

学位論文の要旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻 病態解明医学講座	氏 名	中村 明子
主論文の題名			
Efficacy of Procalcitonin in the Early Diagnosis of Bacterial Infections in a Critical Care Unit			
主論文の要旨			
【背景】			
<p>敗血症は集中治療を要する患者の主要な死亡原因であり、その診断と治療開始の遅れは病態の重篤化につながる。近年、敗血症の診断は、感染症の証明と全身性炎症反応症候群（SIRS）の診断によって行われている。しかし、現在用いられているC-reactive Protein（CRP）、白血球数等の変化は、炎症の程度を示すものであり、必ずしも感染症の存在を示すものではない。そのため、敗血症を発症早期に診断するための新しいバイオマーカーが求められている。</p> <p>プロカルシトニン（PCT）は、114のアミノ酸からなる分子量約13kDaの蛋白質であり、カルシトニンの前駆体として甲状腺C細胞にて産生される。正常状態でのPCTは甲状腺で産生され、カルシトニンとなって甲状腺外へ分泌されるため、甲状腺で生成されたPCTは血中へ分泌されない。一方、重症の細菌感染症発症時には、甲状腺外でPCTが産生されて代謝を受けずに血中に分泌され、末梢血PCT値の上昇は、重症細菌感染症の程度や死亡率と相関するとされている。</p> <p>敗血症の原因菌の検索には、従来から用いられている血液培養に比べ、迅速性に優れ、高感度で特異性の高いpolymerase chain reaction（PCR）を用いた病原体の遺伝子検査が試みられている。現在では、特定の菌種や薬剤耐性遺伝子に関する反応系だけでなく、病原細菌や真菌を網羅的に検出する反応系も開発されつつある。</p> <p>本研究では、敗血症が疑われる症例のPCT値と細菌血症ならびに真菌血症迅速診断用のPCR結果、CRP値、血液培養結果を比較し、末梢血PCT値測定の有用性とカットオフ値の検討を行った。</p>			
【方法】			
<p>三重大学医学部附属病院にて発熱が3日以上継続し、敗血症と推測された生体肝移植レシピエント50症例、肺炎13症例、血液疾患患者8症例、心疾患と固形癌を含むその他の疾患患者35症例を対象とし、これらの患者から採取した血清を用いてPCT値とCRP値を測定した。PCT値測定にはEIA法を原理とするBRHAMS PCT試薬を使用した。血液培養ならびに細菌・真菌血症迅速診断PCRには対象患者から採取した全血を検体として用いた。細菌PCRは増幅領域を16S rRNA遺伝子に、真菌PCRは18S rRNA遺伝子に</p>			

それぞれ設定した。PCRプライマー(細菌PCR forward, 5' -CAGCAGCCGCGCTAATAC-3' ;reverse, 5' -CCGTCAATTCCTTTGAGTTT-3'、真菌PCR forward, 5' -TTCGATGGTAGGATAGTGGCC-3' ; reverse, 5' -TGATCGTCTTCGATCCCCTA-3')を菌種間で配列が保存されている領域に選択したため、これらのPCR系はほとんどの細菌・真菌を網羅的に検出することができる。

【結果】

116症例中、血液培養は65症例、細菌PCRは63症例で陽性を示し、各陽性群のPCT値は、陰性群と比較して有意に高値であった ($P>0.001$)。また、血液培養と細菌PCRの両方が陽性であった50症例のPCT値は、どちらか一方が陽性を示した27症例および両方が陰性であった39症例に比べて有意に高値であった ($P>0.001$)。PCT値とCRP値は相関し ($y = 1.96 + 1.05x$, $r = 0.498$; $P<0.05$)、血液培養と細菌PCRのどちらか一方が陽性で、CRP値が3.5mg/dl以上であれば、PCT値は高値となった。細菌感染症の診断に関するROC解析では、PCT値がCRP値よりも良好な成績となり、PCT値のカットオフ値を0.38 $\mu\text{g/L}$ とした時のnegative predictive value (NPV)、0.83 $\mu\text{g/L}$ とした時のpositive predictive value (PPV) がそれぞれ最も優れていた。

血液培養と細菌PCRの両方が陰性で、真菌PCRが陽性であった13症例ではPCTが有意に高値を示した ($P>0.01$)。逆に、PCT値が高値で血液培養が陰性であった8症例のうち6症例で真菌PCRが陽性を示しており、真菌感染症によりPCT値が上昇したと考えられた。

臨床症状、抗菌薬への反応性から、116症例中64症例が細菌血症と判定された。これらの細菌血症の診断に対するオッズ比は、血液培養が最も高く (145)、次にPCT値 (116)、PCR (67.2) の順であり、CRP値は最も低値 (2.03) であった。PCT値と血液培養もしくはPCRを組み合わせると、より高いオッズ比が得られ、敗血症診断能が向上した。21日以内の死亡率に関する比較では、PCT値が他の検査に比べて、やや優れていた。

【考察】

PCT値は血液培養や細菌PCR陽性症例で高値を示し、感度、特異度に優れていることから、細菌感染症の診断に有用であった。また、真菌PCR陽性症例でもPCT値が高値を示す症例も存在したことから、末梢血中のPCTは細菌感染のみならず、真菌感染でも増加することが明らかとなった。敗血症診断のためには、病原体を直接検出する血液培養やPCRの他に、PCT値やCRP値のようなバイオマーカーを併せて測定することが必要であり、それにより診断感度を上げることができる。現在、敗血症の診断に用いられている血液培養には薬剤感受性を測定できるという利点があるが、結果判明までに長時間を要する。それに対して、PCT値は迅速に測定することができ、血液培養と同様に、生命予後の予測因子としても優れており、敗血症診断に有用であると考えられる。