

プロカルシトニン

あら い たか お ゆき おか てつ お まつ もと てつ や
新 井 隆 男¹⁾: 行 岡 哲 男¹⁾: 松 本 哲 哉²⁾
Takao ARAI Tetsuo YUKIOKA Tetsuya MATSUMOTO

はじめに

プロカルシトニン (Procalcitonin : PCT) は、Nylen らが熱傷患者を対象として行った研究結果をもとに、重度の炎症マーカーとしての意義を 1992 年に初めて報告したことに端を発している¹⁾。それ以降、PCT の生物学的意義が徐々に解明され、現在では、細菌・寄生虫・真菌感染症に特異な血清マーカーとして、また敗血症重症度評価の指標として、その地位を確立しつつある。本稿では、わが国で新たに保険収載された本血清マーカーについて、生物学的意義、検査法、さらに臨床応用を含めて概説する。

I. PCT の主な特徴

PCT はアミノ酸 116 個よりなる分子量約 13kDa

のペプチドで²⁾、正常ではカルシトニンの前駆体として甲状腺 C 細胞で合成される³⁾。しかし、細菌、寄生虫、真菌による重篤な感染症においては、その菌体や毒素などの作用により、TNF- α などの炎症性サイトカインが産生され、その刺激を受けて肺・腎臓・肝臓・脂肪細胞・筋肉といった全身の臓器で PCT が産生され、血中に分泌される (図 1)。なぜ同じ感染症でも細菌感染では PCT が増加し、ウイルス感染で増加しにくいのかというと、ウイルス感染時に増加するインターフェロン γ によって PCT の産生抑制が起こることがその理由の 1 つとして考えられている⁴⁾。血中に分泌された PCT は単球の遊走を惹起し、細菌の貪食能を高める。また PCT の作用によって T リンパ球が活性化され、生体防御に向けた反応が促進される。一方、非感染性の疾患、ウイルス感染、および全身症状を伴わない局所細菌感染では、血清 PCT 値が上昇したとしても軽度の

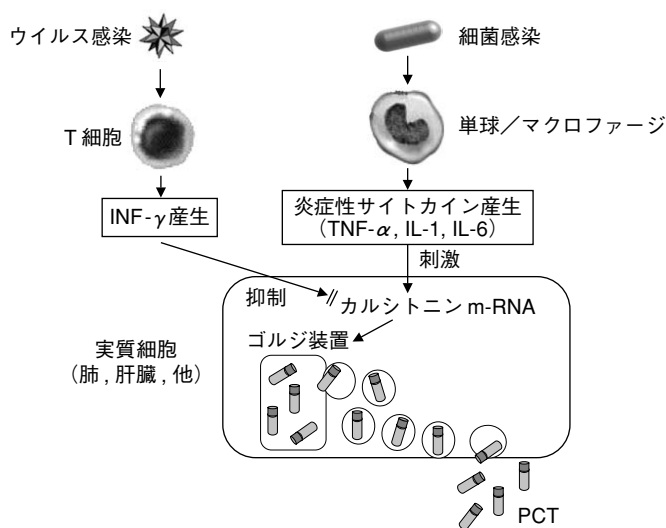


図1 感染からプロカルシトニン産生に至るまでの過程

1) 東京医科大学救急医学講座
2) 同 微生物学講座
〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1

1) Department of Emergency and Critical Care Medicine, Tokyo Medical University
2) Department of Microbiology, Tokyo Medical University
(6-7-1 Nishishinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo)

範囲に留まる。このような特徴から、血清 PCT 測定は重症細菌感染症の鑑別に有用ではないかと注目を集めるようになった。

なお細菌感染時の血中 PCT は、上述のごとくその多くが全身の各種臓器に由来しているが、白血球などの血球成分からはほとんど分泌されないことがわかっている⁴⁾。これによりステロイドや抗癌剤など白血球の機能に影響を与えやすい薬剤を使用している状況でも、細菌感染症の場合は血清 PCT 濃度の上昇は妨げられない⁵⁾。

PCT の動態については、炎症性サイトカインのピークには遅れるが、感染症発症後早期（約 3 時間後）より血中濃度が上昇し、CRP よりも早期の時点で立ち上がり認められる。その後、半減期は約 22 時間と長いため、血中で長時間高濃度を維持しやすい（図 2）⁶⁾。

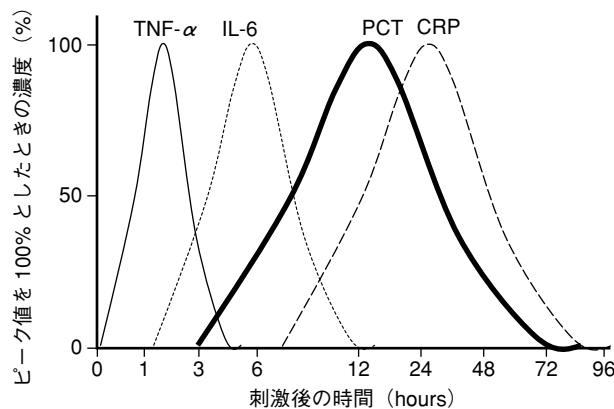


図 2 全身感染に伴い想定されるサイトカイン，PCT，および CRP の動態

図に示した時間や濃度はその刺激の種類や程度によってかなり変化するため、厳密な意味を持つ値ではない。

II. PCT の検査法

血中 PCT の検出に用いるキットとしては LUMItest® PCT, (Brahms, Hennigsdorf, Germany : 閾値 0.1mg/mL) がある。これは抗カタカルシン抗体（マウス）固相化テストチューブに検体（血清または血漿）とアクリジニウム標識抗カルシトニン抗体（マウス）を加え、化学発光を用いて PCT を定量するキットである。このキットを用いた場合、結果判定まで 2.5 時間を要するため、将来的には 20～30 分で測定可能な迅速、簡便な測定キットの開発が望まれる。

III. PCT と臨床

Delevaux (2003) らは、発熱あるいは血液炎症反応（白血球数や CRP 値）の亢進を示す各種疾患患者を対象に、0.5ng/mL 以上の血清 PCT を陽性として検討を行っている⁷⁾。その結果、細菌・真菌感染症と診断された 60 症例のうち 39 例（65%）が PCT 陽性で、敗血症（平均 6.5ng/mL）、皮膚感染症（4.2ng/mL）および肺炎（平均 1.0ng/mL）の症例で高値を示した。ウイルス感染症や非感染性疾患と診断された 113 例のうち 110 例（97.3%）は陰性であった。感染症との鑑別が必要な側頭動脈炎、結晶性関節炎、成人スチル病では強い炎症所見を認めたのに対して、PCT は低値を示し鑑別に有用と考えられた。血清 PCT > 1.2ng/mL を陽性基準と定めると、陽性と判断された全例に細菌感染症が認められた。また、免疫抑制剤使用中に細菌感染を合併した 5 例は全例が PCT 陽性となり、医原性に免疫能が低下した場合でも PCT の測定が細菌感染の診断に有用であると思われた。ただし、局所性の細菌感染、グラム陽性菌感染、および結核の症例では PCT が比較的低い傾向にあったと報告されている。

Luyt (2005) らは、人工呼吸器関連肺炎（VAP）患者の予後を知るための指標として血清 PCT 値の有用性を報告している⁸⁾。さらにさまざまな感染症における各種診断、すなわち髄膜炎における細菌性、ウイルス性の鑑別⁹⁾、感染性心内膜炎の早期診断¹⁰⁾、急性膵炎における感染の有無¹¹⁾、腸管バリア機能障害の評価¹²⁾、および腎盂腎炎の早期診断と重症度判定¹³⁾ などにおいて血清 PCT 値測定の有用性が報告されている。

Simon (2004) らが行ったメタアナリシス解析の結果によると、感染性および非感染性疾患の鑑別において、PCT は感度・特異度ともに CRP に比較して有意に優れており、PCT 測定によって 92% と高い感度で細菌感染症とウイルス感染症の鑑別が可能であったと報告¹⁴⁾している。

PCT は患者のおかれた状況によっては、偽陽性、偽陰性の問題が生じる（表 1）。重症外傷などの高度侵襲時あるいは一部の疾患においては PCT 値が比較的高値になるため、場合によっては偽陽性の可能性も否定できない。一方、感染の急性期、軽症例や

表1 プロカルシトニンの偽陽性と偽陰性を伴いやすい疾患や状況

【偽陽性】	【偽陰性】
・生後間もない新生児 ・急性呼吸促迫症候群（ARDS） ・急性熱帯熱マラリア ・全身性真菌感染症（カンジダ，アスペルギルス，他） ・重症外傷 ・外科的侵襲 ・重度熱傷 ・熱中症 ・化学性肺炎 ・成人型ステイル病 ・ホルモン産生腫瘍（甲状腺髄様癌，肺小細胞癌，他） ・サイトカイン・ストーム状態	・感染の急性期 ・軽症感染 ・局所感染 ・亜急性心内膜炎

※ここでいう疑陽性とは細菌感染を伴っていないのにPCTが高値を示す場合であり、偽陰性は細菌感染を伴っている状態にもかかわらずPCTが低い状態を示している。（文献19より改変）

限局性の感染症などでは、PCT値の上昇を認めないことがあるため、たとえPCTが低値であったとしても細菌感染を容易に否定することはできない。特に基礎疾患を有する患者や小児・高齢者など感染が重篤化しやすい例では、PCTを用いた細菌感染の診断は慎重な判断が必要とされる。

Ⅳ. 耐性菌対策とPCT

薬剤耐性菌が増加する1つの原因として、抗菌薬の乱用が挙げられる。特にウイルス感染症など本来抗菌薬が無効な疾患に抗菌薬を投与してしまう例はかなり多いと考えられる。そこで細菌感染症をウイルス感染症や他の原因による炎症性疾患から迅速に鑑別できれば、抗菌薬を投与すべき症例をより適確に判別することが可能となり、抗菌薬の適正使用につながると考えられる。Christ-Crainら¹⁵⁾は、下気道感染症例に対して血清PCT値をもとに抗菌薬投与の適応を決定することで、治療効果と抗菌薬投与量に与える影響を検討している。彼らは下気道感染症疑いの243症例を従来の方法による標準治療決定群（標準群）と血清PCT濃度にもとづいて抗菌薬投与を決定する群（PCT判定群）の2群に振り分け、前向き調査を実施している。PCT判定群についてはPCT濃度に応じて以下の4グループに分類した。①0.1ng/mL以下：細菌感染を否定し抗菌薬の投与を強く制限、②0.1～0.25ng/mL：細菌感染は否定的で抗菌薬の投与は勧めない、③0.25～0.5ng/mL：細菌感染の可能性を考慮し抗菌薬投与を推奨、④>

0.5ng/mL：細菌感染と診断し抗菌薬投与を強く勧める。その結果、抗菌薬の処方率は標準群で83%（99例/119例）と高率であったが、PCT判定群では55%（55例/124例）に低下していた。一人当たりの抗菌薬関連の費用も52%に減少したが、平均入院日数や死亡率に差はなく、PCTの測定による抗菌薬投与の適応の判定が有用であったと結論づけられている。ただし、各種疾患別にみた場合、COPD急性増悪症例では、PCT判定により抗菌薬投与が減少したものの、平均在院日数は増加し、PCT測定が有用とはいえなかった。COPD患者はPCTがあまり上昇しないような限局性の細菌感染であっても急性増悪をきたしやすいことが、その理由と考えられている。これらの結果から、血清PCT濃度をもとにした抗菌薬適応の決定は下気道感染症全体として有効であるが、COPDの急性増悪に対して同じ基準を当てはめることは難しいと考えられる。

Ⅴ. 炎症メディエーターとしてのPCT

多くの重症感染症は全身性炎症反応症候群（SIRS）の病態を呈する。感染症が原因となって起こるSIRSは敗血症（sepsis）と定義される。敗血症の診断を行う上で、体温、白血球およびCRPといった指標が用いられているが、これらは非感染性の疾患でも高値を示すため診断に正確性を欠く。また血液培養などの検査は結果が判明するまで少なくとも2～3日を要する上、感度にも問題がある。さらにTNF- α 、IL-1 β 、およびIL-6といった炎症性

サイトカインがSIRS患者で上昇することがわかっているが、実際には一過性（間欠性）の上昇を認めるのみで臨床における応用には不向きである。このように敗血症の診断においては、明確に診断に結び付く検査項目が存在しないために、多くは担当医の主観にもとづいて診断が行われてきた経緯がある。敗血症の死亡率はいまだ高く、一因としてその診断や治療開始の遅れが挙げられることから、敗血症の診断に有用なマーカーの検索がこれまで続けられてきた。本邦では、相川ら¹⁶⁾により前方視的多施設共同研究が行われ、感染性SIRSと非感染性SIRSの鑑別において、PCTが従来の血清マーカーや血液培養検査に比して有用であることが証明されたことから、今後、PCTによる敗血症の早期診断に期待が集まっている。また血清PCT値は敗血症の重症度と強く相関するため¹⁷⁾、敗血症の重症度の指標としても有用と考えられる。

PCTは診断面での応用だけでなく、抗メディエーター療法の対象としても注目されている。動物実験において、ハムスターの敗血症誘発モデルに抗PCTヤギ血清を投与したところ死亡率が減少したという報告¹⁸⁾や、ブタ腹膜炎誘発モデルで抗PCTウサギ血清を投与したところ敗血症の症状（平均動脈圧および血清クレアチニン値）と死亡率が改善したという報告¹⁹⁾がなされている。このようにPCTの免疫学的中和療法は敗血症の治療に結び付く可能性がある。以前、免疫学的中和療法の対象として研究されながら良い結果を出せなかったTNF- α やIL-1などと比べると、PCTは血中で高濃度を維持する時間が圧倒的に長い（6～7日）特徴を有しており、治療への応用が期待される。

おわりに

今回、PCTの生物学的意義、検査法、および臨床応用について概説した。近い将来、血清PCT値の測定により各種感染症の診断がより客観的かつ迅速に行えるようになるものと考えられる。このように血清PCT値測定は非常に有用な検査であるが、偽陽性、偽陰性の問題を含めて完全ではないことを常に意識しつつ、診察所見や他の検査所見と組み合わせることで総合的に判断することが重要と考えられる。

文 献

- 1) E. S. Nylén, W. O'Neill, M. H. Jordan, R. H. Snider, C. F. Moore, M. Lewis, O. L. Silva and K. L. Becker.: Serum procalcitonin as an index of inhalation injury in burns, *Horm Metab Res* **24** : 439-443, 1992.
- 2) 松本哲哉：プロカルシトニン, *Medical Technology* **27** : 325-326, 1999.
- 3) K. L. Becker, E. S. Nylén, J. C. White, B. Müller and R. H. Snider.: Clinical review 167 : Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis : a journey from calcitonin back to its precursors, *J Clin Endocrinol Metab* **89** : 1512-1525, 2004.
- 4) P. Linscheid, D. Seboek, E. S. Nylén, I. Langer, M. Schlatter, K. L. Becker, U. Keller and B. Müller, In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells : a novel product of human adipose tissue, *Endocrinology* **144** : 5578-5584, 2003.
- 5) B. Müller, G. Peri, A. Doni, A. P. Perruchoud, R. Landmann, F. Pasqualini and A. Mantovani.: High circulating levels of the IL-1 type II decoy receptor in critically ill patients with sepsis : association of high decoy receptor levels with glucocorticoid administration, *J Leukoc Biol* **72** : 643-649, 2002.
- 6) E. S. Nylén and A. A. Alarifi.: Humoral markers of severity and prognosis of critical illness, *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **15** : 553-573, 2001.
- 7) I. Delévaux, M. André, M. Colombier, E. Albuissou, F. Meylheuc, R. J. Bégue, J. C. Piette and O. Aumaitre.: Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes?, *Ann Rheum Dis* **62** : 337-340, 2003.
- 8) C. E. Luyt, V. Guérin, A. Combes, J. L. Trouillet, S. B. Ayed, M. Bernard, C. Gibert and J. Chastre.: Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia, *Am J Respir Crit Care Med* **171** : 48-53, 2005.
- 9) A. Viallon, F. Zeni, C. Lambert, B. Pozzetto, B. Tardy, C. Venet and J. C. Bertrand.: High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis, *Clin Infect Dis* **28** : 1313-1316, 1999.
- 10) C. Mueller, M. Christ-Crain and B. Müller.: What cardiologists do need to know about procalcitonin, *Clin Lab* **51** : 1-4, 2005.
- 11) B. Rau, G. Steinbach, F. Gansauge, J. M. Mayer, A. Grünert and H. G. Beger.: The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis, *Gut* **41** : 832-840, 1997.
- 12) B. J. Ammori, K. L. Becker, P. Kite, R. H. Snider, E. S. Nylén, J. C. White, G. R. Barclay, M. Larvin and M. J. McMahon.: Calcitonin precursors : early markers of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis, *Pancreas* **27** : 239-243, 2003.
- 13) N. Benador, C. A. Siegrist, D. Gendrel, C. Greder, D.

- Benador, M. Assicot, C. Bohuon and E. Girardin.: Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis, *Pediatrics* **102** : 1422-1425, 1998.
- 14) L. Simon, F. Gauvin, D. K. Amre, P. Saint-Louis and J. Lacroix.: Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection : a systematic review and meta-analysis, *Clin Infect Dis* **39** : 206-217, 2004.
 - 15) M. Christ-Crain, D. Jaccard-Stolz, R. Bingisser, M. M. Gencay, P. R. Huber, M. Tamm and B. Müller.: Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections : cluster-randomised, single-blinded intervention trial, *Lancet* **363** : 600-607, 2004.
 - 16) N. Aikawa, S. Fujishima, S. Endo, I. Sekine, K. Kogawa, Y. Yamamoto, S. Kushimoto, H. Yukioka, N. Kato, K. Totsuka, K. Kikuchi, T. Ikeda, K. Ikeda, K. Harada and S. Sato-mura.: Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis, *J Inf Chemother* **11** : 152-159, 2005.
 - 17) M. Assicot, D. Gendrel, H. Carsin, J. Raymond, J. Guilbaud and C. Bohuon.: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection, *Lancet* **341** : 515-518, 1993.
 - 18) E. S. Nylen, K. T. Whang, R. H. Snider, P. M. Steinwald, J. C. White and K. L. Becker.: Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis, *Crit Care Med* **26** : 1001-1006, 1998.
 - 19) M. Christ-Crain and B. Müller.: Procalcitonin in bacterial infections—hype, hope, more or less?, *Swiss Med Wkly* **135** : 451-460, 2005.