

# 博士論文

## 急性胆管炎における血清プロカルシトニン値測定の 有用性についての検討

梅舟 仰胤

## 目次

|                                                        |    |
|--------------------------------------------------------|----|
| 1. 要旨                                                  | 1  |
| 2. 序文                                                  |    |
| 2-1. 急性胆管炎の病態について                                      | 2  |
| 2-2. 急性胆管炎の治療について                                      | 8  |
| 2-3. プロカルシトニンについて                                      | 13 |
| 3. 方法                                                  |    |
| 3-1. 研究デザイン                                            | 18 |
| 3-2. 患者                                                | 18 |
| 3-3. 入院時検査                                             | 19 |
| 3-4. 急性胆管炎の診断と重症度判定                                    | 19 |
| 3-5. プロカルシトニンの測定法                                      | 20 |
| 3-6. 統計学的解析                                            | 22 |
| 4. 結果                                                  |    |
| 4-1. 患者背景                                              | 24 |
| 4-2. 急性胆管炎の起炎菌と抗生剤投与                                   | 30 |
| 4-3. 急性胆管炎の重症度と炎症関連バイオマーカー<br>（プロカルシトニン、白血球、C反応性蛋白）の相関 | 36 |

|                                                  |    |
|--------------------------------------------------|----|
| 4-4. 白血球・C反応性蛋白と比較したプロカルシトニンの<br>急性胆管炎における重症度診断能 | 38 |
| 4-5. プロカルシトニン値に応じた重症胆管炎のリスク                      | 44 |
| 5. 考察                                            | 46 |
| 6. 結論                                            | 51 |
| 7. 引用文献                                          | 52 |
| 8. 謝辞                                            | 60 |

## 1. 要旨

プロカルシトニン<sup>®</sup>は全身性細菌感染症において感度・特異度の高い診断能を有するバイオマーカーであるが、急性胆管炎における有用性の検討はほとんどされていなかった。213 例の急性胆管炎患者を対象とした前向き研究を行い、プロカルシトニンは従来の炎症関連バイオマーカー（白血球、C 反応性蛋白）と比して急性胆管炎の重症度予測に有用であることを示した。また、本研究における重症胆管炎に対するプロカルシトニンの適正カットオフ値 2.2 ng/mL を使用することで、急性胆管炎患者の入院早期の重症度予測を可能とし、重症胆管炎に対する治療（主に緊急胆管ドレナージ）の意思決定に有用なエビデンスを提供することができた。

## 2. 序文

### 2-1. 急性胆管炎の病態について

肝臓で生成された胆汁は肝臓内で枝状に分かれた胆管により集められ、肝外で一本の総肝管となり、胆嚢から出た胆嚢管と合流し総胆管となる。その後、膵臓を通過し、主膵管と合流して共通管を形成し、十二指腸へ流出する。十二指腸の出口を十二指腸乳頭という（図1）。

急性胆管炎は、胆道閉塞により上昇した胆管内圧により、感染胆汁が類洞を逆行し、大循環に流入することで生じる（*cholangio-venous reflux*）[1, 2]。胆管閉塞の原因としては、総胆管結石、悪性腫瘍（胆管癌、膵癌、リンパ節転移など）、医原性（胆管ステント閉塞など）、良性胆管狭窄（術後狭窄、硬化性胆管炎など）が主なものである。急性胆管炎の臨床徴候としては、古くから *Charcot* の 3 徴（腹痛、発熱、黄疸）が知られているが、感度が低く、診断能に問題があった[3]。2007 年に世界初の急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドラインとなる *Tokyo Guidelines* が制定されたが、臓器障害を呈している重症例を除くと、初期治療に対する反応性を見なければ重症度判定ができないのが問題であった[4, 5]。 *Tokyo Guidelines* は 2013 年に改訂され（TG13）、急性胆管炎の重症度判定および胆管ドレナージ（ドレナージについては次項で詳述）の適応が、入院時の理学所見と血液検査結

果のみで行えるようになった[6, 7]。表 1 に示したように TG13 は良好な診断能を有しており、これに準拠した急性胆管炎の診断基準および重症度判定規準を表 2 および表 3 に示す[6]。

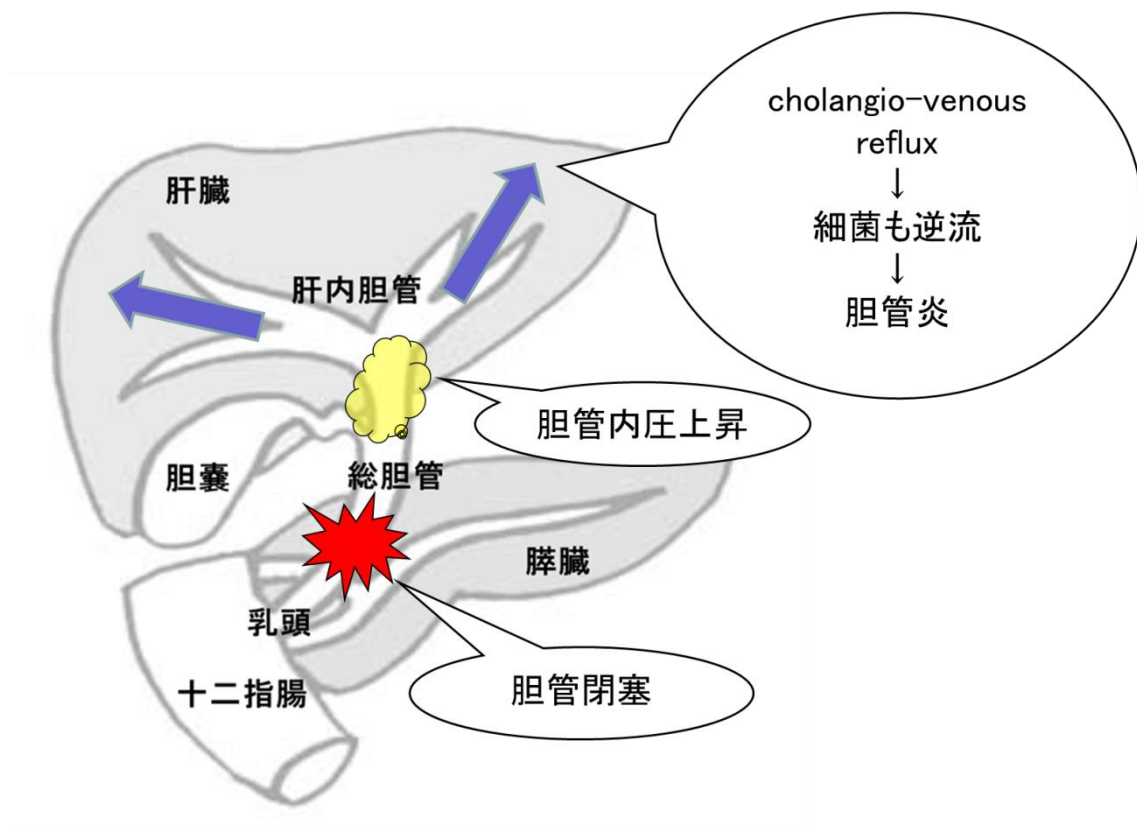


図 1. 胆管を中心とした解剖と急性胆管炎の病態

表 1．各診断基準の比較（急性胆管炎の存在診断能）（[3]より引用、改変）

|     | Charcot 3 徴 | TG07  | TG13  |
|-----|-------------|-------|-------|
| 感度  | 26.4%       | 82.6% | 91.8% |
| 特異度 | 95.9%       | 79.8% | 77.7% |



表 2. 急性胆管炎 診断基準 ([6]より引用、改変)

(日本肝胆膵外科学会 急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン第 2 版、TG13 準拠)

---

A. 炎症反応

---

1. 38℃を超える発熱

2. 炎症反応所見

(白血球  $< 4000$  もしくは  $> 12000 /\text{mm}^3$ , CRP  $\geq 1 \text{ mg/dL}$ )

---

B. 胆汁うっ滞所見

---

1. 黄疸 総ビリルビン  $\geq 2 \text{ mg/dL}$

2. 肝機能検査異常 ( $> 1.5 \times$  正常上限)

---

C. 画像所見

---

1. 胆管拡張

2. 胆管炎の成因: 胆管狭窄、胆管結石、ステントなど

---

確診 A のいずれか + B のいずれか + C のいずれかを認めるもの

疑診 A のいずれか + B もしくは C のいずれかを認めるもの

---

CRP, C-reactive protein (C 反応性蛋白)

表 3. 急性胆管炎 重症度判定基準 ([6]より引用、改変)

(日本肝胆膵外科学会 急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン第 2 版、TG13 準拠)

---

重症急性胆管炎 (Grade III) : 以下のいずれかを伴う場合は重症である。

---

1. 循環障害 (ドーパミン  $\geq 5 \mu\text{g/kg/min}$ , もしくはノルアドレナリンの使用)
  2. 中枢神経障害 (意識障害)
  3. 呼吸機能障害 ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ )
  4. 腎機能障害 (乏尿, もしくは血清クレアチニン  $> 2.0 \text{ mg/dL}$ )
  5. 肝機能障害 ( $\text{PT-INR} > 1.5$ )
  6. 血液凝固異常 (血小板  $< 10 \text{ 万/mm}^3$ )
- 

中等症胆管炎 (Grade II) :

初診時に以下の 5 項目のうち 2 つ該当するものがある場合には中等症とする。

---

1. 白血球数  $> 12,000$ , or  $< 4,000 /\text{mm}^3$
  2. 発熱 (体温  $\geq 39^\circ\text{C}$ )
  3. 年齢 (75 歳以上)
  4. 黄疸 (総ビリルビン  $\geq 5 \text{ mg/dL}$ )
  5. アルブミン ( $< \text{健常値下限} \times 0.73 \text{ g/dL}$ )
- 

上記項目に該当しないが、初期治療に反応しなかった急性胆管炎も中等症とする。

---

軽症急性胆管炎 (Grade I) :

急性胆管炎のうち、中等症・重症の基準を満たさないものを軽症とする。

---

$\text{FiO}_2$ , fraction of inspired oxygen (吸入酸素濃度);  $\text{PaO}_2$ , partial pressure arterial oxygen (血中酸素分圧);  $\text{PT-INR}$ , prothrombin time-international normalized ratio (プロトロンビン時間国際標準比)

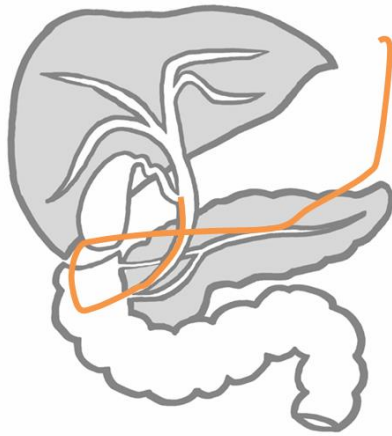
## 2-2. 急性胆管炎の治療について

急性胆管炎は日常臨床においてしばしば遭遇する緊急疾患である。重症度に応じた適切な治療が行われない場合、敗血症から致死的経過をたどり得るため、迅速かつ適切な重症度評価を行い、治療を行うことが重要である。治療としては、まず抗菌薬投与が行われるが、胆管閉塞が原因である場合、胆管内にステントを留置することで胆管閉塞機転の解除および胆管内減圧を行う必要がある（胆管ドレナージ）[8-15]。ドレナージ方法としては、以前は開腹ドレナージや経皮経肝胆道ドレナージが行われていたが、近年では低侵襲であるが故に内視鏡的ドレナージが第一選択となっている。胃全摘後、胆管空腸吻合後、十二指腸狭窄例、胆管挿管困難例など何らかの理由で内視鏡的ドレナージが施行できない場合に限って、開腹ドレナージや経皮経肝胆道ドレナージは適応となる。内視鏡的ドレナージには、外瘻・内瘻の2形態が存在するが、排液モニタリングができ、チューブが閉塞しても洗浄が可能であり、より確実なドレナージ効果が期待できる外瘻を第一選択とする[16]。自己抜去のリスクの高い高齢者や食道静脈瘤を有する患者などは、内瘻を選択する（図2）。

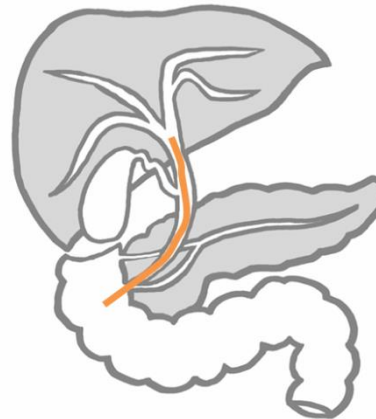
具体的には、内視鏡（側視鏡）を十二指腸まで挿入し、乳頭を經由して胆管内にステントを留置する。外瘻の場合には、鼻からチューブを出すことで体外へドレナージをはかる（経鼻胆管ドレナージ）。内瘻の場合には、十二指腸にステント

の下端を置くことで体内へドレナージをはかる（プラスチックステント）。経鼻胆管ドレナージは確実なドレナージ効果が期待できる反面、患者の不快感や脱水・電解質異常を生じ得るのが欠点である。

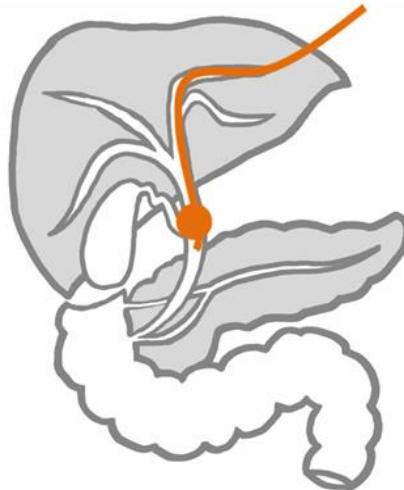
**外瘻**  
内視鏡的経鼻胆管ドレナージ術



**内瘻**  
内視鏡的胆管ステント留置術



経皮経肝胆管ドレナージ



## 図 2．胆管ドレナージの方法

（上段）内視鏡を用いた胆管ドレナージ。十二指腸乳頭を經由し、胆管内にステントを留置する。鼻からチューブを出すことで体外にドレナージをはかる外瘻管理（経鼻胆管ドレナージ）と、十二指腸にドレナージをはかる内瘻管理（プラスチックステント）がある。（下段）経皮経肝胆管ドレナージは内視鏡的ドレナージが施行できない場合に検討される。超音波ガイド下に体表から経肝的に肝内胆管を穿刺し、胆管内にチューブを留置する。

軽症例では、抗菌薬による保存的加療のみで軽快が得られるが、中等症・重症では胆管ドレナージが必須である[13]。ガイドライン（TG13）ではドレナージのタイミングは重症度によって定められており、治療フローチャートによれば（図3）、重症では適切な臓器サポートや呼吸循環管理とともに緊急胆管ドレナージ（6時間以内）を行い、中等症では初期治療とともに早期胆管ドレナージ（12時間以内）を行い、軽症では12～24時間の初期治療に反応しなければドレナージを行うことが推奨されている[7]。すなわち、急性胆管炎の治療においては、緊急ドレナージの必要がある高リスク群患者を発症早期にいかに見極めるかというのが非常に重要である。

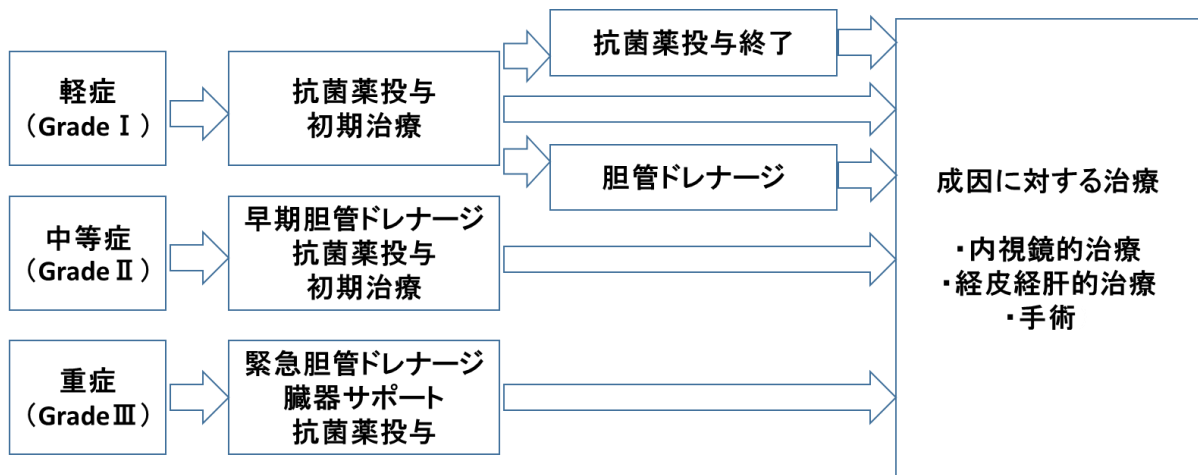


図 3. 急性胆管炎 治療フローチャート ([7]より引用、改変)  
 (日本肝胆膵外科学会 急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン第 2 版、TG13 準拠)

### 2-3. プロカルシトニンについて

プロカルシトニン (Procalcitonin, 以下 PCT) は CAPA protein family の一員であり、1975 年に Moya らにより初めてその存在が明らかにされた[17]。CALC-1 遺伝子からの転写および calcitonin-mRNA からの翻訳を経て、116 のアミノ酸から成る calcitonin の前駆体、PCT が産生される。最終的に、PCT は 32 のアミノ酸から成る calcitonin と katacalcitonin とに分解される。Calcitonin はカルシウム低下作用を有しており、甲状腺の C 細胞のみで生成されると元来考えられていた。

1992 年に Nylen らが熱傷患者における気道熱傷の重症度の予後予測因子として血清 PCT 値の有用性を報告し[18]、翌 1993 年には Assicot らが敗血症患者において血清 PCT 値が上昇することを報告した[19]。その後、敗血症をはじめとした種々の全身性の細菌感染症のバイオマーカーとしての PCT の有用性が多数報告され、今日の臨床現場ではその有用性につき一定のコンセンサスが得られている。

健常時には CALC-1 遺伝子の転写は主に甲状腺内でのみ行われ、PCT は C 細胞のゴルジ体に貯蔵されているが、全身性の細菌感染が成立すると CALC-1 遺伝子の発現が増幅され、多岐に渡る全身の臓器 (肺、腎、肝、脂肪細胞、筋肉など) から PCT が放出される[20] (表 4)。それに伴い、血清 PCT 値は感染が成立してからわずか 6-12 時間で速やかに劇的な上昇を認める。逆に、一旦感染のコント



ロールがつけば、24 時間以内に血清 PCT 値は半減する。なお、PCT が非特異的上昇を認める場合としては、重症外傷、重症熱傷、外科的手術などの過大な侵襲を受けた患者、心原性ショック、多臓器不全などの循環動態の破綻が見られる患者、悪性腫瘍終末期の患者などが挙げられる[21-23]。

表 4. マウスにおける健常時と感染時（敗血症）における PCT 産生量[20]

| 組織        | PCT 産生量 (calcitonin-mRNA の発現量) |           |
|-----------|--------------------------------|-----------|
|           | 健常時                            | 敗血症       |
| 甲状腺       | ↑ ↑ ↑ ↑ ↑                      | ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ |
| 白血球       |                                | ↑ ↑ ↑     |
| 腹膜マクロファージ |                                | ↑ ↑       |
| 脾臓        |                                | ↑ ↑ ↑ ↑   |
| 肺         | ↑ ↑                            | ↑ ↑ ↑ ↑   |
| 肝臓        |                                | ↑ ↑ ↑ ↑   |
| 腎臓        |                                | ↑ ↑ ↑     |
| 副腎        |                                | ↑ ↑ ↑ ↑   |
| 脳         |                                | ↑ ↑ ↑     |
| 脊椎        |                                | ↑ ↑ ↑     |
| 膵臓        |                                | ↑ ↑ ↑ ↑   |
| 胃         |                                | ↑ ↑       |
| 小腸        |                                | ↑         |
| 大腸        |                                | ↑ ↑ ↑     |
| 心臓        |                                | ↑         |
| 筋肉        |                                | ↑         |
| 皮膚        |                                | ↑ ↑       |
| 内臓脂肪      |                                | ↑ ↑ ↑     |
| 睾丸        |                                | ↑ ↑ ↑     |

↑ の数は各組織からの calcitonin-mRNA 発現の相対的な強さを示す。

上記を背景として、血清 PCT 値は従来の炎症関連バイオマーカーである白血球や C 反応性蛋白 (C-reactive protein, 以下 CRP) と比して、急性期の敗血症などの全身性細菌感染症の診断や重症度評価において優れた感度・特異度を持つバイオマーカーであるというエビデンスが多数集積されてきた。2004 年に Simon らは、細菌感染症の存在診断における PCT と CRP の診断能を比較検討する系統的レビューおよびメタ解析を行い、細菌感染による炎症と非感染性疾患による炎症を鑑別するにあたり、PCT は感度・特異度ともに CRP よりも優れていることが示された (感度 PCT 88% [95% 信頼区間, 80%-93%] vs. CRP 75% [95% 信頼区間, 62%-84%]、特異度 PCT 81% [95% 信頼区間, 67%-90%] vs. CRP 67% [95% 信頼区間, 56%-77%]) [24]。特に、呼吸器感染領域や集中治療室における敗血症領域においては、PCT が有用であるとするエビデンスレベルの高い報告が多く見られる[25-36]。また、感染成立からわずか数時間で劇的な上昇を認め、病勢を鋭敏に反映するその特性から、近年では PCT を抗生剤投与の指標として使用することで抗生剤投与期間の短縮が可能になるとする、PCT-guided antibiotic therapy の有用性がいくつかの無作為化比較研究で報告されている。しかしながら、急性胆管炎領域における血清 PCT 値測定の有用性についてのエビデンスはほとんどないのが現状である。

前述のとおり、急性胆管炎は短時間で全身性の細菌感染を成立させ得る疾患

であることから、急性胆管炎の重症度の予測においても PCT が従来の炎症関連バイオマーカーである白血球や CRP よりも優れているという仮説を立てた。この仮説を検証するために、急性胆管炎の診断時に、PCT の重症度予測能を前向きに白血球や CRP と比較する臨床研究を計画した。また、副次評価として TG13 で重症度判定基準に使用されているクレアチニン、ビリルビン、アルブミン、血小板、プロトロンビン時間などの指標とも診断能を比較した。

### 3. 方法

#### 3-1. 研究デザイン

研究デザインは、東京大学医学部附属病院単一施設での前向き症例集積である。目標症例数は年間 60 例、研究実施期間は 5 年間とした。主要評価項目は、PCT の重症胆管炎の診断能および中等症・重症胆管炎の診断能であり、細菌感染の炎症関連バイオマーカーとして本邦で広く使用されている白血球・CRP と比較した。副次評価項目には、成因別の PCT の重症胆管炎診断能（胆管結石、ステント閉塞）、血液培養陽性例に対する PCT の診断能を含めた。

この研究は、東京大学医学部附属病院の倫理委員会で承認を受けたものであり、UMIN-CTR に登録して行った（臨床試験登録番号：000010202、研究題名：胆道感染症における血清プロカルシトニンの有用性に関する検討）。研究はヘルシンキ宣言に記載されたガイドラインに則って行われ、研究への参加に際しては全て患者から書面にて説明の上で同意を得た。

#### 3-2. 患者

対象は 2012 年 12 月から 2015 年 9 月までの間に急性胆管炎と診断された 20 歳以上の成人で、前向きに症例集積を行なった。急性胆管炎の成因は不問とした。

研究期間中に急性胆管炎による入院を複数回繰り返している患者は、初回入院のみ解析対象とした。当院受診前に抗生剤を投与されている患者は除外した。経皮経肝胆道ドレナージ留置例や胆管空腸吻合術後の患者は、胆管炎を繰り返し発症することにより起因菌や使用抗生剤、受診までの時間が異なると想定されたために除外した。

### 3-3. 入院時検査

入院時血液検査は以下の通りである。PCT、血算（白血球、ヘモグロビン、血小板）、CRP、ALP (alkaline phosphatase)、 $\gamma$ GTP ( $\gamma$ -glutamyltransferase)、AST (aspartate transaminase)、ALT (alanine aminotransferase)、総ビリルビン、アルブミン、クレアチニン、アミラーゼ、リパーゼ、PT-INR (prothrombin time-international normalized ratio, プロトロンビン時間国際標準比)。なお、当院における PCT、白血球、CRP の正常範囲は各々  $\leq 0.49$  ng/mL, 3300-8600/ $\mu$ L,  $\leq 0.30$  mg/dL となっている。胆管炎の成因同定のための画像検査は、腹部エコー、CT (computed tomography)、MRI (magnetic resonance cholangiopancreatography) のいずれかが施行された。血液培養（好気性、嫌気性）は2セット採取し、経静脈的な抗生剤投与前に行うこととした。胆管ドレナージを施行された患者においては、カテーテルを介して採取された胆汁培養（好気性、嫌気性）も行うこととした。

### 3－4．急性胆管炎の診断と重症度判定

急性胆管炎の診断は、前述の TG13 に則って行われた[6]。TG13 の診断基準は、全身性炎症の存在（発熱、寒気、WBC 上昇もしくは減少、CRP 上昇）、胆汁うっ滞（黄疸もしくは肝胆道系酵素の上昇）、腹部画像所見（胆管拡張や胆管閉塞機転の存在）から構成される。重症度判定は TG13 に則って急性胆管炎の診断時に行われ、軽症（Grade I）、中等症（Grade II）、重症（Grade III）に分類した。化学療法による骨髄抑制のために白血球減少（ $< 4,000 /\text{mm}^3$ ，中等症診断基準の一項目）や血小板減少（ $< 100,000 /\text{mm}^3$ ，重症診断基準の一項目）を来している患者においては、白血球や血小板は評価項目から除外して重症度判定を行うことで、重症度を過大評価することのないように留意した。

入院までの期間に関しては、発症から 24 時間以内の入院もしくは院内発症例を 0 日とし、発症から 24-48 時間以内の入院を 1 日、発症から 48-72 時間以内の入院を 2 日、というように定義した。

### 3－5．プロカルシトニンの測定法

PCT測定には、エクルーシス®試薬 ブラームス PCT（製造販売 ロシュ・ディアグノスティクス株式会社）を用いた。本測定キットは、血清又は血漿を測定資料とし、高感度の定量的PCT自動測定システムである。なお、測定資料におけ

るPCTの安定性は、2～8℃で24 時間、-20℃で3ヵ月間（凍結融解は1回のみ）とされている[37]。

測定原理としては、電気化学発光免疫測定法（ECLIA, electrochemiluminescence immunoassay）を用いている。具体的には、第1反応として検体、ビオチン化抗PCTマウスモノクローナル抗体（ビオチン化抗PCT抗体）及びトリス（2,2'-ビピリジル）ルテニウム（II）標識抗PCTマウスモノクローナル抗体（Ru(bpy)<sub>3</sub> 標識抗PCT抗体）を加え、インキュベーションを行う。第2反応としてストレプトアビジンコーティング磁性マイクロパーティクル（SA 磁性MP）を加え、インキュベーションし、反応混合液を測定セルに吸引し、磁力によりSA 磁性MP を電極に引き付ける。次にトリプロピルアミンを吸引し、未反応物を除去する(B/F 分離)。SA 磁性MP に結合しているRu(bpy)<sub>3</sub> 標識抗PCT抗体のRu(bpy)<sub>3</sub> は、電極への荷電による酸化と、トリプロピルアミンでの還元反応により励起発光を繰り返す。所定時間での発光強度を光電子増倍管で測定し、同様の操作をしたキャリブレータの発光強度から、検体中のPCT濃度を算出する。

測定範囲は 0.02-100 ng/mL、測定所要時間は18分で1時間以内には測定結果が得られる。なお、一般的な細菌感染症・敗血症のカットオフ値としては0.5 ng/mLが、重症敗血症のカットオフ値としては2.0 ng/mLが良く用いられている。すなわち、PCT < 0.5 ng/mL であれば細菌感染症および敗血症のリスクは低く、



PCT  $\geq 2.0$  ng/mL であれば重症敗血症のリスクが高いとされている[38-42]。

### 3－6．統計学的解析

すべての統計学的解析はソフトウェアR（2.15.1版）を用いて行い、pROCパッケージおよびrmsパッケージを使用した。特に記載していない限り、両側検定におけるP値  $< 0.05$ を統計学的に有意とした。

本試験における主要仮説検定は、重症（vs. 軽症・中等症）もしくは中等症・重症（vs. 軽症）のROC曲線(receiver operating characteristic curve、受信者動作特性曲線)におけるPCTの曲線下面積 (area under the curve, AUC) を白血球・CRPのAUCと比較することとした。各群間のAUCの比較はDeLong検定で行なった。多重比較（転帰変数2種類×白血球あるいはCRPとの比較2回）を考慮し、主要仮説検定におけるP値はBonferroni調整により補正し、有意水準を0.013 ( $P = 0.05/4$ ) と設定した。

ROC 曲線における最適カットオフ値は、Youden Index に基づいて決定した。副次的解析の探索的性質を考慮し、これらの解析における P 値は調整しなかったが、結果の解釈には多重比較を考慮し慎重に解釈した。

連続変数は中央値および四分位範囲 (IQR, interquartile ranges) で表記し、カテゴリ変数は患者数と百分率で表記した。連続変数は Mann-Whitney U 検定もし

くは Kruskal-Wallis 検定を用いて比較し、カテゴリー変数は Fisher 検定もしくはカイ二乗検定を用いて比較した。重症度に応じた各炎症関連バイオマーカーの傾向を評価するのには、Jonckheere-Terpstra 検定を使用した。検体培養により同定された菌種の数に応じた重症度の傾向を評価するのには、Cochran-Armitage 検定を使用した。胆管炎の成因因子を調整したうえで PCT と重症胆管炎の相関関係を解析するのには多変量ロジスティック回帰解析を使用した。PCT と重症胆管炎リスクは直線的対応をしない可能性も考え、4 つの knots (5%, 25%, 75%, 95% 分位点) を設定した restricted cubic spline function を用いて PCT と重症度との関係を描いた[43]。この曲線における PCT の参照値としては、全身性感染や敗血症を診断するうえでカットオフ値として一般的に使用されている 0.5 ng/mL に設定した[38-42]。

## 4. 結果

### 4－1. 患者背景

326 人の急性胆管炎患者のうち、経皮経肝胆道ドレナージ留置中の患者や胆管空腸吻合術後の患者 51 人が除かれ、同意を得られた 213 人を本前向き研究に登録し、解析対象とした（図 4）。

図 4. 研究フローチャート（診断および重症度判定は TG13 に依る）

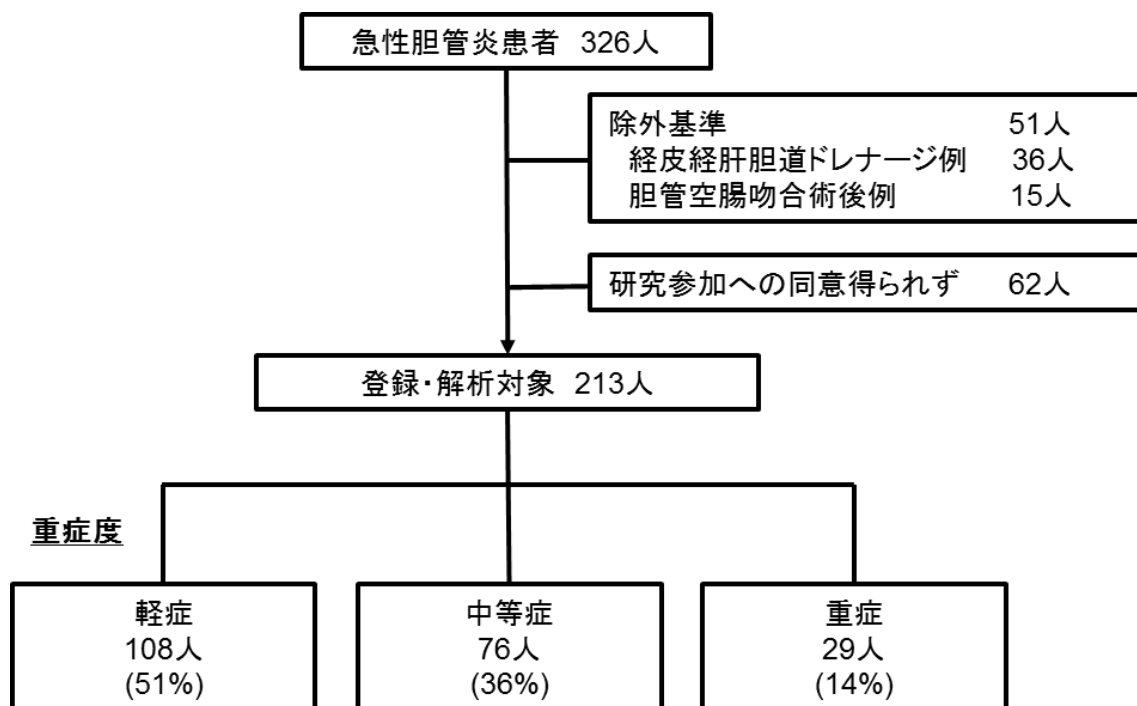


表 5 は全解析対象集団の患者背景と臨床転帰を要約したものである。男性は 131 人 (62%)、女性 82 人 (38%) で年齢中央値は 74 歳であった。軽症は 108 人 (51%)、中等症は 76 人 (36%)、重症は 29 人 (14%) であった。急性胆管炎の成因としては、ステント閉塞が 107 人 (50%) と最も多く認められ、より重症化例が少ない傾向があった。軽症患者は、中等症・重症患者に比して年齢が若い傾向があった。軽症・中等症患者と比較すると、重症患者は血液培養陽性率がより高かった。循環不全、意識障害、呼吸不全は重症胆管炎の診断基準に含まれるため、重症患者でのみ観察された。胆管ドレナージは全症例で内視鏡的に施行された。

全解析対象集団のなかで、化学療法治療中の患者が 64 人 (30%)、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug) を使用していた患者が 23 人 (11%)、アセトアミノフェンを使用していた患者が 6 人 (2.8%)、経口ステロイド剤が 6 人 (2.8%)、免疫抑制剤が 2 人 (0.9%)、タクロリムスが 1 人、サラゾスルファピリジンが 1 人) であった。これらの薬剤の使用率は、各重症度の患者間では有意差はなかった。

表5. 急性胆管炎診療ガイドライン (TG13) に基づいた重症度別の急性胆管炎213例の背景と臨床転帰

|                               | 全例<br>(n = 213)     | 軽症<br>(n = 108)     | 中等症<br>(n = 76)     | 重症<br>(n = 29)        | P値       |
|-------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|----------|
| <b>背景</b>                     |                     |                     |                     |                       |          |
| 年齢 (歳)                        | 74 (66-81)          | 69 (61-74)          | 80 (74-85)          | 79 (72-86)            | < 0.0001 |
| 性別、男/女                        | 131/82<br>(62/38%)  | 62/46<br>(57/43%)   | 51/25<br>(67/33%)   | 18/11<br>(62/38%)     | 0.41     |
| 体温 (°C)                       | 38.3<br>(37.8-39.0) | 38.5<br>(38.0-39.0) | 38.3<br>(37.4-39.0) | 38.1<br>(37.0-39.0)   | 0.32     |
| 収縮期血圧<br>(mmHg)               | 116 (104-132)       | 118(107-132)        | 121(105-134)        | 104<br>(90-120)       | 0.021    |
| 腹痛                            | 71 (33%)            | 35 (32%)            | 23 (30%)            | 13 (45%)              | 0.36     |
| 循環不全 <sup>a</sup>             | 9 (4.2%)            | 0                   | 0                   | 9 (31%)               | -        |
| 意識障害 <sup>a</sup>             | 10 (4.7%)           | 0                   | 0                   | 10 (34%)              | -        |
| 呼吸不全 <sup>a</sup>             | 11 (5.2%)           | 0                   | 0                   | 11 (38%)              | -        |
| <b>成因</b>                     |                     |                     |                     |                       |          |
| ステント閉塞                        | 107 (50%)           | 61 (56%)            | 41(54%)             | 5 (17%)               | 0.0005   |
| 膵癌 <sup>b</sup>               | 40 (37%)            | 26 (43%)            | 13 (32%)            | 1 (20%)               | 0.43     |
| 胆道癌 <sup>b</sup>              | 40 (37%)            | 22 (36%)            | 15 (37%)            | 3 (60%)               | 0.58     |
| 胃・大腸癌 <sup>b</sup>            | 5 (4.7%)            | 2 (3.3%)            | 3 (7.3%)            | 0                     | 0.39     |
| 肝細胞癌 <sup>b</sup>             | 4 (3.7%)            | 1 (1.6%)            | 2 (4.9%)            | 1 (20%)               | 0.12     |
| 原発性硬化<br>性胆管炎 <sup>b</sup>    | 4 (3.7%)            | 2 (3.3%)            | 2 (4.9%)            | 0                     | 1.00     |
| 肝内胆管癌 <sup>b</sup>            | 2 (1.9%)            | 1 (1.6%)            | 1 (2.4%)            | 0                     | 1.00     |
| その他 <sup>b</sup>              | 12 (11%)            | 7 (11%)             | 5 (12%)             | 0                     | 1.00     |
| 胆管結石                          | 82 (38%)            | 30 (28%)            | 30(39%)             | 22 (76%)              | < 0.0001 |
| その他                           | 24 (12%)            | 17 (16%)            | 5 (6.6%)            | 2 (6.9%)              | 0.14     |
| カテコラミン                        | 9 (4.2%)            | 0                   | 0                   | 9 (31%)               | -        |
| 化学療法                          | 64 (30%)            | 45 (42%)            | 16 (21%)            | 3 (10%)               | 0.0004   |
| ステロイド                         | 6 (2.8%)            | 1 (0.9%)            | 4 (5.3%)            | 1 (3.4%)              | 0.18     |
| アセトアミノ<br>フェン                 | 6 (2.8%)            | 2 (1.9%)            | 3 (3.9%)            | 1 (3.4%)              | 0.52     |
| 非ステロイド<br>性抗炎症薬               | 23 (11%)            | 8 (7.4%)            | 11 (14%)            | 4 (14%)               | 0.24     |
| 免疫抑制剤                         | 2 (0.9%)            | 1 (0.9%)            | 1 (1.3%)            | 0                     | 1.00     |
| <b>血液検査</b>                   |                     |                     |                     |                       |          |
| PCT (ng/mL)                   | 0.86<br>(0.29-4.55) | 0.45<br>(0.22-1.69) | 1.25<br>(0.41-4.18) | 19.51<br>(4.41-53.36) | < 0.0001 |
| 白血球<br>(x10 <sup>3</sup> /μL) | 9.5<br>(6.6-12.6)   | 7.9<br>(6.2-9.9)    | 12.3<br>(8.1-14.4)  | 12.0<br>(5.9-16.8)    | < 0.0001 |
| CRP (mg/dL)                   | 4.9 (1.9-9.5)       | 3.4 (1.3-6.6)       | 6.1 (3.0-11.3)      | 7.7<br>(4.8-17.1)     | < 0.0001 |

|                                      |                         |                         |                        |                      |          |
|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|----------|
| 総ビリルビン<br>(mg/dL)                    | 2.7 (1.5-4.9)           | 2.3 (1.3-4.3)           | 2.9 (1.8-6.1)          | 3.9<br>(2.7-6.7)     | 0.0013   |
| アルブミン<br>(mg/dL)                     | 3.3 (2.9-3.6)           | 3.4 (3.0-3.7)           | 3.0 (2.6-3.4)          | 3.3<br>(3.1-3.5)     | < 0.0001 |
| クレアチニン<br>(mg/dL)                    | 0.8 (0.6-1.0)           | 0.7 (0.6-0.9)           | 0.8 (0.7-1.1)          | 1.3 (0.8-2.2)        | < 0.0001 |
| 血小板<br>( $\times 10^4/\mu\text{L}$ ) | 17.8<br>(13.6-24.8)     | 17.2<br>(13.7-25.8)     | 20.4<br>(15.6-25.6)    | 11.5<br>(8.3-17.8)   | < 0.0001 |
| PT-INR                               | 1.05<br>(0.97-1.20)     | 1.04<br>(0.95-1.12)     | 1.05<br>(0.97-1.20)    | 1.30<br>(1.09-1.65)  | < 0.0001 |
| <b>転帰</b>                            |                         |                         |                        |                      |          |
| 血液培養施行                               | 170 (80%)               | 83 (77%)                | 62 (82%)               | 25 (86%)             | 0.51     |
| 血液培養陽性 <sup>c</sup>                  | 58 (34%)                | 22 (27%)                | 19 (31%)               | 17 (68%)             | 0.0007   |
| 胆汁培養施行                               | 189 (89%)               | 92 (85%)                | 70 (92%)               | 27 (93%)             | 0.29     |
| 胆汁培養陽性 <sup>c</sup>                  | 174 (92%)               | 82 (89%)                | 65 (93%)               | 27 (100%)            | 0.21     |
| 入院までの<br>期間 (日)                      | 0 (0-1)                 | 0 (0-1)                 | 0 (0-2)                | 0 (0-1)              | 0.13     |
| 抗生剤投与<br>期間 (日)                      | 8 (6-12)                | 8 (5-11)                | 8 (6-12)               | 9 (7-15)             | 0.071    |
| 入院期間<br>(日)                          | 13 (10-23)              | 12 (10-19)              | 14 (10-25)             | 17 (12-25)           | 0.039    |
| 院内死亡例                                | 0                       | 0                       | 0                      | 0                    | 1.00     |
| <b>胆道<br/>ドレナージ</b>                  |                         |                         |                        |                      |          |
| 胆道ドレナージ<br>施行例                       | 203 (95%)               | 102 (94%)               | 74 (97%)               | 27 (93%)             | 0.49     |
| 緊急 <sup>d</sup>                      | 132 (62%)               | 61 (56%)                | 46 (61%)               | 25 (86%)             | 0.0096   |
| 早期 <sup>d</sup>                      | 71 (33%)                | 41 (38%)                | 28 (37%)               | 2 (6.9%)             | 0.0024   |
| プラスチック<br>ステント <sup>e</sup>          | 69 (34%)                | 22 (22%)                | 27 (36%)               | 20 (74%)             | < 0.0001 |
| 種類 <sup>f</sup>                      |                         |                         |                        |                      |          |
| ストレー<br>タイプ                          | 68 (99%)                | 22 (100%)               | 26 (96%)               | 20 (100%)            | 1.00     |
| ピグテ<br>ルタイプ                          | 1 (1.4%)                | 0                       | 1 (3.7%)               | 0                    | 1.00     |
| 径 <sup>f</sup>                       |                         |                         |                        |                      |          |
| 7/8.5/10 F                           | 26/36/7<br>(38/52/10%)  | 9/7/6<br>(41/32/27%)    | 9/17/1<br>(33/63/3.7%) | 8/12/0<br>(40/60/0%) | 0.025    |
| 長さ <sup>f</sup>                      |                         |                         |                        |                      |          |
| 7/10/12 cm                           | 59/6/4<br>(86/8.7/5.8%) | 19/2/1<br>(86/9.1/4.5%) | 22/2/3<br>(81/7.4/11%) | 18/2/0<br>(90/10/0%) | 0.73     |
| 経鼻胆管<br>ドレナージ <sup>e</sup>           | 130 (64%)               | 78 (76%)                | 45 (61%)               | 7 (26%)              | < 0.0001 |
| 種類 <sup>f</sup>                      |                         |                         |                        |                      |          |

|                |                   |                   |                   |                 |      |
|----------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------|------|
| ストレート<br>タイプ   | 51 (39%)          | 32 (41%)          | 17 (38%)          | 2 (29%)         | 0.87 |
| ピッグテイル<br>タイプ  | 79 (61%)          | 46 (59%)          | 28 (62%)          | 5 (71%)         | 0.87 |
| 径 <sup>f</sup> |                   |                   |                   |                 |      |
| 5-6/7 F        | 67/63<br>(52/48%) | 44/34<br>(56/44%) | 21/24<br>(47/53%) | 2/5<br>(29/71%) | 0.28 |

値は数（百分率）もしくは中央値（四分位点）で表記した。何も表記がなければ、百分率は各々の重症度における特定の背景もしくは転帰が有する割合を示す。

a これらの状態は、重症胆管炎の定義によると重症例でのみ観察されるものなので、P 値は計算していない。重症例の正確な定義は表 3 を参照されたい。

b 百分率は、ステント閉塞例のうち各々の背景疾患の割合を示す。

c 百分率は、各々の培養を採取された症例のうち陽性例の割合を示す。

d 緊急・早期胆道ドレナージは各々6 時間以内、12 時間以内のドレナージを指す。

e 百分率は、胆道ドレナージを施行された症例のうち各々のステントを留置された割合を示す。

f 百分率は、プラスチックステントもしくは経鼻胆管ドレナージを留置された症例のうち、各々のステントが留置された割合を示す。

PT-INR, prothrombin time-international normalized ratio（プロトロンビン時間国際標準比）



#### 4－2．急性胆管炎の起炎菌と抗生剤投与

血液培養は 170 人 (80%) で、胆汁培養は 189 人 (89%) で提出された (表 5)。

研究プロトコールにはこれらの実施が規定されていたが、夜間休日の当直帯入院の際に、培養が採取されないことが少なからず認められた。しかしながら重症度によるこれらの施行率に差はなかった。表 6 は血液培養および胆汁培養で認められた細菌を示したものである。また、血液培養および胆汁培養における細菌培養結果に応じた急性胆管炎の重症度および PCT 値を解析した (表 7)。血液培養陽性は重症胆管炎と相関があった。血液培養陽性、血液培養における菌種数、胆汁培養陽性、嫌気性胆汁培養陽性は PCT 高値と関連があった。初期治療において投与された抗生剤は表 8 において示されているが、タゾバクタム/ピペラシリンおよびフロモキシセフが当院では最も多く使われていた。なお、ガイドライン (TG13) では、軽症例に対してセフメタゾール、セフォキシチン、フロモキシセフ、セフォペラゾン/スルバクタムの使用が推奨されており、中等症・重症例に対してはタゾバクタム/ピペラシリン、カルバペネム系の使用が推奨されている [44]。

表 6. 急性胆管炎患者における血液培養および胆汁培養の結果。170 例において 2 セットの血液培養が、189 例において胆汁培養が採取された。血液培養および胆汁培養の双方において、好気性細菌および嫌気性細菌が培養された。

| 菌種                                  | 血液培養<br>(n = 170) | 胆汁培養<br>(n = 189) |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|
| <b>好気性細菌</b>                        |                   |                   |
| <i>Escherichia coli</i>             | 25 (43%)          | 71 (41%)          |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>        | 12 (21%)          | 49 (28%)          |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>           | 5 (8.6%)          | 26 (15%)          |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>       | 5 (8.6%)          | 20 (11%)          |
| <i>Enterococcus faecium</i>         | 4 (6.9%)          | 19 (11%)          |
| <i>Citrobacter freundii</i>         | 3 (5.2%)          | 21 (12%)          |
| <i>Enterococcus faecalis</i>        | 2 (3.4%)          | 31 (18%)          |
| <i>Enterococcus casseliflavus</i>   | 2 (3.4%)          | 16 (9.2%)         |
| <i>Aeromonas</i> sp.                | 2 (3.4%)          | 7 (4.0%)          |
| <i>Enterobacter cloacae</i>         | 1 (1.7%)          | 20 (11%)          |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>       | 1 (1.7%)          | 7 (4.0%)          |
| <i>Enterobacter</i> sp.             | 1 (1.7%)          | 3 (1.7%)          |
| <i>Streptococcus anginosus</i>      | 1 (1.7%)          | 2 (1.1%)          |
| <i>Acinetobacter</i> sp.            | 1 (1.7%)          | 1 (0.6%)          |
| <i>Aeromonas hydrophila</i>         | 1 (1.7%)          | 1 (0.6%)          |
| <i>Morganella morganii</i>          | 1 (1.7%)          | 1 (0.6%)          |
| <i>Streptococcus</i> sp.            | 1 (1.7%)          | 1 (0.6%)          |
| <i>Streptococcus bovis</i>          | 1 (1.7%)          |                   |
| <i>Aeromonas caviae</i>             |                   | 4 (2.3%)          |
| <i>Enterococcus avium</i>           |                   | 4 (2.3%)          |
| $\alpha$ -streptococci              |                   | 3 (1.7%)          |
| <i>Enterococcus gallinarum</i>      |                   | 2 (1.1%)          |
| <i>Staphylococcus aureus</i>        |                   | 2 (1.1%)          |
| <i>Aeromonas sobria</i>             |                   | 1 (0.6%)          |
| <i>Bacillus</i> sp.                 |                   | 1 (0.6%)          |
| <i>Enterobacter agglomerans</i>     |                   | 1 (0.6%)          |
| <i>Serratia marcescens</i>          |                   | 1 (0.6%)          |
| <i>Staphylococcus epidermis</i>     |                   | 1 (0.6%)          |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>     |                   | 1 (0.6%)          |
| <i>Streptococcus salivarius</i>     |                   | 1 (0.6%)          |
| <b>嫌気性細菌</b>                        |                   |                   |
| <i>Clostridium perfringens</i>      | 1 (2%)            | 9 (5.2%)          |
| <i>Bacteroides fragilis</i>         | 1 (2%)            | 5 (2.9%)          |
| <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> |                   | 1 (0.6%)          |
| <i>Edwardsiella tarda</i>           |                   | 1 (0.6%)          |
| <i>Lactobacillus</i> sp.            |                   | 1 (0.6%)          |
| <i>Proteus vulgaris</i>             |                   | 1 (0.6%)          |

|                         |          |           |
|-------------------------|----------|-----------|
| <b>その他</b>              |          |           |
| グラム陽性球菌陽性（非特定）          |          | 1 (0.6%)  |
| グラム陰性桿菌陽性（非特定）          |          | 1 (0.6%)  |
| <b>陽性所見<sup>a</sup></b> |          |           |
|                         | 58 (34%) | 174 (92%) |
| <b>同定された菌種数</b>         |          |           |
| 1                       | 46 (79%) | 59 (34%)  |
| 2                       | 11 (19%) | 65 (37%)  |
| 3 以上                    | 1 (1.7%) | 50 (29%)  |

値は数（百分率）として表記した。百分率は各培養陽性例における特定の菌種および菌種数の割合を示す。

a 百分率は各培養施行例に対する陽性所見の割合を示す。

表 7. 血液培養および胆汁培養の結果に応じた急性胆管炎の重症度と PCT

|             | 症例数 | 急性胆管炎の重症度 |           | PCT                 |
|-------------|-----|-----------|-----------|---------------------|
|             |     | 中等症/重症    | 重症        |                     |
| 血液培養        | 170 | 87        | 25        |                     |
| 陽性          | 58  | 36 (41%)  | 17 (68%)  | 4.71 (0.87-16.96)   |
| 陰性          | 112 | 51 (59%)  | 8 (32%)   | 0.65 (0.25-2.26)    |
| P 値         |     | 0.052     | 0.0002    | < 0.0001            |
| グラム陽性球菌陽性   | 11  | 7 (8.0%)  | 3 (12%)   | 4.13 (1.24-13.61)   |
| グラム陰性桿菌陽性   | 53  | 32 (37%)  | 15 (60%)  | 5.29 (0.86-15.73)   |
| P 値         |     | 1.00      | 1.00      | 0.92                |
| グラム陽性球菌のみ陽性 | 5   | 4 (4.6%)  | 2 (8.0%)  | 2.24 (0.86-20.71)   |
| グラム陰性桿菌のみ陽性 | 47  | 29 (33%)  | 14 (56%)  | 5.29 (0.84-17.39)   |
| P 値         |     | 0.64      | 0.64      | 0.83                |
| 好気性細菌陽性     | 57  | 35 (40%)  | 16 (64%)  | 4.13 (0.86-15.46)   |
| 嫌気性細菌陽性     | 2   | 2 (2.3%)  | 1 (4.0%)  | 40.80 (13.49-68.10) |
| P 値         |     | 0.52      | 0.50      | 0.12                |
| 好気性細菌のみ陽性   | 56  | 34 (39%)  | 16 (64%)  | 4.10 (0.85-16.14)   |
| 嫌気性細菌のみ陽性   | 1   | 1 (1.1%)  | 1 (4.0%)  | 68.10               |
| P 値         |     | 1.00      | 0.30      | 0.14                |
| 菌種数         |     |           |           |                     |
| 1           | 46  | 29 (33%)  | 15 (60%)  | 3.65 (0.57-21.32)   |
| ≥ 2         | 12  | 7 (8.0%)  | 2 (8.0%)  | 6.83 (3.89-13.58)   |
| P 値         |     | 0.77      | 0.28      | 0.0003              |
| 胆汁培養        |     | 97        | 27        |                     |
| 陽性          | 174 | 92 (95%)  | 27 (100%) | 1.40 (0.35-6.34)    |

|             |     |          |           |                   |
|-------------|-----|----------|-----------|-------------------|
| 陰性          | 15  | 5 (5.2%) | 0         | 0.36 (0.18-0.50)  |
| P 値         |     | 0.18     | 0.13      | 0.0017            |
| グラム陽性球菌陽性   | 83  | 42 (43%) | 11 (41%)  | 0.86 (0.34-4.13)  |
| グラム陰性桿菌陽性   | 158 | 84 (87%) | 25 (93%)  | 1.58 (0.35-8.37)  |
| P 値         |     | 0.79     | 0.71      | 0.31              |
| グラム陽性球菌のみ陽性 | 15  | 7 (7.2%) | 2 (7.4%)  | 0.43 (0.23-2.11)  |
| グラム陰性桿菌のみ陽性 | 90  | 49 (51%) | 16 (59%)  | 1.79 (0.35-10.71) |
| P 値         |     | 0.59     | 1.00      | 0.12              |
| 好気性細菌陽性     | 174 | 92 (95%) | 27 (100%) | 1.40 (0.35-6.34)  |
| 嫌気性細菌陽性     | 17  | 14 (14%) | 4 (15%)   | 4.13 (1.00-22.33) |
| P 値         |     | 0.022    | 0.49      | 0.045             |
| 好気性細菌のみ陽性   | 157 | 78 (80%) | 23 (85%)  | 0.99 (0.34-5.28)  |
| 嫌気性細菌のみ陽性   | 0   | 0        | 0         | -                 |
| P 値         | -   | -        | -         | -                 |
| 菌種数         |     |          |           |                   |
| 1           | 59  | 32 (33%) | 11 (41%)  | 0.96 (0.31-4.2)   |
| 2           | 65  | 26 (27%) | 9 (33%)   | 0.99 (0.29-10.76) |
| ≥ 3         | 50  | 34 (35%) | 7 (26%)   | 1.66 (0.43-6.07)  |
| 傾向検定の P 値   |     | 0.19     | 0.49      | 0.78              |

値は数（百分率）もしくは中央値（四分位点）で示した。百分率は各重症度群における特定所見の割合を示す。

表 8. 急性胆管炎に対して初期投与された抗生剤一覧（重症度別）

| 抗生剤            | 全例<br>(n = 213) | 軽症<br>(n = 103) | 中等症<br>(n = 76) | 重症<br>(n = 34) |
|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| タゾバクタム/ピペラシリン  | 90 (42%)        | 34 (33%)        | 36 (47%)        | 20 (59%)       |
| フロモキシセフ        | 66 (31%)        | 41 (40%)        | 16 (21%)        | 9 (26%)        |
| セフメタゾール        | 20 (9.4%)       | 9 (8.7%)        | 10 (13%)        | 1 (2.9%)       |
| メロペネム          | 7 (3.3%)        | 1 (1.0%)        | 4 (5.3%)        | 2 (5.9%)       |
| レボフロキサシン       | 6 (2.8%)        | 3 (2.9%)        | 2 (2.6%)        | 1 (2.9%)       |
| スルバクタム/アンピシリン  | 6 (2.8%)        | 5 (4.9%)        | 1 (1.3%)        |                |
| イミペネム/シラスタチン   | 5 (2.3%)        | 4 (3.9%)        | 1 (1.3%)        |                |
| セフェピム          | 4 (1.9%)        | 1 (1.0%)        | 2 (2.6%)        | 1 (2.9%)       |
| セフォタキシム        | 2 (0.9%)        | 2 (1.9%)        |                 |                |
| スルバクタム/セフォペラゾン | 2 (0.9%)        | 1 (1.0%)        | 1 (1.3%)        |                |
| セファゾリン         | 1 (0.5%)        |                 | 1 (1.3%)        |                |
| シプロフロキサシン      | 1 (0.5%)        |                 | 1 (1.3%)        |                |
| ドリペネム          | 1 (0.5%)        | 1 (1.0%)        |                 |                |
| ホスホマイシン        | 1 (0.5%)        | 1 (1.0%)        |                 |                |
| パズフロキサシン       | 1 (0.5%)        |                 | 1 (1.3%)        |                |

値は数（百分率）として表記した。百分率は各重症度群における特定の抗生剤が使用された割合を示す。

#### 4－3．急性胆管炎の重症度と炎症関連バイオマーカー（プロカルシトニン、白血球、C 反応性蛋白）の相関

図 5 は急性胆管炎の重症度と炎症関連バイオマーカー（PCT、白血球、CRP）の相関を示したものである。各バイオマーカーの中央値は、軽症、中等症、重症の順に以下の通りであった。PCT 0.45 (IQR, 0.22-1.69) ng/mL, 1.25 (0.41-4.18) ng/mL, 19.51 (4.41-53.36) ng/mL, 白血球 7,900 (IQR, 6,200-9,900) / $\mu$ L, 12,300 (8,100-14,400) / $\mu$ L, 12,000 (5,900-16,800) / $\mu$ L, CRP 3.4 (IQR, 1.3-6.6) mg/dL, 6.1 (3.0-11.3) mg/dL, 7.7 (4.8-17.1) mg/dL。すべての炎症バイオマーカーにおいて、重症度に応じた上昇傾向は統計学的に有意であった ( $P < 0.0001$ 、図 5)。

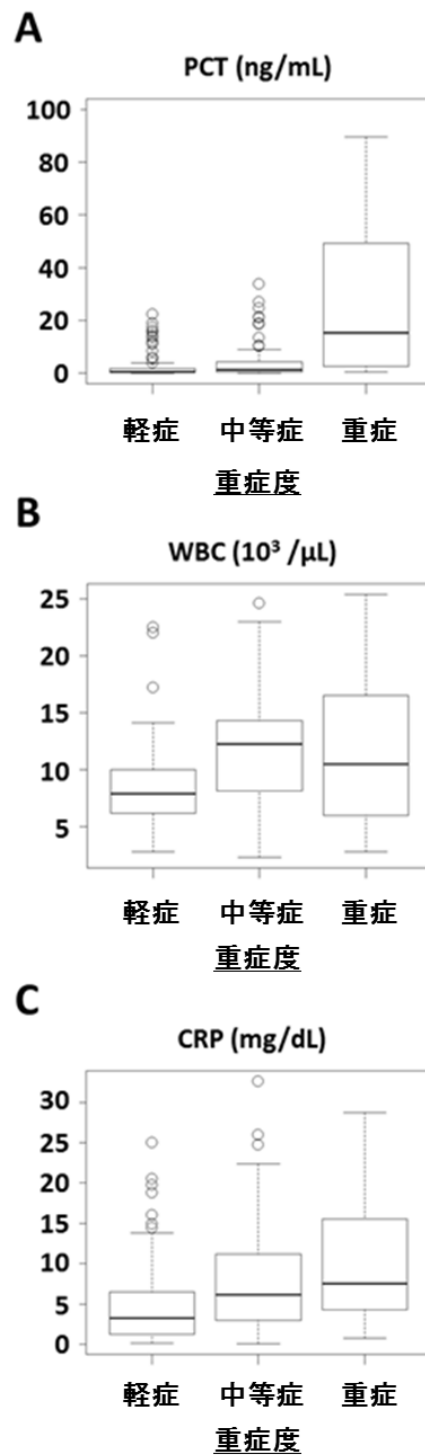


図 5. 急性胆管炎の重症度と炎症関連バイオマーカー (PCT、白血球、CRP) の相関を示した箱ひげ図。A.PCT, B.白血球 (WBC, white blood cell), C.CRP。傾向検定はJonckheere-Terpstra 検定 (すべて  $P < 0.0001$ ) を用いて評価した。図の太線は中央値を示し、箱の上下端は四分位点を示す。丸は外れ値を示す。PCT の 3 つの外れ値はグラフ外に位置するためにプロットされていない。



#### 4－4．白血球・C反応性蛋白と比較したプロカルシトニンの急性胆管炎における重症度診断能

重症胆管炎（vs. 軽症・中等症）および中等症・重症胆管炎（vs. 軽症）の診断における、PCT・白血球・CRPのROC曲線を図6に示す。重症胆管炎におけるPCTのAUCは、白血球よりも有意に大きく（ $P < 0.0001$ ）、CRPよりも有意に大きかった。しかしながら、中等症・重症胆管炎におけるPCTのAUCは、白血球（ $P = 0.78$ ）やCRP（ $P = 0.29$ ）に比して有意に大きいことは示せなかった。Youden Indexに基づき、重症胆管炎におけるPCTの最適カットオフ値は2.2 ng/mLであり（感度 0.97、特異度 0.73、正確度 0.76）、中等症・重症胆管炎におけるPCTの最適カットオフ値は0.9 ng/mLであった（感度 0.68、特異度 0.69、正確度 0.69）。ステント閉塞症例、総胆管結石症例の各々において同様にROC曲線を描いたところ、前者では統計学的有意差は得られなかったものの、双方において重症胆管炎におけるPCTのAUCは白血球・CRPのAUCよりも大きいことが示された（図7）。

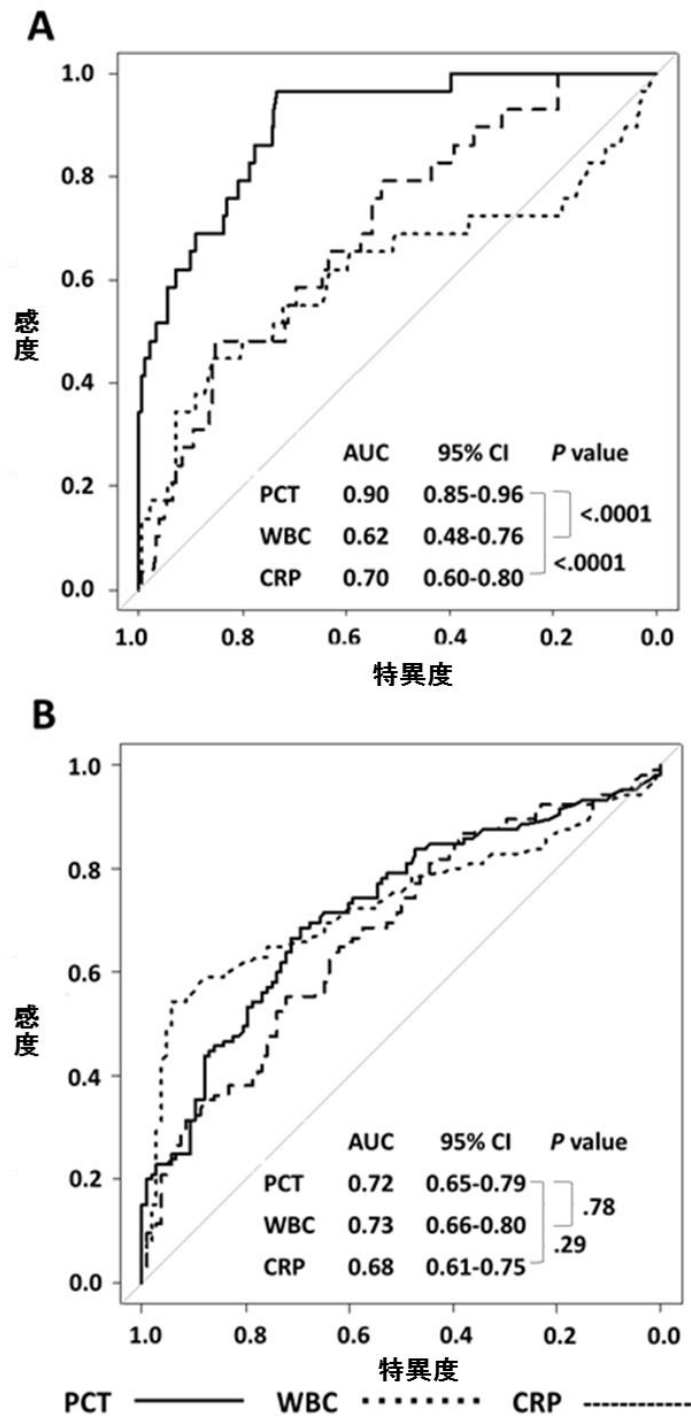


図6．重症胆管炎 (vs. 軽症・中等症) および中等症・重症胆管炎 (vs. 軽症) の診断における、PCT・白血球・CRP のROC 曲線。DeLong 検定により AUC 比較の P 値を計算した。**A.** 重症 vs. 軽症・中等症 **B.** 重症・中等症 vs. 軽症。AUC, area under the curve (曲線下面積); CI, confidence interval (信頼区間); ROC, receiver operating characteristics (受信者動作特性曲線); WBC, white blood cell (白血球)

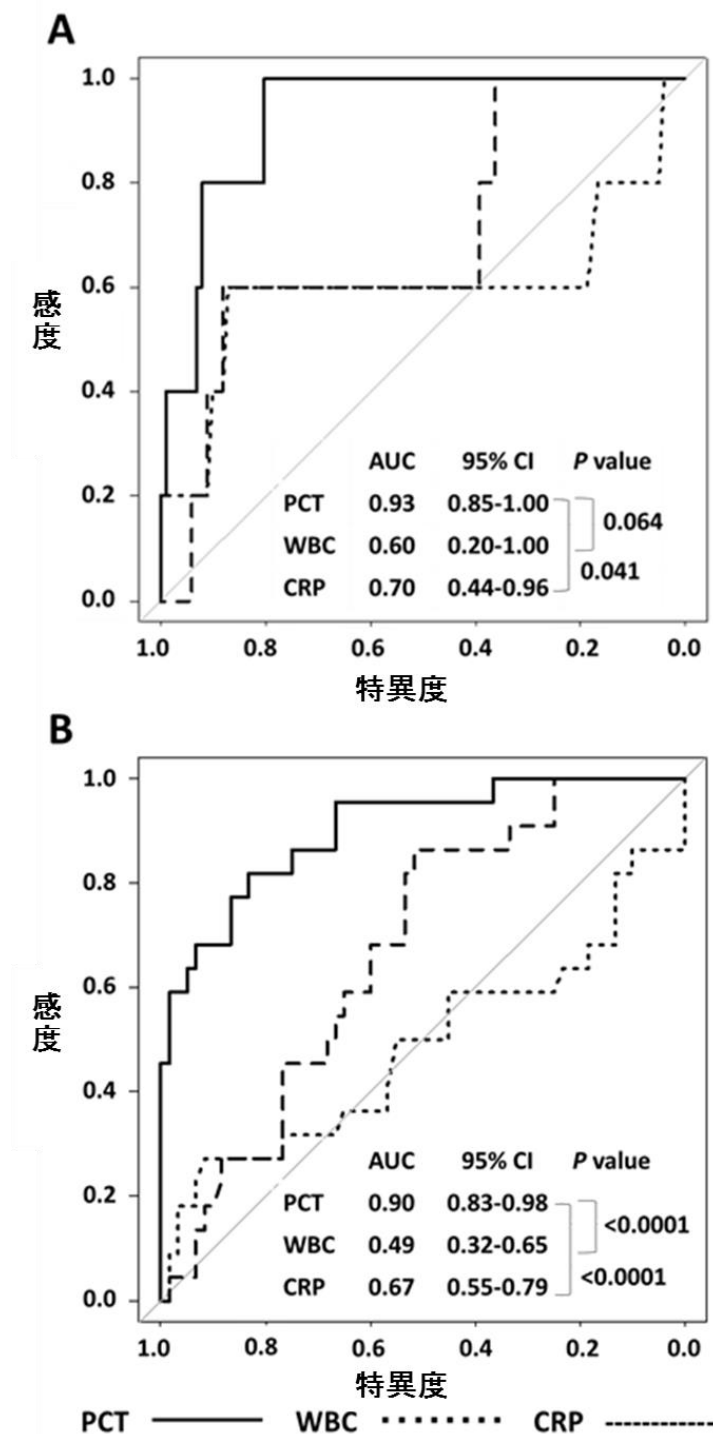


図 7. 成因別の重症胆管炎 (vs. 軽症・中等症) に対する PCT, 白血球, CRP の ROC 曲線。Delong 検定により AUC 比較の P 値を計算した。 **A.** ステンント閉塞による急性胆管炎 107 例 **B.** 総胆管結石による急性胆管炎 82 例。AUC, area under the curve (曲線下面積); CI, confidence interval (信頼区間); ROC, receiver operating characteristics (受信者動作特性曲線); WBC, white blood cell (白血球)

重症胆管炎 (vs. 軽症・中等症) および中等症・重症胆管炎 (vs. 軽症) の診断能において、PCT が TG13 に出てくるような他のパラメーターやバイオマーカーよりも優れていることを示すために、我々はさらなる探索的 ROC 解析を行なった (図 8)。ROC 曲線の AUC に基づく PCT の重症胆管炎および中等症・重症胆管炎に対する診断能は、他のマーカーに比して総じて優れていた。なお、化学療法施行中の症例における白血球減少や血小板減少が急性胆管炎の重症度診断に影響を与える可能性があるため、血小板  $<10$  万 / $\text{mm}^3$  および白血球  $<4000$  / $\text{mm}^3$  の症例は重症度の判定項目から除外した。さらに、化学療法施行中の症例を除外して解析を行なったが、同様の結果が得られた。抗炎症剤 (ステロイド、アセトアミノフェン、NSAID) を内服している患者に関しても、各薬剤ごとに除外して同様に感度解析を行なったが、やはり同様の結果が得られた。また、重症胆管炎の代替マーカーとして血液培養陽性例を解析したところ、PCT は白血球や CRP と比して、ROC 解析においてより大きな AUC を示していた (図 9)。

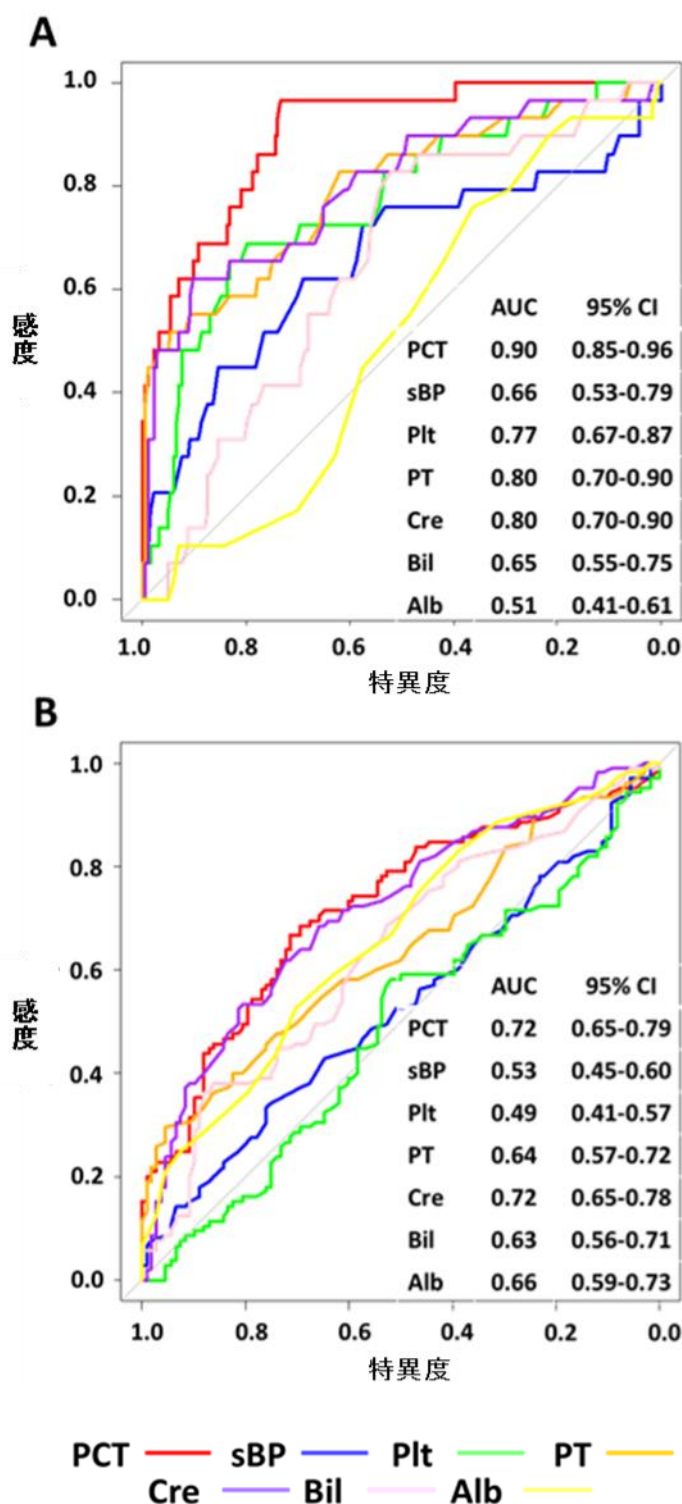


図8. 重症胆管炎 (vs. 軽症・中等症) および中等症・重症胆管炎 (vs. 軽症) の診断における、PCT・TG13 重症度判定項目の ROC 曲線。A. 重症 vs. 軽症・中等症 B. 重症・中等症 vs. 軽症。Alb, albumin (アルブミン); AUC, area under the curve (曲線下面積); Bil, bilirubin (ビリルビン); CI, confidence interval (信頼区間); Cre, creatinine (クレアチニン); Plt, platelet (血小板); PT, prothrombin time (プロトロンビン時間); ROC, receiver operating characteristics (受信者動作特性曲線); sBP, systolic blood pressure (収縮期血圧)

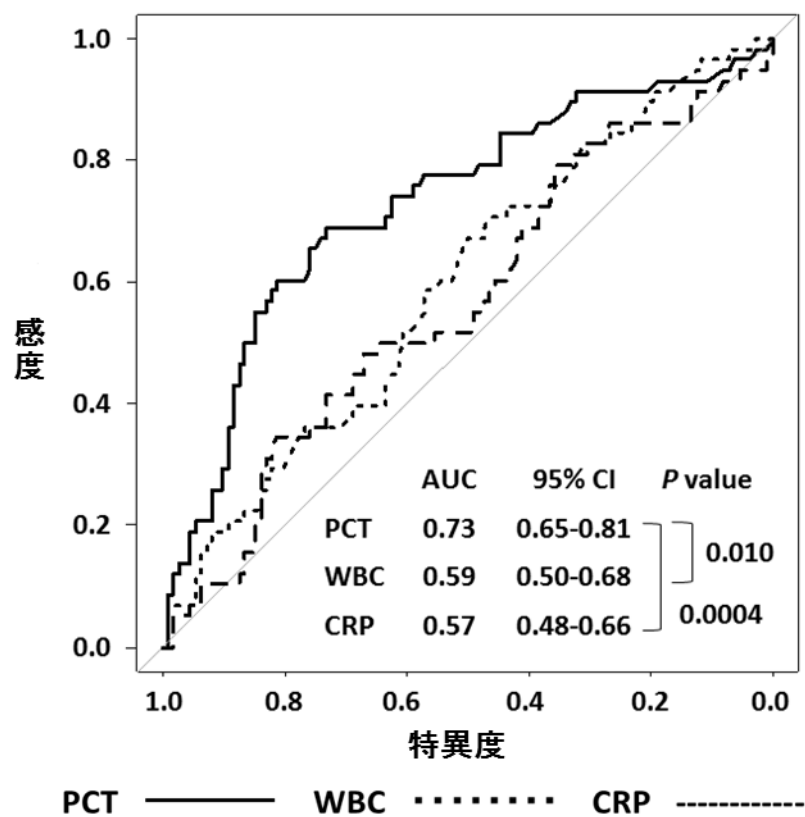


図9. 血液培養陽性を転帰変数とした (vs. 血液培養陰性)、PCT, 白血球, CRP の ROC 曲線。DeLong 検定により AUC 比較の P 値を計算した。AUC, area under the curve (曲線下面積); CI, confidence interval (信頼区間); ROC, receiver operating characteristics (受信者動作特性曲線); WBC, white blood cell (白血球).

#### 4－5．PCT 値に応じた重症胆管炎のリスク

急性胆管炎の成因子を調整し、PCT 値に応じた重症胆管炎のオッズ比を描いた restricted cubic spline 曲線を図 10 に示した。PCT と重症胆管炎との関連は統計学的に有意であった ( $P < 0.0001$ )。PCT 値と重症胆管炎のオッズ比との非線形関係は統計学的に有意でなく ( $P = 0.62$ )、オッズ比は PCT 値に応じて直線的に増加していると考えられた。

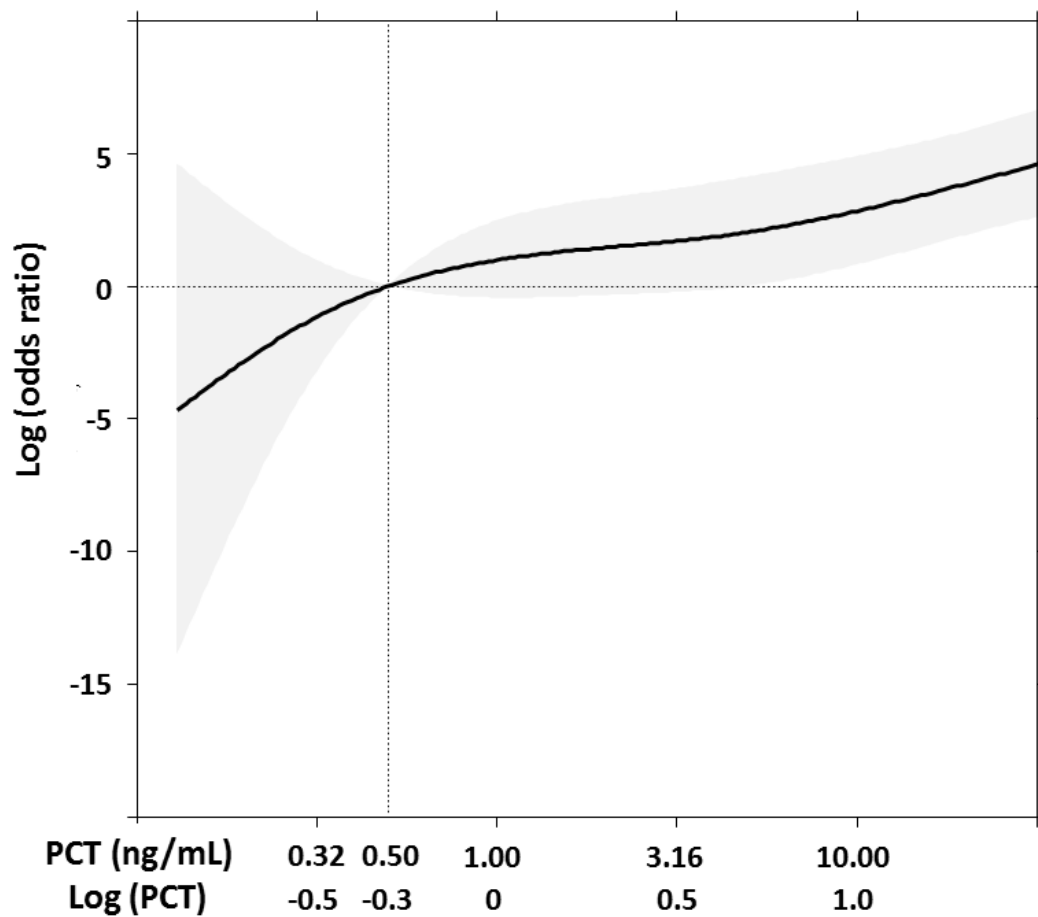


図 1 0 . PCT 値に応じた重症胆管炎のオッズ比を示した **Restricted cubic spline curve**。オッズ比は急性胆管炎の成因因子を調整した多変量ロジスティック回帰モデルを使用して計算した。影で示した領域は 95%信頼区間を示す。PCT レベルとオッズ比はいずれも対数換算表示としている。PCT = 0.5 ng/mL を参照値として設定した(垂直の点線)。



## 5. 考察

急性胆管炎 213 例を解析対象とした本前向き研究において、血清 PCT 値は急性胆管炎の重症度に応じて有意に上昇を認め、PCT が重症胆管炎に対して優れた診断能を持つことを示した。また、ROC 解析により、PCT は白血球や CRP よりも重症胆管炎に対して有意に高い診断能を持つことを示した。以上より、急性胆管炎による入院患者において血清 PCT 値を測定することで、緊急胆管ドレナージが必要な重症患者を早期に同定するのが簡便化できる可能性が示唆された。

白血球や CRP のような古典的な炎症関連バイオマーカーが非感染性疾患でも上昇を認めるのに対し、PCT は全身性の細菌性・真菌性感染に対して感度・特異度ともに優れたバイオマーカーであるということに関しては、近年多くのエビデンスが得られている[24, 28, 44]。PCT の長所としては、他のバイオマーカーに比して、感染成立後の非常に早期にその血清値が鋭敏に上昇するということがある[21-23]。その特性から、細菌感染における早期診断・リスク層別化に対する PCT の有用性は、すでに呼吸器感染症、泌尿器感染症、重症敗血症などの領域で広く報告されている。また、序文でも述べたように、細菌感染が鎮静化した後は血清 PCT 値は速やかに減少することから、PCT を抗生剤投与の指標とする PCT-guided antibiotic therapy の有用性を示す無作為化比較試験がここ 10 年間で多く報告されている[38-42]。2010 年に発表された PRORATA trial では、集中治療室患者を対象に PCT-guided 群と control 群（ガイドライン群）に分けて抗生剤投与を行い、前者において死亡率を増加させることなく、抗生剤投与期間が 2.7 日短縮したことを示した[42]。PCT-guided antibiotic therapy の治療プロトコール

としては、PCT  $\geq 0.5$  ng/mL で抗生剤投与を開始し、PCT  $< 0.5$  ng/mL もしくは peak 値から 80%以上の減少で抗生剤投与を中止するというものであった。PCT-guided antibiotic therapy により抗生剤投与期間が短縮されれば、耐性菌リスクの減少や医療コスト削減につながると考えられる。

しかしながら、急性胆管炎の早期の重症度判定における PCT の有用性については今までほとんど議論がなされてこなかった[45, 46]。重症胆管炎の臨床的転帰を改善するためには、胆管ドレナージをはじめとした迅速な治療が不可欠であることから、急性胆管炎患者の重症度評価をできるような高感度かつ簡便に測定できるバイオマーカーの同定は、臨床的に非常に意義のあることである。序文でも述べたように、現在の急性胆管炎診断・治療は TG13 に則って行われているが、いくつかの研究において、TG13 に応じた重症度が臨床的に予後不良な転帰と相関することも示されている[47, 48]。また、110 例の後向き研究において、重症胆管炎 (vs. 軽症/中等症) に対する ROC 解析における PCT、白血球、CRP の各々の AUC は、0.75 (95% CI, 0.63-0.87), 0.47 (95% CI, 0.33-0.61), 0.67 (95% CI, 0.54-0.77)であった[46]。同研究は総胆管結石症例のみを対象としており、胆管炎全体に一般化して解釈するためにはさらなる検討が必要であった。また、研究デザインが後向きであるという限界もあった。そこで、今回の前向き研究では、総胆管結石症例のみならず、ステント閉塞例のような他の成因の胆管炎症例も対象としている。

本研究は、PCT が従来の炎症関連バイオマーカー（白血球、CRP）と比して、重症胆管炎に対して、その成因に関係なく高い診断能を持つことを示した最初の前向き研究である。我々の ROC 解析における重症胆管炎に対する PCT の最

適カットオフ値は 2.2 ng/mL であったが、これは既報とほぼ同様の値であり[46]、また重症敗血症に対する一般的なカットオフ値 (2.0 ng/mL) とも矛盾しない結果であった[38-42]。重症胆管炎の代替マーカーとして血液培養陽性を使用した ROC 解析の結果は、我々の主要仮説検定とも矛盾しないものであった。採血してから 1 時間以内に血清 PCT 値は結果が得られることから、PCT 値に基づいたリスクの層別化は、緊急胆管ドレナージ (6 時間以内) の適応となる患者を迅速に同定することを容易にする。さらには、PCT を重症胆管炎の予測因子として使用することで、以下に述べるような集団はより正確な重症度判定が行える可能性が高くなる。例えば、ステロイド治療中の患者は高熱を発症しにくく[49, 50]、ステロイドにより白血球値は上昇し、CRP 値は低下する。また、重症敗血症や高齢の患者では、高熱よりも低体温を示すことが時折ある[51, 52]。本研究では解熱剤やステロイドを内服している患者数も少なからず存在していることから、このような TG13 では重症度が過小評価される可能性のある患者集団に対して、PCT はより頑健に急性胆管炎の重症度を評価できる可能性があり、さらなる前向きの検討が望まれる。その一方で、本研究では中等症・重症胆管炎に対する診断に関しては、PCT が他の炎症関連バイオマーカーに比して優れているというエビデンスは示せなかった。PCT は全身性の細菌感染症の存在および重症度を鋭敏に反映することが示されているが、局所の感染症に対しては不応性であるとされており、それゆえ中等症胆管炎においては血清 PCT 値が低値のままであると推察される[19, 53]。入院時採血に PCT が低値の患者においては、発症早期に繰り返し PCT を測定することでこの問題を解決できるかもしれない。しかしながら、本邦では PCT 測定の保険点数は 320 点と他の炎症関連バイオマーカー

に比較すると高く設定されており（末梢血液一般 21 点、CRP 16 点）、急性胆管炎の重症度予測における PCT の有用性を確認するためには、費用対効果をも考慮に入れた前向き研究の実施が望まれる[54]。

急性胆管炎の成因に焦点を当てて行なった副次的解析では、ステント閉塞による急性胆管炎および総胆管結石による急性胆管炎の双方において、PCT は重症胆管炎に対して良好な診断能を示した。ステント閉塞例においては重症化しにくいことが示されているが、これは急性胆管炎発症時の自覚症状を患者が以前経験しており、同様の症状が出現した際には外来を早期受診する可能性が高いことと関連があると思われる。それゆえに、重症胆管炎予測における PCT の有用性は、ステント閉塞例においては他の成因ほどは認められないことが予想されたが、実際には成因に関係なく PCT は重症胆管炎を予測するのに有用であることが本試験で示された。本研究では各成因の集団の母数が十分とは言えず、成因別に重症胆管炎の最適カットオフ値を定めるべく、さらなる検討が望まれる。例えば、悪性胆道閉塞に対して留置されたステント閉塞例においては、化学療法や悪性疾患そのもので免疫抑制状態にあることが多く、重症度を問わずに早期にステント交換を行った方が良い可能性がある。

血液培養陽性例と重症胆管炎の間には有意な相関があり、また血液培養陽性例に対する診断能においては、ROC 解析により PCT は白血球や CRP よりも優れていることが示された。母数が少ないために統計学的頑健性が保たれているとは言えないが、培養にて同定された細菌の種類およびその数と重症胆管炎の間には有意な相関は認めなかった。しかし、血液培養および胆汁培養で同定された菌種の数、血液培養陽性例、嫌気性培養陽性例は PCT 高値と関連があり、胆

管炎の実際の重症度を反映している可能性があると思われた。さらには、胆汁培養における複数菌検出例に関しては、胆管結石例よりもステント閉塞例が多く見られ、ステントの長期留置に伴う細菌のコンタミネーションの可能性が示唆された。それゆえ、これらの所見の重症胆管炎に対する診断能については、さらなる検討が望まれる。

本研究においてはいくつかの限界が存在する。まず、本研究は前向き研究としてデザインされているが、いくつかの副次的解析においてはサンプル数が十分でないことから統計学的検出力が十分でない可能性がある。別の限界としては、データが単一施設のみで収集されていることであり、成因や急性胆管炎の起因菌などの患者の背景に偏りがある可能性がある。また、副次的解析として行なった血液培養陽性例に対する ROC 解析では、血液培養は全例で採取されていなかった。さらには、白血球や CRP 以外にも重症胆管炎の診断に有用なパラメーターが報告され、今後の比較検討が必要である[55, 56]。それゆえ、急性胆管炎の重症度予測における PCT の有用性を検証するためには、多施設共同でより多くの患者を対象とした前向き研究の実施が望まれる。

## 6. 結論

血清 PCT 値は従来の炎症関連バイオマーカーと比して、入院時において重症胆管炎に対して優れた診断能を持つことが示された。本研究の結果からは、PCT 値に基づいた急性胆管炎のリスク評価を行うことで、緊急胆管ドレナージが必要な重症患者を早期に同定するのが簡便化できる可能性が示唆された。TG13 では軽症・中等症の判定でも PCT 高値の症例は、実際の重症度が反映されていない可能性があり、保存的加療先行による予後の悪化が懸念されるため、積極的に緊急胆管ドレナージを考慮してもよいと考える。現状では夜間休日での PCT 測定ができない施設も少なくないため、PCT 測定のさらなる普及が望まれる。

## 7. 引用文献

1. Lipsett PA, Pitt HA. Acute cholangitis. *Surg Clin N Am*. 1990;70(6):1297-312.
2. Mosler P. Diagnosis and management of acute cholangitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011;13(2):166-72.
3. Kiriya S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ, Buchler MW, Yokoe M, Kimura Y, Tsuyuguchi T, Itoi T, Yoshida M, Miura F, Yamashita Y, Okamoto K, Gabata T, Hata J, Higuchi R, Windsor JA, Bornman PC, Fan ST, Singh H, de Santibanes E, Gomi H, Kusachi S, Murata A, Chen XP, Jagannath P, Lee S, Padbury R, Chen MF. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis in revised Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012;19(5):548-56.
4. Miura F, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Wada K, Hirota M, Nagino M, Tsuyuguchi T, Mayumi T, Yoshida M, Strasberg SM, Pitt HA, Belghiti J, de Santibanes E, Gadacz TR, Gouma DJ, Fan ST, Chen MF, Padbury RT, Bornman PC, Kim SW, Liao KH, Belli G, Dervenis C. Flowcharts for the diagnosis and treatment of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14(1):27-34.
5. Wada K, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Miura F, Yoshida M, Mayumi T, Strasberg S, Pitt HA, Gadacz TR, Buchler MW, Belghiti J, de Santibanes E, Gouma DJ, Neuhaus H, Dervenis C, Fan ST, Chen MF, Ker CG, Bornman PC, Hilvano SC, Kim SW, Liao KH, Kim MH. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14(1):52-8.
6. Kiriya S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ, Buchler MW, Yokoe M, Kimura Y, Tsuyuguchi T, Itoi T, Yoshida M, Miura F, Yamashita Y, Okamoto K, Gabata T, Hata J, Higuchi R, Windsor JA, Bornman PC, Fan ST, Singh H, de Santibanes E, Gomi H, Kusachi S, Murata A, Chen XP, Jagannath

- P, Lee S, Padbury R, Chen MF, Dervenis C, Chan AC, Supe AN, Liao KH, Kim MH, Kim SW. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20(1):24-34.
7. Miura F, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ, Buchler MW, Yoshida M, Mayumi T, Okamoto K, Gomi H, Kusachi S, Kiriyaama S, Yokoe M, Kimura Y, Higuchi R, Yamashita Y, Windsor JA, Tsuyuguchi T, Gabata T, Itoi T, Hata J, Liao KH. TG13 flowchart for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20(1):47-54.
  8. Tsujino T, Sugita R, Yoshida H, Yagioka H, Kogure H, Sasaki T, Nakai Y, Sasahira N, Hirano K, Isayama H, Tada M, Kawabe T, Omata M. Risk factors for acute suppurative cholangitis caused by bile duct stones. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19(7):585-8.
  9. Kogure H, Tsujino T, Yamamoto K, Mizuno S, Yashima Y, Yagioka H, Kawakubo K, Sasaki T, Nakai Y, Hirano K, Sasahira N, Isayama H, Tada M, Kawabe T, Omata M, Harada S, Ota Y, Koike K. Fever-based antibiotic therapy for acute cholangitis following successful endoscopic biliary drainage. *J Gastroenterol.* 2011;46(12):1411-7.
  10. Lai EC, Mok FP, Tan ES, Lo CM, Fan ST, You KT, Wong J. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *N Engl J Med.* 1992;326(24):1582-6.
  11. Gigot JF, Leese T, Dereme T, Coutinho J, Castaing D, Bismuth H. Acute cholangitis. Multivariate analysis of risk factors. *Ann Surg.* 1989;209(4):435-8.
  12. Pang YY, Chun YA. Predictors for emergency biliary decompression in acute cholangitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18(7):727-31.
  13. Welch JP, Donaldson GA. The urgency of diagnosis and surgical treatment of acute suppurative cholangitis. *Am J Surg.* 1976;131(5):527-32.
  14. Sharma BC, Kumar R, Agarwal N, Sarin SK. Endoscopic biliary drainage by



- nasobiliary drain or by stent placement in patients with acute cholangitis. *Endoscopy*. 2005;37(5):439-43.
15. Csendes A, Diaz JC, Burdiles P, Maluenda F, Morales E. Risk factors and classification of acute suppurative cholangitis. *Br J Surg*. 1992;79(7):655-8.
  16. Lee JK, Lee SH, Kang BK, Kim JH, Koh MS, Yang CH, Lee JH. Is it necessary to insert a nasobiliary drainage tube routinely after endoscopic clearance of the common bile duct in patients with choledocholithiasis-induced cholangitis? A prospective, randomized trial. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(1):105-10.
  17. Moya F, Nieto A, JL RC. Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. *Eur J Biochem*. 1975;55(2):407-13.
  18. Nylen ES, O'Neill W, Jordan MH, Snider RH, Moore CF, Lewis M, Silva OL, Becker KL. Serum procalcitonin as an index of inhalation injury in burns. *Horm Metab Res*. 1992;24(9):439-43.
  19. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993;341(8844):515-8. 20.
  20. Muller B, White JC, Nylen ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin I gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):396-404.
  21. Becker KL, Nylen ES, White JC, Muller B, Snider RH, Jr. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(4):1512-25.
  22. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med*. 2008;36(3):941-

- 52.
23. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med*. 2006;34(10):2596-602.
24. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(2):206-17.
25. Muller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, Nusbaumer C, Tamm M, Christ-Crain M. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2007;7:10.
26. Liu D, Su L, Han G, Yan P, Xie L. Prognostic Value of Procalcitonin in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129450.
27. Liu D, Su LX, Guan W, Xiao K, Xie LX. Prognostic value of procalcitonin in pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2016;21(2):280-8.
28. Riedel S. Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;73(3):221-7.
29. Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, Ritz R. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000;28(4):977-83.
30. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(3):396-402.

31. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2006;34(7):1996-2003.
32. Garnacho-Montero J, Huici-Moreno MJ, Gutierrez-Pizarra A, Lopez I, Marquez-Vacaro JA, Macher H, Guerrero JM, Puppo-Moreno A. Prognostic and diagnostic value of eosinopenia, C-reactive protein, procalcitonin, and circulating cell-free DNA in critically ill patients admitted with suspicion of sepsis. *Crit Care.* 2014;18(3):R116.
33. van Nieuwkoop C, Bonten TN, van't Wout JW, Kuijper EJ, Groeneveld GH, Becker MJ, Koster T, Wattel-Louis GH, Delfos NM, Ablij HC, Leyten EM, van Dissel JT. Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study. *Crit Care.* 2010;14(6):R206.
34. Kruger S, Ewig S, Marre R, Papassotiriou J, Richter K, von Baum H, Suttorp N, Welte T. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J.* 2008;31(2):349-55.
35. Limper M, de Kruif MD, Duits AJ, Brandjes DP, van Gorp EC. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *J Infect.* 2010;60(6):409-16.
36. Schuetz P, Suter-Widmer I, Chaudri A, Christ-Crain M, Zimmerli W, Mueller B. Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2011;37(2):384-92.
37. de Wolf HK, Gunnewiek JK, Berk Y, van den Ouweland J, de Metz M. Comparison of a new procalcitonin assay from roche with the established method on the brahms kryptor. *Clin Chem.* 2009;55(5):1043-4.
38. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, Marsch S, Azzola A, Rakic J, Mueller B, Tamm M. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure

- in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J*. 2009;34(6):1364-75.
39. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Muller C, Miedinger D, Huber PR, Zimmerli W, Harbarth S, Tamm M, Muller B. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(1):84-93.
  40. Schuetz P, Christ-Crain M, Wolbers M, Schild U, Thomann R, Falconnier C, Widmer I, Neidert S, Blum CA, Schonenberger R, Henzen C, Bregenzer T, Hoess C, Krause M, Bucher HC, Zimmerli W, Muller B. Procalcitonin guided antibiotic therapy and hospitalization in patients with lower respiratory tract infections: a prospective, multicenter, randomized controlled trial. *BMC Health Serv Res*. 2007;7:102.
  41. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(5):498-505.
  42. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, Schortgen F, Lasocki S, Veber B, Dehoux M, Bernard M, Pasquet B, Regnier B, Brun-Buisson C, Chastre J, Wolff M. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9713):463-74.
  43. Desquilbet L, Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. *Stat Med*. 2010;29(9):1037-57.
  44. Harumi Gomi, Joseph S. Solomkin, Tadahiro Takada, Steven M. Strasberg, Henry A. Pitt, Masahiro Yoshida, Shinya Kusachi, Toshihiko Mayumi, Fumihiko Miura, Seiki Kiriyaama, Masamichi Yokoe, Yasutoshi Kimura, Ryota Higuchi, John A. Windsor, Christos Dervenis, Kui-Hin Liao, Myung-Hwan Kim. TG13 antimicrobial therapy for

- acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20:60–70
45. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med.* 2011;9:107.
  46. Hamano K, Noguchi O, Matsumoto Y, Watabe T, Numata M, Yosioka A, Ito Y, Hosoi H. Usefulness of procalcitonin for severity assessment in patients with acute cholangitis. *Clin Lab.* 2013;59(1-2):177-83.
  47. Shinya S, Sasaki T, Yamashita Y, Kato D, Yamashita K, Nakashima R, Yamauchi Y, Noritomi T. Procalcitonin as a useful biomarker for determining the need to perform emergency biliary drainage in cases of acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014;21(10):777-85.
  48. Nishino T, Hamano T, Mitsunaga Y, Shirato I, Shirato M, Tagata T, Shimada M, Yoshida S, Mitsunaga A. Clinical evaluation of the Tokyo Guidelines 2013 for severity assessment of acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014;21(12):841-9.
  49. Sun G, Han L, Yang Y, Linghu E, Li W, Cai F, Kong J, Wang X, Meng J, Du H, Wang H, Huang Q, Hyder Q, Zhang X. Comparison of two editions of Tokyo guidelines for the management of acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014;21(2):113-9.
  50. Muller B, Peri G, Doni A, Perruchoud AP, Landmann R, Pasqualini F, Mantovani A. High circulating levels of the IL-1 type II decoy receptor in critically ill patients with sepsis: association of high decoy receptor levels with glucocorticoid administration. *J Leukoc Biol.* 2002;72(4):643-9.
  51. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1711-23.
  52. Kushimoto S, Gando S, Saitoh D, Mayumi T, Ogura H, Fujishima S, Araki T, Ikeda

- H, Kotani J, Miki Y, Shiraishi S, Suzuki K, Suzuki Y, Takeyama N, Takuma K, Tsuruta R, Yamaguchi Y, Yamashita N, Aikawa N. The impact of body temperature abnormalities on the disease severity and outcome in patients with severe sepsis: an analysis from a multicenter, prospective survey of severe sepsis. *Crit Care*. 2013;17(6):R271.
53. Norman DC. Fever in the elderly. *Clin Infect Dis*. 2000;31(1):148-51.
54. Lai CC, Tan CK, Chen SY, Wang CY, Liu WL, Hou CC, Hsueh PR. Diagnostic performance of procalcitonin for bacteremia in patients with bacterial infection at the emergency department. *J Infect*. 2010;61(6):512-5.
55. Smith KJ, Wateska A, Nowalk MP, Raymund M, Lee BY, Zimmerman RK, Fine MJ. Cost-effectiveness of procalcitonin-guided antibiotic use in community acquired pneumonia. *J Gen Intern Med*. 2013;28(9):1157-64.
56. Salek J, Livote E, Sideridis K, Bank S. Analysis of risk factors predictive of early mortality and urgent ERCP in acute cholangitis. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(2):171-5.
57. Hui CK, Lai KC, Yuen MF, Ng M, Lai CL, Lam SK. Acute cholangitis--predictive factors for emergency ERCP. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(10):1633-7.
58. Umefuno G, Kogure H, Hamada T, Isayama H, Ishigaki K, Takagi K, Akiyama D, Watanabe T, Takahara N, Mizuno S, Matsubara S, Yamamoto N, Nakai Y, Tada M, Koike K. Procalcitonin is a useful biomarker to predict severe acute cholangitis: a single-center prospective study. *J Gastroenterol*. 2016 Oct 25. [Epub ahead of print]

## 8. 謝辞

今回の研究を遂行する機会および御指導、御鞭撻を賜りました、東京大学大学院医学系研究科消化器内科学 小池和彦教授に厚く御礼申し上げます。また、今回の研究を遂行するにあたり、有意義な御助言、御指導を頂いた、同消化器内科学 伊佐山浩通先生、木暮宏史先生、濱田毅先生、そしてプロカルシトニン測定に御協力いただいた、東京大学医学部附属病院 検査部に深く感謝いたします。