

原著

小児感染性疾患におけるプロカルシトニンの
臨床的意義に関する検討

田村 真一¹⁾ 金山 拓誉¹⁾ 古川 奈央子¹⁾ 堀 雅之¹⁾
横井 健太郎¹⁾ 内藤 岳史¹⁾ 石田 宏之¹⁾ 吉原 隆夫¹⁾

要旨 小児の重症感染性疾患 85 例を対象に血清プロカルシトニンを測定し、その有用性を検討した。プロカルシトニン陽性 (0.5 ng/ml 以上) は 37 例で、細菌性敗血症群では有意に PCT 値が高値であった。細菌性敗血症における PCT 陽性の感度は 56% で、血液培養 31% より鋭敏であったが、特異度は劣った。PCT はベッドサイドで簡便に結果を得られる検査であり、PCT 値測定により細菌性敗血症に対してより早期の治療介入が可能と考えられた。

はじめに

敗血症は、感染に伴う全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) と定義される。SIRS は体温、末梢血白血球数、心拍数および呼吸数により規定されており、現在の敗血症診断には血液培養からの起因菌の検出より、臨床的な炎症レベルに重点が置かれている^{1,2)}。この概念の下では、一般小児科診療でよく遭遇する細菌性、非細菌性感染症のいずれも敗血症の原因となり得るが、発熱後早期に両者を正確に鑑別することは困難である。一般的には、末梢血白血球数の増多や左方移動の有無、CRP など炎症反応マーカーの上昇を参考に鑑別が行われるが、CRP の上昇は感染の成立から 10 時間程度必要³⁾であり、重症細菌感染症であっても病初期には上昇がみられない場合もある。白血球数の増多、CRP の上昇は細菌感染症に特異的ではなく、ウイルス感染症や膠原病、悪性腫瘍など感染症以外の

疾患でも上昇することがある。細菌感染症の診断、および治療には血液培養を含めた培養検体からの起因菌の検出が重要ではあるが、起因菌同定には少なくとも 1~2 日間を要し、迅速検査として適当とはいえない⁴⁾。

プロカルシトニン (PCT) は比較的新しい細菌感染マーカーであり、細菌感染の成立後、CRP より早期の 4~6 時間で上昇する。また、局所の感染症やウイルス感染症では上昇しないとされ、全身性細菌感染症のマーカーとしての有用性が示唆されている⁵⁾。

通常の小児科診療において、発熱患者の診察にあたって全身性細菌感染症の鑑別は極めて重要である。早期の治療介入が必要であるとともに、非細菌性感染症や感染症以外の疾患への不必要な抗菌薬投与を避けることが求められる。今回われわれは、全身性細菌感染症マーカーとして PCT に注目し、小児重症感染性疾患患者で PCT、末梢血白血球数、CRP を測定し、血液培養結果も含めて

Key words: プロカルシトニン, 細菌性敗血症, 小児

1) パナソニック健康保険組合松下記念病院小児科
〔〒570-8540 守口市外島町 5-55〕

PCTの有用性を検討した。

I. 対象と方法

2007年5月～2008年12月に当院で、SIRS基準を満たした感染症または主治医が全身状態、意識レベルなどの臨床所見から重症感染性疾患を疑った乳幼児中心の85例（年齢0～15歳，平均月齢44±47カ月，中央値23カ月）を対象とした。後に川崎病や若年性特発性関節炎などの膠原病と診断した例は検討から除外した。男児45例，女児40例で，全例で末梢血白血球数，CRP，PCTを測定，77例では血液培養も同時に採取した。なお，血液培養は基本的に3ml以上を採取したが，2セット採取できたのは19%であった。これらをSIRSの有無と起炎菌検索により細菌性敗血症（I），非細菌性敗血症（II）と，非SIRS性感染症（III）の3群に分け，PCT値との関連性を検討した。

細菌感染症は，血液や髄液など閉鎖空間から採取された培養検体で病原菌が検出されたもの，呼吸器感染巣を有するものでは鼻咽喉頭からインフルエンザ桿菌，肺炎球菌が検出され抗菌薬の投与により48時間以内に解熱したもの，泌尿器感染巣を有するものでは中間尿で 10^5 /ml以上，あるいはカテーテル尿で 10^4 /ml以上の病原菌が定量培養法で検出されたもの，消化器感染巣を有するものでは便からカンピロバクターやサルモネラなど病原菌が検出されたものとした。感染巣が特定できなかった症例で，理学的に細菌感染症が強く疑われたものについては，白血球の左方移動や抗菌薬の投与による48時間以内の解熱を加味して細菌感染症と判断したものを含めた。非細菌感染症は迅速検査で感染ウイルスの特定できたもの，および上記の細菌感染症の定義を満たさないものとした。敗血症の診断は感染を伴うSIRSとし，SIRSの診断は，体温，心拍数，呼吸数および末梢血白血球数から規定されるInternational pediatric sepsis consensus conferenceの診断基準²⁾に従い，体温，心拍数および呼吸数は30分程度での再検を原則とした。

PCTは，2007年5月～2008年8月までの48例ではプロカルシトニンキット，ブラームスPCT-Q（和光純薬，東京）によるイムノクロマト

法で半定量迅速測定法，2008年9月以降の37例はSRLに依頼しelectrochemiluminescence immunoassayにより測定した。PCTカットオフ値は 0.5 ng/ml とし， 0.5 ng/ml 以上を陽性とした。

統計学的処理は，2群間，3群間の差の検定にはそれぞれWilcoxon検定，Kruskal-Wallis検定により行い，いずれも p 値が0.05未満の場合を統計学的に有意であるとした。

II. 結果

対象の85例中，I群47例，II群19例，III群19例であった。I群では肺炎などの呼吸器感染巣を有するものが21例で最も多く，感染巣の明らかでない発熱が10例，septicemia 9例，中枢神経感染巣（細菌性髄膜炎）を有するものが3例含まれていた。II群ではインフルエンザが多くを占め18例であった。III群は，炎症反応や抗菌薬に対する反応を参考に判断すると，細菌感染症が13例，非細菌感染症が6例であった。この19例中，感染巣が明らかでない発熱が9例（細菌感染6例，非細菌感染3例）で最も多く，肺炎球菌のoccult bacteremiaも1例含まれていた（表1）。

PCTは陽性37例，陰性48例であった。陽性37例中，I群27例，II群3例，III群7例であった。発熱以外に伴う症状では呼吸器感染巣が19例で最も多く，感染巣を伴わない発熱が7例，septicemiaが4例の順であった（表2）。PCT陽性37例のうち，敗血症の可能性が高い，あるいは重症敗血症になるリスクが高いとされる 2.0 ng/ml 以上 10 ng/ml 未満⁶⁾の症例が8例，重症敗血症あるいは敗血症性ショックの可能性が高いとされる 10 ng/ml 以上⁶⁾の症例が6例含まれていた。PCTが 10 ng/ml 以上の症例は6例あり，全例がI群に含まれたが，新生児group B *Streptococcus* (GBS)感染症と病原菌不明の細菌性肺炎を伴う敗血症，それぞれ1例ずつの計2例は血液培養陰性であった（表3）。

PCTと血液培養を同時に採取できた77例（I群45例，II群14例，III群18例）について，細菌性敗血症，PCT値と血液培養の相関（図1）と，それぞれの感度と特異度を比較した。PCT陽性37例中，血液培養を採取できたのは35例で，I

表 1 疾患の内訳

随伴する感染巣	細菌性 敗血症	非細菌性 敗血症	非 SIRS 性 感染症
感染巣が明らかでない (septicemia)	9	0	1
感染巣が明らかでない (血液培養陰性)	10	1	9
中枢神経	3	0	0
関節	1	0	1
呼吸器	21	18*	7
消化器	2	0	1
泌尿器	1	0	0
合計	47	19	19

* 全例インフルエンザウイルス感染症.

** インフルエンザウイルス感染症 1 例, アデノウイルス感染症 1 例.

GBS : group B *Streptococcus*

表 2 PCT 陽性例の疾患の内訳

随伴する感染巣	
感染巣が明らかでない (septicemia)	4
感染巣が明らかでない (血液培養陰性)	7
中枢神経	2
関節	1
呼吸器	19*
消化器	3
泌尿器	1
合計	37

* インフルエンザウイルス感染症 2 例.

表 3 PCT 10 ng/ml 以上の 6 例

年齢	随伴する疾患	発熱 病日*	WBC (/μl)	CRP (mg/dl)	血液培養
1 歳	細菌性髄膜炎	1	14,300	2.14	インフルエンザ菌
7 カ月	細菌性髄膜炎	1	3,900	5.33	インフルエンザ菌
1 歳	septicemia	2	32,700	9.46	肺炎球菌
2 歳	septicemia	2	19,300	13.54	インフルエンザ菌
4 歳	肺炎	3	19,700	20.87	陰性
0 日	GBS 感染症	1	5,100	0.42	陰性

*最初に発熱のみられた日を 1 日目とし, 検査を行った日.

群 25 例であったが, このうち血液培養から起
因菌が検出されたものは細菌性髄膜炎を伴う敗血
症 2 例を含む 8 例であった. 一方, 血液培養陽性
例は 15 例のみであったが, そのうち 14 例が I 群
に含まれた. したがって, 血液培養を細菌性敗血
症の診断に用いた場合の感度, 特異度はそれぞれ
31%, 93%であった. これに対し PCT 値の感度,
特異度は, 0.5 ng/ml をカットオフ値とした場合
はそれぞれ 56%, 71%, 2.0 ng/ml をカットオフ
値とした場合はそれぞれ 29%, 93%であった.
PCT 陽性のカットオフ値を 0.5 ng/ml とした場
合, 血液培養に比して感度は上回り特異度は低下
する一方, カットオフ値を 2.0 ng/ml とした場合
には感度, 特異度とも血液培養とほぼ同等であ
った.

入院時の PCT, 末梢血白血球数, CRP の比較を

図 2 に示す. 全 85 例で検討すると, PCT は I 群
のうち 57%で陽性で, II 群 16%, III 群 37%より
有意に陽性率が高く, より高値であった (それぞ
れ $p < 0.01$, $p < 0.05$). 白血球数も同様の傾向を示
し, I 群 $20,100 \pm 7,700/\mu\text{l}$, II 群 $9,700 \pm 4,000/\mu\text{l}$,
III 群 $14,500 \pm 6,700/\mu\text{l}$ であり, I 群では他の 2 群
に比べ, 有意に白血球増多を認めた (それぞれ p
 < 0.001 , $p < 0.05$) が, 細菌性敗血症のカットオフ
値を設定することは困難であった. CRP は I 群
 $8.25 \pm 7.04 \text{ mg/dl}$, II 群 $4.13 \pm 4.12 \text{ mg/dl}$, III 群
 $6.09 \pm 6.20 \text{ mg/dl}$ で, I 群では II 群に比して有意
に高値であったが ($p < 0.05$), III 群とは有意差を
認めなかった ($p = 0.32$).

次に, PCT が CRP に比してより早期に上昇す
るとされることから, 発熱第 1, 2 病日に検体を
採取できた 56 例 (I 群 29 例, II 群 14 例, III 群 13

例)で, PCT, 白血球数, CRP を比較した (図3). PCT 陽性率は I 群, II 群, および III 群でそれぞれ 59%, 14% および 31% で, I 群で有意に陽性率が高く, より高値であり (それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.05$), 今回の検討では PCT のカットオフ値を 2.0 ng/ml 以上とすると全例細菌性敗血症であった. 白血球数は, I 群 $20,300 \pm 8,500/\mu\text{l}$, II 群 $9,800 \pm 3,300/\mu\text{l}$, および III 群 $15,900 \pm 7,400/\mu\text{l}$ で, I 群では II 群に比して有意に白血球増多

を認めた ($p < 0.001$). CRP は, I 群 $5.67 \pm 5.11 \text{ mg/dl}$, II 群 $3.56 \pm 3.92 \text{ mg/dl}$, および III 群 $4.35 \pm 4.21 \text{ mg/dl}$ で, 3 群間に有意差はみられなかった.

また 3 カ月以上 3 歳未満の症例 39 例中, I 群に含まれたのは 29 例で, このうち 3 例は Baraff らの occult bacteremia を疑う基準⁷⁾を満たさなかった. この 3 例中 1 例はインフルエンザ菌髄膜炎を伴う敗血症で PCT 値 10 ng/ml 以上, 1 例は細菌性肺炎を伴う敗血症で PCT 値 2.0~10 ng/ml であった. 各群での PCT 陽性率の比較は, II 群の症例数が 2 例と少なく, 今回は検討できなかった.

III. 考 察

PCT は細菌感染では上昇の程度が強く, ウイルス感染や自己免疫疾患では上昇が軽度であることから, 細菌感染症の診断に有用とされている⁸⁾. 今回のわれわれの検討においても, PCT は I 群で有意に陽性率が高く, より高値であった. 全症例を対象とした検討では, 末梢血白血球数, CRP と同様の結果であったが, 発熱第 1, 2 病日のより病初期の例に限ると, CRP は I 群とそれ以外で有意差を認めなかったのに対し, PCT は I 群で有意に高値であった. CRP は現在炎症マーカーとして汎用されているが, 発熱から数時間以内では上昇していない場合もあり, 上昇がなくとも細菌感

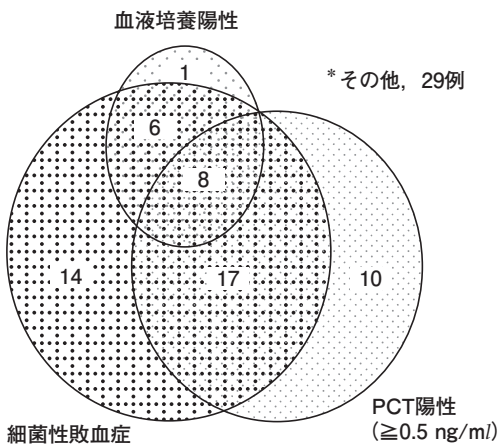


図 1 PCT 陽性, 血液培養陽性および細菌性敗血症との相関

グラフ中の数字はそれぞれの度数を示す. その他には, 血液培養を採取できなかった 8 例を含む.

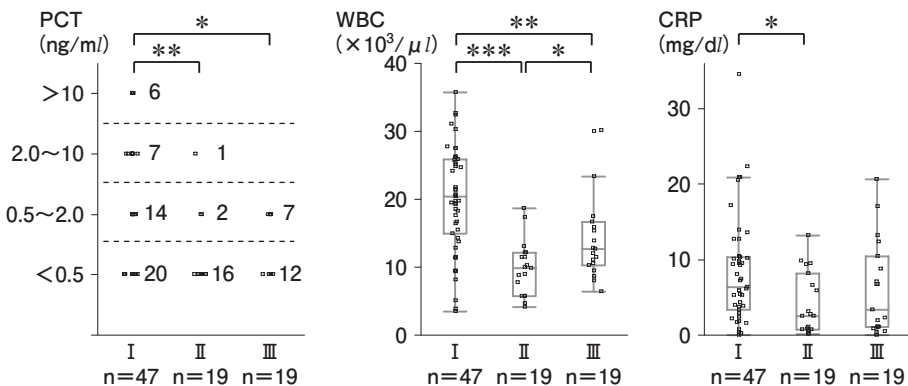


図 2 全 85 例での疾患群別の PCT, 白血球数, CRP 値の比較

疾患群別の PCT, 白血球数, CRP 値の比較.

I: 細菌性敗血症, II: 非細菌性敗血症, III: 非 SIRS 性感染症

PCT グラフ中の数字は, 各値の度数を示す.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

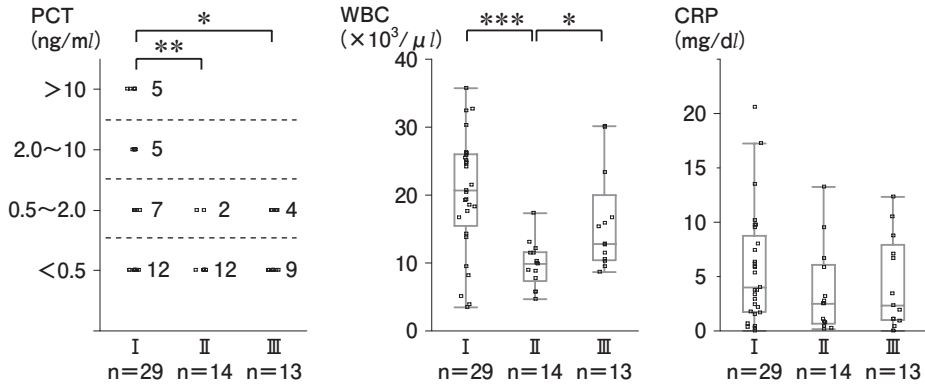


図3 発熱第1, 2病日に検体を採取できた56例における疾患群別のPCT, 白血球数, CRP値の比較

I: 細菌性敗血症, II: 非細菌性敗血症, III: 非SIRS性感染症

PCTグラフ中の数字は, 各値の度数を示す.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

染を否定することは不可能である⁹⁾. 健常成人にエンドトキシン投与を行った場合, PCTを含むカルシトニン前駆体とCRPはいずれも投与数時間後より上昇し始めるが, PCTはCRPに比べてより急峻に上昇すると報告されている¹⁰⁾. 今回のわれわれの結果もこれに合致するものであり, 発熱後早期における細菌性敗血症の診断において, PCTはCRPよりも優れていると考えられる.

また, CRPの上昇は細菌感染に特異的ではなく, アデノウイルスなどのウイルス感染症においても高値を示すことは日常的によく経験し, CRP単独での細菌感染症と非細菌性感染症の鑑別は勧められない¹¹⁾. 今回経験した症例でもII群にはパンデミック(H1N1)2009インフルエンザ感染例も含まれているが, 明らかな細菌感染を伴わないと推測されるにもかかわらず, CRPの比較的高値を伴う症例が散見された. この原因として, CRPは非特異的な炎症マーカーであるため, その上昇がある程度SIRSの重症度を反映するものの, 必ずしも細菌感染の存在を表すわけではなく, ウイルス感染や膠原病などによりサイトカインストームが誘導されれば末梢血白血球とともにCRPも上昇し, あたかも細菌性敗血症様の検査所見を示し得るためと考えられる. 敗血症診断においてPCTをCRPと比較した場合, PCTは感度, 特異度ともより優れており^{12,13)}, IL-6や乳酸と比較し

ても最も優れていたと報告されている¹⁴⁾. 今回経験した非細菌性敗血症の基準を満たしたパンデミック(H1N1)2009インフルエンザ感染17例のうち, CRPが3mg/dl以上となった7例のうち, PCTが陽性となったのは2例のみで, いずれも0.5~2.0ng/mlの軽度上昇のみであった.

血液培養は起因菌を同定し, 感受性のある抗菌薬を投与するという点においては重要な検査法の一つである. 血液培養の陽性率は, 敗血症, 重症敗血症および敗血症性ショックでそれぞれ17%, 25%および69%¹⁵⁾と報告され, より重症なほど原因菌の検出率が高くなるが, 日常しばしば経験する敗血症, 重症敗血症では感度は高くない. さらに, 現在当院でも用いられている全自動血液培養監視システムでは, 菌の量や種類によっては8時間程度で陽性シグナルが出ることもあるが, 数日を要することもあり, 起因菌同定や感受性結果にはさらに1日程度を要する. 特に小児科領域では十分量の複数回の血液培養検体を採取することがしばしば困難で, 血液培養のみの診断・治療には限界がある. 一方PCT測定は血清を材料とし, 半定量キットであれば数十分以内に結果が得られ, 迅速性および感度の面では血液培養よりも優れていた. しかし, I群のうち44%はPCT陰性であり, このなかには細菌性髄膜炎を伴う敗血症1例も含まれており, 感度も十分な検査とはいえ

ない。また、血液培養陽性の I 群 14 例のうち PCT 陽性は 57% (8 例) のみであった (図 1)。PCT 陽性のカットオフ値を 0.5 ng/ml 以上とした場合、細菌性敗血症に対する感度は血液培養に比して優れているものの (56% vs 31%)、特異度は 71% と血液培養の 93% に比して劣っていた。これは Aikawa らの報告¹⁶⁾ (感度 64%、特異度 86%) とほぼ同様の結果であった。カットオフ値を 2.0 ng/ml とすれば特異度は 93% となり、血液培養と同等であったが、感度は 29% に低下した。今回の細菌感染症の定義として、病原菌が検出されなくとも白血球の左方移動や抗菌薬投与後 48 時間以内の解熱を加味して細菌感染症と診断した例を加えたため、I 群の症例のなかにある程度一定数の非細菌性敗血症例がまぎれ込んだ可能性は否定できず、PCT や血液培養の感度が低く見積もられているかもしれない。PCT は細菌性敗血症診断に有用で、血液培養陰性例の敗血症診断に補完的な役割を果たすこともあり得るが、やはり血液培養の重要性は強調されるべきである。

例えば、小児科領域でよく経験する非感染性発熱疾患の一つである川崎病では、細菌感染症と同様に PCT が上昇し¹⁷⁾、川崎病と細菌性敗血症の鑑別は PCT 単独では困難である。また、新生児については生理的な PCT 上昇がみられるため、生後 48 時間までの結果の判断には注意が必要である¹⁸⁾。

おわりに

細菌性敗血症の診断において、理学的所見や血液培養結果、白血球数や CRP などこれまで用いられてきた炎症マーカーに加え、PCT を用いることが有用であると考えられた。PCT は CRP より早期に上昇がみられ、また血液培養より迅速に結果が得られるので、これを指標にすることでより早期の治療介入が可能となると考えられた。

文 献

- 1) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference : Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20 : 864-874, 1992
- 2) Goldstein B, et al : International Pediatric Sepsis Consensus Conference : Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 6 (Suppl 3) : 2-8, 2005
- 3) 大石 勉 : 急性期反応蛋白, 赤血球沈降速度, CRP, 血清アミロイド A, 2', 5'-AS. *小児内科* 37 (増刊) : 278-283, 2005
- 4) 海賀俊征, 他 : 敗血症の新しい診断法. *臨床病理* 56 : 1043-1049, 2008
- 5) Deis JN, et al : Procalcitonin as a marker of severe bacterial infection in children in the emergency department. *Pediatr Emerg Care* 26 : 51-60, 2010
- 6) 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
- 7) Baraff LJ, et al : Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. Agency for Health Care Policy and Research. *Ann Emerg Med* 22 : 1198-1210, 1993
- 8) Limper M, et al : The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *J Infect* 60 : 409-416, 2010
- 9) van Rossum AM, et al : Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis* 4 : 620-630, 2004
- 10) Nylén ES, et al : Humoral markers of severity and prognosis of critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 15 : 553-573, 2001
- 11) Jaye DL, et al : Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 16 : 735-746, 1997
- 12) Uzzan B, et al : 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* 34 : 1996-2003, 2006
- 13) Simon L, et al : Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacterial infection in critically ill children at onset of systemic inflammatory response syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 9 : 407-413, 2008
- 14) Alarifi A, et al : Endocrine markers and mediators in critical illness. In *The Principles and Practice of*

- Endocrinology and Metabolism, 3rd ed (Becker KL ed). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001, 2077-2087
- 15) Rangel-Frausto MS, et al : The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. JAMA 273 : 117-123, 1995
- 16) Aikawa N, et al : Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. J Infect Chemother 11 : 152-159, 2005
- 17) Okada Y, et al : Serum procalcitonin concentration in patients with Kawasaki disease. J Infect 48 : 199-205, 2004
- 18) Chiesa C, et al : Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. Clin Infect Dis 26 : 664-672, 1998

Clinical usefulness of procalcitonin measurement in pediatric infectious disease

Shinichi TAMURA, Takuyo KANAYAMA, Naoko FURUKAWA, Masayuki HORI,
Kentarō YOKOI, Takeshi NAITO, Hiroyuki ISHIDA, Takao YOSHIHARA

Department of Pediatrics, Matsushita Memorial Hospital

Purpose : Procalcitonin (PCT) is a useful biomarker in the diagnosis of severe bacterial infection. The serum concentrations of PCT in 85 children with severe infection were obtained, for evaluating the clinical accuracy of PCT for the diagnosis of bacterial sepsis in children.

Patients and methods : Eighty-five patients were divided into three groups, 47 with bacterial sepsis, 19 with non-bacterial sepsis and 19 with infection not accompanied by systemic inflammatory response syndrome (SIRS). In 77 patients blood culture samples were collected simultaneously with the PCT blood draw. The cut-off value of 0.5 ng/ml of PCT was used.

Results : The PCT was elevated in 37 patients. The positive rates of PCT were 57%, 16% and 37% in bacterial sepsis, non-bacterial sepsis and non-SIRS infection, respectively. Significantly higher serum concentrations of PCT were observed in patients with bacterial sepsis than in patients with non-bacterial sepsis or non-SIRS infection. Also, in the 56 children whose samples were collected within two days from the onset, PCT was significantly elevated in bacterial sepsis compared with the other two groups. In patients with bacterial sepsis, a sensitivity of PCT positive (56%) was superior to that of blood culture (31%), although a specificity of PCT positive (71%) was inferior to that of blood culture (93%).

Conclusion : PCT can be a useful diagnostic marker in differentiating bacterial sepsis from non-bacterial sepsis or non-SIRS infection. The faster diagnosis and higher sensitivity of PCT compared to blood culture can be helpful for early therapeutic intervention in children with bacterial sepsis.

(受付 : 2010 年 11 月 18 日, 受理 : 2011 年 8 月 5 日)

* * *