

**Table 2.** Clinical, epidemiological and microbiological features of 31 human cases of *Streptococcus suis* infection in Phayao Province, 2010.

No.	Age	Sex	District	Contact with pigs or raw pork products	Consumption of raw pork products				Day of onset	Outcome	Serotype	Pulsotype*	MLST		Possible cluster
					Consumption	Date	Place	Type of product					ST complex	ST	
1	41	M	Muang Phayao	No	Yes	2 Apr	Home	Loo	5 Apr	Alive	2	A3	1	1	PC I
2	46	M	Muang Phayao	No	Yes	15 Apr	Restaurant A	Loo	17 Apr	Alive	2	A	1	1	PC I
3	72	M	Muang Phayao	No	Yes	20 Apr	Restaurant B	Loo	22 Apr	Dead	2	A	1	1	PC I
4	63	F	Muang Phayao	No	No	-			28 Apr	Dead	14	J	1	105	
5	51	M	Muang Phayao	No	No	-			15 May	Alive	14	J	1	105	
6	52	M	Dok Khamtai	No	No	-			24 Apr	Alive	14	J	1	105	
7	50	M	Chiang Kham	No	Yes	30 Apr	Home	Boiled intestine	1 May	Alive	14	J	1	105	PC II
8	56	M	Chiang Kham	No	Yes	8 May	Restaurant C	Loo	10 May	Alive	2	A	1	1	PC II
9	65	M	Chiang Kham	No	Yes	12 May	Restaurant C	Loo	13 May	Alive	2	A2**	1	1	PC II
10	49	M	Chiang Kham	No	Yes	12 May	Restaurant C	Loo	16 May	Alive	2	A2**	1	1	PC II
11	26	F	Chiang Kham	No	Yes	15 May	Restaurant C	Loo	17 May	Alive	2	A2**	1	1	PC II
12	53	M	Chiang Kham	No	Yes	12 May	Home	Lap	14 May	Alive	2	A2	1	1	PC II
13	59	M	Chun	No	Yes	6 May	Home	Lap	7 May	Alive	2	A2	1	1	PC II
14	57	M	Chun	No	Yes	12 May	Home	Fermented raw pork	14 May	Alive	14	J	1	105	PC II
15	54	M	Chun	No	Yes	10 May	Home	Fermented raw pork	14 May	Alive	14	J	1	105	PC II
16	45	F	Pong	No	Yes	3 May	Home	Fermented raw pork	10 May	Alive	14	J	1	105	PC II
17	72	F	Dok Khamtai	No	No	-			10 Jun	Alive	2	A1	1	1	
18	42	F	Dok Khamtai	No	Yes	26 May	Home	Loo	28 May	Alive	2	A1	1	1	PC III
19	41	M	Dok Khamtai	No	Yes	1 Jun	Restaurant D	Loo	3 Jun	Alive	2	A1	1	1	PC III
20	50	M	Chun	No	Yes	1 Jun	Home	Loo	12 Jun	Alive	2	A2	1	1	PC III
21	60	F	Chun	Yes	No	-			19 Jun	Alive	2	A2	1	1	PC III
22	52	F	Muang Phayao	No	No	-			15 Jun	Alive	14	J	1	105	
23	74	F	Mae Chai	No	No	-			20 Jun	Alive	2	H	225	104	
24	69	F	Mae Chai	No	No	-			20 Jul	Dead	2	A	1	1	
25	66	M	Dok Khamtai	No	Yes	2 Jul	Home	Loo	4 Jul	Alive	2	A5	1	1	
26	55	M	Chun	No	Yes	30 Jul	Home	Lap	1 Aug	Alive	2	A2	1	1	
27	34	M	Chiang Kham	Yes	Yes	30 Aug	Home	Loo	1 Sep	Alive	2	H	225	104	

**Table 2. Cont.**

No.	Age	Sex	District	Contact with pigs or raw pork products		Consumption of raw pork products			Day of onset	Outcome	Serotype	Pulsotype*	MLST	Possible cluster
				Consumption	Date	Place	Type of product							
28	36	M	Dok Khamtai	No	11 Sep	Home	Loo	Yes	12 Sep	Dead	2	K	29	103
29	47	F	Pong	No	20 Oct	Restaurant	E	Yes	21 Oct	Alive	2	A	1	1
30	64	F	Muang Phayao	No	-	-	-	No	23 Nov	Dead	2	A1	1	1
31	59	M	Pong	No	5 Dec	Home	Lap	Yes	6 Dec	Alive	2	A2	1	1

Three possible clusters in the district of Muang Phayao (PC I), the districts of Chiang Kham, Chun and Pong (PC II), and the districts of Dok Khamtai and Chun (PC III) are shown.  
 \*The pulsotype was designated as previously described [4]. A2\*, Serotype 2 with pulsotype A2 was the causative pathogen of a cluster of three cases. MLST, multilocus sequence type; ST, sequence typing.  
 doi:10.1371/journal.pone.0031265.t002

No information was available about the recent history of the consumption of raw pork products or exposure to pigs or raw pork products in eight cases (25.8%), which included 6 housewives who might have been exposed unintentionally to the contaminated pork products during cooking.

Of the 31 cases in our study, 23 (74.2%) were caused by serotype 2 and eight (25.8%) were caused by serotype 14. In the previous retrospective study between 2006 and 2008, serotype 14 was confirmed in 12 of 179 human cases (6.7%) of *S. suis* infection in Thailand [5,6]. Of these 12 cases, only one case with serotype 14 was found in Phayao Province in 2007. Our present data suggest that the prevalence of serotype 14 as a cause of human disease has increased in this province since 2009.

Molecular analyses using MLST and PFGE provided evidences of an outbreak of *S. suis* serotype 2 in Sichuan, China [21] and the clonal disseminations of *S. suis* serotypes 2 and 14 among sporadic human cases [4,5]. In the present study, we used MLST and PFGE to investigate whether the 23 human cases found in April to June 2010 contained the clustered cases that were linked epidemiologically through the consumption of raw pork products and caused by an identical pathogen. An obvious spatial and temporal clustering of four cases was found in Chiang Kham district. All four patients (Cases 8–11) consumed “Loo” at restaurant C within the same week in May 2010. The bacteriological analysis confirmed that the four cases were caused by the isolates of serotype 2 with ST1. Of these four isolates, the pulsotypes were A2 for three cases and A for one case. Because the strain with pulsotype A was found to have <80% similarity to strain with pulsotype A2 in the dendrogram [4], this strain with pulsotype A was interpreted to be distinct from pulsotype A2. Our data suggest that the “Loo” at restaurant C were contaminated with two distinct strains of serotype 2 with ST1 and pulsotype A for Case 8 and of serotype 2 with ST1 and pulsotype A2 for Cases 9–11. A cluster comprising three cases caused by an identical serotype 2 strain with ST1 and pulsotype A2 (shown as A2\*\* in Table 2) was confirmed in Chiang Kham district in May, 2010.

Our present data also suggest that the raw pork products consumed by most of our patients were contaminated with *S. suis*. In Phayao Province, most raw pork products are supplied from the local slaughterhouses to the wet markets. A recent study of *S. suis* serotype 2 infection reported that slaughterhouse pigs were the source of infection by *S. suis* serotype 2 in southern Vietnam [22]. A previous study in Hong Kong reported that an increase in bacterial density of *S. suis* in raw pork meats in wet markets occurs in hot and humid climates [23]. Collectively, the poor quality of food safety control for raw pork products at the slaughterhouses and the wet markets in this region are likely to provide the sources of this infection. The surveillance of *S. suis* contamination in pig tonsils collected at slaughterhouses and in the raw pork meats in the wet markets is being investigated in Phayao Province.

Because this study was conducted in hospitals based in Phayao Province, we cannot dismiss the possibility of incomplete coverage of the population. In addition, because the incidence rate was estimated through an observation period of over 1 year, this study should be repeated over a longer period to estimate accurately the incidence rate of this disease.

In conclusion, this population-based study demonstrated a high incidence rate of *S. suis* infection in the general population in Phayao Province, northern Thailand in 2010. Four of 31 human cases were linked epidemiologically to a local restaurant, and three cases were confirmed microbiologically as having been caused by an identical serotype 2 strain with ST1 and pulsotype A2. Combined epidemiological and molecular analyses are helpful for investigating the clustered cases of *S. suis* infection in humans.

Because a large number of human cases of *S. suis* infection is estimated per year in northern Thailand, food safety control of raw pork products should be strengthened in this region.

## Acknowledgments

We are grateful to the entire medical staff at Phayao Provincial Hospital, Chiang Kham General Hospital, and the five district hospitals (Mae Chai Hospital, Chiang Muan Hospital, Dok Khantai Hospital, Chun Hospital,

and Pong Hospital), and to Kiyosu Taniguchi at the National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan.

## Author Contributions

Conceived and designed the experiments: PS SD SH. Performed the experiments: AK SP AY P. Chaiwongsaen TN YA. Analyzed the data: DT AK KO. Contributed reagents/materials/analysis tools: AP P. Loeththong SS PA P. Chiranairadul SL KK P. Luangsuk NW. Wrote the paper: DT KO.

## References

- Gottschalk M, Xu J, Calzas C, Segura M (2010) *Streptococcus suis*: a new emerging or an old neglected zoonotic pathogen? *Future Microbiol* 5: 371–391.
- Wertheim HFL, Nghia HDT, Taylor W, Schultsz C (2009) *Streptococcus suis*: an emerging human pathogen. *Clin Infect Dis* 48: 617–625.
- Wertheim HFL, Nguyen HN, Taylor W, Lien TTM, Ngo TH, et al. (2009) *Streptococcus suis*, an important cause of adult bacterial meningitis in northern Vietnam. *PLoS One* 4: e5973.
- Kerdsin A, Dejsirilert S, Puangpatra P, Sripakdee S, Chumla K, et al. (2011) Genotypic profile of *Streptococcus suis* serotype 2 and clinical features of infection in humans, Thailand. *Emerg Infect Dis* 17: 836–842.
- Kerdsin A, Oishi K, Sripakdee S, Boonkerd N, Polwichai P, et al. (2009) Clonal dissemination of *Streptococcus suis* serotype 14 in Thailand. *J Med Microbiol* 58: 1508–1513.
- Kerdsin A, Dejsirilert S, Sawanpanyalert P, Boonmark A, Noithachang W, et al. (2011) Sepsis and spontaneous bacterial peritonitis in Thailand. *Lancet* 378: 960.
- Thailand Provincial Administration Department, Ministry of Interior. Available at: [http://stat.bora.dopa.go.th/stat/y\\_stat52.html](http://stat.bora.dopa.go.th/stat/y_stat52.html). Accessed 2011 Oct 8.
- Khadthasrima N, Hannwong T, Thammawitjaya P, Pingsusean D, Akkanij B, et al. (2008) Human *Streptococcus suis* outbreak in Phayao Province, Thailand, 2007. *OSIR*; 1 <http://203.157.15.15/osirjournal/issue.php?id=3>.
- Wangsomboonsiri W, Luksananun T, Saksornchai S, Ketwong K, Sungkauparph S (2008) *Streptococcus suis* infection and risk factors for mortality in northern Thailand. *J Infect* 57: 392–396.
- Fongcom A, Prusakorn S, Netsirawan P, Pongprasert R, Onsibud P (2009) *Streptococcus suis* infection: a prospective study in northern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 40: 511–517.
- Navacharoen N, Chabtharochavong V, Hanpasertpong C, Kangsanarak J, Lekagul S (2009) Hearing and vestibular loss in *Streptococcus suis* infection from swine and traditional raw pork exposure in northern Thailand. *J Laryngol Otol* 123: 857–862.
- Yu H, Jing H, Chen Z, Zheng H, Zheng H, et al. (2006) Human *Streptococcus suis* outbreak, Sichuan, China. *Emerg Infect Dis* 12: 914–920.
- Marois C, Bougeard S, Gottschalk M, Kobisch M (2004) Multiplex PCR assay for detection of *Streptococcus suis* species and serotypes 2 and 1/2 in tonsils of live and dead pigs. *J Clin Microbiol* 42: 3169–3175.
- King SJ, Leigh JA, Heath PJ, Luque I, Tarradas C, et al. (2002) Development of a multilocus sequence typing scheme for the pig pathogen *Streptococcus suis*: identification of virulent clones and potential capsular serotype exchange. *J Clin Microbiol* 40: 3671–3680.
- Rehm T, Baums CG, Strommenger B, Beyerbach M, Valentin-Weigand P, et al. (2007) Amplified fragment length polymorphism of *Streptococcus suis* strains correlates with their profile of virulence-associated genes and clinical background. *J Med Microbiol* 56: 102–109.
- Luey CKY, Chu YW, Cheung KM, Law CC, Chu MY, et al. (2007) Rapid pulsed-field gel electrophoresis protocol for subtyping of *Streptococcus suis* serotype 2. *J Med Methods* 68: 648–650.
- Thailand Invasive Bacterial Infection Surveillance Plus. Available at: <http://sites.google.com/site/ibissite/project-updates>. Accessed 2011 Jun 16.
- Ma E, Chung PH, So T, Wong L, Choi KM, et al. (2008) *Streptococcus suis* infection in Hong Kong: an emerging infectious disease? *Epidemiol Infect* 136: 1691–1697.
- Arends JP, Zanen HC (1988) Meningitis caused by *Streptococcus suis* in humans. *Rev Infect Dis* 10: 131–137.
- Ho DTN, Le TPT, Wolbers M, Cao QT, Hoang VM, et al. (2011) Risk factors of *Streptococcus suis* infection in Vietnam. A case-control study. *PLoS One* 6: e17604.
- Ye C, Zhu X, Jiang H, Segura M, Zheng H, et al. (2006) *Streptococcus suis* sequence type 7 outbreak, Sichuan, China. *Emerg Infect Dis* 12: 1203–1208.
- Hoa NT, Chieu TTB, Nga TTT, Dung NV, Campbell J, et al. (2011) Slaughterhouse pigs are major reservoir of *Streptococcus suis* serotype 2 capable of causing human infection in southern Vietnam. *PLoS One* 6: e17943.
- Cheung P-Y, Lo KL, Cheung TT, Yeung WH, Leung PH, et al. (2008) *Streptococcus suis* in retail markets: How prevalent is it in raw pork? *International J Food Microbiol* 127: 316–320.

# 6

## 壊死性筋膜炎

独立行政法人 国立病院機構 災害医療センター  
救命救急科

ひふみ とおる いのうえじゅんいち  
—二三 亨, 井上潤一,

慶應義塾大学病院  
救急医学

ふじしませい なるう  
藤島清太郎

### ここがポイント!

- 病変が数時間～数日で拡大し、直ちに手術を行わないと、死に至る劇症型感染症である。
- 視診では蜂窩織炎との鑑別は困難であり、CTやMRIを駆使した診断が必要である。それでも診断が確定しない場合は、適宜病変部を切開し、皮下組織、筋膜、筋肉の様子を観察、グラム染色、培養、凍結標本による検討を行う。
- 病変部位を切開し、皮下組織、筋膜、筋肉の様子を観察、グラム染色、培養、凍結標本による検討を行う。
- 治療としては、抗菌薬投与に加えて、手術により壊死した筋膜の十分な切除を行う。

### Q 壊死性筋膜炎とガス壊疽は、どう違うのですか？

**A** 軟部組織の壊死を伴う重篤な感染症は、一括して「壊死性軟部組織感染症」と呼ばれます。

壊死性筋膜炎とガス壊疽については、様々な定義がされていますが、はっきりしているのは、壊死性筋膜炎は感染が筋膜にとどまっている場合であり、筋肉にまで及び、ガスの産生を伴う場合には、ガス壊疽と呼ばれます。狭義では、ガス壊疽はクロストリジウムによるものをいいます。

### Q 壊死性筋膜炎の特徴を教えてください

**A** 壊死性筋膜炎は、筋膜や皮下脂肪織の進行性の破壊に至る深部組織の感染です<sup>1)</sup>。感染は、血流が乏しい筋膜に沿って広がり、筋肉は血流が豊富なことから感染を免れます。初期は、覆われている組織には感染が及んでいないように見えることがあり、外科的処置なくしてその診断は困難です。

## Q 起因菌は、どのような菌なのでしょうか？

**A** Type I（多菌種によるもの）と Type II（A 群溶連菌よるもの）の 2 種類から構成されます。

Type I は、少なくとも 1 種類以上の嫌気性菌 (*Bacteroides*, *Clostridium*, or *Peptostreptococcus*) が A 群以外の通性嫌気性菌や腸内細菌 (*E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*) とともに分離されます。

頭頸部の壊死性筋膜炎は、口腔内嫌気性菌 (*Fusobacteria*, anaerobic streptococci, *Bacteroides*, and spirochetes) が原因となり、会陰部の壊死性筋膜炎はフルニエ壊疽と呼ばれ、好気性菌 (*E. coli*, *Klebsiella*, enterococci) と嫌気性菌 (*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, anaerobic or microaerophilic streptococci) の混合感染により引き起こされます<sup>2-4)</sup>。

Type II は、*S. pyogenes* (A 群レンサ球菌) かその他の  $\beta$  溶血性レンサ球菌が単独で培養されるか、他の菌との混合感染 (黄色ブドウ球菌が最多) によるものです。近年、G 群に属する *S. dysgalactiae* subspecies *equisimilis* (SDSE) によるものが増えています。*S. pyogenes* の病原性に重要な M 蛋白は、菌体から繊維状に伸びる表層蛋白であり、菌が宿主の上皮細胞へ CD46 を介して接着するうえで重要な分子です。また、宿主免疫系からの回避機構としての抗オプソニン活性をも有しています。これらは、外毒素 A, B, C を産生し、壊死性筋膜炎の 50% の症例で合併を認める Streptococcal toxic shock syndrome (STSS) の発症に関与しています<sup>5,6)</sup>。

## Q 危険因子を教えてください

**A** Type I : 糖尿病, 末梢血管疾患, 免疫低下状態, 最近の手術が危険因子として挙げられます。また糖尿病, 末梢血管疾患患者は下肢に罹患します。

Type II : 年代に関係なく健康な人でもかかります。しかし、近年では高齢者や Type I と同様の基礎疾患保有者が増加傾向にあり、特に SDSE で、その傾向が顕著です。また、擦過傷や熱傷, 鈍的な外傷, 最近の手術, 出産, 薬物使用, 水痘が危険因子となります<sup>7-9)</sup>。レンサ球菌感染で感染経路が不明なものの中には、咽頭からの血行性感染が多く含まれていると思われ<sup>10)</sup>。

## Q 症状を教えてください

**A** 罹患部位には、発赤, 腫脹, 熱感, 疼痛を認めます。数時間～数日の間で急速に進行し、皮膚の色が赤紫色から青灰色に変化し、その後水疱を伴い皮膚は剥がれ落ちます。進行した症例では、40℃に及ぶ発熱, 頰脈など SIRS 状

態を呈します。また低血圧を呈する場合があります。

### ■Type I

1) 頸部の壊死性筋膜炎：手術や器具による咽頭粘膜の剥離や菌の感染によって起こります。頸部の壊死性筋膜炎は、通常 Type I の混合感染です。細菌が頸部の筋膜コンパートメントに侵入し、急速に顎下や舌下の間隙に炎症が波及した場合には Ludwig's angina に至ります。

2) 男性の会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）：消化管や尿管の粘膜の剥離により起こります。強烈な痛みから始まり、全腹壁、腎筋、陰茎にまで急速に広がります。

## Q 診断方法を教えてください

**A** まずは、「疑うこと」が肝要です。発熱、頻脈、重症感、軟部組織に強い痛み、握雪感を伴い、臨床症状の急激な進行を呈する場合には本疾患を疑うことが重要です。

①外科的な試験切開が唯一の確実な診断法です。さらに、迅速な外科的な試験切開は早期のデブリードメントを可能にし、培養のための正確な組織標本を得ることができます。

②培養：血液培養は、Type II の場合、約 60% で陽性です。Type I は陽性率が低く、20% という報告があります<sup>4)</sup>。ただし、血液培養や創培養の結果を待つために、手術開始が遅れてはいけません。

③画像：単純 X 線、CT、MRI などが考慮されますが、単純 CT での筋膜面のガスは本疾患の診断に特異度が高いですが、感度は高くありません<sup>2)</sup>。MRI では、T2 脂肪抑制像での筋膜の肥厚 (>3 mm)、深部筋膜への浸潤、3 区画以上のコンパートメントへの浸潤やガスの存在を意味する筋膜周囲のシグナル低下などの所見を認めることがあるとされています。

## Q 治療方法を教えてください

**A** 早期の積極的な手術による試験切開と壊死組織のデブリードメント、抗菌薬、循環管理を中心とした全身管理からなります。

### 1. 手術

手術の目標は、正常で血流のある組織に達するまでデブリードメントを行うことです。創部は、滅菌のドレッシングで覆い、24 時間後にもう一度手術室で再評価し、壊死組織が残存していれば積極的なデブリードメントを追加します<sup>1)</sup>。壊死組織が完全に除去された場合に閉創を行います。

## 2. 抗菌薬

グラム陽性菌、陰性菌、嫌気性菌をターゲットとして、広域抗菌薬を empiric に投与し、菌同定後は適宜 de-escalation を行います。

カルバペネム系抗菌薬か  $\beta$  ラクタマーゼ配合抗菌薬に加えて、ブドウ球菌やレンサ球菌の抗外毒素効果を期待してクリンダマイシン<sup>12~14)</sup>、さらに抗 MRSA 薬 (バンコマイシン、リネゾリドなど) を適宜加えます。

例えば、A 群や他のレンサ球菌の場合、ペニシリン G (体重 > 60 kg で腎機能が正常の場合、400 万単位を 4 時間おきに) とクリンダマイシン (600~900 mg を 8 時間ごとに) を投与します<sup>10)</sup>。抗 MRSA 薬は、MRSA 感染が否定されれば中止可能です。

## 3. ガンマグロブリン投与

免疫グロブリンは、レンサ球菌のスーパー抗原に対する中和抗体を含みますが<sup>15,16)</sup>、その効果は検証されていません。

## 4. 高圧酸素療法

効果がある可能性があります。上記同様、検証されていません。

### 症例提示

症 例：49 歳，男性

主 訴：肛門痛

既往歴：糖尿病を指摘されていましたが、治療を自己中断していた。

現病歴：入院 2 日前より肛門痛が出現し、近医を受診した。CT にて肛門周囲に膿瘍があり、その周囲にガス像を認め、フルニエ壊疽疑いにて当院紹介搬送となった。

現 症：来院時意識清明、バイタルは安定し、陰嚢部に発赤、腫脹を認めた (図 1)。BS 553 mg/dL、WBC 19,300/ $\mu$ L、CRP 34 mg/dL と、著明な炎症反応を認めていた。

入院後経過：輸液、インスリン持続投与を開始、メロペネム 0.5 g 投与。手術によるデブリードメントおよび炎症の波及の評価を優先し、切開排膿、S 状結腸双行式人工肛門造設術を施行した (図 2)。また手術中よりノルアドレナリン持続静注を開始した。

第 2、第 3 病日にエンドトキシン吸着療法を施行し、持続的血液濾過透析を行った。創部はベッドサイドで洗浄を継続。第 5 病日に CT を施行し、皮下気腫の残存はみられず、膿瘍や壊死物質貯留は認めなかった。呼吸状態は安定し、第 9 病日に抜管した。第 11 病日には創の肛門周囲右側より膿の流出を認め、手動的にドレナージを施行した。さらに第 12 日から 17 病日まで連日手術室で洗浄ドレナージを施行。第 18 病日にはドレーン留置し、開放創縫合閉鎖を施行した。その後、経過順調で第 47 病日に退院された。



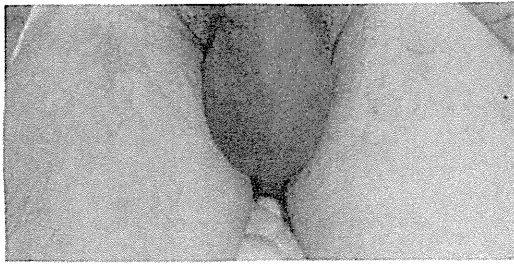


図1 来院時の会陰部  
会陰部の発赤，腫脹を認める。

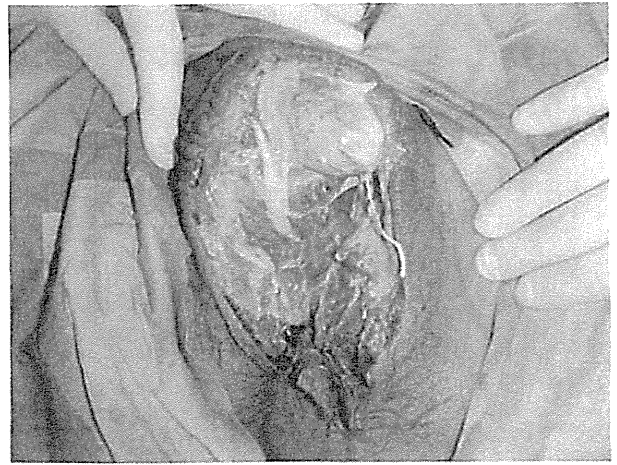


図2 手術所見  
陰嚢の組織が壊死に陥っており，一部膿の付着を認める。

## TOPICS

### ■ガス壊疽 (*Clostridium perfringens* 感染) 患者に対する抗毒素製剤の存在を知っていますか？

非外傷性のガス壊疽 (*Clostridium perfringens* 感染症) により急速に血管内溶血や代謝性アシドーシスが進行し，短時間の経過で死亡した劇症型の報告例がここ数年散見されます。 *C. perfringens* の  $\alpha$  毒素により血管内溶血が進行し，貧血，腎不全から DIC，多臓器不全に急激に進行し，死に至ります。治療法は外科的処置に加えて，ペニシリン系抗生剤の大量投与や高圧酸素療法，血液浄化法などが挙げられますが，他に抗毒素療法があり，上記標準的治療に抵抗性の場合に考慮します。

#### [文 献]

- 1) Gozal D, Ziser A, Shupak A et al : Necrotizing fasciitis. Arch Surg 121 : 233-235, 1986
- 2) Anaya DA, Dellinger EP : Necrotizing soft-tissue infection : diagnosis and management. Clin Infect Dis 44 : 705-710, 2007
- 3) Brook I, Frazier EH : Clinical and microbiological features of necrotizing fasciitis. J Clin Microbiol 33 : 2382-2387, 1995
- 4) Wong CH, Chang HC, Pasupathy S et al : Necrotizing fasciitis : clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. J Bone Joint Surg Am 85-A : 1454-1460, 2003
- 5) Darenberg J, Luca-Harari B, Jasir A et al : Molecular and clinical characteristics of invasive group A streptococcal infection in Sweden. Clin Infect Dis 45 : 450-458, 2007
- 6) Chelson J, Halstensen A, Haga T, Hoiby EA : Necrotising fasciitis due to group A streptococci in western Norway : incidence and clinical features. Lancet 344 : 1111-1115, 1994
- 7) Hasham S, Matteucci P, Stanley PR, Hart NB : Necrotising fasciitis. BMJ 330 : 830-833, 2005
- 8) Eneli I, Davies HD : Epidemiology and outcome of necrotizing fasciitis in children : an active surveillance study of the



Canadian Paediatric Surveillance Program. *J Pediatr* 151 : 79-84, 2007

- 9) Aebi C, Ahmed A, Ramilo O : Bacterial complications of primary varicella in children. *Clin Infect Dis* 23 : 698-705, 1996
- 10) Stevens DL : Streptococcal toxic-shock syndrome : spectrum of disease, pathogenesis, and new concepts in treatment. *Emerg Infect Dis* 1 : 69-78, 1995
- 11) Sudarsky LA, Laschinger JC, Coppa GF, Spencer FC : Improved results from a standardized approach in treating patients with necrotizing fasciitis. *Ann Surg* 206 : 661-665, 1987
- 12) Stevens DL, Gibbons AE, Bergstrom R, Winn V : The Eagle effect revisited : efficacy of clindamycin, erythromycin, and penicillin in the treatment of streptococcal myositis. *J Infect Dis* 158 : 23-28, 1988
- 13) EAGLE H : Experimental approach to the problem of treatment failure with penicillin. I. Group A streptococcal infection in mice. *Am J Med* 13 : 389-399, 1952
- 14) Stevens DL, Yan S, Bryant AE : Penicillin-binding protein expression at different growth stages determines penicillin efficacy in vitro and in vivo : an explanation for the inoculum effect. *J Infect Dis* 167 : 1401-1405, 1993
- 15) Norrby-Teglund A, Kaul R, Low DE et al : Plasma from patients with severe invasive group A streptococcal infections treated with normal polyspecific IgG inhibits streptococcal superantigen-induced T cell proliferation and cytokine production. *J Immunol* 156 : 3057-3064, 1996
- 16) Norrby-Teglund A, Basma H, Andersson J et al : Varying titers of neutralizing antibodies to streptococcal superantigens in different preparations of normal polyspecific immunoglobulin G : implications for therapeutic efficacy. *Clin Infect Dis* 26 : 631-638, 1998

## 序

一 重症・劇症型感染症診療と  
感染制御対策一

藤島 清太郎\*

救急受診する感染症は上気道炎から数時間で死に至る劇症型感染症までさまざまであり、診療に当たる医師は感染巣の推定とともに、重症度・緊急度の早急な判断が求められる。また、重症と判断した場合は可及的すみやかに、広域抗菌薬投与と初期輸液負荷などの全身管理を開始する必要がある。しかし、これらの標準的治療では救命できない劇症型感染症も存在する。一方、ICUにおいては、院内感染、特に院内肺炎の予防対策がますます重視されている。このような状況を受け本特集では、重症・劇症型感染症の診断、治療、鑑別診断、最近の動向および感染制御の各項目に関し、それぞれの分野における第一人者に解説していただいた。

*Key Words* : sepsis / 敗血症 / 劇症型感染症 / 死亡率

## I はじめに

本特集の企画依頼を受けたとき、約25年前に一般内科医として市中病院で研修していたことを思い出した。外来と病棟で劇症型を含むさまざまな感染症の診療を数多く担当したが、当時、診療ガイドラインなどは皆無で、感染症の教科書や文献を探してもなかなかこれとは言うものに巡り会えなかった。思案の末に選択した治療が奏功せず、失った患者のことは今でも忘れられない。

その後、救急・集中治療に場を移した頃から、sepsis (敗血症) に共通する病態が急速に解明され、その理解に立脚した新規治療法の開発、ガイドライン作成も行われるなど、当初に比べると感染症診療にかかわる環境整備は格段に進んでいる。

しかし、新たな抗菌薬が多数開発され、全身管理手法が発達し、敗血症や髄膜炎などのガイドラ

インが整備された現在においても、感染症はむしろ勢いを増し、急速に高齢化が進むわが国ではとりわけ社会的脅威となっている。また、前述のガイドラインに準拠した標準的治療では救命できない劇症型感染症の存在が明らかとなり、これに対する研究体制の構築と新規治療法の開発が喫緊の課題となっている。さらに感染症以外で入院治療中の、重症、免疫不全状態、あるいは高齢の患者では、院内感染、特に院内肺炎が在院日数の長期化や不良転帰をもたらすことが認識され、その予防対策がますます重要となっている。

このような状況を受けて本特集は、救急・集中治療領域を中心に、感染症診療の第一線で活躍する臨床医に対し実践的かつ最新の知識を提供することを旨とし、それぞれの分野における第一人者にご執筆を賜った。

Strategy for severe or fulminant infections and infection control in critical care

\*慶應義塾大学医学部救急医学 准教授 Seitaro Fujishima

## II 救急・集中治療と 重症・劇症型感染症

救急受診する感染症は上気道炎から数時間で死に至る劇症型感染症までさまざまであり、診療に当たる医師は感染巣の推定とともに、重症度・緊急度をいち早く見きわめる必要がある。一方で、高体温を呈する病態は感染症のみでなく、慎重な鑑別診断が求められる。また、感染症の治療においては、従来から強調されている起炎菌同定に基づく抗菌薬選択の重要性は揺るがないものの、近年集積されたエビデンスに基づき、特に重症感染症に対する治療戦略が大幅に変貌を遂げている。すなわち、広域抗菌薬の経験的投与による投与開始の迅速化とセットとなる抗菌薬 de-escalation, early goal directed therapy (EGDT) に代表される全身管理法の導入などである。

さらに、最近行われた日本救急医学会などによる全国集計では、わが国の重症敗血症死亡率が世界平均よりかなりよいことが明らかとなり、わが国独自で行われている先進的治療法が生存率向上に寄与している可能性が出てきている。これらを受けて第 I 部では、重症・劇症型感染症の早期診断法と最新の治療戦略、頻度の高い各種肺炎および感染症と間違えやすい疾患の鑑別に関し、それぞれ解説していただいた。

## III いま注目すべき感染症

昨年は東日本大震災という未曾有の災害が発生し、感染症の発生状況も地域的に大きく影響されたことが学会等で発表されている。また、再興感染症として劇症型レンサ球菌感染症および肺炎球菌感染症が近年、社会問題化しており、現在、厚生労働省班研究も行われている。以上より第 II 部では、これらの現在注目を集める感染症に関し解説していただいた。

## IV ER, ICU における感染予防対策

最後に、第 III 部は感染制御の項とし、ER, ICU (救急治療室, 集中治療室) における系統的感染予防対策と、院内肺炎・人工呼吸器関連肺炎との関連で近年注目されている口腔ケア、さらに、人工呼吸器関連肺炎の予防対策と早期診断法に関し、それぞれ解説していただいた。

わが国では感染症の専門診療部門や専門医が絶対的に不足しており、救急医, 集中治療医, 一般内科医, 一般外科医などが主体的に診療を担っている施設も多い。この中には、施設内にコンサルトできる専門医もおらず、担当医の個人的な努力でかろうじて診療レベルを維持している場面も見受けられる。本特集が救急集中治療領域の感染症診療と感染制御対策に少しでもお役に立てれば幸甚である。

## I 救急・集中治療と重症・劇症型感染症

### 1. 重症・劇症型感染症の 早期診断と重症度評価

多村 知剛<sup>\*1)</sup> 藤島 清太郎<sup>\*2)</sup>

Sepsisは病原微生物の感染により惹起される重篤な生体反応で、ショックや多臓器不全を高率に発症するため、早期に診断と重症度評価を行い、重症化の兆しがあれば可及的すみやかに集学的治療を開始する必要がある。Sepsisの早期診断と重症度評価に関するガイドラインでは、血中乳酸値の測定、適切な培養検体採取後の早期広域抗菌薬投与、感染巣特定のための画像診断が推奨されている。これに加えて、近年EAAやバイオマーカーがsepsisの診断や重症度評価に活用できる可能性が示されている。一方で、特定菌による、標準的な診療では救命できない劇症型感染症に対する診療の整備は遅れており、その対策充実が急務となっている。

**Key Words** : sepsis / surviving sepsis campaign guideline / プロカルシトニン  
可溶性 CD14 抗体サブタイプ

#### I はじめに

Sepsisは現在でも死亡率が高く、その対策はきわめて重要である。Surviving sepsis campaign (SSC) guidelineはsevere sepsisやseptic shockの救命率を改善すべく、重症感染症に関連した11の国際学会が参画して2004年に初めて策定され、改訂版SSCガイドライン<sup>1)</sup>(以下、SSCガイドラインと略す)が2008年に発表、さらに現在、改訂第三版が作成中である。SSCガイドラインではsepsisに対する各種診断、治療法が体系化され、エビデンスに基づく推奨度とともに紹介されている。

これらガイドラインで推奨される治療法の普及とともにsepsisの生存率も全世界的に向上しつつある一方で、これらの標準的な治療では救命で

きない、劇症型感染症の存在も明確化しているが、その対処はあまり進んでいない。本稿では、SSCガイドラインに基づくsevere sepsisの早期診断と重症度評価に加え、最近注目されているバイオマーカー、劇症型感染症の臨床的診断法についても概説する。

#### II Sepsisの定義

1991年に米国胸部医会(ACCP)/米国集中治療医学会(SCCM)の合同カンファレンスで新しいsepsisの定義と診断基準(以下、ACCP/SCCM 1992基準と略す)が提唱され、1992年に報告された<sup>2)</sup>。この合同カンファレンスでsepsisは感染に起因する全身性炎症反応症候群(systemic inflammatory response syndrome:SIRS)と定義され、SIRSという新しい病態概念が紹介された。

Early diagnosis and evaluation of severe sepsis and fulminant infection

\* 慶應義塾大学医学部救急医学 1) 助教 Tomoyoshi Tamura 2) 准教授 Seitaro Fujishima

表1 Sepsisの診断基準

Infection, documented or suspected, and some of the following : <hr/> <b>General variables</b> Fever (core temperature > 38.3 °C) Hypothermia (core temperature < 36 °C) Heart rate > 90 min <sup>-1</sup> or > 2 SD above the normal value for age Tachypnea Altered mental status Significant edema or positive fluid balance (> 20 mL/kg over 24 hrs) Hyperglycemia (plasma glucose > 120 mg/dL or 7.7 mmol/L) in the absence of diabetes <hr/> <b>Inflammatory variables</b> Leukocytosis (WBC count > 12,000 $\mu\text{L}^{-1}$ ) Leukopenia (WBC count < 4,000 $\mu\text{L}^{-1}$ ) Normal WBC count with > 10% immature forms Plasma C-reactive protein > 2 SD above the normal value Plasma procalcitonin > 2 SD above the normal value <hr/> <b>Hemodynamic variables</b> Arterial hypotensionb (SBP > 90 mm Hg, MAP < 70, or an SBP decrease > 40 mm Hg in adults or > 2 SD below normal for age) SvO <sub>2</sub> > 70% Cardiac index > 3.5 L · min <sup>-1</sup> · M <sup>-2.3</sup> <hr/> <b>Organ dysfunction variables</b> Arterial hypoxemia (PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> < 300) Acute oliguria (urine output < 0.5 mL · kg <sup>-1</sup> · hr <sup>-1</sup> or 45 mmol/L for at least 2 hrs) Creatinine increase > 0.5 mg/dL Coagulation abnormalities (INR > 1.5 or aPTT > 60 secs) Ileus (absent bowel sounds) Thrombocytopenia (platelet count < 100,000 $\mu\text{L}^{-1}$ ) Hyperbilirubinemia (plasma total bilirubin > 4 mg/dL or 70 mmol/L) <hr/> <b>Tissue perfusion variables</b> Hyperlactatemia (> 1 mmol/L) Decreased capillary refill or mottling <hr/>
---

SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS 2003 基準では sepsis の診断指標を、全身状態、炎症、循環、臓器障害、灌流障害に分類し、それぞれに細かい診断基準を設けて各項のいくつかを満たすものが sepsis と定義したため、従来基準と比べ対象が広がった。

SCCM：米国集中治療医学会、ESICM：ヨーロッパ集中治療医学会、ACCP：米国胸部医学会  
 ATS：米国胸部疾患学会、SIS：外科感染症学会

(文献3より)

SSC (surviving sepsis campaign)

ACCP (米国胸部医学会)

SCCM (米国集中治療医学会)

SIRS (systemic inflammatory response syndrome：全身性炎症反応症候群)

体温、心拍数、呼吸数、白血球数で診断基準が構成され、ベッドサイドで診断可能な ACCP/SCCM 1992 基準は広く受け入れられた。

一方で、“感染”についてはさまざまな定義、分類が存在し明確に統一されていない。ACCP/SCCM 1992 基準では同時に、severe sepsis と septic shock の診断基準も提唱された。Septic shock の定義は明確であるが、severe sepsis は sepsis のうち「臓器障害や臓器灌流異常がある場合」と不明確であり、severe sepsis 大規模臨床試験では、より具体的なさまざまなエントリー基準が用いられているのが現状である。ACCP/SCCM 1992 基準では治療を要さない軽症例が多く含まれ、より重症の sepsis を抽出するため、2003 年に、SCCM、ACCP、ヨーロッパ集中治療医学会 (ESICM)、米国胸部疾患学会 (ATS)、外科感染症学会 (SIS)、ヨーロッパ胸部疾患学会 (ERS)、米国救急医学会 (ACEP) など 11 学会の合同カンファレンスにおいて ACCP/SCCM 1992 基準が見直され、SCCM/ESICM/ACCP/AIS/SIS 2003 基準が報告された(表 1)<sup>3)</sup>。この基準では、sepsis が感染に起因する SIRS であるという基本概念は踏襲されたが、診断基準は複雑化した。すなわち sepsis の診断指標を、全身状態、炎症、循環、臓器障害、灌流障害に分類し、それぞれに細かい診断基準を設けて、各項のいくつか (some of the following) を満たすものが sepsis と定義された。

従来の SIRS 基準に基づく診断では、体温、心拍数、呼吸数、白血球数の 4 項目中 2 項目以上を満たす必要があったが、改正基準ではいくつかの項目を満たせばよくなり、従来基準と比べ対象が広がった。本基準においても severe sepsis 診断における臓器障害の定義は明確化されておらず、

MODS (multiple organ dysfunction score)<sup>4)</sup> や SOFA (sequential organ failure assessment) スコア<sup>5)</sup>などの指標を用いることが推奨されている。

### III 早期診断と重症度評価

#### 1. 改訂版 SSC ガイドラインの推奨項目

SSC ガイドラインでは推奨度は GRADE (Grade of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation) system が採用され、推奨度とエビデンスの強度が明確になった(表 2)。Sepsis の早期診断において SSC ガイドラインで推奨されている項目を表 3 にまとめた。

##### (1) 血中乳酸測定

ショックの定義に低血圧は不要で、低組織灌流を示す血中乳酸値が重要とされる。“Don't take vitals, take a lactate”という極端な総説も発表されているほど血中乳酸値の測定は重要とされている<sup>6)</sup>。乳酸クリアランスが severe sepsis や septic shock の予後と相関することが示され、モニタリング、治療の指標として注目されている<sup>7)</sup>。

##### (2) 培養検体採取・画像診断

各種培養検体の採取の重要性は以前から強調されてきた事項である。特に、血液培養は 2 セット以上、少なくとも 1 つは経皮的に、48 時間以上挿入されているカテーテルがあれば、そこからそれぞれ 1 セットを採取することが推奨されている。培養検査に関しては RCT (ランダム化比較試験) を行うことに対する倫理的問題もあって、エビデンスレベルは IC となっている。SSC ガイドラインでは、severe sepsis, septic shock の認知から 1 時間以内に広域抗菌薬投与を行うことが強く推奨されており、救急外来での最初の 1 時間の診療は急性冠症候群や脳卒中の診療と同様に、かなり慌ただしいものである。

ESICM (ヨーロッパ集中治療医学会)

SIS (外科感染症学会)

ACEP (米国救急医学会)

SOFA (sequential organ failure assessment)

GRADE (Grade of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation)

RCT (ランダム化比較試験)

ATS (米国胸部疾患学会)

ERS (ヨーロッパ胸部疾患学会)

MODS (multiple organ dysfunction score)



表2 SSC ガイドラインで使用されているエビデンスの質の決定法

<b>Strength of Recommendation</b>
Strong (1) : "We recommend" "> 70% vote yes"
Weak (2) : "We suggest" "< 70% vote yes"
<b>Quality of evidence</b>
A (high) : RCT
B (moderate) : Downgraded RCT or upgraded observational or cohort studies
C (low) : well-done observational or cohort studies with controls
D (very low) : Case series or expert opinion

SSC ガイドラインでは、推奨度は GRADE (Grade of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation) system が採用され、推奨度とエビデンスの強度が明確にされている。

SSC : surviving sepsis campaign, RCT : ランダム化比較試験

(文献 1 より改変)

表3 Sepsis の早期診断に関する SSC ガイドラインでの推奨項目

<b>Initial resuscitation (first 6 hrs)</b>
● Begin resuscitation immediately in patients with hypotension or elevated serum lactate > 4 mmol/L ; do not delay pending ICU admission (IC)
<b>Diagnosis</b>
● Obtain appropriate cultures before starting antibiotics provided this does not significantly delay antimicrobial administration. (IC)
✓ Obtain two or more BCs
✓ One or more BCs should be percutaneous
✓ One BC from each vascular access device in place > 48hrs
✓ Culture other sites as clinically indicated
● Perform imaging studies promptly to confirm and sample any source of infection, if safe to do so. (IC)
<b>Source identification and control</b>
● A specific anatomic site of infection should be established as rapidly as possible (IC) and within 6 hrs of presentation (ID).
● Formally evaluate patient for a focus of infection amenable to source control measures. (IC)

SSC ガイドラインでは、血中乳酸値の測定、適切な培養検体採取後の早期広域抗菌薬投与、感染巣特定のための画像診断が推奨されている。

SSC : surviving sepsis campaign

(文献 1 より改変)

また、感染巣同定のための迅速な画像診断という項目が初めて取り上げられている。こちら IC ないし ID (内容的には強い推奨に値するが、

それに対する literature support は弱い場合) である。

## 2. 重症度評価

### (1) MODS

MODS は個々の臓器障害を点数化し、その総和をもって多臓器不全の重症度を評価する方式として最初に開発された<sup>4)</sup>。6臓器(呼吸、凝固、肝臓、心血管、中枢神経、腎臓)における臓器障害を各々0～4点の5段階で評価し合計0～24点で表し、各臓器スコアの0点は正常機能を表し、死亡率5%以下、4点は著明な臓器不全を表現し死亡率50%以上となるように設定されている。心血管系の評価に“心拍数×中心静脈圧/平均血圧”で求められるPAR (pressure-adjusted heart rate) を使用しているのが特徴で、施設間のばらつきが少なく多施設検討や施設間の比較に優れるため、米国を中心に多くの論文で使用されている。

### (2) SOFA スコア

1996年に Vincent らによって発表され、当初は sepsis-related organ failure assessment score として sepsis 患者を対象にしていたが、のちに多臓器不全全般を対象を広げ、現在の名称に変更された<sup>5)</sup>。SOFA スコアでは、MODS と同様に6臓器(呼吸、凝固、肝臓、心血管、中枢神経、腎臓)における臓器不全の有無を0～4の5段階で点数化し、それらの合計をもって臓器障害の程度としている。心血管系評価法としてMODSに用いられたPARはより簡便に評価できる、血圧、カテコラミン使用量に変更されている。また、MODSには使用されていない、尿量、人工呼吸器使用の有無が加味されている。SOFA スコアは一般的な検査結果のみから簡便に算定でき、経時的な評価が可能、施設間較差が少ない、臓器ごとの治療効果の判定が可能などの利点がある。

一方、MODSも同様であるが、鎮静下における意識レベルの評価が困難な点が短所である。SOFA最高値、SOFA平均値は重症度を表し、ICU在室中の予後予測に有用であることが知られている<sup>5)</sup>。

### 3. エンドトキシン活性とバイオマーカー

近年、sepsisの病態生理における hypercytoki-

nemiaの重要性が広く認識されているが<sup>6)</sup>、来年公表予定の改訂第三版SSCガイドラインにもサイトカインの測定に関する推奨事項が含まれる予定は今のところない。ここでは、現在 sepsis の早期診断や重症度評価における有用性が期待されているいくつかのバイオマーカーについて概説する。

#### (1) EAA

血中にエンドトキシンが存在すると、試薬中のマウス抗エンドトキシンモノクローナル抗体との複合体によって、血中白血球がプライミングを受けなくなることがEAA (endotoxin activity assay)の測定原理である。直接には、好中球の補体レセプター(CR1、CR3レセプター)を介した活性酸素の産生反応をみている。EAAは絶対値ではなく、過剰のエンドトキシン(4,600pg/mL)を添加した陽性コントロールとの相対値で表され、0.00～0.39はlow EAA(L群)レベル、0.6～1.0をhigh EAA(H群)レベルとしている。Marshallらの検討では、857名のICU患者を対象にEAAを測定(MEDIC study)し、EAA値は敗血症患者の重症度や死亡率とよく相関していると報告した<sup>9)</sup>。

エンドトキシン関連の治療に関する話題として、エンドトキシン吸着療法(PMX-DHP)により、28日死亡率が有意に改善したとする多施設共同RCT(EUPHAS study<sup>10)</sup>)がある。

#### (2) *In situ* hybridization 法(ハイブリゼップ<sup>®</sup>)

ハイブリゼップ<sup>®</sup>は白血球に貪食された細菌DNAをDNAプローブにhybridizationさせることにより検出するものである。わが国で開発された検査法で、陽性率が高く、かつ特異度も高いとされている。本法は白血球数が極端に少ない場合は、検査できない、検査に手間がかかる、細菌検出用のプローブの種類が少ないなどの欠点はあるが、保険適応もあり、今後のプローブの充実による臨床現場での活用が期待されている。

PAR (pressure-adjusted heart rate)

EAA (endotoxin activity assay)

PCT (procalcitonin ; プロカルシトニン)

### (3) プロカルシトニン (PCT)

PCT (procalcitonin: プロカルシトニン) は副甲状腺ホルモンであるカルシトニンの前駆物質で、116個のアミノ酸からなる分子量13kDaのポリペプチドである。生理的状況下では甲状腺でのみ産生されているが、甲状腺摘出後の患者でも感染や外傷後に血中PCTが上昇することが報告され、重症細菌感染症などで増加するPCTは甲状腺以外の組織に由来することが示唆された<sup>11)</sup>。甲状腺C細胞においては、産生されたPCTは細胞内ですべてカルシトニンに変換されるが、重症感染症等の病的状況下で他の細胞により産生されたPCTはそのままの形で血中に分泌され、血液中でもカルシトニンに分解されることはない<sup>12)</sup>とされている。ほぼ全身の諸臓器の細胞がPCTの産生能を有することがわかっている<sup>13)</sup>。

CRP (C反応性タンパク) と比較すると、感染後に血中濃度が上昇開始するまでの時間はPCTで2～3時間とCRPの6時間に対し短く、半減期は20～24時間とCRPより長いものの、治療に対する反応性はCRPよりすみやかであるとされている<sup>13)</sup>。ウイルス感染のみではPCTは上昇せず、真菌感染症単独の場合、PCTの上昇は軽度にとどまる。一方、細菌感染症では高値を示し、その値は重症度と相関する<sup>13)</sup>。PCT値は、体温、白血球数、CRPと異なり、ステロイド投与下においてもSOFAスコアやAPACHE II (acute physiology and chronic health evaluation II) スコアと相関し、ステロイド投与中の細菌感染症症例の重症度判定においてもCRPより有用であることが考えられている<sup>13)</sup>。

Sepsisを含む細菌性感染症を非細菌性感染症から識別する場合の感度と特異度は、血清PCTでカットオフ値を0.5ng/mLとした場合は感度

64.4%、特異度86.0%、カットオフ値を2.0ng/mLとした場合は感度34.4%、特異度97.7%と報告されている<sup>14)</sup>。また、PCTは自動測定系や簡易キットがあり、短時間で結果が得られる。以上示したように、PCTは細菌感染症の鑑別診断における有用性が明らかとなり、わが国でもオンサイト測定を導入する施設が増加しつつある。

### (4) s-TREM-1

s-TREM-1 (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1) は白血球や単球の細胞膜上に発現している受容体で、免疫グロブリンスーパーファミリー (IgSF) に属する膜受容体である。Gibotらは、臨床的に感染症を疑う内科ICUに入室した患者を対象に前向き試験を行い、s-TREM-1のカットオフ値を60ng/mLにした場合、感染症の診断は感染症を示唆する他の臨床症状や検査所見よりも、感度、特異度、陽性尤度比、陰性尤度比において優れていたと報告している<sup>15)</sup>。一方で、s-TREM-1のsepsis診断における非有用性に関する報告も多く<sup>16)~18)</sup>、sepsisの診断におけるs-TREM-1の解釈は現時点では慎重を要する。

### (5) 可溶性CD14サブタイプ (プレセプシン®)

LPSに高い親和性をもつ受容体であるCD14は単球やマクロファージの細胞表面に発現されている糖タンパクである。機序は明らかではないが、可溶性CD14サブタイプ (sCD14-ST) は、sepsis患者では健常人およびSIRS患者に比較して有意に高値であることが知られている<sup>19)</sup>。Sepsisの診断マーカーとしてsCD14-STを用いた場合、カットオフ値を415pg/mLとすると、感度80.1%、特異度81.0%、ROC (receiver operating characteristic) 曲線下面積は0.817で、PCT、SOFAスコアと相関し、さらに血中sCD14-

CRP (C反応性タンパク)

APACHE II (acute physiology and chronic health evaluation II)

s-TREM-1 (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1)

IgSF (免疫グロブリンスーパーファミリー)

sCD14-ST (可溶性CD14サブタイプ)

ROC (receiver operating characteristic)

IFN- $\gamma$  (インターフェロン $\gamma$ )

G-CSF (顆粒球コロニー刺激因子)

ST 値の変動は sepsis の重症度と相関することが報告されている<sup>19)</sup>。重症外傷患者など感染症以外の病態でも PCT が上昇するのとは対照的に、sCD14-ST は非感染患者では 500pg/mL を超えないと報告されている<sup>19)</sup>。sCD14-ST は sepsis の早期診断および本疾患の重症度のモニタリングに有用とされ、現在、研究が進められている。

#### (6) CD64

CD64 は健常成人では、単球、マクロファージにのみ発現し好中球には発現しないが、IFN- $\gamma$  (インターフェロン $\gamma$ ) や G-CSF (顆粒球コロニー刺激因子) などの炎症メディエーターの刺激により好中球上に急激に増加する<sup>20)</sup>ため、sepsis 診断における有用性に関して多くの検討がなされている<sup>21)</sup>。また、CD64 値は sepsis の重症度と相関することが知られている<sup>22)</sup>。CD64 の細菌感染症診断における感度、特異度はそれぞれ 79%, 91% と報告されている<sup>23)</sup>。

一方、多くの CD64 に関する研究は ICU における検討で、救急外来における sepsis の早期診断に対する CD64 の有用性は認められなかったとする報告もあり<sup>19)</sup>、今後の検討が望まれる。

### IV 劇症型感染症の診断

これまでに述べた severe sepsis, septic shock はさまざまな細菌が原因菌となり得る。一方で、レンサ球菌、肺炎球菌、髄膜炎菌、ビブリオ・バルニフィカス (*Vibrio vulnificus*) など特定の細菌は、ときに数時間から数日で死に至る劇症型感染症を引き起こすことが知られている。劇症型感染症の発症には菌の毒性と生体感受性がともにかかわっている可能性が高いが、その病態には未解明の部分が多い。現時点では、時間単位の病態の進行が本症を疑わせる唯一の徴候であり、severe sepsis や臓器不全の診断基準を満たした時点ですでに手遅れの場合も多く、新たな早期診断基準やバイオマーカーの開発が望まれる。

### V おわりに

本稿では、severe sepsis の早期診断、重症度評価、バイオマーカーおよび劇症型感染症の早期

診断に関し概説した。急性感染症は刻々と病態が変化するため、早期の診断と重症度評価が重要である。しかし、診療の緊急性は急性心筋梗塞や急性期脳卒中ほど認識されておらず、今後、より客観的な診断基準やガイドラインの整備と啓蒙活動が重要と思われる。

#### 文献

- 1) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al : Surviving sepsis campaign : international guidelines for management of severe sepsis and septic shock : 2008. *Crit Care Med* **36** : 296-327, 2008.
- 2) Member of the 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 : Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* **20** : 864-874, 1992.
- 3) Levy MM, Flink MP, Marshall JC, et al : 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* **31** : 1250-1256, 2003.
- 4) Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al : Multiple organ dysfunction score : a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* **23** : 1638-1652, 1995.
- 5) Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al : The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the working group on Sepsis-related problems of the European society of intensive care medicine. *Intensive Care Med* **22** : 707-710, 1996. *Shock* **32** : 35-39, 2009.
- 6) Bakker J, Jansen TC. Don't take vitals, take a lactate. *Intensive Care Med* **33** : 1863-1865, 2008.
- 7) Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al : Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* **32** : 1637-1642, 2004.
- 8) Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA, et al : Harmful

- molecular mechanism in sepsis. *Nature Rev Immunol* **8** : 776-787, 2008.
- 9) 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.
  - 10) Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al : Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock : the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* **301** : 2445-2452, 2009.
  - 11) Nishimura T : Procalcitonin (PCT) production in a thyroidectomized patient. *Intensive Care Med* **25** : 1031, 1999.
  - 12) Müller B, White JC, Nylén ES, et al : Ubiquitous expression of the calcitonin-*r* gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* **86** : 396-404, 2001.
  - 13) 久志本茂樹 : ICUにおける細菌感染症診断の新しいマーカーとしてのプロカルシトニン. *ICUとCCU* **32** : 199-207, 2008.
  - 14) Aikawa N, Fujishima S, Endo S, et al : Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. *J Infect Chemother* **11** : 152-159, 2005.
  - 15) Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Béné MC, et al : Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1 : its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Ann Intern Med* **141** : 9-15, 2004.
  - 16) Latour-Pérez J, Alcalá-López A, García-García MA, et al : Diagnostic accuracy of sTREM-1 to identify infection in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Clin Biochem* **43** : 720-724, 2010.
  - 17) Bopp C, Hofer S, Bouchon A, et al : Soluble TREM-1 is not suitable for distinguishing between systemic inflammatory response syndrome and sepsis survivors and nonsurvivors in the early stage of acute inflammation. *Eur J Anaesthesiol* **26** : 504-507, 2009.
  - 18) Gámez-Díaz LY, Enriquez LE, Matute JD, et al : Diagnostic accuracy of HMGB-1, sTREM-1, and CD64 as markers of sepsis in patients recently admitted to the emergency department. *Acad Emerg Med* **18** : 807-815, 2011.
  - 19) Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, et al : Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother*. May 12, 2011 [Epub ahead of print].
  - 20) Gericke G, Ericson S, Pan L, et al : Mature polymorphonuclear leukocytes express high-affinity receptors for IgG after stimulation with granulocyte colony-stimulating factor. *J Leukoc Biol* **57** : 455-461, 1995.
  - 21) Fischer G, Schneider E, Moldawer LL, et al : CD64 surface expression on neutrophils is transiently upregulated in patients with septic shock. *Intensive Care Med* **27** : 1848-1852, 2001.
  - 22) Hirsh M, Mahamid E, Bashenko Y, et al : Overexpression of the high-affinity Fc $\gamma$  receptor (CD64) is associated with leukocyte dysfunction in sepsis. *Shock* **16** : 102-108, 2001.
  - 23) Cid J, Aguinaco R, Sanchez R, et al : Neutrophil CD64 expression as marker of bacterial infection : a systematic review and meta-analysis. *J Infect* **60** : 313-319, 2010.



## Sepsis 診断におけるプロカルシトニンの意義

藤島 清太郎\*

近年、社会の高齢化などにより感染症患者の増加と重症化が問題となっている。特に sepsis (敗血症) では、しばしば急速に病態が進展し重症化し得るため、早期診断に基づく抗菌化学療法、集学的治療の開始が重要となる。しかし、多数の患者の中から、これらの治療を要する患者を選別するのは容易でなく、特に高齢者や免疫不全状態の患者では困難で、よいマーカーが切望されている。プロカルシトニン (procalcitonin : PCT) は分子量約 13KDa のペプチドで、細菌感染時には諸臓器の細胞で産生される。CRP より早期に血中で検出され、ウイルスや真菌感染症ではあまり高値を示さないことから、細菌感染症に対する特異度の高い早期診断マーカーになり得る。また、sepsis の重症度評価や、抗菌薬治療開始・中止の指標としても有望視されている。

---

*Key Words* : procalcitonin, SIRS, sepsis, ICU, 重症度

---

## I はじめに

近年、抗がん薬や免疫抑制薬の進歩により免疫不全状態にある患者の数が増加し、また社会の高齢化も加わって、感染症患者の増加と重症化が問題となっている。

特に sepsis (敗血症) は、生体に侵入、増殖した病原微生物による直接的な傷害作用に加えて、生体内で過剰に産生される炎症性メディエータがショック状態や細胞・組織傷害を引き起こし、しばしば病態の重症化、さらには多臓器機能不全 (multiple organ dysfunction syndrome : MODS) をきたし得るため、適切な診断と早い段階での抗菌化学療法や集学的治療の開始が重要となる。

しかし、各科外来や救急外来を受診する多数の感染症患者の中から、抗菌化学療法を必要とする細菌感染症患者、さらには集学的治療を要する重症例を適切に選別するのは容易でない。特に高齢

者や免疫不全状態の患者では、通常感染症で認められる発熱などの全身徴候や白血球増多などの検査所見を呈しないこともまれではなく、細胞感染症を早期に診断可能なマーカーが切望されている。本稿では、sepsis を始めとする重症細菌感染症の早期診断マーカーとして注目されているプロカルシトニン (procalcitonin : PCT) に関し概説する。

## II PCT の産生と体内動態

PCT は 116 個のアミノ酸からなる分子量 13KDa のペプチドである (図 1)。生理的環境下では甲状腺 C 細胞で恒常的に産生されるが、カルシトニン、カタカルシン、N 末端領域に細胞内で分解されるため、PCT は血液中には放出されない (図 2)。しかし、細菌感染などでは、PCT が全身諸臓器の細胞から産生され、分解されずにそのまま血中に放出される。感染時に産生される PCT の生理的な役割はいまだよくわかっていな

---

Procalcitonin in the diagnosis of sepsis

\*慶應義塾大学医学部救急医学 准教授 Seitaro Fujishima

134 (134)

オンラインメドジャーナル

Downloaded from www.iyaku-j.com by 野村 博彦 on March 1, 2011  
Copyright 2011 Iyaku(Medicine and Drug) Journal Co., Ltd. All rights reserved.