

原著

小児の菌血症における procalcitonin の変動

坂田 宏¹⁾

要旨 2011年1月～2013年6月に、菌血症の小児14名において、入院時から procalcitonin (PCT) と CRP の変動を検討した。患者の年齢は生後4日～6歳までであった。入院時に CRP は14名中12名 (85.7%, 95%CI 57.2～98.2%) が陽性 (0.3 mg/dl 以上), PCT は14名中10名 (71.4%, 95%CI 41.9～91.6%) が陽性 (0.5 ng/ml 以上) であった。

はじめに

プロカルシトニン (procalcitonin: PCT) はカルシトニンの前駆蛋白として116個のアミノ酸からなる分子量13 kDaの蛋白で、信頼性の高い細菌感染症の指標として小児科領域でも注目されている^{1,2)}。CRPは感染の成立から増加するまで6時間以上かかるが、PCTは3時間程度とされており、より感染早期では特に有用性が高いとされる³⁾。そして、細菌感染と非細菌感染との鑑別だけでなく、細菌感染症の予後の判定、抗菌薬投与および中止の基準などの指標としても有用であることを示す成績が認められている^{4～14)}。しかし、多くは集団としての評価とされた成績であり、個々の症例の推移を検討した成績は少ない。今回、血液培養で有意な菌を検出した菌血症の14名の小児において、経時的にPCTとCRPを測定したので報告する。

I. 対象と方法

対象は2011年1月～2013年6月までに、旭川厚生病院の小児科病棟またはNICUに入院し、血液培養から有意な菌が検出された14名である。この14名が対象期間におけるすべての菌血症の患者である。血液培養はポビドンヨードで採血部位を採取後に血液を採取し、嫌気用と好気用の血液培養ボトル2本に分注した。原則的に採血量は年齢によって異なるが、1ボトルにつき0.5 ml以上とし、許せる範囲で2セットを採取した。2セットのうち1セットのみが培養陽性の場合には混入菌とした。1セットのみの採取の場合には、患者の臨床症状が検出された菌による症状と矛盾しない、患者の病態を説明し得る他の病原体が証明されない、感受性のある抗菌薬投与で症状や臨床検査が回復するなどから原因菌か混入菌かを判定した。

それぞれの患者は全身性炎症性反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome:

Key words : procalcitonin, CRP, bacteremia, systemic inflammatory response syndrome

1) 旭川厚生病院小児科

〔〒078-8211 旭川市1条通24丁目〕

表 対象患者の14名の概要

Case No	年齢	診断	SIRS	原因菌	発症から検査までの時間 (時間)	入院時成績		正常値に回復するまでの時間 (時間)	
						CRP (mg/dl)	Procalcitonin (ng/ml)	CRP	Procalcitonin
1	4歳	敗血症	有	<i>Enterobacter agglomerans</i>	2	0.09	3.12	106	82
2	4歳	敗血症		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	0.14	0.03	111	87
3	1歳	敗血症		<i>Streptococcus oralis</i>	8	2.16	10.52	135	111
4	4日	敗血症		<i>Streptococcus pyogenes</i>	12	14.72	1.74	186	117
5	4カ月	敗血症		<i>Streptococcus epidermidis</i>	12	5.34	1.81	132	84
6	17日	髄膜炎		<i>Streptococcus agalactiae</i>	16	9.32	347.05	394	130
7	1カ月	髄膜炎		<i>Streptococcus agalactiae</i>	19	5.43	3.09	110	86
8	8日	敗血症		<i>Streptococcus pyogenes</i>	20	23.86	22.00	229	133
9	10日	蜂窩織炎	無	<i>Staphylococcus aureus</i>	14	4.14	0.65	61	23
10	8カ月	occult bacteremia		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	15	3.00	0.45	72	—
11	1カ月	肺炎		<i>Haemophilus influenzae</i>	18	0.71	0.13	45	—
12*	6歳	筋肉内膿瘍		<i>Staphylococcus aureus</i>	20	10.69	0.73	正常値回復未確認	
13	2歳	occult bacteremia		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	24	10.45	0.54	61	13
14	2歳	肺炎		<i>Haemophilus influenzae</i>	72	1.43	0.15	72	—

SIRS : systemic inflammatory response syndrome

case 12 was transferred because of operation on hospital day 3.

SIRS) の小児の診断基準⁵⁾によって、SIRS に該当するかを判定した。敗血症の定義は SIRS を呈した重症細菌感染症、occult bacteremia は局所感染巣が明らかでなく、全身症状が良好にもかかわらず血液培養陽性であった例とした。

対象の患者の入院時から治療終了まで、患者の症状の変化をみながら、原則的に入院翌日に採取、その後は 48~72 時間に 1 回採血して CRP と PCT を測定した。血清 CRP 値は生化学自動分析装置 7600-110(日立)により、CRP-ラテックス X2「生研」(デンカ生研)を用いたラテックス凝集法で測定した。CRP の陽性は 0.3 mg/dl 以上とした。PCT は liquid-phase binding assay (液相免疫反応)法で、プロカルシトニンキット「ミュータスワコー プラームス PCT」(和光純薬工業)を用いて、全自動蛍光免疫測定装置ミュータスワコー i30 (和光純薬工業)で測定した。試薬に添付された文書の記載に、敗血症鑑別診断のカットオフ値 0.5 ng/ml、重症度判定のカットオフ値 2.0 ng/ml とあることから、陽性は 0.5 ng/ml 以上とした。

なお、その感染症によって起こり得る初発症状が出現した時間を発症時間とした。具体的にはす

べての症例で発熱を伴っており、発症時間は発熱を確認した時間であった。

有意差の検定は StatMateIII for Macintosh (アトムス)により paired-*t* 検定を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

II. 成 績

解析の対象となった 14 名の概要を表に示した。年齢分布は新生児 4 名を含めて 1 歳未満が 8 名、1 歳が 1 名、2 歳と 4 歳が 2 名ずつ、6 歳が 1 名であった。基礎疾患を有する児は認めなかった。診断は敗血症 6 名、髄膜炎 2 名、肺炎 2 名、occult bacteremia 2 名、筋肉内膿瘍 1 名、皮下膿瘍 1 名であった。原因菌は *Streptococcus pneumoniae* が 3 名、*Haemophilus influenzae* type b、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus agalactiae*、*Staphylococcus aureus* がそれぞれ 2 名ずつであった。小児の SIRS の診断基準を満たしたのは、敗血症 6 名と髄膜炎 2 名のあわせて 8 名であった。発症後 3 時間以内に入院して検査できたのは 2 名、3~12 時間が 1 名、12~24 時間が 10 名、24 時間以上が 1 名であった。

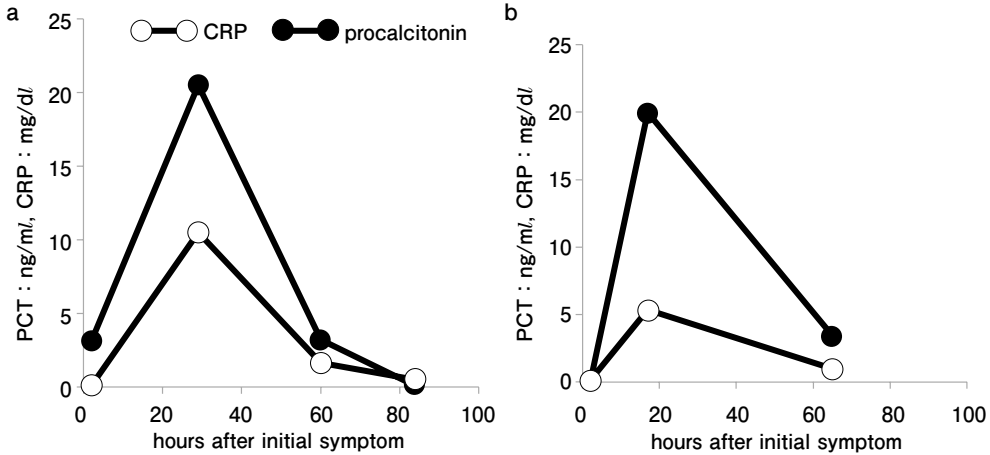


図1 発症後2時間で測定し、CRPが陰性であった症例における変動
 a: Case 1: 敗血症 (*E. agglomerans*) b: Case 2: 敗血症 (*S. pneumoniae*)

入院時に PCT では 0.5 ng/ml 以上が 10 名であり、そのなかで 2 ng/ml 以上は 5 名であった。陽性率は 14 名中 10 名 (71.4%, 95%CI 41.9~91.6%) であった。最高値は髄膜炎の児における 347.05 ng/ml であった。また CRP 値は 12 名が陽性を示し、最高値は 22.86 mg/dl であった。陽性率は 14 名中 12 名 (85.7%, 95%CI 57.2~98.2%) であった。

図1に変動を示したが、入院時に CRP が陰性であった 2 名はいずれも発症後 2 時間経過した児であった。Case 1 は PCT が 2 ng/ml 以上で、case 2 は PCT が 0.5 ng/ml 以下であった。

この 2 例では 12 時間以上経過した時点で再度測定を行ったが、PCT および CRP ともに陽性化していた。2 例とも検査後に速やかに静注用抗菌薬投与を開始し、2 回目の検査時には発熱は認められたが頻脈、多呼吸などの症状は改善傾向にあった。この 2 例も含めて発症後 24 時間以内に測定した 13 例における値を図2に示した。CRP 値はすべて陽性であったが、PCT は 3 名 (case 10, 11, 14) が 0.5 ng/ml 未満で陰性であった。PCT は SIRS を呈した 8 名中 7 名は入院時にすでに 0.5 ng/ml で、そのうちの 5 名は 2.0 ng/ml 以上を示した。PCT が初回陰性であった case 2 は、初回測定 17 時間後に 19.98 ng/ml まで上昇した。

図3に敗血症の 2 例 (case 4, 8) と SIRS の基

準を満たさなかった 2 例 (case 10, 14) における変動を示した。敗血症の 2 例では、PCT と CRP とほぼ同様の推移を示した。定義を満たさなかった 2 例では CRP は低いながらも陽性であったが、PCT は陰性のままであった。

図4には *S. agalactiae* による髄膜炎の case 6 と case 7 を示した。CRP 値は case 6 では最高値が 9.91 mg/dl、case 7 では 17.86 mg/dl と約 2 倍であったが、PCT の最高値は case 6 が 7.69 ng/ml、case 7 が 372.94 ng/ml と大きな差が認められた。両者とも入院後速やかに、ampicillin と cefotaxime を髄膜炎の投与量で投与を開始したが、case 7 では神経学的後遺症を残し、case 6 では後遺症なく治癒した。

図5に、CRP と PCT が正常化するまでの時間の分布図を示した。PCT が一度も陽性にならなかった 3 名と途中で転院して経過を追えなかった 1 名を除いた 10 名において PCT が 0.5 ng/ml 未満に回復したときに CRP は 0.3 mg/dl 以下に達していなかった。CRP の正常化に要する時間は PCT の正常化より、有意に長かった ($p < 0.001$)。

III. 考 察

重症感染症と PCT の関連について 1990 年代後半から多くの報告があり、小児科領域でもかな

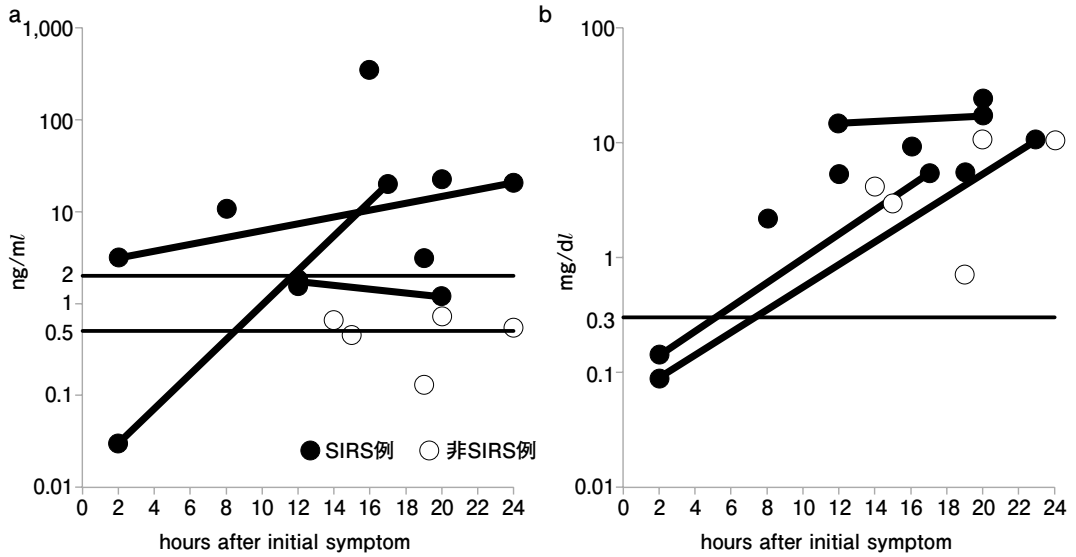


図 2 発症後 24 時間以内に測定した症例における Procalcitonin と CRP 値の変動

a : Procalcitonin b : CRP

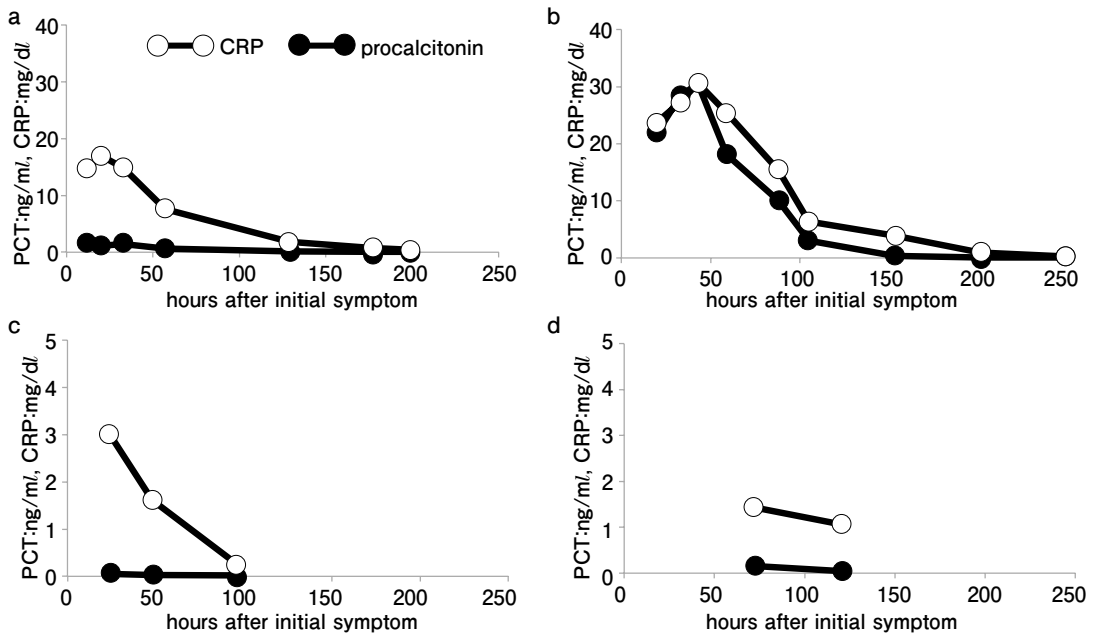


図 3 敗血症と SIRS の定義を満たさなかった症例における変動

a : Case 4 : 敗血症 b : Case 8 : 敗血症 c : Case 10 : occult bacteremia d : Case 14 : 肺炎

り検討されている。Simon ら⁵⁾は PICU に入院した SIRS を呈した小児で、細菌性 25 例と非細菌性 39 例の PCT と CRP を解析して、細菌性では PCT の平均が $19.2 \pm 34.8 \text{ ng/ml}$ 、CRP の平均が

$85.5 \pm 55.8 \text{ mg/l}$ 、非細菌性では PCT の平均が $5.6 \pm 17.9 \text{ ng/ml}$ 、CRP の平均が $61.8 \pm 50.1 \text{ mg/l}$ で PCT は有意差を示したが、CRP では有意差を認めず、感度、特異度も併せて、細菌性の鑑別に

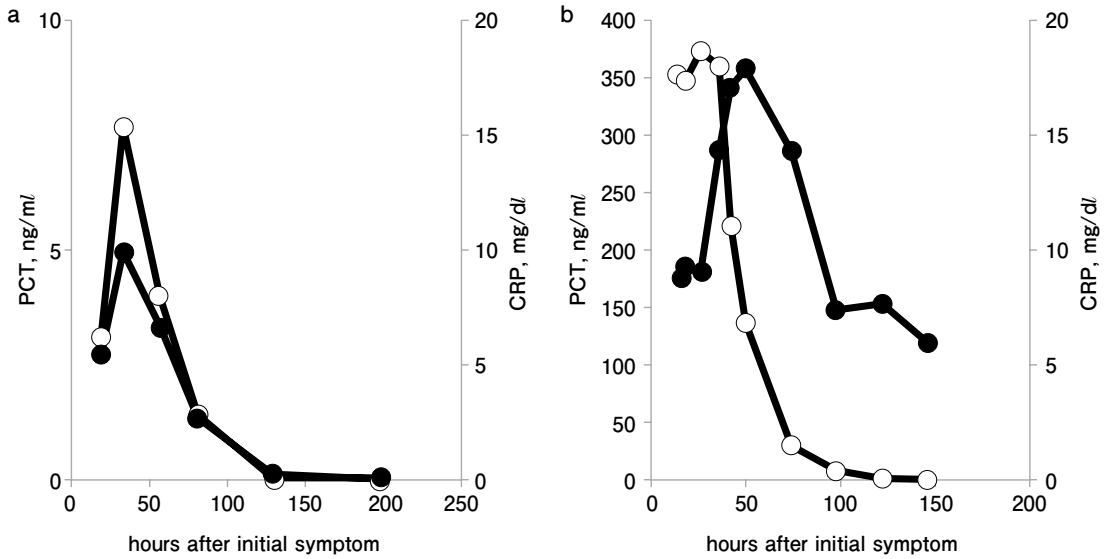


図 4 髄膜炎の症例における変動
 a : Case 6 : 髄膜炎 (*S. agalactiae*) b : Case 7 : 髄膜炎 (*S. agalactiae*)

は PCT のほうが CRP より有用であったと報告している。Rey ら⁶⁾は、PICU に入院した 359 名の小児を、SIRS がいない例、SIRS のみ、局所感染、敗血症、重症敗血症、敗血症性ショックの 6 群に分け、PCT はその差を反映していたが、CRP では識別できなかったことから、PCT の有用性を認めたとしている。

Kogawa ら⁷⁾は、SIRS の条件を加えずに 60 例の細菌感染症と 50 例のウイルス感染症の PCT を測定し、PCT は感度、特異度ともに CRP より優れていたと結論している。田村ら⁸⁾が小児の重症感染症 85 名を対象として、以下の理由から PCT の有用性を検討している。種々の検査結果で細菌感染症と診断した 47 例中 27 例、非細菌感染症と診断した 19 例中 3 例と、細菌性で有意に陽性率が高い。発症後まもなくで CRP 値が上昇していない時期でも、PCT の陽性を確認できる。

敗血症の診断における有用性において、Wacker ら⁹⁾は、対照群の設定や検討方法が彼らの基準に合致した 30 の報告でメタアナリシスを行い、感度の平均は 0.77 (95%CI 0.72~0.81)、特異度の平均は 0.79 (95%CI 0.74~0.84) で、PCT は重篤な症状を呈している患者で敗血症を早期に診断し得る指標として有用であるが、その値は病歴や身体

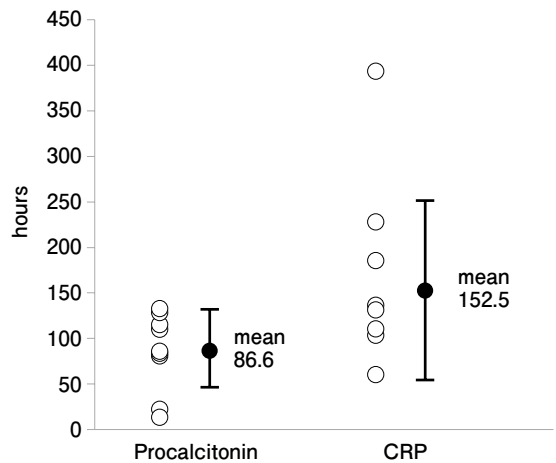


図 5 Procalcitonin と CRP の正常値までの回復時間の分布

所見、細菌検査成績などを併せて注意深く解釈すべきであると報告している。

筆者の例では、CRP が上昇する前と考えられたのは、発症後 2 時間で測定した 2 例 (case 1, 2) のみであった。CRP は 2 例とも陰性であった。しかし、PCT は case 2 は陰性であったが、case 1 が 3.12 ng/ml と増加しており、発症後短時間では PCT のほうが細菌感染を推定する検査としては

有用性があると思われる成績であった。

発症後 8 時間以降に測定できた 11 例では、全例 CRP は陽性を示していたが、PCT は SIRS を呈さない例では陰性であった。細菌感染による TNF- α や IL-6 などの炎症性サイトカインの刺激によって全身臓器で PRL を産生する。その炎症性サイトカインの刺激の大きさや抗炎症性サイトカインの存在によって、反応が変化する。SIRS は大量の炎症性サイトカインによる全身性の急性炎症反応であり、SIRS を呈したということはそれだけ大量の炎症性サイトカインが存在しているので PRL が高値を示し、反対に血液から菌が検出しているにもかかわらず炎症性サイトカインが増加していないこともあり、PRL が陽性にならないと推測された。

これらのことから、PCT が CRP より有用と推測されるのは、発症後数時間以内の例と SIRS を発症している例と考えられた。CRP が増加する発症後 8 時間以上を経過した例では、細菌感染症の鑑別としては CRP と差がないと思われる。また、SIRS を呈しない例においては CRP のほうが有用性は高いと考えられる。ただし、今回は菌血症ではない例での検討を行わなかったため、感度、特異度などを算定できず、検査としての信頼性について論ずることは困難である。

Hatherill ら¹⁰⁾は、75 名の PICU 入院患者について、入院時の PCT の高値は予後と密接に関係しており、24 時間後に PCT を測定し、治療により PCT が低下しない例では予後不良であることを示した。そして、PCT は診断だけでなく予後を判定する指標としても有用とした。筆者の例でも、*S. agalactiae* による髄膜炎は 2 名いたが、PCT が高い例では神経学的後遺症を残しており、予後を検討する指標となる可能性を示した。Charles ら¹¹⁾は成人が対象ではあるが、敗血症の患者で適切な抗菌薬を選択した例とそうではなかった例では、2 日目と 3 日目における PCT の差が適切な抗菌薬を選択した例のほうが有意に低下した幅が大きいことを示し、PCT が抗菌薬の効果を判定する指標になり得る可能性をあげている。

PCT は細菌感染と密接に関連していることから、PCT を抗菌薬中止の指標にする試みが行われている。PCT が 0.5 ng/ml 以下になると抗菌薬を

中止することで、肺炎や敗血症で抗菌薬投与期間を短期間に抑制することが可能になったとする報告^{12~14)}が少なくない。今回の筆者の成績では PCT と CRP とも治療による症状の改善に伴い、速やかに低下したが、陰性化は PCT のほうが早かった。PCT 陰性化を抗菌薬中止とすれば、CRP 陰性化を目安にするより、前述の報告で示されたように抗菌薬の投与期間の短縮が図られると思われる。

ま と め

1. 14 名の小児の菌血症患者において、発症から経時的に CRP と PCT を測定した。

2. CRP は発症後 2 時間の例では陰性であったが、8 時間以上経過して測定した例はすべて陽性であった。

3. PCT は発症後 2 時間でも陽性になる例があり、CRP より早期診断の可能性があらわれた。

4. PCT は SARS の患者では陽性率が高かったが、非 SARS の患者では経過中陽性にならなかった例が少なかった。

5. PCT が高値を示した髄膜炎例では神経学的後遺症を認め、重篤な感染症の予後の判定に有用性を示唆した。

6. PCT は CRP より早期に正常に回復するため、抗菌薬の中止の指標として有用な可能性を示した。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Standage SW, et al : Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock. *Expert Rev Anti Infect Ther* 9 : 71-79, 2011
- 2) Pacifico L, et al : Procalcitonin in pediatrics. *Adv Clin Chem* 59 : 203-263, 2013
- 3) Nylén ES, et al : Humoral markers of severity and prognosis of critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 15 : 553-573, 2001
- 4) Goldstein B, et al : International pediatric sepsis consensus conference : definitions for sepsis and

- organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 6 : 2-8, 2005
- 5) 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
 - 6) Rey C, et al : Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med* 33 : 477-484, 2007
 - 7) Kogawa K, et al : Serum procalcitonin measurement for distinguishing bacterial infection in children. *J Natl Def Med Coll* 34 : 115-125, 2009
 - 8) 田村真一, 他 : 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. *小児感染免疫* 24 : 3-9, 2012
 - 9) Wacker C, et al : Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 13 : 426-435, 2013
 - 10) Hatherill M, et al : Procalcitonin and cytokine levels : relationship to organ failure and mortality in pediatric septic shock. *Crit Care Med* 28 : 2591-2594, 2000
 - 11) Charles PE, et al : Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis : relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care* 13 : R38, 2009
 - 12) Assink-de Jong E, et al : Stop Antibiotics on guidance of Procalcitonin Study (SAPS) : a randomised prospective multicenter investigator-initiated trial to analyse whether daily measurements of procalcitonin versus a standard-of-care approach can safely shorten antibiotic duration in intensive care unit patients—calculated sample size : 1816 patients. *BMC Infect Dis* 13 : 178, 2013
 - 13) Schuetz P, et al : Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 9 : CD007498, 2012
 - 14) Kopterides P, et al : Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 38 : 2229-2241, 2010

Time-course changes of serum procalcitonin in children with bacteremia

Hiroshi SAKATA

Department of Pediatrics, Asahikawa Kosei Hospital

Time-courses changes of serum procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) were determined between January, 2011 and June, 2013 in 14 children, in whom significant bacterial growth was detected on their blood culture. The patients ranged in age from 4 days to 6 years. The positive (≥ 0.3 mg/dl) rate of serum CRP was 85.7% (95%CI : 57.2-98.2%) and the positive (≥ 0.5 ng/ml) rate of serum PCT was 71.4% (95%CI : 41.9-91.6%).

(受付 : 2013 年 10 月 15 日, 受理 : 2014 年 1 月 6 日)

* * *