

原 著

プロカルシトニンと血液培養の相関 ～乖離症例の検討も含めて～

長岡中央総合病院、検査科；臨床検査技師¹⁾、三条総合病院、検査科；臨床検査技師²⁾

安藤 昭子¹⁾、村山由美子²⁾、飯塚 麻里¹⁾、石井 幸恵¹⁾、山川 栄一¹⁾

目的：プロカルシトニン（以下 PCT）は、細菌性敗血症・重症細菌感染症において血中濃度が特異的に上昇することが報告されている。今回我々は PCT 定量値と従来から敗血症・菌血症の指標のひとつとされている血液培養との対比を中心に PCT の臨床的有用性を検討したので報告する。

方法：2014年1月から6月までの6カ月間に、当院検査科において前後1日間で血清 PCT と血液培養の検査依頼があった164例を対象とし、PCT と血液培養結果を比較検討した。乖離例ではカルテを参照し、臨床的背景を解析した。

成績：1. PCT と血液培養を比較した結果、血液培養陽性は陰性に比し、PCT が有意に高かった。PCT のカットオフを2.0ng/ml とすると一致率は陰性で90%、陽性で45%だった。また PCT が高値になるに従い血液培養陽性率も高くなった。
2. 血液培養陽性の中でグラム陽性球菌とグラム陰性桿菌の PCT を比較した結果、グラム陰性桿菌の PCT が有意に高かった。
3. PCT0.5ng/ml 未満で血液培養陽性は6例で、グラム陽性球菌が4例、グラム陰性桿菌が2例であった。
4. 血液培養陰性で PCT10.0ng/ml 以上となった症例は11例で、そのうち8例が抗菌薬の前投与が推測された。

結論：以上の結果より PCT 定量値は敗血症を診断するうえで重要な指標のひとつであることが示唆された。

キーワード：プロカルシトニン、血液培養、敗血症、グラム染色

濃度が特異的に上昇することが報告され(2)、敗血症の診断基準(3)にも炎症項目としてあげられている。

当院では2009～2013年12月まで院内検査項目として、半定量法（イムノクロマト法：ブラームス PCT-Q キット）で報告していた。しかし RF 高値検体で非特異的反応を示したり、目視判定の為判定者間による報告のずれも起こっていたと思われる。

2013年12月から測定機器更新に伴い定量法に移行し、より正確で詳細な結果報告が可能となった。

そこで今回我々は、従来から敗血症・菌血症の指標のひとつとされている血液培養との対比を中心に PCT の臨床的有用性を検討したので報告する。

対 象 と 方 法

1. 対象

2014年1月から6月までの6カ月間に、当院検査科において前後1日間で血清 PCT と血液培養の検査依頼があった164例を対象とした。同一患者で治療効果判定のための検査依頼は除外した。

2. 方法

PCT の測定機器は、Centour XP (SIEMENS 社) を使用し、試薬はケミルミ BRAHMS プロカルシトニンを使用した。

血液培養は BacT ALERT3D (シスメックス) により測定された結果を使用した。当院ではほとんどが1セット採血であった。

なお有意差の検定は χ^2 乗検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

今回検討した中で、PCT が高値で血液培養が陰性を示す症例や逆に PCT が低値で血液培養が陽性を示す症例も散見された。その乖離例について臨床背景を分析したので併せて報告する。

結 言

プロカルシトニン（以下 PCT）は、カルシウム代謝に重要なホルモンであるカルシトニンの前駆物質であり、正常状態では甲状腺の C 細胞で産生され、健康人では血中に遊離されず、血漿中濃度は0.1ng/ml 未満とされている。しかし重症感染症や重篤な炎症反応が生じた場合は、TNF- α などの炎症性サイトカインの増加に反応し、肺・肝臓・腎臓などほぼ全身の組織で産生され、血中に放出される(1)。

1993年 Assicot らにより、敗血症においてその血中

結 果

164例（入院159例、外来5例）の背景は、年齢 生後10日～99歳（平均63歳）性別は男性92例、女性72例である。

臨床診断は
呼吸器系疾患 45例(腎尿路系との重複 5例)
肝胆道系疾患 24例
腎尿路系疾患 29例(呼吸器系との重複 5例)
消化管系疾患 19例

皮膚筋肉系疾患 11例
 その他または不明 35例であった。

1. PCT と血液培養との比較

164例中、血液培養が陽性となったのは35例（陽性率21.3%）であった。血液培養陽性のPCTで平均26.5ng/ml（0.2～220.5ng/ml）を示し、血液培養陰性のPCT4.4ng/ml（0～148.1ng/ml）に比し有意に高値であった（図1）。 $p < 0.001$

また敗血症の可能性が高いとされるPCT2.0ng/ml以上(2)をカットオフとすると血液培養との一致率は陰性で90%、陽性で45%であった。（表1）

PCT値別に血液培養陽性率を比較してみると、PCT0～0.5ng/ml未満：8.1%、PCT0.5～2.0ng/ml未満：16.2%、PCT2.0～10.0ng/ml未満：21.7%、PCT10.0ng/ml以上：63.3%とPCTの上昇に伴い血液培養陽性率も上昇した。（表2）

2. 血液培養陽性におけるグラム染色形態とPCTとの比較（図2）

血液培養陽性35例中、真菌の検出を認めた1例とグラム陽性球菌、グラム陰性桿菌両方の検出を認めた1例を除外した33例を対象とし、グラム陽性球菌10例とグラム陰性桿菌23例のPCT値を比較した結果、グラム陽性球菌のPCTは平均10.3ng/ml（0.2～75.0ng/ml）、グラム陰性桿菌のPCTは平均33.8ng/ml（0.2～220.5ng/ml）と有意に高値であった。 $p = 0.02$

3. PCT と血液培養乖離例の検討

PCTが0.5ng/ml未満で血液培養陽性、PCT10.0ng/ml以上で血液培養陰性の著しい乖離例を検討の対象とした。

全身性炎症反応症候群 Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) の基準(3)は、体温 $>38^{\circ}\text{C}$ または $<36^{\circ}\text{C}$ 、脈拍 >90 回/分、呼吸数 >20 回/分または $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$ 、末梢白血球数 $>12000/\mu\text{l}$ または $<4000/\mu\text{l}$ の4項目の内2項目以上を満たす場合とした。

PCT0.5ng/ml未満で血液培養陽性は6例。（表3）

内訳はグラム陽性球菌が4例、グラム陰性桿菌が2例であった。SIRSを呈さない症例が2例あった。

一方、血液培養陰性でPCT10.0ng/ml以上となった症例は11例。（表4）

胆管・胆嚢炎が2例、肝膿瘍が2例、腹膜炎が1例、肺炎が2例、腎盂腎炎が2例、敗血症が1例、膵癌・ERCP後の急性膵炎が1例であった。すでに経口抗菌薬の前投与があった症例や、他施設・他医院から搬送された患者で抗菌薬の前投与が推測される症例が多く、5例がSIRSには該当しなかった。

考 察

PCTと病態についてはPCT0.5ng/ml未満では局所感染が疑われ、2ng/ml以上で敗血症の可能性が高まり重症敗血症のハイリスクがある。また10ng/ml以上で敗血症ショックのリスクが非常に高い(1)と言われている。今回の検討で2ng/mlをカットオフとするとPCTと血液培養の一致率は75%であり他の報告と同様の結果となった(4)。遠藤らは敗血症におけるPCTのカットオフを2ng/mlにすると、敗血症診断との感

度が75%、特異度が83.3%と報告している(5)。今後当院でも診断との比較、検討が必要であると思われる。

また症例数は33例と少数ではあるが、グラム陽性球菌とグラム陰性桿菌におけるPCTの比較ではグラム陰性桿菌が平均値で3倍程高く χ^2 乗検定でも2群間に有意差が認められた。これはグラム陰性桿菌の細胞外膜のlipopolysaccharide (LPS)が強力な自然免疫賦活物質のため高サイトカイン血症を形成しやすく(6)、このサイトカインの刺激によりPCTが高値を示したと考えられた。グラム陰性桿菌の菌種はすべて腸内細菌群であり、半数が*Escherichia coli*だった。尿路感染、腎盂腎炎、胆管炎が多数を占め、転帰・重症度との関連については認められず、症例数を重ねた検討が必要と考えられた。

血液培養とPCT乖離例については、PCT0.5ng/ml未満で血液培養陽性6例のうち、患者2はPCTの再測定は実施していなかったが、C反応性蛋白（以下CRP）の翌日の上昇からみてPCT上昇前のウインド期と推測された。PCTは炎症性サイトカインの刺激から2～3時間で検出が可能であり、CRPよりも早期に上昇が認められる事も特徴のひとつである(7)。患者1.4はSIRSには至らない菌血症の状態と思われるが、他の4例はSIRSも認められ、血液培養は1セット採血であったが尿やCV先端の培養検体から同一菌種を分離した事から起因菌と推測されPCTの偽陰性と考えられた。

血液培養陰性でPCT10.0ng/ml以上となった11例の内、2例が抗菌薬前投与があり、5例が他施設、他医院からの搬送だった。PCTの半減期は20～24時間とされ(7)、抗菌薬投与後も高値を示したものと思われる。患者3は術中採取の腹水培養から嫌気性菌やレンサ球菌が検出されており、患者5.8はいずれも肺炎で尿中肺炎球菌抗原が陽性を示しており、血液培養の偽陰性と推測される。Aikawa Nらは本邦での他施設共同研究において細菌性敗血症での血液培養陽性率が42%と報告している(8)。血液培養そのものの感度の低さもあるが当院では採血回数が主に1セット採血である事や採血量が5～10mlと採血量が少量となる可能性がある運用をしている事も一因と考えられる。

以上の結果より、PCTは偽陰性・偽陽性も考慮しなければならないが、敗血症を診断するうえで重要な指標のひとつとして有用であると示唆された。

文 献

1. 久志本成樹. 細菌性敗血症の診断—プロカルシトニン. 臨床病理レビュー 2011; 147: 202–08.
2. Assicot M, Gendrel D, Carsin H et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515–8.
3. 日本集中治療学会 SepsisRegistry 委員会. 日本版敗血症診断ガイドライン. 2012年度版.
4. 岡部ゆかり、黒山祥文、山崎智美他. プロカルシトニンと血液培養所見との関連性について. 日赤検査 2013; 46: 36–9.
5. 遠藤重明、鈴木泰、高橋学他. 敗血症. ICUとCCU 2013; 37: 43–50.
6. 佐和貞治、加藤秀哉、安本寛章. グラム陰性桿菌の病原性と敗血症. *Anesthesia* 21 Century 2012;

- 14 : 41-7.
 7. 新井隆男、行岡哲男、松本哲哉. プロカルシトニン. モダンメデア 2006 ; 52 : 384-8.
 8. Aikawa N, Fujishima S, Sekine I et al. Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. J Infect Chemother 2005 ; 11 : 152-9.

英文抄録

Original article

Correlation between procalcitonin and blood culture - investigation of decorrelation cases -

Nagaoka Central General Hospital, Clinical laboratory ; Medical technologist¹⁾, Sanjo General Hospital, Clinical laboratory ; Medical technologist²⁾
 Akiko Ando¹⁾, Yumiko Murayama²⁾, Mari Iizuka¹⁾, Sachie Ishii¹⁾, Eiichi Yamakawa¹⁾

Introduction : As for procalcitonin (PCT), its blood value increases in bacterial sepsis or severe bacterial infection. We examined the clinical utility of PCT in sepsis or bacteremia and the comparison with blood culture.

Materials and methods : For six months from January,

2014 to June, both serum PCT and the blood culture were studied in 164 cases. Clinical records were referred in the investigation of decorrelation cases.

- Results : 1. PCT was significantly higher in the positive group of blood culture than the negative one. Concordance rate between these two examinations was 75% in cut-off level of 2.0 ng/ml. Positive rate in blood cultures became higher in proportion to PCT level.
 2. PCT was significantly high in gram-negative rod bacilli cases among positive blood culture ones.
 3. Six positive blood culture cases were less than 0.5 ng/ml in PCT, and consisted of four gram-positive coccus infections and two gram-negative rod ones.
 4. As for the cases with PCT of 10.0 ng/ml or more, 11 cases were negative in blood culture and the preliminary antimicrobial medication was suggested in eight cases.

Conclusions : As for the PCT fixed-quantity level, it was suggested that it was one of the important indexes in diagnosing sepsis.

Key words : procalcitonin, blood culture, sepsis, gram stain

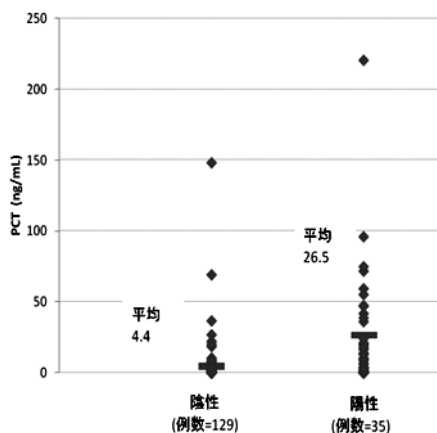


図1. 血液培養結果別の PCT 値の分布
 血液培養陰性と陽性の間には有意差が認められた ($p < 0.01$)
 PCT : プロカルシトニン (以下略同様)

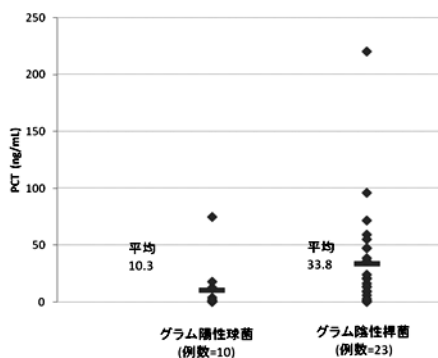


図2. 血液培養陽性中のグラム染色別の PCT 値の分布
 グラム陰性桿菌による敗血症の PCT 値は陽性球菌に比べ有意に高かった ($p < 0.02$)

表 1. PCT 値と血液培養結果の比較

例数=164		PCT(ng/ml)	
		<2.0	>2.0
血液培養	陰性	100	29
	陽性	11	24

PCT値のカットオフを2.0ng/mlと設定した場合
血液培養との一致率は陰性で90%、
陽性で45%であった

表 2. PCT 値と血液培養陽性率

PCT(ng/ml)	0～0.5	0.5～2.0	2.0～10	10<
症例数	74	37	23	30
血培陽性数	6	5	5	19
陽性率(%)	8.1	13.5	21.7	63.3

PCT値に比例し血液培養陽性率も高くなった

表 3. 乖離例の臨床的背景
(PCT<0.5ng/ml で、かつ血液培養陽性群)

患者	年齢/性別	血液培養結果	SIRS	臨床診断	抗菌薬治療	CRP値mg/ml
1	77/F	GPC <i>Streptococcus dysgalactiae</i>	○	尿路感染	CPFX⇒CDTR-PI	-
2	84/M	GNR <i>Klebsiella pneumoniae</i>	○	急性胆管炎・敗血症	BIPM	1.23 翌日9.90
3	85/F	GPC <i>MRSA</i>	○	カーテイル感染・心不全	BIPM⇒+VCM	14.0
4	85/M	GPC <i>MRSA</i>	-	MRSA肺炎・慢性心不全	BIPM⇒+VCM	10.5
5	57/M	GPC <i>MSSA</i>	○	尿路感染・糖尿病	MEPM	23.0
6	88/F	GNR <i>Escherichia coli</i>	○	腎盂腎炎	CPR	7.2

SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome, CRP: C反応性蛋白, F: 女性, M: 男性

GPC: グラム陽性球菌, GNR: グラム陰性桿菌

CPFX: ciprofloxacin, CDTR-PI: cefditoren pivoxil, BIPM: biapenem, VCM: vancomycin, MEPM: meropenem, CPR: cefpirome(以下略同様)

表 4. 乖離例の臨床的背景
(PCT≥10ng/ml で、かつ血液培養陰性群)

患者	年齢/性別	血液以外の培養・抗原検査結果	SIRS	臨床診断	抗菌薬治療	CRP値mg/ml	備考
1	65/M	-	-	胆嚢炎	MEPM	26.18	慢性気管支炎でCAM服用
2	65/M	-	○	肝臓痛・敗血症	MEPM	38.50	他施設より搬送
3	69/M	腹水・嫌気性菌、 <i>レゾ</i> 球菌	-	腹膜炎・胃癌穿孔	TAZ/PIPC	19.66	
4	69/F	尿: no growth	○	敗血症	SBT/ABPC	32.44	他医院より紹介
5	88/M	尿中肺炎球菌抗原(+)	○	肺炎・敗血症	BIPM	22.48	
6	71/M	-	○	脾臓・EROP後急性脾炎	IPM	27.06	
7	99/F	尿: 腸内細菌群	○	腎盂腎炎・敗血症	MEPM	12.54	他施設より搬送
8	98/M	尿中肺炎球菌抗原(+)	○	両側肺炎	DRPM	27.46	
9	41/F	肝臓痛・ <i>レゾ</i> 菌: 腸内細菌群、嫌気性菌	-	肝臓痛	MEPM	30.79	他施設より搬送
10	77/M	胆汁: 腸内細菌群	-	胆管炎	MEPM	15.55	他施設でCTRFX投与
11	83/F	尿: 嫌気性菌	-	腎盂腎炎	BIPM	6.91	他施設より搬送

MEPM=meropenem, TAZ/PIPC=tazobactam/piperacillin, SBT/ABPC=subactam/ampicillin, BIPM=biapenem

IPM/CS=imipenem/cilastatin, DRPM=doripenem, CTRFX=ceftriaxone, CAM=clarithromycin

(2015/04/22受付)