

細菌性敗血症におけるプロカルシトニン測定の有用性

西山 記子* 土手内 靖 二宮 早苗
尾崎 牧子 高橋 諭 宮武英里佳
福永真紗美 谷松 智子 西山 政孝
牟田 毅** 藤崎 智明 横田 英介*

要 旨

20分で測定結果が得られるプロカルシトニン (PCT) 検査の細菌性敗血症における有用性を検討した。その結果、PCTは敗血症を細菌感染症や全身性炎症反応症候群、非細菌感染症と鑑別する点で、白血球数やCRPより優れていた。また、敗血症では、抗菌薬投与後も検出が可能であった。敗血症におけるPCTの感度、特異度は治療前の患者で88%、75%であった。偽陰性の原因として感染から採血までの時間が短いことが考えられ、偽陽性をきたす原因として血球貪食症候群などがあった。プロカルシトニンは細菌性敗血症だけを捉えているわけではないが、従来のマーカーより敗血症診断に優れ、他の臨床所見を組み合わせることにより、敗血症の原因診断において、その精度と迅速性を向上させるものと考えられた。

はじめに

敗血症は各種感染症に起因した全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome; 以下 SIRS) と定義される。敗血症は速やかな診断と治療が要求され、その原因が細菌感染か否かを迅速に鑑別することが適切な治療選択に直結する。我々は、細菌性敗血症の

鑑別診断の補助として注目されているプロカルシトニン (procalcitonin; 以下 PCT) の有用性について検討した。

対象および方法

対象は、敗血症が疑われ血液培養検査を行った77例 (外来37例, 入院40例) とし、診断別に、敗血症の定義を満たした細菌性敗血症; 敗血症群, SIRSの定義を満たさない細菌感染症; 細菌感染症群, 明らかな細菌感染を伴わないSIRS; SIRS群, SIRSの診断基準を満たさず明らかな細菌感染症の所見も認めない; 非感染症群の4群に分類した。基礎疾患は、外来患者では糖尿病が13例, 心疾患, 腎疾患が各4例, 呼吸器疾患が3例, 悪性腫瘍, 肝疾患が各2例, その他5例 (泌尿器疾患, イレウス, 脳梗塞, 潰瘍性大腸炎, パーキンソン病が各1例) で、基礎疾患を有しない例は4例であった。入院患者の基礎疾患は血液疾患39例と呼吸器疾患1例であった。外来患者では抗菌薬の前投与や化学療法はなく、入院患者は抗菌薬の前投与・非投与が混在し化学療法中であった。また、検体の採取時期は、外来患者では発症後3時間以上経過しており、入院患者は発症と同時期であった。

測定試薬はエクルーシス試薬ブラームスPCT、機器は電気化学発光免疫測定装置cobase 411 (共に

*松山赤十字病院 検査部

**松山赤十字病院 内科

ロシュ・ダイアグノスティック社)を用い以下の検討を行った。①外来患者の診断別白血球数 (white blood cell; WBC), C反応性蛋白 (C-reactive protein; CRP), PCT, ②入院患者の診断別 CRP, PCT, ③PCT と血液培養の陽性率・陰性率, ④抗菌薬前投与の有無別 PCT, ⑤PCT 陽性・陰性別起因菌, ⑥PCT 偽陽性の診断名, なお PCT のカットオフ値

は 0.5 ng/ml とし, 統計処理は t 検定を用い, 有意水準は $p < 0.05$ とした。

結 果

1. 外来患者の診断別 WBC, CRP, PCT (Fig. 1)
 それぞれの平均±SD は WBC が敗血症群 130.2 ±69.9 x 10²/μl, 細菌感染症群 109.9 ±36.3 x 10²/

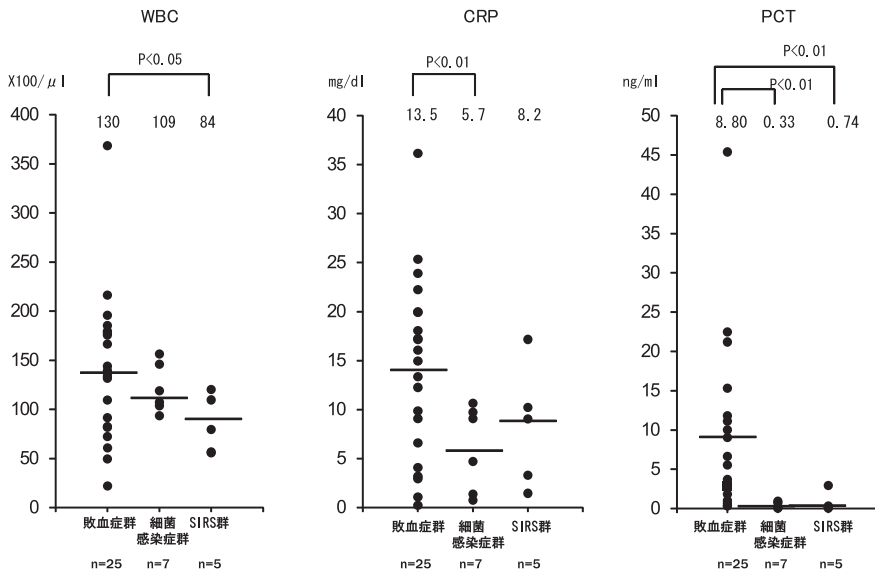


Fig. 1 外来患者の診断別 WBC, CRP, PCT

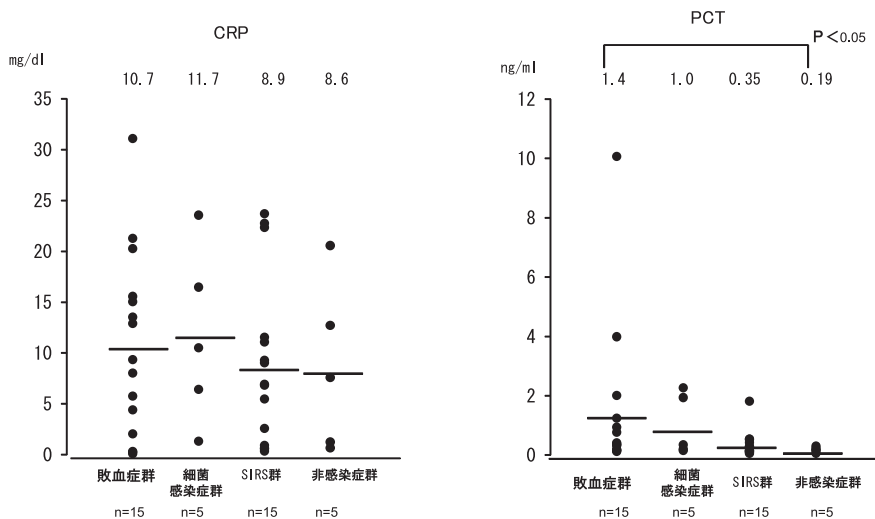


Fig. 2 入院患者の診断別 CRP, PCT

μl, SIRS 群が $84.4 \pm 29.7 \times 10^2/\mu\text{l}$ で, 敗血症群の WBC は SIRS 群に比べ有意に高値であった ($p < 0.05$). CRP は, 敗血症群 $13.5 \pm 9.1 \text{ mg/dl}$, 細菌感染症群 $5.7 \pm 4.1 \text{ mg/dl}$, SIRS 群が $8.2 \pm 6.2 \text{ mg/dl}$ で, 敗血症群の CRP は細菌感染症群に比べ有意に高値であった ($p < 0.01$). PCT は敗血症群 $8.8 \pm 10.3 \text{ ng/ml}$, 細菌感染症群 $0.33 \pm 0.36 \text{ ng/ml}$, SIRS 群が $0.74 \pm 1.24 \text{ ng/ml}$ で, 敗血症群の PCT は細菌感染症群および SIRS 群に比べ有意に高値であった ($p < 0.01$).

2. 入院患者の診断別 CRP, PCT (Fig. 2)

化学療法による好中球減少症の患者が主体のため, 白血球数の比較は行わなかった. CRP は敗血症群 $10.7 \pm 9.1 \text{ mg/dl}$, 細菌感染症群 $11.7 \pm 8.7 \text{ mg/dl}$, SIRS 群が $8.9 \pm 8.2 \text{ mg/dl}$, 非感染症群 $8.6 \pm 8.3 \text{ mg/dl}$ で, 診断群間に有意差を認めなかった. PCT は敗血症群 $1.4 \pm 2.6 \text{ ng/ml}$, 細菌感染症群 $1.0 \pm 1.0 \text{ ng/ml}$, SIRS 群が $0.35 \pm 0.43 \text{ ng/ml}$, 非感染症群 $0.19 \pm 0.09 \text{ ng/ml}$ で, 敗血症群は非感染症群に比べ有意に高値であった ($p < 0.05$).

3. PCT と血液培養の陽性数・陰性数 (Table 1)

外来患者で敗血症と診断された 25 例のうち PCT 陽性は 22 例 (88%), 血液培養陽性は 18 例 (72%) であった. また, 非敗血症と診断された 12 例中 PCT 陰性は 9 例 (75%), 血液培養陰性は 7 例 (58%) であった. 一方, 入院患者では敗血症と診断された 15 例のうち PCT 陽性は 6 例 (40%), 血液培養陽性は 8 例 (53%) で, 非敗血症と診断された 25 例中 PCT 陰性は 20 例 (80%), 血液培養陰性は 21 例 (84%) であった.

Table 1 PCT と血液培養の陽性数・陰性数

対象	診断名	例数	PCT		血液培養	
			陽性	陰性	陽性	陰性
外来患者	敗血症	25	22	3	18	7
	非敗血症	12	3	9	5	7
入院患者	敗血症	15	6	9	8	4
	非敗血症	25	5	20	4	21

4. 抗菌薬前投与の有無別 PCT (Fig. 3)

入院患者の敗血症において前投薬あり群の PCT は $1.8 \pm 3.1 \text{ ng/ml}$ で, なし群の $0.58 \pm 0.48 \text{ ng/ml}$ と比べ有意に高値であった ($p < 0.05$).

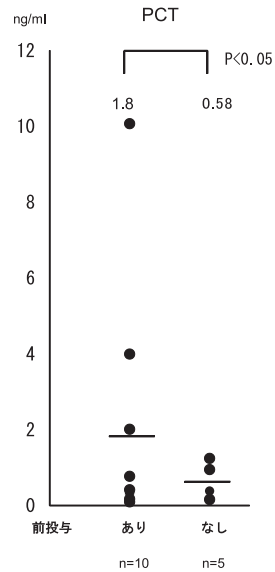


Fig. 3 抗菌薬前投与の有無別 PCT

5. PCT 陽性・陰性別起因菌 (Table 2)

敗血症群において起因菌を PCT 陽性・陰性, 外来・入院別に示した. PCT 陰性の菌は, 外来では *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis* が各 1 例, 入院では *E. coli* が 2 例, *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus hominis* が各 1 例であった. これら

Table 2 PCT 陽性・陰性別の起因菌

	PCT 陽性	例数	PCT 陰性	例数
外来患者	<i>S. aureus</i>	4	<i>E. coli</i>	1
	MRSA	2	<i>S. epidermidis</i>	1
	<i>S. mitis Grp</i>	1		
	<i>G-Strepto</i>	1		
	<i>Aer. hydrophilaG</i>	1		
	<i>S. pneumoniae</i>	1		
	<i>Pro. maramilis</i>	1		
	<i>E. coli</i>	3		
	<i>K. oxytoca</i>	2		
	入院患者	<i>S. epidermidis</i>	1	<i>E. coli</i>
<i>E. faecium</i>		2	<i>K. oxytoca</i>	1
			<i>S. hominis</i>	1

4種類の菌による敗血症でPCTが常に陰性となるわけではなく、3種類は他の症例ではPCT陽性だった。

6. PCT偽陽性の診断名

非敗血症のうちPCTが陽性となった偽陽性数は、外来患者3例と入院患者5例の計8例であった。そのうち4例はSIRSを伴わない細菌感染症で、残りの4例は細菌感染の所見はなく、1例は再生不良性貧血の治療中で、3例は血球貪食症候群(hemophagocytic syndrome; 以下HPS)であった。

考 察

PCTは、正常な状態では甲状腺のC細胞で産生されカルシトニンに分解されるため、血中には存在しない。一方、全身性細菌感染症においては、ほぼ全身の臓器で産生され、感染後3から6時間で検出可能となりCRPと比較し早いため、近年細菌感染症のマーカーとして注目されている¹⁾。今回、測定時間が20分と短く、定量測定が可能な試薬を用い細菌性敗血症の診断におけるPCTの有用性を検討した。

抗菌薬や化学療法を受けていない外来患者では、WBCは敗血症群でSIRS群に比べ有意に高値を示し、CRPは敗血症群で細菌感染症群に比べ高値となった。PCTは敗血症群で細菌感染症群・SIRS群に比べ高値で、敗血症の鑑別においてWBCやCRPよりも優れていた。また、抗菌薬投与や化学療法中の入院患者の場合は、CRPは4群間に有意差はなく、その鑑別は出来なかったが、PCTは敗血症群で非感染症群に比べ有意に高値を示し、両者の鑑別においてCRPより優れていた。従来、敗血症のような重症感染症マーカーとして、CRPやWBCが汎用されている。しかしこれらのマーカーは、炎症の程度は示すが、その原因が細菌感染症であることを示すものではない。一方、PCTは機序の詳細は明らかにされていないが、細菌性敗血症に特異的に高値になるという相川ら²⁾をはじめとする多くの報告があり、我々の結果も同様であった。

細菌感染の証明は従来から培養検査が行われているが、敗血症での血液培養陽性率は約20%と低い

うえに³⁾、敗血症の診断に血液培養陽性であることは必須となっていない。我々の検討ではTable 1に示すように、敗血症と診断された外来患者の血液培養の感度は72%と著明に高かったが、PCTの感度は88%と血液培養よりさらに高かった。また特異度もPCT 75%に対し血液培養58%と、PCTの方が高かった。一方、入院患者では、PCTの感度、特異度とも血液培養より低かった。そこで入院患者において、PCTの感度、特異度が血液培養より低い原因をPCTの偽陰性、偽陽性に分け、偽陰性の原因として抗菌薬の投与、起因菌、検体の採取時期について考察した。

当院のような地域医療支援病院では、紹介元の病院ですでに抗菌薬投与が行われている例を多く認める。PCTは抗菌薬の投与により低下するが、Fig. 3に示した検討では、抗菌薬の前投与あり群のPCTはなし群に比べむしろ高値であった。これは敗血症と診断された個々の病態により、PCTの産生状態が異なり、半減期が20~24時間と長いため、PCTの産生が著しい病態では抗菌薬投与後も高値を示したものであり、抗菌薬の投与はPCTの感度が低かったことに大きく影響しないと考えられた。また、この結果より抗菌薬投与後もPCTの測定は意義があると考えた。

起因菌について、橋本らはグラム陽性菌感染例や結核症ではPCT低値例が多いと報告しているが⁴⁾、今回の検討では、PCTが陰性となった*E. coli*、*S. epidermidis*、*K. oxytoca*、*S. hominis*のうち、*S. hominis*以外は症例によってはPCT陽性であり、特定の菌で偽陰性となるとは考えにくかった。

検体の採取時期をみると、外来患者は発症後3時間以上経過しているのに対し、入院患者では発症直後であった。PCTは感染の2~3時間後に上昇し始め3~6時間で検出可能になることを考えると、検体の採取時期は注意すべきであり、発症後6時間以内に採血したPCT低値例には偽陰性が含まれる可能性がある。

一方、PCT偽陽性の疾患として、新井らは急性熱帯熱マラリア、全身性真菌感染症、サイトカイン・ストーム状態などを報告している⁵⁾。我々の検討で

は細菌感染の所見がない偽陽性4例中3例がHPSであった。HPSは主にウイルス感染症や悪性リンパ腫に伴いINF- γ , TNF, IL-6等が著明に増加し、マクロファージの活性化による血球貪食亢進と高サイトカイン血症などによる臓器障害を起こす病態である⁶⁾。また、PCTはTNF- α , IL-1, IL-6の過剰な刺激により産生されるため、高サイトカイン血症となるHPSにおいても高値になったと考えられた。

結 語

細菌性敗血症の鑑別診断の補助として、注目されているPCTについて検討した。PCTは細菌感染症のみを捉えているわけではなく、単独の測定で敗血症の評価は出来ないが、CRP, WBCより敗血症診断に優れていた。また、結果も短時間で得られるため、他の臨床所見を組

み合わせることで、敗血症診断の精度と迅速性を向上させるものであった。

文 献

- 1) 久志本成樹：発熱をもたらす感染症の鑑別，敗血症 重症敗血症．臨床病理レビュー **143**：84-98，2009.
- 2) Aikawa N, *et al.*: Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. *J. Infect Chemother.* **11**: 152-159, 2005.
- 3) Cohen J, *et al.*: Diagnosis of infection in sepsis: an evidence-based review. *Crit care Med.* **32**: S466-S494, 2004.
- 4) 橋本章司：プロカルシトニンの臨床的意義．医学のあゆみ **2**: 205-209, 2004.
- 5) 新井隆男：プロカルシトニン．モダンメディア **12**: 14-18, 2006.
- 6) 齊藤憲治：図解血液学テキスト．中外医学社，東京，1刷，184-185, 2001.

The utility of procalcitonin test for the diagnosis of bacterial sepsis

Noriko NISHIYAMA*, Yasushi DOTEUCHI, Sanae NINOMIYA, Makiko OZAKI,
Satoshi TAKAHASHI, Erika MIYATAKE, Masami FUKUNAGA, Satoko TANIMATSU,
Masataka NISHIYAMA, Tsuyoshi MUTA**, Tomoaki FUJISAKI** and Eisuke YOKOTA*

*Department of Medical Laboratory, Matsuyama Red Cross Hospital

**Department of Internal Medicine, Matsuyama Red Cross Hospital

In this study, the feasibility of rapid procalcitonin (PCT) tests for the diagnosis of bacterial sepsis was investigated. PCT was more useful than white blood cell (WBC) and C-reactive protein (CRP) to distinguish bacterial sepsis from other bacterial diseases, systemic inflammatory reaction syndrome (SIRS) and non-infectious diseases before as well as after antibiotic therapy. The sensitivity and specificity of PCT in cases with bacterial sepsis were 88% and 75%, respectively. Early samplings of blood tended to be false negatives and the majority of false positives were non-bacterial hemophagocytic syndrome. Though elevated PCT dose not always mean bacterial sepsis, it seems to be better than CRP and WBC to confirm the diagnosis.