

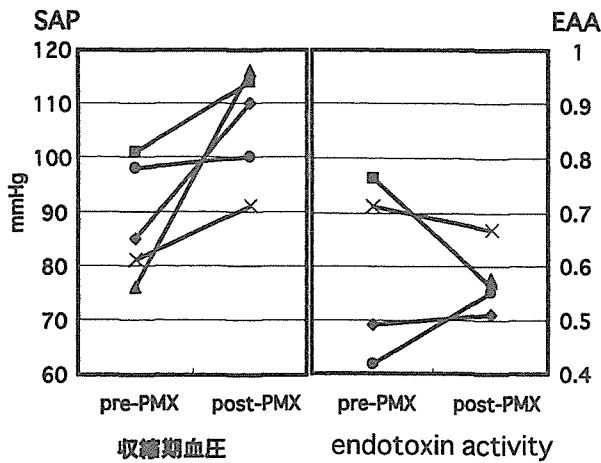


図1 PMX-DHP (2時間施行) 直前および直後の収縮期血圧と endotoxin activity (endotoxin activity assay)

33.1+/-77.2 pg/ml, 223.5+/-551 pg/ml と有意に高値だった ($P<0.05$)。sepsis 診断における ROC の AUC は EAA 0.840, EtPLA 0.629, EtWBC 0.645 だった。PMX-DHP 施行中のカラム前後の変化は EAA と EtWBC には一定の傾向は認めなかったが, EtPLA は出口採血で低下する傾向を認めた (図1)。PMX-DHP により全例ショックから離脱し, PMX-DHP 施行直後から EtPLA, EtWBC は速やかに低下したが, EA 値は一定の傾向は認めなかった (図2)。しかし, EA 値は PMX-DHP 施行 12~24 時間後に低下が認められた。

結 語

HS-EtA は PMX-DHP 治療効果の判定に有用と考えられる。EAA は敗血症診断, PMX-DHP 適応判断における有用性が示唆されたが, 治療効

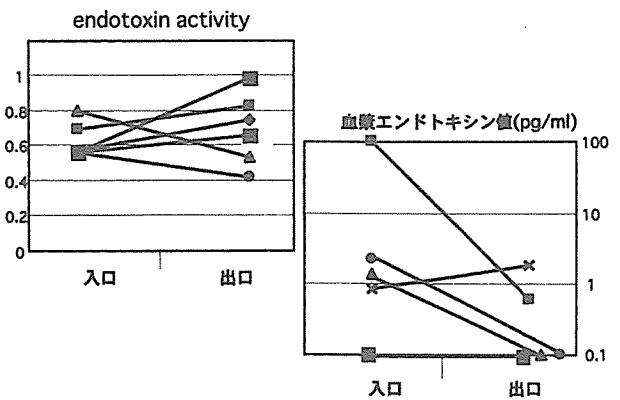


図2 PMX-DHP 施行中のカラム前後の同時採血による血漿エンドトキシン値 (高感度エンドトキシン測定法) および endotoxin activity (endotoxin activity assay)

果判定としては time lag を考慮する必要があると考えられた。エンドトキシンは免疫担当細胞に作用して様々な生体反応を引き起こす。白血球分画のエンドトキシン値や好中球の反応性を指標としたエンドトキシン活性値の評価は病態の解析, 治療効果の判定において有用な指標となる可能性がある。

文 献

- 1) 八重樫泰法, 稲田捷也, 佐藤信博, 他: 血漿高感度エンドトキシン測定法について. エンドトキシン血症救命治療研究会誌 7: 25-28, 2003
- 2) Marshall JC, Foster D, Vincent JL, et al: Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: Results of the MEDIC study. J Infect Dis 190: 527-534, 2004

当センターにおける血小板減少患者の検討

岩手医科大学高度救命救急センター

小野寺 誠, 藤野 靖久, 井上 義博, 今井 聡子, 遠藤 重厚

要 旨

救急医療領域における血小板減少患者を対象に、DIC の有無と凝固線溶系マーカーや重症度スコアとの関連性を、また DIC 群については急性期基準と厚生省基準を比較し、その感度について検討した。経過中に急性期基準もしくは厚生省基準を満たした DIC 群と、いずれの基準も満たさなかった非 DIC 群を比較した結果、血小板数や血小板最小値、その他 FDP, PT 比, AT Ⅲ, SOFA で有意差を認めた。DIC の診断率は急性期基準が100%と高く、厚生省基準を満たした症例がすべて含まれていた。死亡例においても、厚生省基準と比較して急性期基準の診断率が高かった。DIC の診断時期の比較でも急性期基準が早期に診断した。今回の結果は急性期基準の前向き試験の結果と一致する点が多くみられた。また、急性期基準は厚生省基準と比較して診断率および早期診断の点で有用であった。

キーワード：急性期 DIC 基準, 血小板減少症, 重症度スコア

はじめに

播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: 以下 DIC) は、その診断に厚生省特定疾患 DIC 調査研究班による診断基準 (以下、厚生省基準) が広く用いられている。しかし、救急医療現場で経験する外傷、敗血症、熱傷など重篤な病態では臨床症状やデータが急激に変化するため、厚生省基準を満たすところには予後不良となる例が少なくない¹⁾。そこで日本救急医学会と日本血栓止血学会の合同委員会は、2003年救急領域の DIC 診断基準 (案) を提唱した²⁾。その後、診断基準案の妥当性に関して前向き試験が行われ、2005年急性期 DIC 診断基準 (以下、急性期基準) が発表された³⁾。

目 的

救急医療領域における血小板減少患者を対象に、①DIC の有無と凝固線溶系マーカーや重症度スコアとの関連性を比較検討する、②急性期基準と厚生省基準を比較し、その感度について検討する。

対 象

2004年7月より2005年6月までの1年間に、岩手医科大学高度救命救急センターに入院した血小板数が $12\text{万}/\mu\text{L}$ 以下、もしくは24時間以内に30%以上の減少を認めた187例のうち、来院時心肺停止状態患者と Child Pugh 分類クラス C の肝硬変患者を除く105例を対象とした。男女比は男性80例、女性25例。平均年齢は 54 ± 21 歳で、予後は生存92例、死亡13例であった。原疾患別の内訳を表1に示す。

表1 対象の原疾患別内訳

外傷	42例
感染症	18例
脳血管障害	12例
消化管出血	8例
腹膜炎	4例
心疾患	4例
熱傷	2例
その他	15例
計	105例

方 法

経過中に急性期基準もしくは厚生省基準を満たした群を DIC 群, いずれの基準も満たさなかった群を非 DIC 群とした。検討項目として年齢, 血小板数, 経過中の血小板最小値を, 凝固線溶系マーカーとして FDP (fibrin degradation products), フィブリノーゲン, PT (prothrombin) 比, ATⅢ (antithrombin Ⅲ) を, また重症度スコアとして APACHEⅡ (acute physiology and chronic health evaluationⅡ), SAPSⅡ (simplified acute physiology scoreⅡ), SOFA (sequential organ failure assessment) score, MODS (multiple organ dysfunction score) を用いて比較検討した (表 2)。DIC 群については急性期基準と厚生省基準の診断率と, 診断に至るまでの期間について比較検討した。

統計学的処理

数値は平均±標準偏差で表した。2 群間の比較は unpaired *t*-test を用いて評価し, *p* 値が 0.05 未満を示したものを有意差ありと判定した。

表 2 DIC 群と非 DIC 群における検討項目

年齢
血小板数
血小板最小値
凝固線溶系マーカー
・FDP
・フィブリノーゲン
・PT 比
・AT-Ⅲ
重症度スコア
・APACHEⅡ
・SAPSⅡ
・SOFA score
・MODS

結 果

1. DIC 群と非 DIC 群の検討

DIC 群は 52 例, 非 DIC 群は 53 例であった。両群間での年齢の比較は DIC 群 61.3 ± 18.3 歳, 非 DIC 群 65.3 ± 18.7 歳と有意差を認めなかった。一方, 血小板数は DIC 群 9.4 ± 3.2 万/ μ L, 非 DIC 群 10.5 ± 2.2 万/ μ L と DIC 群が有意 ($p < 0.05$) に低値を示し, 血小板最小値でも DIC 群 6.0 ± 3.1 万/ μ L, 非 DIC 群 8.9 ± 2.2 万/ μ L と DIC 群において有意 ($p < 0.01$) に低値を示した (図 1)。

凝固線溶系マーカーの比較で FDP は DIC 群 $67.4 \pm 109.1 \mu$ g/mL, 非 DIC 群 $8.8 \pm 5.5 \mu$ g/mL と DIC 群で有意 ($p < 0.01$) に高値を示した。一方, フィブリノーゲンは DIC 群 353.0 ± 200.0 mg/dL, 非 DIC 群 385.6 ± 177.7 mg/dL であり有意差を認めなかった。PT 比は DIC 群 1.2 ± 0.3 , 非 DIC 群 1.1 ± 0.2 と DIC 群で有意 ($p < 0.05$) に延長し, ATⅢは DIC 群 $65.9 \pm 19.5\%$, 非 DIC 群 $72.0 \pm 12.9\%$ と DIC 群で有意 ($p < 0.05$) に低値を示した (図 2)。

重症度スコアの比較では SOFA が DIC 群 7.8 ± 3.9 , 非 DIC 群 5.8 ± 3.1 と DIC 群で有意 ($p < 0.01$) に高値を示した。APACHEⅡは DIC 群 18.9 ± 9.1 , 非 DIC 群 15.8 ± 9.5 , SAPSⅡは DIC 群 46.7 ± 18.0 , 非 DIC 群 41.0 ± 18.4 , MODS は DIC 群 7.6 ± 3.4 , 非 DIC 群 5.6 ± 3.8 といずれも DIC 群で高値を示したが有意差は認めなかった (図 3)。

2. 急性期基準と厚生省基準の比較

DIC 群 52 例において, 急性期基準の診断率は 100% で厚生省基準の診断率は 34.6% であった。また, 厚生省基準のみで DIC を診断した例は 1 例も認めなかった (図 4)。死亡 13 例のうち急性期基準の診断率は 76.9%, 厚生省基準は 23.1% の診断率で

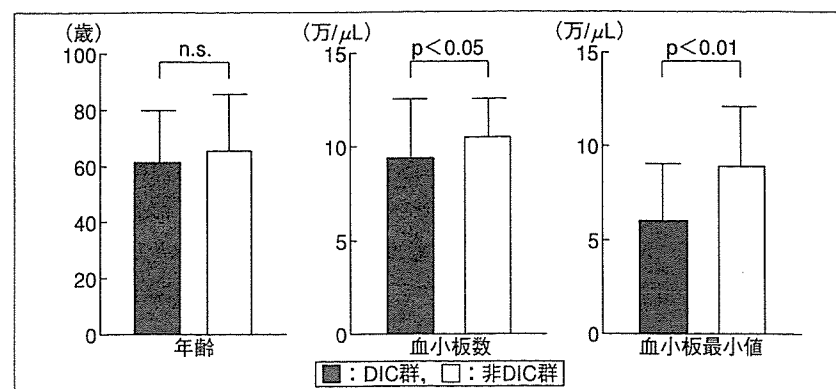


図 1 DIC 群と非 DIC 群の比較

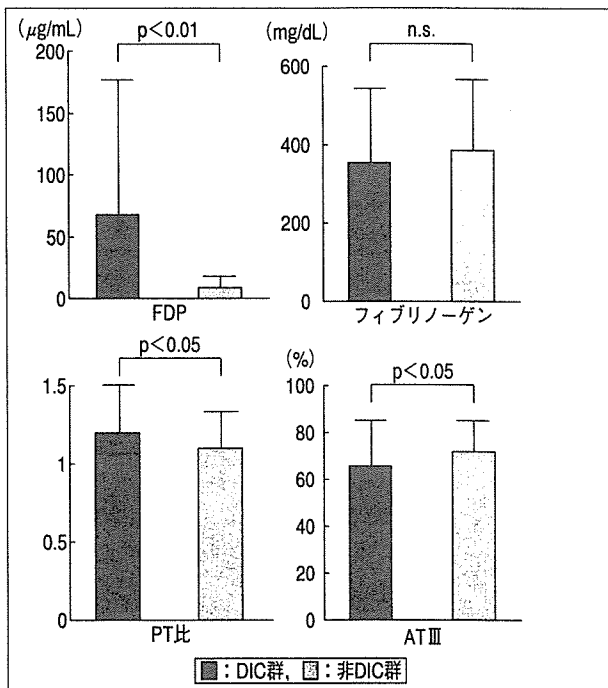


図2 DIC群と非DIC群の比較（凝固線溶系マーカー）

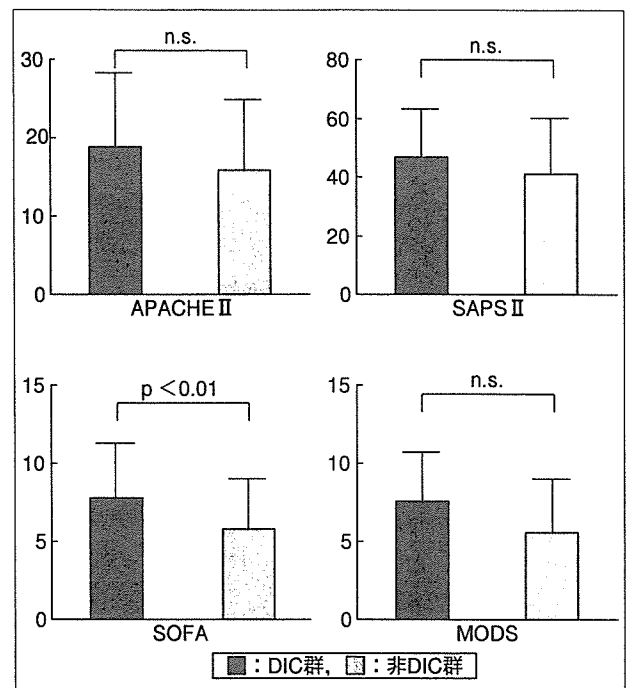


図3 DIC群と非DIC群の比較（重症度スコア）

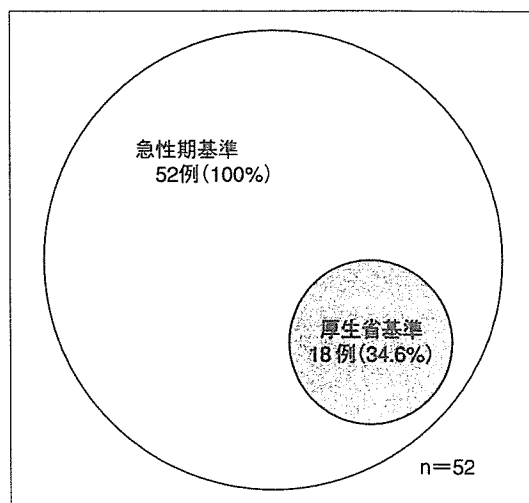


図4 DIC群における診断率

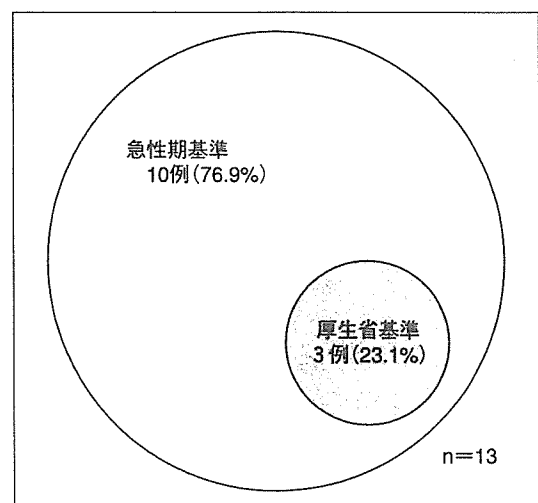


図5 死亡例におけるDICの診断率

あった（図5）。

急性期基準と厚生省基準がDICを診断するまでの日数を比較すると、厚生省基準が急性期基準より早期に診断した例は1例もなく、いずれも同日もしくは急性期基準が早期に診断した（図6）。

考 察

DIC群と非DIC群の比較では血小板数や血小板最小値、その他FDP、PT比、ATⅢ、重症度スコアのSOFAで有意差を認めた。急性期基準は厚生省基準と比較し、感度よく早期にDICの診断が可能であった。

今回の検討で、DIC群の血小板数は非DIC群に比べて有意に低値を示し、さらに経過中の血小板最小値もDIC群で有意に低値を示した。このことは血小板数の低下のみでなく、減少率が高い症例ほどDICに陥る可能性が高いと考えられた。急性期基準の前向き試験では血小板減少率の検討が行われており、血小板が50%以上の減少を認めた群の死亡率は、29%以下および30%以上49%以下の減少率を認めた群に対して有意に高値を示している⁴⁾。よって、今回のわれわれの結果と同様に、血小板の減少程度が病態に影響を及ぼしているものと思われた。

凝固線溶系マーカーはFDPでDIC群が有意に高

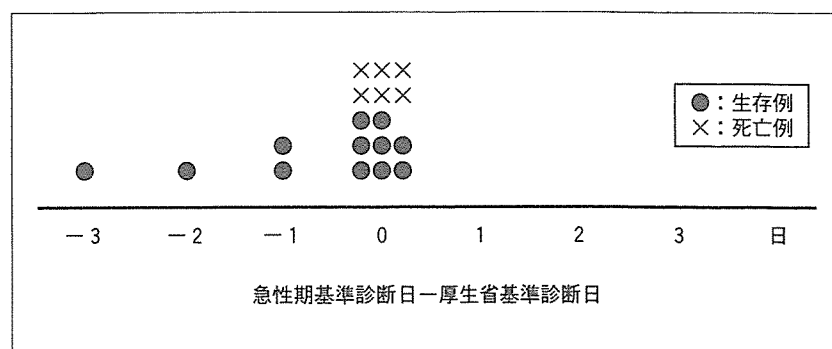


図6 DIC診断に至るまでの比較

値を示したが、フィブリノーゲンでは有意差を認めなかった。厚生省基準の診断項目に含まれているFDPとフィブリノーゲンは救急領域のDIC診断基準（案）においても採択されている²⁾。しかし、フィブリノーゲンは侵襲時に急性期反応蛋白として増加し、補充療法に伴い増減するため診断基準そのものに含めることの問題点が指摘され⁵⁾、その後急性期基準の前向き試験で予後予測に役立たないことが判明したため診断項目から外されている⁴⁾。今回の検討でフィブリノーゲンはDIC群、非DIC群ともに平均値が350mg/dL以上であり、厚生省基準および救急領域のDIC診断基準（案）におけるスコア値も0点とDIC診断には有用ではないという、丸藤らの報告を支持するものであった。一方、PT比は急性期診断の前向き試験で閾値検討を行っており、1.2以上で死亡率が有意に高く、ATⅢも転帰に対する単変数オッズ比と多重ロジスティック回帰分析から血小板数とともに有意に転帰に関与していると報告している⁴⁾。われわれの検討では死亡例が少ないため一概にはいえないが、DIC群でPT比が有意に延長し、ATⅢで有意に低下していたことから、DICの診断に有用な項目であると思われる。

重症度スコアのAPACHEⅡ、SAPSⅡ、SOFA、MODSは、DIC群でいずれも高値を示したが有意差を認めたものはSOFAのみであった。蒲原らは、DICの有無とAPACHEⅡ、SOFA、MODSを比較し、有意差を認めないがAPACHEⅡはDIC群が高く、SOFAとMODSでは逆に非DIC群の方が高い結果であったと報告している⁶⁾。その一方で、宮内らは血小板が12万/ μ L以下に低下した患者を対象にDICの有無とAPACHEⅡ、SAPSⅡ、SOFA、MODSを比較し、いずれの重症度スコアにおいてもDIC群が有意に高値であったと報告している⁷⁾。両者はともに厚生省基準を満たす症例をDIC群として検討している。今回われわれは、

急性期基準もしくは厚生省基準を満たした症例をDIC群としたことから他報告と異なる結果となったが、重症度スコアが高いものほどDICに陥る可能性が高いという結果であった。今後、急性期基準を満たすDIC群での検討が必要と思われる。

DICの診断率は急性期基準が100%と高く、厚生省基準を満たした症例がすべて含まれていた。死亡例においても厚生省基準と比較して急性期基準の診断率は高い結果となった。DICの早期診断に関しても急性期基準が早期に診断した。これらの結果は、急性期基準が厚生省基準と比べて有意に診断率が高いという、多施設共同前向き試験の結果を支持するものであった。

今回の結果は急性期基準の前向き試験の結果と一致する点が多くみられた。また、急性期基準は診断率および早期診断に関して有用であり、今後の活用が多いに期待されるものと思われる。

References

- 1) 島崎修次：学会主導によるDIC診断基準作製の必要性. 救急医 28：755-758, 2004
- 2) 丸藤 哲, 和田英夫, 長谷川友紀, 他：救急領域のDIC診断基準（案）. 日救急医学会誌 14：280-287, 2003
- 3) 丸藤 哲, 射場敏明, 江口 豊, 他：救急領域のDIC診断基準. 日救急医学会誌 16：66-80, 2005
- 4) 丸藤 哲, 射場敏明, 江口 豊, 他：急性期DIC診断基準. 日救急医学会誌 16：188-202, 2005
- 5) 谷内 仁, 池田寿昭：「厚生省診断基準」の問題点. 救急医 28：783-786, 2004
- 6) 蒲原 隆, 山田浩二郎, 佐藤陽二, 他：当救命救急センターにおける多臓器不全に合併したDICに対する薬物治療の現状. バイオメディカル 14：79-82, 2004
- 7) 宮内 洋, 萩原章嘉, 樽井武彦, 他：THORPⅡ Studyにおける血小板減少率とDIC患者の統計学的検討について. バイオメディカル 15：55-60, 2005

ABSTRACT

A study of the Iwate Prefectural Advanced Critical Care and Emergency Center thrombocytopenia cases

Makoto Onodera, Yasuhisa Fujino, Yoshihiro Inoue, Satoko Imai, Shigeatsu Endo

Iwate Prefectural Advanced Critical Care and Emergency Center

Studied in thrombocytopenic patients who received emergency care were the presence or absence of DIC, the correlation between said presence or absence of DIC and coagulation-fibrinolysis markers as well as severity scores. In the DIC group, sensitivity was compared between the acute phase criteria and the MHLW criteria. In comparisons between DIC patients who met the acute phase criteria or the MHLW criteria during the clinical course and non-DIC patients who met neither criterion, there were significant differences in platelet count, the minimal platelet count, FDP, PT ratio, AT and SOFA. As for the rate at which DIC was diagnosed, patients who met the acute phase criteria had DIC at 100% and included all DIC patients who met the MHLW. Similarly, among deceased cases, the rate at which DIC was diagnosed was higher in patients who met acute phase criteria than patients who met the MHLW criteria. In comparison of the time when DIC was diagnosed between the two criteria, the acute phase criteria diagnosed DIC at an earlier stage than did the MHLW criteria. Results of the present study corresponded well with results of prospective tests included in the acute phase criteria. The acute phase criteria were more useful than the MHLW criteria in terms of the rate at which DIC was diagnosed and for the purpose of early diagnosis.

The Journal of The Japanese Biomedical Forum 16 : 59-62, 2006

敗血症と生体反応(17)

遠藤 重厚*
Shigeatsu Endo

佐藤 信博*
Nobuhiro Sato

八重樫泰法*
Yasunori Yaegashi

塩谷 信貴*
Nobutaka Shiotani

北村 道彦**
Michihiko Kitamura

要 旨

従来、敗血症や敗血症性ショックの治療における副腎皮質ホルモン剤の有効性には否定的な意見が多かった。しかし、最近、敗血症性ショックまたは急性呼吸不全の治療において、副腎皮質ホルモン剤の有効性についての報告も散見されるようになってきた。ここでは、本剤の作用機作について述べるとともにこれまで行われてきた臨床試験について概略する。

Key words : ステロイド, 液性因子, 敗血症

17. 敗血症における副腎皮質ホルモン

1. はじめに

ここ数十年、重症敗血症および敗血症ショックに対する副腎皮質ホルモン投与について議論されている。本項では敗血症に対する副腎皮質ホルモン投与、敗血症動物モデルにおける副腎皮質ホルモン投与の利点と欠点を概説し、特に重症敗血症および敗血症ショック症例に対する投与に関して述べる。

2. 敗血症における副腎皮質ホルモン投与の利点および有害反応

副腎皮質ホルモンの作用は多様である。炎症過程におけるステロイドの最も重要な作用の1つ

に、ほとんど全ての既知のサイトカインに対する阻害作用がある¹⁾。これら炎症メディエータ放出の延長および増強は臓器機能障害を来とし、ステロイドはこの過程を逆転すると考えられている。糖質コルチコイドの主たる抗炎症作用は、サイトカインカスケードを活性化する核因子 κ B (NF- κ B)の活性阻害であると考えられる¹⁾。この阻害は不活性化細胞質複合体における活性化NF- κ Bを捕捉するI κ B α 阻害タンパク質の誘導を介して調節される¹⁾。副腎皮質ホルモンも、リポコルチン1などの膜リン脂質からのアラキドン酸放出を支配する速度調節酵素であるホスホリパーゼA2阻害作用を有する抗炎症タンパク質合成の促進により、炎症を抑制すると考えられる²⁾。さらに、ステロイドは誘導性シクロオキシゲナーゼ2 (COX-2) 阻害などの酵素誘導阻害作用や、

ICAM-1およびVCAM-1などの接着分子放出阻害により炎症メディエータの合成を阻害する³⁾。

副腎皮質ホルモンの最も生理学的な利点は、副腎機能不全におけるホルモン置換である。しかし重症敗血症および敗血症ショック症例のほとんどは副腎機能不全を示さず、敗血症におけるコルチゾール濃度は上昇している⁴⁾。しかし、敗血症例は相対的な副腎機能不全を有するとされている³⁾。副腎皮質ホルモンも血管拡張剤として作用し、心機能を改善する。他剤では認められないステロイドによる心拍出量改善も示されている⁵⁾。副腎皮質ホルモンによる他の代謝的作用として、グルカゴン分泌促進、肝蛋白質合成および糖新生が認められている⁶⁾。ステロイドは細胞およびリソゾーム膜を安定させる⁷⁾。ステロイドは補体誘導性の顆粒球凝集および顆粒球脱凝集を阻害し、活性酸素産生阻害により内皮細胞損傷を低下させる⁸⁾。副腎皮質ホルモンはオキシヘモグロビン解離曲線を右へシフトし、細胞への酸素アベイラビリティを増加する⁹⁾。副腎皮質ホルモンは副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) および β -エンドルフィン放出を調節するコルチコトロピン放出因子 (CRF) も阻害する¹⁰⁾。後者はショック症例における心機能を抑制する。事実、副腎-視床下部下垂体相互作用はショック反応において非常に重要である。副腎皮質ホルモンはカテコールアミンレセプターの受容性を回復させる³⁾。糖質コルチコイドは α -アドレナリンレセプターの脱感作を防止し、ダウンレギュレートしたレセプター数を減少する¹¹⁾。それらはカテコールアミンと誘導、脱感作したアドレナリンレセプターを再結合し、組織内のアドレナリンレセプター密度を増加する¹²⁾。

こうした副腎皮質ホルモンの利点にもかかわらず有害な作用もあり、特に長期間高用量投与した場合に認められる⁶⁾。ヒトにおいては、重複感染症、高血糖、消化管出血、電解質異常、精神病および不整脈などの合併症である⁶⁾。

3. 動物敗血症モデルにおける副腎皮質ホルモン

動物の敗血症性ショックモデルは実際の臨床病態を反映はしないものの¹³⁾、患者への副腎皮質ホルモンの使用について理論的根拠を提供する。これまで多くの研究者が敗血症や敗血症性ショックにおいて副腎皮質ホルモンの予防投与や早期投与が生存率を上昇させると報告してきた^{14, 15)}。Hishawらは犬やヒビに生菌やエンドトキシンを投与した敗血症や敗血症性ショックモデルにおいて副腎皮質ホルモンの有用性について評価した。生菌をゆっくり投与することにより惹起されるLD100のヒビの敗血症性ショックモデルにおいて菌血症後30分に副腎皮質ホルモン (メチルプレドニゾロン75mg/kgを12時間以上) と抗生剤を投与した場合死亡しなかった。120分後に投与すると生存率は85%で¹⁶⁾、4時間後では65%の生存率であった^{17, 18)}。これらのデータは、副腎皮質ホルモンの大量で早期投与、それと適切な抗生剤の投与が敗血症や敗血症性ショックに有用であるとの結論を導いた。

4. ヒトにおける重症敗血症および敗血症ショックに対する副腎皮質ホルモン投与

感染症や敗血症症例に対する副腎皮質ホルモン投与には浮き沈みがある。当初、副腎皮質ホルモンは感染症例に対して抗生物質投与を併用せず、抗炎症薬として投与されていた¹⁹⁾。その後、ステロイドは抗生物質と併用された²⁰⁾。副腎皮質ホルモンは2件の大規模なプロスペクティブ試験により生存率を改善しないことが示されるまで、1970年代および1980年代前半に敗血症ショック症例に対して一般的に投与されていた^{21, 22)}。それ以来、ステロイドは重症敗血症および敗血症ショック症例には投与されなくなった。しかし、最近の試験により敗血症ショックの離脱および生存率の改善が示され、ここ数年来副腎皮質ホルモン投与が復活した^{23, 24)}。

WeitzmanとBergerは、1950～1971年に発表された感染症または敗血症例に対して副腎皮質ホル

モンを投与した32件の試験デザインを分析した²⁵⁾。臨床試験の評価に重要であると判断した基準は、プロスペクティブデザイン、同時対照、無作為割付、二重盲検法、エントリー時の明確な診断基準と評点、疾患の重症度による層別化、基礎疾患の性質と副腎皮質ホルモン合併症の観察であった。これらの基準に基づいて評価した試験の大半は方法論的な不備が認められた。特に敗血症ショック症例に関する12論文に、適切な試験計画に対する非コンプライアンスが大きいことを発見した。その重要な論文によると、敗血症症例に対する副腎皮質ホルモン投与試験は新しい試験ほどこれらの方法論的な標準を厳守していた。

Kregerらはグラム陰性菌のレトロスペクティブ試験において、副腎皮質ホルモンが投与された症例にショック発症率が高いことを示した²⁶⁾。またヒドロコルチゾン ($\geq 4 \text{ gm/日}$) を投与した敗血症ショック症例において、ステロイド投与例に比べ死亡率が高いことを示した (それぞれ72%, 36%)。Schumerは1976年に敗血症ショックにおける副腎皮質ホルモン投与のプロスペクティブ試験を報告した²⁷⁾。敗血症ショックは敗血症病歴、血圧低下および血液培養陽性により定義した。メチルプレドニゾロン (30 mg/kg)、デキサメタゾン (3 mg/kg) またはプラセボを診断時に静脈内投与し、4時間後に繰り返した。死亡率はプラセボ群に比べて副腎皮質ホルモン投与群で有意に低値であった (10% vs 38%)。死亡率は敗血症の重症度が高い症例ほど高く、副腎皮質ホルモン投与例は異なる重症度のプラセボ投与例より優れていた。これは敗血症ショックの補助療法としてステロイドを投与した症例における利点を初めて明白に示したプロスペクティブ二重盲検試験であり、その後何年もの間これらの症例に対して副腎皮質ホルモンが投与される根拠となった。1984年、Hoffmanらは重症腸チフス熱症例にてデキサメタゾン (3 mg/kg)、その後6時間ごとに48時間の 1 mg/kg 静注

によりプラセボに比べて死亡率が56%から10%に低下したことを示した²⁸⁾。症例は重症腸チフス熱を有する症例とし、血液または骨髓培養が *S.typhi* または *S.paratyphi* A 陽性、意識状態異常またはショックと定義した。この試験は無作為化二重盲検プラセボ対照試験であった。興味深いことに、この試験は患者はクロラムフェニコールが併用され、血管拡張薬や抗不整脈薬、気管内挿入や人工呼吸などの"標準的"な治療は施行されなかった。

Sprungらは敗血症ショック症例における副腎皮質ホルモンのプロスペクティブ無作為化対照試験を行った²⁹⁾。敗血症ショックは収縮期血圧 $< 90 \text{ mmHg}$ 、臓器灌流低下のエビデンス、菌血症や原因の明らかな感染症および500mlの等張食塩水を投与しても持続する低血圧と定義した。当時、Schumerの報告に基づいて副腎皮質ホルモンを投与した例は多かった。しかしSchumerによると、彼の症例の多くは血液量不足であった。そこで、血液量が十分な敗血症ショック症例における副腎皮質ホルモンの有効性を検討した。症例はメチルプレドニゾロン (30 mg/kg)、デキサメタゾン (6 mg/kg) および対照群に無作為に割り付けた。抵抗性を示す場合は副腎皮質ホルモンを4時間ごとに反復投与した。症例はショック発生から遅れて投与を開始 (発症から17時間) したか、または重症例 (平均ドパミン濃度 $20 \mu \text{ g/kg/分}$) であった。最終的な病院内死亡率とショック離脱は副腎皮質ホルモンでは改善しなかったが、短期間改善を示した症例も認められた。

副腎皮質ホルモン投与例では24時間後のショック離脱率が高く、特に発生から4時間以内に投与された症例で高値であった。さらにステロイド群では試験薬剤投与から133~150時間後の死亡率が低値を示した。しかし、デキサメタゾン群では重複感染発症率が高かった。4時間後の副腎皮質ホルモン追加投与が24時間のショック離脱の持続をもたらし、全死亡率を改善したもの

と推測された。1980年代には副腎皮質ホルモン高用量投与が必要であると考えられ、低い有効性は敗血症の経過において投与開始が遅いためと考えられていた。そのため、敗血症の発症初期例に対する副腎皮質ホルモンの2件の大規模多施設共同プロスペクティブ無作為化二重盲検プラセボ対照試験が実施された^{21, 22)}。

退役軍人援護局 (VA) 全身性敗血症共同試験グループが敗血症例を評価した²¹⁾。敗血症の定義は敗血症の臨床的疑いがあり、8時間以内に以下の7つの臨床症状のうち少なくとも4症状を示すものとした：1) 発熱または低体温、2) 頻脈、3) 頻呼吸、4) 血圧低下、5) 白血球数異常、6) 血小板減少、7) 48時間以内の侵襲性処置または原因の明らかな感染症。抗生物質と輸液の静注に加え、メチルプレドニゾロン (30mg/kg) またはプラセボを15分以上かけて投与し、その後5mg/kg/分を9時間静注した。投与は敗血症診断から2.8時間以内に開始した。14日死亡率は副腎皮質ホルモン群 (21%) とプラセボ群 (22%) で有意差は認められなかった。

二次性感染症の消退は副腎皮質ホルモン群よりもプラセボ群にて有意に高く ($p<0.05$)、消退しなかった症例の死亡率は両群同等であった。

メチルプレドニゾロン重症敗血症研究グループは、敗血症を以下のように定義した：1) 感染症の臨床エビデンス、2) 発熱または低体温、3) 頻脈、4) 頻呼吸、5) 1個以上の臓器機能不全—精神状態変化、低酸素、乳酸上昇または乏尿²²⁾。標準的治療とメチルプレドニゾロン (30mg/kg, 6時間毎, 計4回) またはプラセボを診断から2時間以内に投与した。14日死亡率はプラセボ群に比べてメチルプレドニゾロン群で高い傾向を示した (34% vs 25%, $p=0.06$)。副腎皮質ホルモンは開始時にショックを呈していなかった症例における敗血症ショック発生を予防せず、さらにショックを来していた症例におけるショック離脱も認められなかった。副腎皮質ホルモンが投与された開始時腎機能不全例では、ショック発症と死亡率

が有意に高値を示した ($p<0.05$)。二次性感染症の発症率は両群で同等であったが、二次性感染症に直接起因する死亡率はプラセボ群に比べステロイド群で高値であった ($p<0.05$)。

敗血症に対する副腎皮質ホルモンの2つのメタアナリシスが引き続き行われた^{30, 31)}。LeferingとNeugebauerは敗血症ショック症例における副腎皮質ホルモンの有用性はないと結論した³⁰⁾。グラム陰性敗血症では有効であるというエビデンスも十分ではないが認められている。消化管出血、二次性感染症および高血糖はステロイド投与例で多発はしなかった³⁰⁾。Croninらは、最近のエビデンスで敗血症および敗血症ショックに対する副腎皮質ホルモン投与を支持していないとし、それらの投与は有害であることを示唆している³¹⁾。二次性感染症の発症率は同等であるが、ステロイド投与例にて二次性感染症による死亡率が増加する傾向が示されている³¹⁾。敗血症症例に対して短期間に高用量副腎皮質ホルモンを投与した試験では、ステロイドが急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) の発生を予防せず³²⁾、ARDS症例の死亡率も低下させない³³⁾ ことが示された。

これらの臨床経験にも関わらず、最近数年間、副腎皮質ホルモンは敗血症ショックに有用であるという仮説が復活した。以前の仮説と異なり、ステロイドは副腎機能不全または標的臓器が糖質コルチコイド抵抗性を示す場合に有効である可能性をもつという仮説である³⁴⁾。この場合、非常に低用量の副腎皮質ホルモンをより長期間投与することが有用であると推測されている。

1998年、Bollaertらは昇圧依存性敗血症ショックを対象としたプロスペクティブ無作為化二重盲検プラセボ対照試験で、至適用量の副腎皮質ホルモンを4日間以上投与した症例において、血行動態の有意な改善と生存に対する有用性を示した²³⁾。敗血症ショックの定義にはACCP/SCCM合同会議基準を採用し³⁵⁾、患者は昇圧治療を48時間以上受けるものとした。ヒドロコルチゾン100mgを1日3回5日間静注またはプラセボを投与した。シ

ショック離脱基準を満たさなかった場合は投与中止とした。ショックから離脱した場合、半量を3日間継続投与し、さらに1/4量を3日間投与して終了とした。ショック離脱はカテコールアミンまたは輸液なしで安静時収縮期血圧 $>90\text{mmHg}$ を24時間以上持続とした。敗血症ショック症例はカテコールアミンを5～6日必要とした。ヒドロコルチゾン投与例では7日ショック離脱率がプラセボ群に比べ高値であった(68% vs 21%, $p=0.007$)。28日間の追跡では、ショック離脱はヒドロコルチゾン群で有意に高値であった($p=0.005$)。

28日死亡率はヒドロコルチゾン群32%, プラセボ群63% ($p=0.045$) であった。

1999年、Briegelらはプロスペクティブ無作為化二重盲検単施設試験により、ヒドロコルチゾンストレス量が敗血症ショックにおける昇圧療法の中止までの時間を短縮させることを示した²⁴⁾。敗血症ショックはACCP/SCCM合同会議基準により定義し、高心拍出量循環不全(心係数 $>4.0\text{L}/\text{分}/\text{m}^2$)で昇圧支持を要する症例のみを試験群に無作為に割り付けた。割付時、敗血症ショック症例は発症から約24時間経過していた。100mgヒドロコルチゾンまたはプラセボを30分以上かけて投与し、以後 $0.18\text{mg}/\text{kg}/\text{時}$ を持続静注した。敗血症ショック離脱時にヒドロコルチゾン投与量を $0.08\text{mg}/\text{kg}/\text{時}$ に減量し、この用量を6日間維持した。ヒドロコルチゾン静注は $24\text{mg}/\text{日}$ まで漸減した。ショック離脱はヒドロコルチゾン群で20例中18例、プラセボ群では20例中16例に認められた。ヒドロコルチゾンは昇圧支持中止までの時間を有意に短縮した。昇圧支持中止はヒドロコルチゾン群では中央値2日、プラセボ群では7日($p=0.005$)であった。死亡率に有意差は認めなかった。

未治癒ARDS24例における低用量コルチコステロイド長期投与のプロスペクティブ無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、肺障害改善と死亡率低下が認められた³⁶⁾。

以上より、副腎皮質ホルモンの薬理学的高用量投

与($30\text{mg}/\text{kg}$ メチルプレドニゾロン)は、重症敗血症または敗血症ショック症例に禁忌であることが示された。ステロイドの低用量(約 $300\sim 350\text{mg}/\text{日}$ ヒドロコルチゾン)の長期投与(11～20日間)は、ショック離脱に有用であり、敗血症ショック症例の死亡率を低下する^{23, 24)}。これは少なくとも24時間の昇圧薬投与および適切な抗生物質投与例に該当する。この治療法は、短期間投与であっても副作用に関与するため、副腎皮質ホルモンの生理学的用量に注意すべきである⁸⁾。感染症は発熱がなくても発症するため、強く抑制すべきである。実際にMeduriらの試験では、早期肺炎発見のため、毎週両側気管支肺胞洗浄が施行された³⁶⁾。

我々はこれまで大量に産生されるサイトカインを抑制することが重篤な病態を改善させると考え、抑制性biological response modifier (BRM)を提唱し、いくつかの薬剤によるサイトカイン産生の抑制について検討してきた^{37, 38)}。抑制性BRMとして副腎皮質ホルモンは非常に強力で、*in vitro*におけるサイトカイン産生の抑制については多くの報告がある^{39, 40)}。

我々は、敗血症のように感染源が存在している状態ではサイトカインは常に大量に産生されている可能性がある。メチルプレドニゾロンの半減期が約2.8時間であることを考慮すると、敗血症におけるメチルプレドニゾロン投与方法としては持続投与方法が良いと考え48時間の持続投与を行い良好な結果が得られた⁴¹⁾。

5. 長期ステロイド投与に対する理論的根拠

いくつかの研究から、敗血症、敗血症性ショック、ARDS患者における過剰な炎症活性は標的臓器の非代償的グルココルチコイド耐性を誘導し、異常制御下の宿主防御反応において異常に分泌された内因性コルチゾルの有益な抑制作用をうち消すことが示唆された。この内因性コルチゾルに対する標的臓器の反応性の欠如とグルココルチコイド値を適切に上昇させる宿主の能力欠如を適切に

代償するためには、外因性グルココルチコイドの長期療法が必要であると思われる。病態生理学的構造が調整されるなら、長期グルココルチコイド療法は抗炎症療法として有用なばかりでなく、コルチゾルを適切に上昇させる宿主の能力欠如、内因性コルチゾルに対する標的臓器の反応性の欠如を代償するホルモン補充療法としても有用であると思われる。適切なホルモン補充療法は活性化転写因子（例えばNF- κ B, AP-1, GR）間の細胞内バランスを調整し、初期の異常制御（不适当）宿主防御反応を制御（适当）宿主防御反応に転換するはずである。この概念では、グルココルチコイド療法は敗血症の根底となる病原性メカニズムを指針しており、宿主防御反応の全経路に影響するはずである。GR介在性遮断、NF- κ B転写活性は宿主防御反応における近位および遠位メディエータの合成を減少し（抑制ではない）、この有益反応が経時的に維持されると、患者では生理学的、

臨床的異常の消失がみられる。

6. おわりに

エビデンスから敗血症または敗血症性ショック患者における宿主防御反応の過剰な活性化は標的臓器の非代償的副腎皮質ホルモン耐性を誘導するが、本状況は外因性副腎皮質ホルモン補充に対する反応の可能性があることが示唆された。宿主防御反応の異常制御下にある患者では、NF- κ Bの持続的な免疫細胞活性化を有し、炎症性サイトカイン値の上昇が長く持続している。非対照および対照研究において、敗血症または敗血症性ショック患者に対する長期副腎皮質ホルモン療法は、これらマーカーの循環値の迅速、有意で持続的な減少と生理学的改善の進行に関連していた。しかし、敗血症に対する副腎皮質ホルモンの作用については、今後多くの症例を重ね、多方面からの検討が必要である。

文 献

- 1) Auphan, N.: Immunosuppression by glucocorticoids: Inhibition of NF- κ B activity through induction of I κ B synthesis. *Science* **270** : 286 - 290, 1995.
- 2) Chi, E.Y., Henderson, W.R., Klebanoff, S.J.: Phospholipase A2-induced rat mast cell arachidonate metabolites. *Lab Invest* **47** : 579, 1982.
- 3) Carlet, J.: From mega to more reasonable doses of corticosteroids: A decade to recreate hope. *Crit Care Med* **27** : 672 - 674, 1999.
- 4) Schein, R.M.H., Sprung, C.L., Marcial, E.H. et al.: Plasma cortisol levels in patients with septic shock. *Crit Care Med* **18** : 259 - 263, 1990.
- 5) Schein, R.M.H., Long, W.M., Sprung, C.L.: Contraversies in management of sepsis and septic shock: Corticosteroids, naloxone, and nonsteroidal anti-inflammatory Agents. In Sibbald WJ, Sprung CL, eds. *New Horizon - Perspective on sepsis and septic shock*. Fulerton: Society of Critical care Medicine 1986 ; 339 - 368.
- 6) Melby, J.C.: Systemic corticosteroid therapy: Pharmacology and endocrinologic considerations. *Ann Intern Med* **81** : 505 - 512, 1974.
- 7) Weismann, G., Thomas, L.: Studies on lysosomes. 1. The effect of endotoxin tolerances and cortisone on the release of acid hydrolases from a granular fraction of rabbit liver. *J Exp Med* **116** : 433 - 450, 1962.
- 8) Jacobs, H.S., Craddock, P.R., Hammerschmidt, D.E. et al.: Complement-induced granulocyte aggregation: an unsuspected mechanism of disease. *N Engl J Med* **302** : 780 - 784, 1980.
- 9) Kalter, E.S., Carlson, R.W., Thijs, L.G. et al.: Effects of methylprednisolone on hemodynamics, arteriovenous oxygen difference, P50 and 2, 3 DPG in bacterial shock. *Crit Care Med* **10** : 662 - 666, 1982.
- 10) Vale, W., Spiess, J., River, C. et al.: Characterization of a 41 residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and b-endorphin. *Science* **213** : 1394, 1981.
- 11) Barnes, P.: Beta-adrenergic receptors and their regulation. *Am J Resp Crit Care Med* **152** : 838 - 860, 1995.

- 12) Davis, A.O., Lefkowitz, R.J.: Corticosteroid induced differential regulation of adrenagic receptors in circulating human polymorphonuclear leukocytes and mononuclear leukocytes. *J Clin Endocrinol Metab* **51** : 599 - 605, 1980.
- 13) Eidelman, L.A., Sprung, C.L.: Why have new effective therapies for sepsis not been developed? *Crit Care Med* **22** : 1330 - 1334, 1994.
- 14) Riesman, S.E.: Experimental gram-negative bacterial sepsis: Optimal methylprednisolone requirements for prevention of mortality not preventable by antibiotics alone. *Proceed Soc Experiment Biol Med* **170** : 436 - 442, 1982.
- 15) Hellman, A., Alestig, K.: High doses of corticosteroids in the treatment of septic shock. *Acta Chir Scand Supp* **526** : 124 - 128, 1985.
- 16) Hinshaw, L.B., Archer, L.T., Beller-Todd, B.K. et al.: Survival of primates in lethal septic shock following delayed treatment with steroid. *Circ Shock* **8** : 291 - 300, 1981.
- 17) Hinshaw, L.B., Beller-Todd, B.K., Archer, L.T.: Effectiveness of steroid/antibiotic treatment in primates administered LD100 *Escherichia coli*/. *Ann Surg* **194** : 51 - 56, 1981.
- 18) Hinshaw, L.B., Beller-Todd, B.K., Archer, L.T.: Current management of the septic shock patient: experimental basis for treatment. *Circ Shock* **9** : 543 - 553, 1982.
- 19) Kass, E.H., Finland, M.: Adrenocortical hormones and the management of infection. *ANN Rev Med* **8** : 1 - 18, 1957.
- 20) Spink, W.W.: ACTH and adrenocorticosteroids as therapeutic adjuncts in infectious diseases. *N Engl J Med* **257** : 979 - 983, 1957.
- 21) Hinshaw, L.B., Peduzzi, P., Young, E. et al.: Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* **317** : 659 - 665, 1987.
- 22) Bone, R.C., Fisher, F.J., Clemmer, T.P. et al.: A controlled trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* **317** : 653 - 658, 1987.
- 23) Bollaert, P.E., Charpentier, C., Levy, B. et al.: Reversal of late septic shock with supraphysiological doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* **26** : 645 - 650, 1998.
- 24) Briegel, J., Forst, H., Haller, M. et al.: Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* **27** : 723 - 732, 1999.
- 25) Weitzman, S., Berger, S.: Clinical trial design in studies of corticosteroids for bacterial infections. *Ann Intern Med* **81** : 36 - 42, 1974.
- 26) Kreger, B.E., Craven, D.E., McCabe, W.R.: Gram-negative bacteremia IV: re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* **68** : 344 - 335, 1980.
- 27) Schmer, W.: Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg* **184** : 333 - 341, 1976.
- 28) Hoffman, S.L., Punjabi, N.H., Kumulas, S. et al.: Reduction of mortality in Chloramphenicol treated severe typhoid fever by high-dose dexamethasone. *N Engl J Med* **310** : 82 - 88, 1984.
- 29) Sprung, C.L., Caralis, P.V., Marcial, E.H. et al.: The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. *N Engl J Med* **311** : 1137 - 1143, 1984.
- 30) Lefering, R., Neugebauer, E.A.M.: Steroid controversy in sepsis and septic shock: A meta-analysis. *Crit Care Med* **23** : 1294 - 1303, 1995.
- 31) Cronin, L., Cook, D.J., Carlet, J. et al.: Corticosteroid treatment for sepsis: A critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* **23** : 1430 - 1439, 1995.
- 32) Luce, J.M., Montgomery, A.B., Marks, J.D. et al.: Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Resir Dis* **138** : 62 - 68, 1988.
- 33) Bernard, G.R., Luce, J.M., Sprung, C.L. et al.: High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* **317** : 1565 - 1570, 1987.
- 34) Matot, I., Sprung, C.L.: Corticosteroids in septic shock: Resurrection of the last rites? *Crit Care Med* **26** : 627 - 630, 1998.
- 35) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: 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.
- 36) Meduri, Gu., Headley, S., Carson, S. et al.: Prolonged methylprednisolone treatment improving lung function and outcome of unresolving ARDS. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. JAMA **280** : 159 - 165, 1998.
- 37) Endo, S., Inada, K., Inoue, Y. et al.: Inhibitory effects of Ulinastatin on the production of cytokines: Implications for the prevention of septicemic shock. Clinical Therapeutics **12** : 323 - 326, 1990.
- 38) Endo, S., Inada, K., Yamashita, H. et al.: The inhibitory actions of protease inhibitors on the production of polymorphonuclear leukocyte elastase and interleukin 8. Res Commun Chem Pathol Pharm. **82** : 27 - 34, 1993.
- 39) Lew, W., Oppenheim, J.J., Matsushima, K.: Analysis of the suppression of IL-1a and IL-1b production in human peripheral blood mononuclear adherent cells by a glucocorticoid hormone. J Immunol. **140** : 1895 - 1902, 1988.
- 40) Alegre, M.L., Vandenabeele, P., Depierreux, M. et al.: Cytokine release syndrome induced by the 145-2C11 anti-CD3 monoclonal antibody in mice: prevention by high doses of methylprednisolone. J Immunol. **146** : 1184 - 1191, 1991.
- 41) Endo, S., Inada, K., Kukuchi, M. et al.: Evaluation of continuous infusion of methylprednisolone for septic patients with hypercytokinemia. J Iwate Med Ass **48** : 215 - 224, 1996.
-

敗血症迅速診断法としてのイムノクロマトグラフィー法による プロカルチニン値測定の意義

遠藤重厚* 佐藤信博* 鈴木泰* 小川雅彰*
 小鹿雅博* 塩谷信喜* 柴田繁啓* 高橋学*
 箱崎将規* 宮田美智子* 石部頼子* 菊池哲*
 葛西健*

要 旨：血中のプロカルチニン値を化学発光免疫測定法による定量法とイムノクロマトグラフィー法による半定量法で測定した。定量法と半定量法による値には有意な相関関係がみられた。半定量法で(2+)以上を敗血症のカットオフ値とすると敗血症の診断率は78.8%であった。イムノクロマトグラフィー法による半定量法は敗血症の迅速診断に有用であることが示唆された。

Key words：プロカルチニン, LUMI test PCTTM, PCTR-Q, 敗血症, 診断法

はじめに

生体に強い侵襲が加わると全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome; SIRS)¹⁾ を呈する。感染症を早期に診断できる良いマーカーがあれば、感染に対する治療開始および終了の時期を決定することが可能となり、治療成績の向上をもたらすのみならず、最終的には医療費の軽減に貢献するものと思われる。プロカルチニン (procalcitonin ; PCT) はペプチドホルモンであるカルチニンの前駆体で、その分子量は約13kDである²⁾。PCT値が感染症あるいは敗血症の診断の指標としての有用についての報告がみられてきた^{3~8)}。我々もPCT値が感染症の診断、また敗血症の診断および重症度の判定に有用であることをこれまで報告してきた^{8~12)}。

これまでPCTはルミノメーターを用いた化学発光免疫測定法で行われ、測定に約4時間を要し、迅速性を求められる臨床の場においては普及しづ

らかった。最近、イムノクロマトグラフィー法によるPCT値の半定量法であるB・R・A・H・M・S PCT^R-Q (PCT^R-Q) が開発され、約30分で結果が得られ、その有用性については我々も既に報告してきた¹³⁾。

今回、敗血症の迅速診断法としてのPCTR-Qを用いることについて、化学発光免疫測定法によるPCT値と比較検討をした。

対象と方法

対照群として健常者10名 (平均年齢34±17歳) について検討した。

対象は、感染を合併しないSIRSの患者25名 (50±12歳)、敗血症患者17名 (56±18歳)、重症敗血症あるいは敗血症性ショック患者16名 (58±20) である。

敗血症、重症敗血症、および敗血症性ショックの診断はSIRSとともに定めた診断基準によった¹⁾。

Shigeatsu Endo et al.: Study of procalcitonin levels by immunochromatographic test for the rapid diagnosis of sepsis.

*岩手医科大学医学部 救急医学

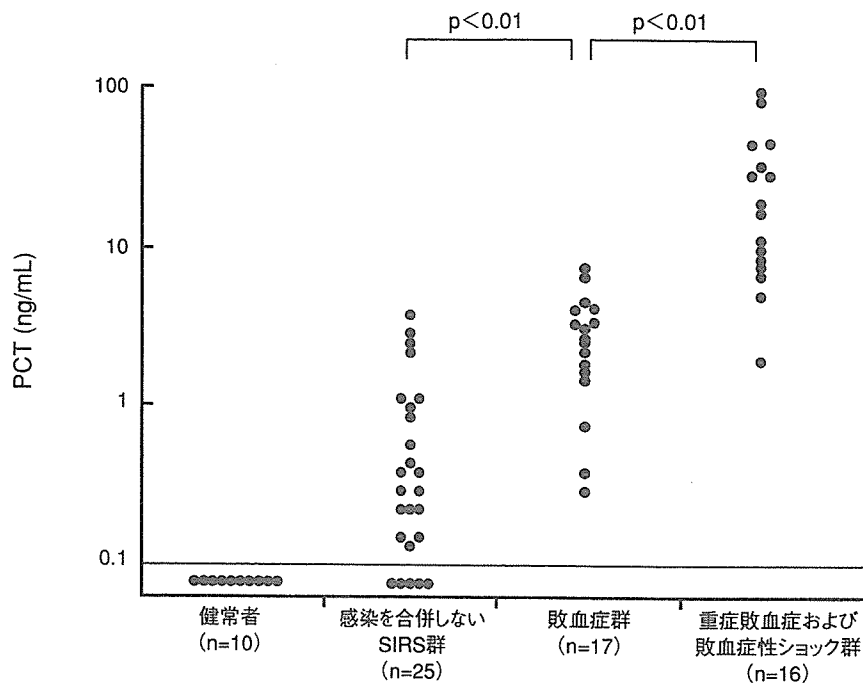


図1 LUMI test PCT™によるPCT値

PCT測定のための検体は、ヘパリン加のエンドトキシンフリーのシリンジで採血し、直ちに3,000 rpmで40秒間遠心後に、多血小板血漿 (platelet-rich plasma: PRP) を得て、測定まで-80度で保存した。

PCTの定量は化学発光免疫測定法 (LUMI test PCT™, B・R・A・H・M・S DIAGNOSTICA GmbH, Berlin, Germany, 和光純薬工業, 東京; Lumico Analyzer SA-300, マイクロテック, ニチオン, 東京) により測定した。その測定限界値は0.1ng/mLであった。敗血症は2n/mL以上としている¹⁴⁾。また、半定量法としてはPCT^R-Q (B・R・A・H・M・S DIAGNOSTICA GmbH, Berlin, Germany) を用いた。血漿を添付のピペットでウェルに6滴 (約200μL) 滴下し、室温下に30分放置した。生じたバンドの赤色の強さを肉眼にて判定し、比較紙に示された発色強度表から、<0.5ng/mLを(-), ≥0.5ng/mLを(1+), ≥2ng/mLを(2+), ≥10ng/mLを(3+) の4段階に区分した。

有意差はWilcoxonおよびANOVAの式を、相関関係はPearsonの式を用いて行い、いずれも $p < 0.05$ で有意差ありとした。

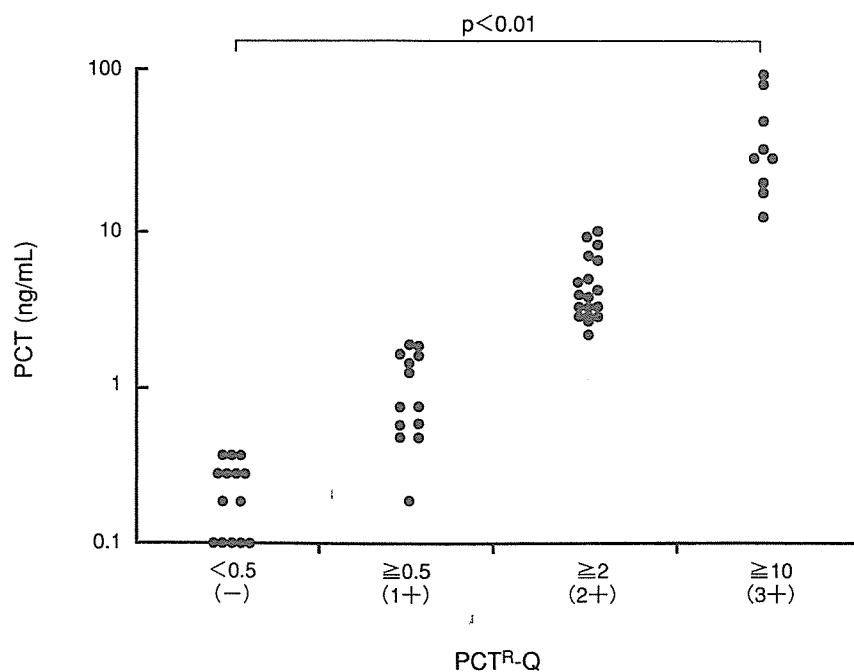
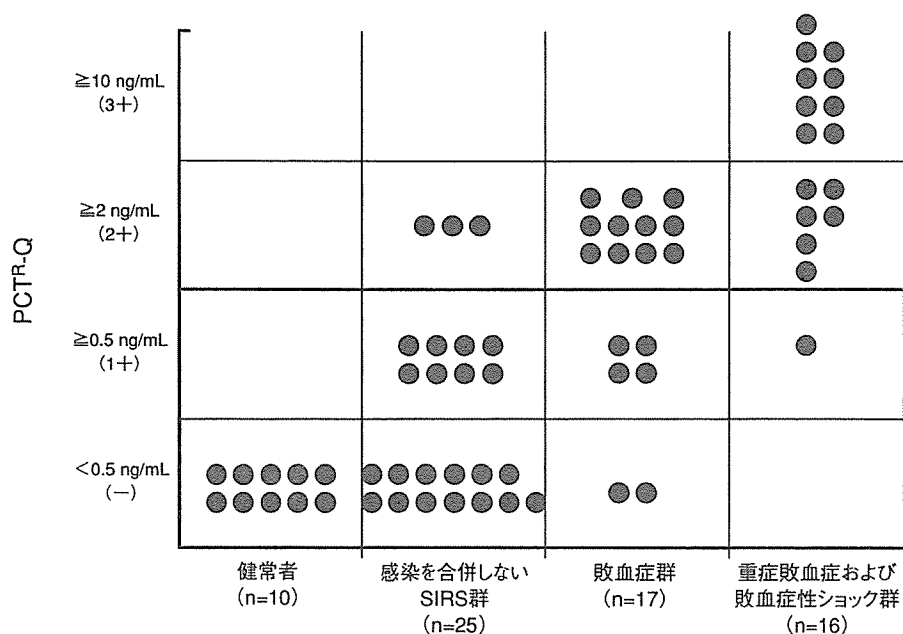
結 果

LUMI test PCT™によるPCT値は、健常者ではすべて測定限界値以下であった。感染を合併しないSIRS患者のPCT値は 0.3 ± 0.3 ng/mL、敗血症患者のPCT値は 2.9 ± 3.0 ng/mLと後者で有意に高値であった。また、重症敗血症患者および敗血症性ショック患者のPCT値は 26.4 ± 29.1 ng/mLであり、感染を合併しないSIRS患者および敗血症患者に対して有意に高値であった (図1)。

PCTの定量値と半定量による4段階判定値は有意な相関がみられた (図2)。

PCT^R-Qによる半定量法では、健常者はすべて(-)であった。感染を合併しない群では、(-)が13名、(1+)が8名、(2+)が3名であった。敗血症群では(-)が2名、(1+)が4名、(2+)が11名であった。重症敗血症および敗血症性ショックでは、(1+)が1名、(2+)が6名、(3+)が9名であった (図3)。

感染を合併しないSIRS群で(2+)以上が25例中3例 (12%)、敗血症群では(2+)以上が17例中11例 (64.7%)、重症敗血症および敗血症性ショック群で(2+)以上は16例中15例 (93.8%)であった。敗血症、重症敗血症および敗血症性ショック患者で、(2+)以上となるのは33例中26例

図2 PCT^R-Qによる判定図3 LUMI test PCTTMによるPCT定量値とPCT^R-Qによる半定量値の比較

(78.8%)であった。

大腸穿孔後の汎発性腹膜炎に敗血症性多臓器不全症候群を合併し、経過良好で敗血症から離脱した症例の推移を図4に示す。LUMI test PCTTMによるPCT定量値とPCT^R-Qによる半定量値は、ほぼ平行に変化し病態を良く反映している。

また、PCT値はCRPより早く反応し、病態を良く反映していることが示されている。

考 察

血中PCTは全身症状を伴う重症感染症では100ng/mL以上に増加することもある。しか

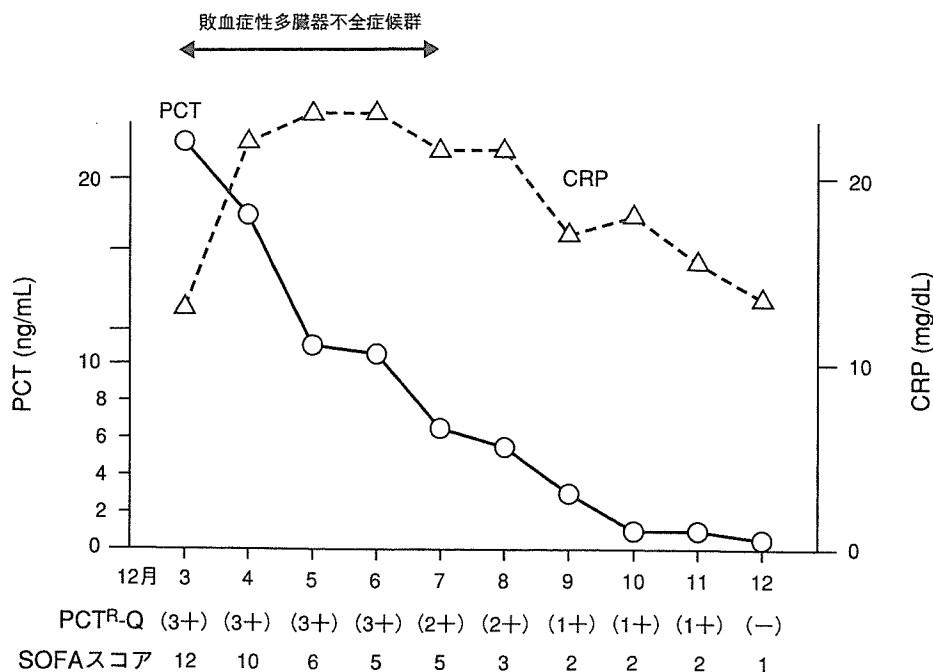


図4 敗血症多臓器不全症候群を合併した症例のLUMI test PCTTMによるPCT定量値とPCT^R-Qによる半定量値の推移。CRP値よりPCT値が病態を良く反映している。

しPCTの産生細胞はいまだに不明であり、甲状腺全摘患者においても、感染を契機としてPCT上昇するとの報告もある⁷⁾。

外傷症例では受傷早期にその重症度に応じてPCTが一過性に上昇する¹⁵⁾。心原性ショックでもPCTが上昇することがある^{16, 17)}。また、PCT値は気道熱傷を伴った熱傷患者でも上昇するとの報告もある¹⁸⁾。急性膵炎では1.8ng/mL以上のPCT値の上昇が2日以上続くと感染性壊死の可能性が高いとの報告もある¹⁹⁾。我々も周術期の感染症の合併の診断にPCT値を測定することが有用であることを報告した²⁰⁾。また、真菌感染症、ウイルス感染症ではPCT値は上昇しないことも報告している^{21, 22)}。

感染症あるいは敗血症の診断マーカーとしてPCT値を測定する有用性についてはこれまで述べた。しかし、従来PCTはルミノメーターを用いた化学発光免疫測定法で測定した。また、測定結果が得られるまで数時間を要する欠点があった。今回用いたイムノクロマトグラフィーによる測定法は半定量法ではあるが、特別の機器を用い

ず約30分で結果が得られることは臨床においては非常に有用なツールの一つになるであろう。

以前、我々は敗血症におけるPCT値のカットオフ値を2 ng/mLとすると、感受性が75%、特異性が83.3%であると報告したが¹⁰⁾が、今回の検討で(2+)以上を敗血症と診断する診断率は78.8%と同様な結果が得られた。しかし、感染症を合併していないと思われるSIRS患者に置いて12%で(2+)となる症例もある事には十分留意しなければならない。

また、重症敗血症および敗血症性ショックではほとんどの症例で(2+)以上となり、敗血症の重症度も良く反映していることが示された。

(1+)と(2+)の間に隠されている感染症を捉えることが出来るようになると本法は感染症診断法としてさらに期待がもたれるであろう。

謝 辞

本研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金、文部科学省科学研究費、および日本私立学校振興・共済事業団の助成によった。

文 献

- 1) Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* **101** : 1644 - 1655, 1992./ *Crit Care Med* **20** : 864 - 874, 1992.
- 2) Zajac, J.D., Martin, T.J., Hudson, P. et al.: Biosynthesis of calcitonin by human lung cancer cells. *Endocrinol* **116** : 749 - 755, 1985.
- 3) Assicot, M., Gendrel, D., Carsin, H. et al.: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* **341** : 515 - 518, 1993.
- 4) Davis, T.M.E., Assicot, M., Bohuon, C. et al.: Serum procalcitonin concentrations in acute malaria. *Trans R Soc Med Hyg* **88** : 670 - 671, 1994.
- 5) Smith, M.D., Suputtamongkol, Y., Chaowagul, W. et al.: Elevated serum procalcitonin levels in patients with melioidosis. *Clin Infect Dis* **20** : 641 - 645, 1995.
- 6) Gendrel, D., Assicot, M., Raymond, J. et al.: Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* **128** : 570 - 573, 1996.
- 7) Nylen, E.S., Snider, R.H., Thompson, K.A. et al.: Pneumonitis-associated hyperprocalcitoninemia. *Am J Med Sci* **312** : 12 - 18, 1996.
- 8) Werra, I., Jaccard, C., Corradin, S.B. et al.: Cytokine, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* **25** : 607 - 613, 1997.
- 9) 遠藤重厚, 葛西 健, 高桑徹也ほか: 感染症診断としてのProcalcitonin測定の意義. *日本外科感染症研究* **10** : 179 - 183, 1998.
- 10) 遠藤重厚, 葛西 健, 稲田捷也: 全身性炎症反応症候群における感染症および重症度診断としてのプロカルチトニン値測定の意義. *感染症誌* **73** : 197 - 203, 1999.
- 11) Nakae, H., Inada, K., Endo, S.: Usefulness of procalcitonin in pseudomonas burn wound sepsis model. *Tohoku J Exp Med* **188** : 271 - 273, 1999.
- 12) Kitamura, M., Endo, S., Sato, N. et al.: Procalcitonin levels in the blood reliably reflect the severity of diffuse peritonitis. *Medical Postgraduates* **42** : 159 - 163, 2004.
- 13) 葛西 健, 遠藤重厚, 稲田捷也: イムノクロマトグラフィ法によるプロカルチトニン値測定の有用性の検討. *Medical Postgraduates* **39** : 413 - 415, 2001.
- 14) Karzai, W., Oberhoffer, M., Meier-Hellmann, A. et al.: Procalcitonin - A new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection* **25** : 329 - 334, 1997.
- 15) Mimoz, O., Benoist, J.F., Edouard, A.R. et al.: Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* **24** : 185 - 188, 1998.
- 16) DeWerra, I., Jaccard, C., Corradin, S.B. et al.: Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentration: Comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* **25** : 607 - 613, 1997.
- 17) Brunkhorst, F.M., Clark, A.L., Forycki, Z.F. et al.: Pyrexia, procalcitonin, immune activation and survival in cardiogenic shock. *J Int Cardiol* **72** : 3 - 10, 1999.
- 18) Carsin, H., Assicot, M., Ferger, F. et al.: Evolution and significance of circulating procalcitonin levels compared with IL-6, TNF- α and endotoxin levels early after thermal injury. *Burns* **23** : 218 - 224, 1997.
- 19) Rau, B., Steinbach, G., Baumgart, K. et al.: The clinical value of procalcitonin in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Intensive Care Med* **26** : S159 - S164, 2000.
- 20) Ito, S., Sato, N., Kojika, M. et al.: Serum procalcitonin levels are elevated in esophageal cancer patients with postoperative infectious complications. *European Surg Res* **37** : 22 - 28, 2004.
- 21) 遠藤重厚, 稲田捷也, 岡本和美ほか: 深在性真菌症では血中プロカルチトニン値は上昇しない. *日本外科感染症研究* **12** : 141 - 145, 2000.
- 22) 遠藤重厚, 寺山靖夫, 今井聡子ほか: ヘルペス脳炎にエンドトキシンショックを合併した症例のプロカルチトニン値の検討. *岩手医誌* **57** : 59 - 62, 2005

Relationship of the serum procalcitonin level with the severity of acute pancreatitis

Nobuhiro Sato*	Shigeatsu Endo*	Takeshi Kasai*
Yoshihiro Inoue*	Yasuhisa Fujino*	Makoto Onodera*
Satoko Imai*	Yasushi Suzuki*	Masaaki Ogawa*
Masahiro Kojika*	Gaku Takahashi*	Masanori Hakozaiki*
Satoshi Kikuchi*	Yasunori Yaegashi*	

Abstract : The procalcitonin (PCT) level in the blood was determined in cases of acute pancreatitis. The PCT level was found to show a significant correlation with the severity of acute pancreatitis. Furthermore, the PCT level was significantly higher in the cases which developed MODS than in those which did not. The PCT level was significantly higher in the patients who eventually died than in those who survived. A significant correlation was observed between the serum PCT level and the serum tumor necrosis factor α level. Thus, PCT level was found to be a reliable indicator of the severity of acute pancreatitis.

Key words : pancreatitis, procalcitonin, tumor necrosis factor α , Ranson scoring system, multiple organ dysfunction syndrome

Introduction

Procalcitonin (PCT) is a precursor of the peptide hormone calcitonin, with a molecular weight of about 13 kD¹⁾.

Determination of the serum PCT has been reported to be useful for both diagnosis and evaluation of severity of infections^{2~4)}. The usefulness of PCT determination has been reported for assessing the severity of the condition in cases of burns and those with complications after liver transplantation^{5~7)}. We have until now reported on numerous factors as markers of the severity of acute pancreatitis^{8~11)}. Recently, several reports of PCT measurement

in cases of acute pancreatitis have been published^{12~15)}. In this study, we investigated the correlation between the serum PCT level and the severity of acute pancreatitis.

Subjects and Methods

This study was conducted with the informed consent of the patients or their family members and the approval of the Ethics Committee of Iwate Medical University.

The subjects were 25 patients with acute pancreatitis (20 males and 5 females; mean age $\pm$ S.D, 50.7 ± 13.8 years) who were under treatment at our center from the early stages of

Nobuhiro Sato et al.: *Department of Critical Care Medicine, Iwate Medical University School of Medicine, 19-1 Uchimaru, Morioka 020-8505, Japan.