assessing bacterial infection severity, measuring PCT and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) markers in 180 subjects with suspected infection. PCT titer was higher with increasing infection severity. PCT was thus useful in identifying those in critical condition.