

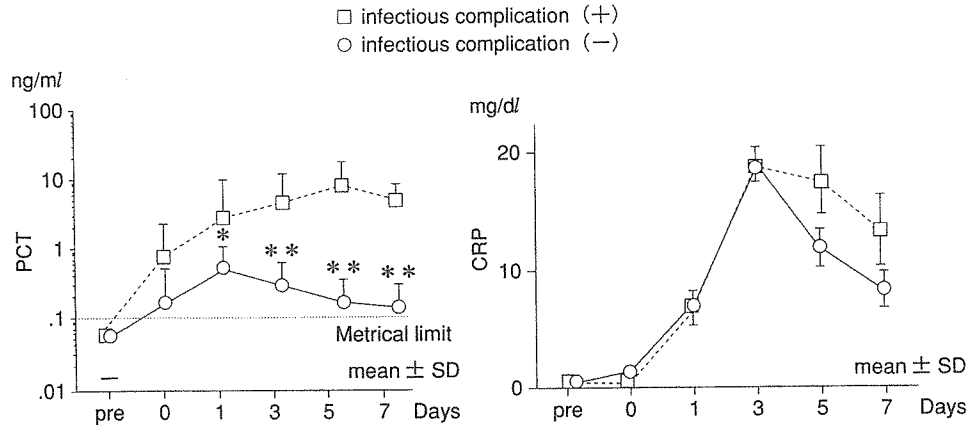


図5 食道癌術後のPCT値, CRP値の推移
* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

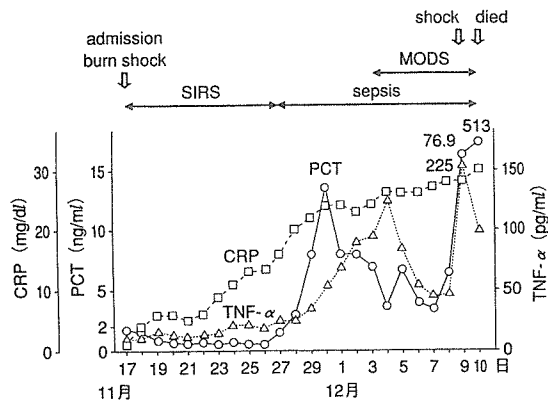


図6 熱傷症例の経過中のPCT値の推移 (文献38より)

度である。

2. 熱傷

熱傷においては、受傷直後の感染を合併しない熱傷ショック時期にPCT値が 2ng/ml を超えることがある。そして、一旦熱傷ショックを乗り越え、症状が安定するとPCT値は低下することがしばしばみられる。植皮などの侵襲が加わるとPCT値は軽度上昇する。感染を合併し敗血症の状態になるとPCTは上昇し、そしてMODSを併発するとPCT値はさらに上昇する(図6)^{38) 39)}。われわれも熱傷の緑膿菌感染モデルにおいてPCTが上昇することを認めている⁴⁰⁾。敗血症時のPCT値は、熱傷の受傷直後より高値を示すことが多い。Carsinら⁴¹⁾は、熱傷の受傷早期にエンドトキシンやTNF- α やIL-6と同様にPCTはあまり上昇しないと報告している。Heimburgら⁴²⁾は重症熱傷時の感染症合併の診断マーカーとしてPCTが重要であると報告している。

一方、CRPはPCTより遅れて上昇する。また、感染を合併していない時期でも生体に対する侵襲への反応として上昇することが示され、CRPは必ず

しも感染症を反映していないことが示された。

熱傷においては、感染徴候のない初期であればPCT値は熱傷に対する生体反応の重症度を反映して上昇し、感染を合併した時期であればPCT値の上昇は敗血症傾向、あるいは敗血症であることを、さらに敗血症の重症度を反映しているものと思われる。

3. 肺炎

急性肺炎では 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^{43) 44)}。今回のわれわれの検討では急性肺炎において、発症直後のPCT値は重症度を良く反映していた。急性肺炎発症直後のPCT値は、MODS群合併群、死亡群で有意に上昇しており、肺炎発症直後のPCTが合併症、予後の予測因子として非常に重要である(図7)⁴⁵⁾。当然、急性肺炎においても敗血症を合併すると、PCT値は敗血症の重症度に応じて上昇することが知られている。

4. 急性肺障害 (acute lung injury : ALI)

感染性ALIと非感染性ALIにおいて、PCT値、IL-6値、CRP値、好中球エラスターゼ値を比較すると、前者においては、PCT値と好中球エラスターゼ値は後者に対して有意に高値を示した。しかし、IL-6値とCRP値は両者間に有意の差はみられない。

非感染性ALIにおいては、経過中にIL-6値とCRP値は高値を示すことがしばしば認められるが、PCT値が 2ng/ml を超えることはあまりみられない⁴⁶⁾。これらのことからPCT値により感染性ALIと非感染性ALIの鑑別も可能である。

V. プロカルシトニンの定量法と半定量法の関係

PCTを測定することは、感染症あるいは敗血症の迅速診断に有用である。しかし、従来のルミノメ

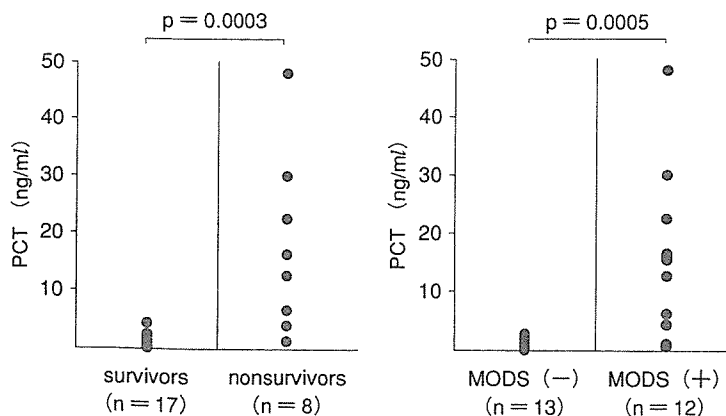


図7 急性肺炎における生存群と死亡群, および MODS 合併群, 非合併群の PCT 値の比較
MODS: multiple organ dysfunction syndrome

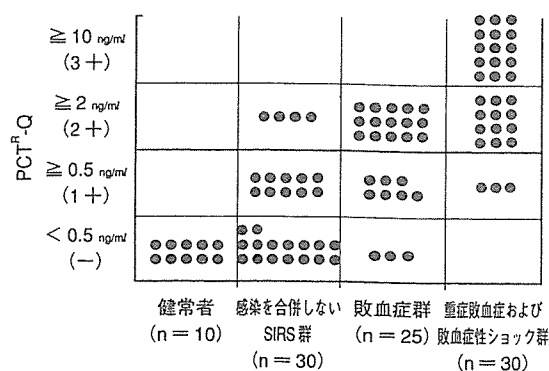


図8 健康者, 非感染性 SIRS 患者, 敗血症患者, 重症敗血症および敗血症性ショック患者における PCT^R-Q 値の比較

ーターを用いて PCT を化学発光免疫測定法での測定には, 測定結果が得られるまで数時間を要する。一方, イムノクロマトグラフィーによる測定法 (以下, PCT^R-Q) は半定量法ではあるが, 特殊な機器を必要とせず, 約 30 分で測定結果が得られるので臨床の場においては敗血症迅速診断法として非常に有用なツールの 1 つである^{47) 48)}。

以前, われわれは敗血症における PCT 値のカットオフ値を 2ng/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²²⁾, PCT^R-Q で (2+) 以上を敗血症と診断すると感度は 76.4%とほぼ同様な結果が得られる (図 8)⁴⁹⁾。しかし, 感染症を合併していないと思われる SIRS 患者においても約 10%の症例において PCT^R-Q が (2+) 以上となる事には十分留意しなければならない。一般的には PCT^R-Q で (1+) であれば, 感染症を合併している可能性が高いと考えてさらなる感染症の検索あるいは治療を開始する必要があるであろう。

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 PCT^R-Q が (2+) 以上となり, 敗血症の重症度をも良く反映している。このことは sequential organ failure assessment (SOFA) スコア⁵⁰⁾ などとの関連からも窺える。同様に, 外傷においても PCT 値は低値ではあるもの, 重症度の指標としての acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) スコア⁵¹⁾ と比較的パラレルな動きを示し, 外傷刺激に対する生体反応の度合を PCT^R-Q においても反映していることが窺われる。

また, PCT^R-Q で (1+) と (2+) の間にも敗血症あるいは敗血症準備段階にある病態の症例が隠されている可能性がある。これらをさらに的確に捉えることができるようになるとベットサイドにおいて敗血症の診断精度が上昇し, 治療上さらに期待がもたれるであろう。

VI. プロカルシトニンの感染の指標としての限界

感染症が全身性炎症症状を呈さず, ある組織や臓器に局限している場合には PCT は上昇しなかったり, あるいはわずかしこ上昇しなかったりする場合がある。たとえば市中肺炎のような病態においては PCT はせいぜい 1~2ng/ml 程度しか上昇しない (未発表データ)。全身性炎症症状の兆候がみられない局所的感染症患者の場合, PCT 値が正常であっても, 抗生物質投与や外科的処置が必要となることもある。重症感染症において上昇した PCT 値が適当な治療を受けると極めて低値にまで低下することがあるが, これは必ずしも感染症が根治されたことを示しているとは限らず, 単に感染症や敗血症性反応の全身性炎症症状が抑制されたことを意味している

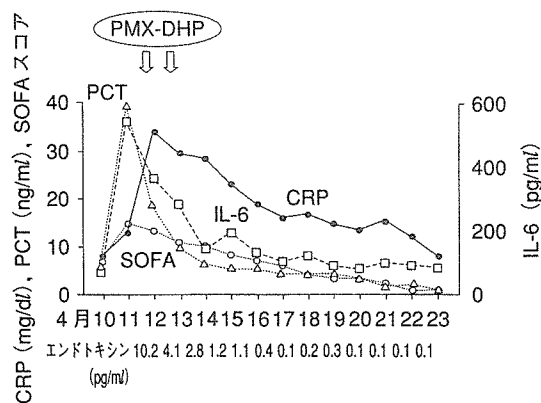


図9 エンドトキシン血症患者に対するPMX-DHPによるエンドトキシン吸着療法時のPCT値の推移（文献48より）

ものと思われる。感染症すべてが消失するまでは適切な治療の継続が必要とされる。また、ステロイド剤を長期に服用しているような患者が、敗血症を合併した際にはPCT値はあまり上昇しないことにも十分注意する必要がある。

PCT値は、前述のように、感染症を合併していない、侵襲の大きな疾患でも上昇することがときどきみうけられる。多発外傷患者、大手術後の患者、熱傷患者、あるいは感染を合併しないような侵襲の大きな疾病などにおいては、感染症に対する炎症反応と単なる侵襲に対する炎症反応との区別をPCTで行うことは困難であり、臨床症状も含めた総合的な判断が求められる。

VII. モニタリングとしての有用性

PCT値は敗血症の重症度を良く反映していることから、抗菌療法、エンドトキシン吸着療法、抗エンドトキシン抗体療法、抗TNF抗体療法など、敗血症に対する種々の治療法の効果判定にPCTを測定することは臨床効果判定に非常に有用な手段である（図9）^{52)～55)}。

VIII. プロカルシトニンに関する未解決の問題点

PCTの性質とその応用に関してはまだまだ未解決の分野が多くみられる。感染時にどの細胞がPCTを産生しているのか。これらの細胞のPCT産生を促進させるのがどのような刺激なのか。重症感染症の間の高いPCT値を測定することはどの目的に役立つのか。重症炎症との鑑別診断でどの場合に優れているのかなどがある。

これらの疑問に対する答えは、感染症の存在とその経過を予測する上でPCTのさらに有効な利用へ

と導いてくれるであろう。

おわりに

PCTは感染部位から遠い臓器の機能障害発生と極めて相関性の高い新しいマーカーである。全身性炎症に関する、感染性・非感染性の原因の鑑別が可能で、臨床治療に対して有用な影響を持つと考えられる。早期診断に加えて感染巣制御のプロセスと抗生物質投与の有効性を監視することができる。しかし、感染を合併しない症例においても生体に対して大きな侵襲が加わった場合にもPCT値が上昇することがあることを十分考慮して用いる必要がある。

謝辞：LUMI test PCT™を供与して頂きましたBRAHMS DIAGNOSTICA GmbHに深謝いたします。また、本研究の一部は、文部科学省科学研究費、厚生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) Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al : High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. Lancet 1993 ; 341 : 515-518
- 2) Dandonna P, Nix D, Wilson MF, et al : Procalcitonin increases after endotoxin injection in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab 1994 ; 79 : 1605-1608
- 3) Smith MD, Suputtamongkol Y, Chaowagul W, et al : Elevated serum procalcitonin levels in patients with melioidosis. Clin Infect Dis 1995 ; 20 : 641-645
- 4) Davis TME, Assicot M, Bohuon C, et al : Serum procalcitonin concentrations in acute malaria. Trans R Soc Med Hyg 1994 ; 88 : 670-671
- 5) Meisner M, Tschaikowsky K, Beier W, et al : Procalcitonin (PCT) -ein neuer Parameter zur Diagnostik und Verlaufskontrolle von bakteriellen Infektionen und Sepsis. Anst Inttensivmedizin 1996 ; 10 : 529-539
- 6) Gramm HJ, Dollinger P, Beier W : Procalcitonin : ein neuer Marker der inflammatorischen Wirtsantwort. Longitudinalstudien bei Patienten mit Sepsis und Peritonitis. Chir Gastroenterol 1995 ; 11 : 51-54
- 7) Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al : Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab 1994 ; 79 : 1605-1608
- 8) Oberhofer M, Stonans I, Russwurm S, et al : Procalcitonin express in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis related cytokines in vitro. J Lab Clin Med 1999 ; 134 : 49-55
- 9) Muller B, White JC, Nylen ES, et al : Ubiquitous expression of the calcitonin-I gene in multiple tissues in response to sepsis. J Clin Endocrinol Metab 2001 ; 86 : 396-404

- 10) Nylen ES, Whang KT, Snider Jr RH, et al : Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998 ; 26 : 1001-1006
- 11) Beaune G, Bienvenue C, Pondarre G, et al : Serum procalcitonin rise is only slight in two cases of disseminated aspergillosis. *Infection* 1998 ; 26 : 168-169
- 12) Brunkhorst FM, Heinz U, Forck ZF : Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med* 1998 ; 24 : 209-212
- 13) Meisner M, Tschaikowsky K, Schanabel S, et al : Procalcitonin : influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biolchem* 1997 ; 35 : 597-601
- 14) Meisner M. Procalcitonin. A new innovative infection parameter, 3rrd edn, Thieme Verlag Stuttgart
- 15) Werra I de, Jaccard C, Corradin SB, et al : Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations : comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997 ; 25 : 607-613
- 16) Muller B, Becker KL, Schachinger H, et al : Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000 ; 28 : 977-983
- 17) Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, et al : Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med* 2000 ; 26 : S148-S152
- 18) Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM : Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1996 ; 1 : 331-333
- 19) Gramm HJ, Hannemann L : Activity markers for the infalammatory host response and early criteria of sepsis. *Clin Intensive Care* 1996 ; 7 : 320-321
- 20) Reith HB, Mittelkotter U, Debus ES, et al : Procalcitonin in early detection of postoperative complications. *Dig Surg* 1998 ; 5 : 260-265
- 21) 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* 1998 ; 10 : 179-183
- 22) 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* 1999 ; 73 : 197-103
- 23) Aikawa N, Fujishima S, Endo S, et al : Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. *J Infect Chemother* 2005 ; 11 : 152-159
- 24) Endo S, Aikawa N, Fujishima S, et al : Usefulness of procalcitonin serum level for the discrimination of severe sepsis from sepsis : A multicenter prospective study. *J Infect Chemother* 2007 (in press)
- 25) Kitamura M, Endo S, Sato N, et al : Procalcitonin levels in the blood reliably reflect the severity of diffuse peritonitis. *Medical Postgraduates* 2004 ; 42 : 159-163
- 26) Hakozaiki M, Sato N, Suzuki Y, et al : Procalcitonin level as a reliable indicator of the severity of abdominal sepsis. *Medical Postgraduates* 2007 ; 45 : 123-129
- 27) Takahashi G, Sato N, Suzuki Y, et al : Examination of procalcitonin value by a difference of origin bacteria in patients with sepsis. *Medical Postgraduates*, (in press)
- 28) Gerard Y, Hober D, Petitjean S, et al : High serum procalcitonin level in a 4-year-old liver transplant recipient with a disseminated candidiasis. *Infection* 1995 ; 23 : 310-311
- 29) Kuse ER, Langefeld I, Jaeger K, et al : Procalcitonin-a new diagnostic tool in complications following liver transplantation. *Intens Care Med* 200 ; suppl. 2 : 187-192
- 30) Staehler M, Hammer C, Meiser B, et al : Procalcitonin : a new marker for differential daiagnosis of acute rejection and bacterial infection in heart transplantation. *Transplant Proc* 1997 ; 29 : 584-585
- 31) Huber W, Schwégart U, Bottermann P : Failure of PCT to indicate severe fungal infection in two immunodeficient patients. *Infection* 1997 ; 25 : 377-378
- 32) 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* 2000 ; 12 : 141-145
- 33) Sato N, Yaegashi Y, Ogawa M, et al : The procalcitonin level dose not elevate in the serum increase in deep mycosis. *Medical Postgraduates* 2006 ; 44 : 56-61
- 34) Gendrel D, Assicot M, Raymond J, et al : Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *Pediatr* 1996 ; 128 : 570-573
- 35) 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* 2005 ; 57 : 59-62
- 36) Kin H, Kawazoe K, Nakajima T, et al : Perioperative serum procalcitonin concentration in patients with acute aortic dissection. *European Surg Res* 2003 ; 35 : 451-454
- 37) Ito S, Sato N, Kojika M, et al : Serum procalcitonin levels are elevated in esophageal cancer patients with postopetative infectious complications. *European Surg Res* 2004 ; 37 : 22-28
- 38) 遠藤重厚, 山田裕彦, 佐藤信博, ほか : 継続してプロカルチトニン値を測定し得た熱傷の一症例. *岩手医誌* 2007 ; 59 : 29-33
- 39) 山田裕彦, 塩谷信喜, 柴田繁啓, ほか : 熱傷症例におけるプロカルチトニン値の検討. *Medical Postgraduates* 2007 (掲載予定)
- 40) Nakae H, Inaba H, Endo S : Usefulness of procalcitonin in pseudomonas burn wound ssepsis model. *Tohoku J Exp Med* 1999 ; 188 : 271-273
- 41) 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* 1997 ; 23 :

- 218-224
- 42) Heimbarg D, Stieghorst W, Khorram-Sefat R, et al : Procalcitonin-a sepsis parameter in severe burn injuries. *Burns* 1998 ; 24 : 745-750
 - 43) Rau B, Steinback G, Gansauger F, et al : The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997 ; 41 : 832-840
 - 44) 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* 2000 ; 26 : S159-S16
 - 45) Sato N, Endo S, Kasai T, et al : Relationship of the serum procalcitonin level with the severity of acute pancreatitis. *Res Commun Molecul Pathol Pharmacol* 2004 ; 116 : 143-149
 - 46) Takahashi G, Sato N, Suzuki Y, et al : Procalcitonin levels in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Medical Postgraduates* 2008 (in press)
 - 47) 葛西 健, 遠藤重厚, 稲田棲也 : 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有用性の検討. *Medical Postgraduates* 2001 ; 39 : 413-415
 - 48) 遠藤重厚, 佐藤信博, 鈴木 泰, ほか : 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. *Medical Postgraduates* 2007 ; 45 : 118-122
 - 49) 遠藤重厚, 佐藤信博, 鈴木 泰, ほか : イムノクロマトグラフィー法によるプロカルチニン値の検討 : 敗血症迅速診断法としての意義. *エンドトキシン血症救命治療研究会誌* 2007 (掲載予定)
 - 50) Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al : Use of SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units : Results of a multicentre, prospective study. *Crit Care Med* 1998 ; 26 : 1793-1800
 - 51) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al : A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985 ; 13 : 818-829
 - 52) 遠藤重厚, 佐藤信博, 鈴木 泰, ほか : プロカルチニン値はエンドトキシン吸着療法時の治療効果をよく反映する : 症例報告. *Medical Postgraduates* 2007 ; 45 : 27-31
 - 53) 遠藤重厚, 葛西 健, 佐藤信博, ほか : 敗血症に対する抗 TNF モノクローナル抗体投与時のプロカルチニン値の推移 : 症例報告. *Medical Postgraduates* 2007 ; 45 : 247-250
 - 54) 小鹿雅博, 佐藤信博, 菊池 充, ほか : プロカルチニン値は敗血症時の組織酸素代謝と皮下血流量を反映する. *Medical Postgraduates* 2007 ; 45 : 251-255
 - 55) 遠藤重厚, 葛西 健, 佐藤信博, ほか : 抗エンドトキシンモノクローナル抗体投与時のプロカルチニン値の推移 : 症例報告. *Medical Postgraduates* 2007 (掲載予定)

Significance of measuring procalcitonin values for diagnosis of sepsis

Shigeatsu Endo, Nobuhiro Sato, Yasushi Suzuki, Masahiro Kojika, Gaku Takahashi,
Yasuhiko Yamada, Yoshihiro Inoue, Takeshi Kasai, Yasunori Yaegashi
Department of Critical Care Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University

Procalcitonin (PCT) is a new marker that is very strongly correlated with the development of dysfunction in organs far from sites of infection. PCT values make it possible to differentiate between infectious and non-infectious causes in relation to systemic inflammation, and, in addition to early diagnosis, they enable surveillance of the process of infection focus control and the efficacy of antibiotic therapy. However, PCT values must be used with adequate consideration for the fact that they sometimes rise when the body is exposed to a major insult even in cases unassociated with infection.

新しいエンドトキシン測定法 (Endotoxin Activity Assay) の有用性と問題点

遠藤 重厚 佐藤 信博 鈴木 泰
小鹿 雅博 高橋 学 八重樫泰法

要約：抗原-抗体複合体が好中球の呼吸バースト反応を増強させる能力に基づく新規エンドトキシンアッセイ (Endotoxin Activity Assay; EAA) 法が開発された。Marshall らは集中治療室 (ICU) 入院患者 857 例を対象にしたコホート研究により検討した。ICU 入院当日の患者の 57.2% が中等値 (≥ 0.40 エンドトキシン活性 [EA] unit) または高い (≥ 0.60 unit) EA を示した。グラム陰性菌感染は EA 低値患者の 1.4%, 中等値患者の 4.9%, 高値患者の 6.9% にみられ, グラム陰性菌感染の診断に対する EA の感度は 85.3%, 特異性は 44.0% と報告している。われわれの検討でも, EAA 値は必ずしも感染症に特的でなく, 今後さらなる検討が必要であることが判った。

はじめに

エンドトキシンは自然環境において遍在する。エンドトキシンはグラム陰性細菌細胞壁の成分で, 分子を認識し反応するよう進化してきた内因性メカニズムの複雑性から強調されるように, 哺乳類にとって大きな影響力を有する。明確なキャリア蛋白である LPS-結合蛋白は循環血中エンドトキシンを輸送し, 唯一の受容体 CD 14, パターン認識受容体 Tlr 4, 補助蛋白 MD 2 を介して細胞による認識を促進する。MD 2 はエンドトキシンのシグナルを細胞核に伝達し, 炎症メディエータの複雑なネットワークを発現させる¹⁾。これらの宿主由来のメディエータは主として敗血症の臨床的症候群の病因に関連しており, 多くのこれら分子の活性中和によりエンドトキシン媒介性の致死が予防可能となる²⁾。

しかし, エンドトキシンは高密度肝蛋白などのリポ蛋白や可溶性 CD 14 とも複合体を形成し, その活性は *in vivo* において殺菌性透過性増強蛋白や酵素であるアルカリホスファターゼにより拮抗される。細菌性エンドトキシンの認識およびそれに対する反応に関与する生物学的メカニズムは複雑で, ヒト疾患における役割の定義は著しく困難であることが判明した。

最も広く使用されるエンドトキシンアッセイ法は, カブトガニ *L. polyphemus* の血液をエンドトキシン分子が誘発する作用に基づいている。

化学発光アッセイではエンドトキシン分子のリピド A 保存成分に対する特異的抗体を用いて, 循環血中のエンドトキシンを認識する。この方法は得られた抗原-抗体複合体が患者自身の好中球の第 2 刺激に対する酸化バースト反応を増強させる能力に基づくものである。したがって, エンド

Efficacy and Problem of a New Endotoxin Activity Assay Method

岩手医科大学医学部救急医学 (〒020-8505 盛岡市内丸 19-1)

ICU と CCU 31(6):407~410, 2007

トキシンに対する感度および特異性ともに高く、1 時間未満で実施可能なため、好中球生細胞を含む生物学的検体におけるエンドトキシンを迅速に検出できる³⁾。しかし、読み出し装置として患者自身の好中球を使用するため、本質的な限界が存在する。特に、後のアッセイのために検体を保存することは不可能で、測定は検体採取後 3 時間以内に行わなければならない。本研究で検討した検体のうち 9.9% では信頼性の高い結果は得られなかった。その理由は、アッセイ対照の不調和（全症例の 7.1%）、被験者細胞の LPS 不応（0.7%）、アッセイ施行の遅延（3.2%）、装置の機能異常（0.7%）であった。さらに、本アッセイではエンドトキシン分子における曝露されたりピド A を検出するので、エンドトキシンの *in vivo* 生物活性は反映されないと考えられる。

Marshall らの EAA の方法および結果

Marshall らはカナダ、米国、ベルギー、および英国における ICU 10 施設のうちの 1 施設に入院する重病患者について、プロスペクティブなコホート観察研究を実施した⁴⁾。患者の組み入れ期間は 2000 年 1 月から 2000 年 9 月までであった。患者はいずれも ICU 入院後最初の 24 時間に検討を行った。

エンドトキシン活性 (EA) アッセイの正常値確定のためにスポンサーの製造工場より外来通院による健常志願者 97 例であった。

感染症エピソードの診断は、微生物学、臨床検査値、放射線学、術中データより行い、米国疾病管理センター (CDC) の基準を修正したものを基準に用いた⁵⁾。

大腸菌型リピド A に対して産生したマウス IgM モノクローナル抗体を使用した。この抗体はグラム陰性菌に対して広範な交差反応を示すが、*Bacteroides* 種に対しては弱い交差反応性を示すのみであった。なお、この抗体はグラム陽性菌に対して交差反応を示さなかった。40 μ L の全血サンプルを正副 2 通り調整して飽和濃度の抗体とインキュベントし、その後ザイモサンにより刺激した。得られた呼吸バースト活性を化学発光メーター (Autolumat LB 953, E. G. & G. Berth-

old) を用いて発光プローブのルミノールからの光線放出として検出した。LPS/抗 LPS 複合体は患者好中球を刺激し、ザイモサンによる刺激に対する反応を増強させる。すなわち、同じ血液サンプルにおける基準値（抗体なし）と最大刺激（4600 pg/mL LPS）反応を測定し、試験検体の EA は長時間化学発光の相和により算出した。濃度は EA 単位で表し、同一サンプルの正副両測定値の平均値を示した。EA は基準と化学発光反応の相和から得た相対的単位により表した。EA 0.4 とは 25~50 pg/mL のエンドトキシン濃度にほぼ等しく、0.6 とは大腸菌 055:B5 の LPS 濃度が 100~200 pg/mL とほぼ等しい。本アッセイでは LPS のリピド A 成分を検出するため、鎖長および LPS のリピド A 構造のばらつきが EA と LPS 質量の関係に影響を及ぼすと考えられた。

健常者 97 例の EA を測定し、EA の正常値を確立した。この集団の EA 中央値は 0.26 EA unit であった。97 検体中、90 例（93%）の EA 値は <0.40 であり、残る 7 例（7%）の EA 値は 0.40~0.60 であった。0.60 を超える EA 値は健常志願者では認められなかった。したがって、EA 値 0.4 および 0.6 は正常値からそれぞれ >2 および 4 SD の増分を表し、結果は低値 (<0.40 EA unit)、中等値 (0.40~0.60 EA unit)、高値 (≥ 0.60 EA unit) に統合される。ICU 3 施設の 146 例を対象にした別の予備検討において EA を測定したところ、前述のカットオフによりおおよそ同程度の患者群サイズとなり、EA の低値群 44%、中等値群 31%、高値群 25% となった。

CDC 基準を用いると、ICU 入院時に感染症が確認されたのは 73 例（コホートの 8.5%）であった。これを CEC 基準で再検討すると、73 例のうち 27 例は真性侵襲性感染症ではなくコロニー形成に再分類され、CDC 基準に合致しなかった別の 3 例が感染症に再分類された。したがって、CEC 基準を用いた ICU 入院時感染症の有病率は 5.7%（49 例）となった。CEC の評価により肺炎症例分離菌 47 株のうち 26 株、尿路感染症分離菌の 11 株のうち 9 株、皮膚や軟組織、外科創傷の感染症分離菌の 16 株のうち 7 株を再分類した

ところ、血流感染症、腹部内感染症、および中枢神経系感染症の判定は全症例において CDC 診断を裏付けたが、血液培養によるコアグラゼ陰性ブドウ球菌分離菌 3 株の除外は例外であった。ICU 入院当日に感染症に罹患した患者はより重症で、それを反映するように APACHE II, MOD, SOFA スコアが高値であった。CDC 診断基準を用いると、ICU 入院時の感染は ICU 死亡リスクの増大 (30.1% 対 11.7%, $p < 0.001$) を伴い、CEC 基準による感染症診断患者の死亡率 (非感染患者の 12.3% に対し感染患者 30.6%) と CDC 基準による感染症診断患者の死亡率に差はなかった。

微生物学的に証明される感染症は研究コホートにおいて比較的まれであったが、エンドトキシンは大部分の患者が ICU 入院当日に認められた。EA 値は < 0.40 が 367 例 (母集団の 42.8%), $0.40 \sim 0.60$ が 228 例 (26.6%), ≥ 0.60 が 262 例 (30.6%) であり、研究コホートの大部分が ICU 入院当日にはエンドトキシン値が上昇していた。

CDC 基準を用いて診断されたグラム陰性菌感染症は ICU 入院時に 34 例 (研究コホートの 4.0%) で認められた。グラム陰性菌感染症は内毒血症患者において有意に多く認められ、その有病率はエンドトキシン濃度の上昇とともに上昇した。グラム陽性菌感染症が診断されたのは 47 例 (5.5%) であった。内毒血症とグラム陽性菌感染症との関連は弱く、グラム陽性菌感染症の有病率は EA 値が中等値の患者においてのみ有意な上昇が認められた。EA が中等値または高値である場合、何らかの微生物による感染症のオッズは、2 倍超増大することが予測された。

EA 値 < 0.40 の場合、感染症の可能性は低かった。EA 値 < 0.40 の患者のうち何らかの微生物による感染症が認められたのはわずか 5.2% であり、グラム陰性菌による感染症は 1.2% のみであった。内毒血症を化学発光法により判定するとその測定感度は 85.3% であったが、グラム陰性菌感染症の診断に対する特異性は 44.0% にすぎなかった。しかし、否定的予測値 (ICU 入院当日にグラム陰性菌感染症の診断が除外可能な低濃度エンドトキシン) は特異度 98.6% を示した (95

% CI, 97.5%–99.8%)。さらに、内毒血症もまた非感染患者に比しグラム陽性菌感染症患者でより多く認められ、CDC 基準により定義される感染症をいずれも除外するような内毒血症の否定的予測値の特異度は 94.8% であった (95% CI, 92.6%–97.1%)。

入院時に重度敗血症の基準に達したのは 74 例 (研究コホートの 8.6%) で、この患者層の ICU 死亡率は非敗血症患者に比し高率であった (32.4% 対 11.5%, $p < 0.001$)。また、重度敗血症の基準に合致する患者の EA 値は高く (0.57 ± 0.26 対 0.46 ± 0.26 unit, $p < 0.001$)、重度敗血症のリスクは EA 値の上昇とともに増大した。しかし、重度敗血症患者層の範囲内では、エンドトキシン濃度の上昇は必ずしも死亡リスクの増大を予測しなかった。年齢、性別、SIRS の存在、APACHE II スコアによる補正後の多変量回帰解析の結果より、入院時の EA 高値は ICU 入院当日における重度敗血症の発現率と有意に相関した。なおこの結果は、入院時 EA 値が連続変数 ($p = 0.02$) とカテゴリ変数 ($p < 0.0001$) のいずれかとして算入されるかには無関係であった。

EAA の問題点

Marshall らの論文は、重症度を良く評価できるから EAA が有用であるとの論旨である。この症例には感染症以外も多く含まれ、これをすべて一緒に検討しているところに大きな問題が隠されている。実際、われわれが行った EAA による種々の病態の測定においては、症例は少ないものの、重症外傷、グラム陽性菌感染症などでも EAA 値が高値を示すことを度々経験しているし、血液培養でグラム陰性菌が検出されていても EAA が低値である症例もあり、現時点では臨床応用にはだいぶ無理があるように思われる。

今後、さらに種々の病態 (非感染症も含めて) について多くの症例数を重ねて、EAA が真にエンドトキシン値を測定しているのかについて正しく評価する必要があるであろう。

文 献

- 1) Ulevitch RJ, Tobias PS: Recognition of

- gram-negative bacteria and endotoxin by the innate immune system. *Curr Opin Immunol* 11: 19-22, 1999
- 2) Marshall JC: Such stuff as dreams are made on: mediator-derived therapy in sepsis. *Nat Rev Drug Discov* 2: 391-405, 2003
 - 3) Romaschin AD, Harris DM, Riberio MB, et al: A rapid assay of endotoxin in whole blood using autologous neutrophil - dependent chemiluminescence. *J Immunol Methods* 212: 169-185, 1998
 - 4) 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
 - 5) Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al: CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 16: 128-140, 1988

Abstract

Efficacy and Problem of a New Endotoxin Activity Assay Method

Shigeatsu Endo, Nobuhiro Sato, Yasushi Suzuki,
Masahiro Kojika, Gaku Takahashi and Yasunori Yaegashi

Department of Critical Care Medicine, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

A novel assay for endotoxin, based on the ability of antigen-antibody complexes to prime neutrophils for and augmented respiratory burst response. Marshall et al. Studied a cohort study of 857 patients admitted to an ICU. On the day of ICU admission, 57.2% of patients had either intermediate (>0.4 endotoxin activity [EA] units) or high (>0.6 units) EA levels. But EA was not specific for infection by our study. A More study for EAA is necessary for clinical use.

ICU & CCU 31(6):407~410, 2007