

論文の内容の要旨

論文題目 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

氏名 梅舟 仰胤

【背景】急性胆管炎は、胆管閉塞に起因する **cholangio-venous reflux** によって引き起こされる感染症であり、日常診療でもよく遭遇する。胆管閉塞機転としては、胆管結石、悪性腫瘍、ステント閉塞、良性狭窄などが挙げられる。治療としては、抗生剤はもちろん重要な要素であるが、根幹となるのは胆管閉塞機転の解除および胆管内減圧目的とした胆管ドレナージである。特に重症胆管炎に対しては緊急胆管ドレナージの適応となり、適切な処置を怠れば不幸な転帰をたどることも少なくない。なお、胆管ドレナージの方法としては、現在では十二指腸乳頭を經由した内視鏡的アプローチが第一選択となっている。

プロカルシトニン (**procalcitonin**, 以下 **PCT**) はカルシトニンの前駆体であり、健常時には主に甲状腺の **C** 細胞でのみしか産生されないが、細菌感染症・敗血症を発症すると全身の臓器から産生され、わずか数時間で血清 **PCT** 値は劇的に上昇する。細菌感染症・敗血症の診断バイオマーカーとしては、従来の白血球や **CRP (C-Reactive protein)** などの炎症関連バイオマーカーと比較して高い感度・特異度を備えており、すでに臨床現場ではその有用性について一定のコンセンサスが得られている。とりわけ、呼吸器感染症や集中治療室領域における敗血症患者においては、診断および重症度予測における **PCT** の有用性を支持する多くのエビデンスがある。また、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** 値は半減することから、鋭敏に病勢を反映するその性質を利用し、**PCT** を抗生剤投与の指標とする **PCT-guided antibiotic therapy** の有用性についても多くの文献的報告が得られている。**PCT-guided antibiotic therapy** により抗生剤投与期間の短縮が可能となり、耐性菌出現リスクや医療コストの減少が期待できる。

しかしながら、急性胆管炎における **PCT** 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。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** の重症度予測能を白血球や **CRP** と比較する前向き研究を計画した。

【方法】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。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。入院時に生化学・血算・凝固一式と **PCT** を測定し、抗生剤投与開始前に血液培養を採取した。胆管ドレナージを行なった症例に関しては、胆汁培養を採取した。急性胆管炎の診断は急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン第 **2** 版 (**TG13** 準

抛、日本肝胆膵外科学会)に則って行い、重症度判定は診断時に同ガイドラインに則って行われた。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・ダイアグノスティクス株式会社)を使用した。上記試薬は測定から1時間以内に結果が得られる高感度の定量的PCT自動測定システムであり、測定原理としては電気化学発光免疫測定法を用いている。なお、PCTの細菌感染症・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。

【結果】解析対象となったのは213人であった。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有意に高かった。

血液培養は170人(80%)で、胆汁培養は189人(89%)で提出された。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。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PCT値を解析したところ、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。

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)の相関に関して解析を行なったところ、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) / μ L, 12,300 (8,100-14,400) / μ L, 12,000 (5,900-16,800) / μ 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($P < 0.0001$)。

白血球・CRPと比較したPCTの急性胆管炎における重症度診断能をROC曲線により比較したところ、重症胆管炎におけるPCTのAUC(曲線下面積)は、白血球・CRPよりも有意に大きかった($P < 0.0001$)。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。重症胆管炎におけるPCTの最適カットオフ値は2.2 ng/mLであった(感度0.97、特異度0.73)。また、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。さらに、重症胆管炎の診断能において、PCTがTG13の重症度評価項目となっている他の指標よりも優れていることを示すために、ROC曲線のAUCに基づく解析を行なったが、PCTは他のマーカーに比して総じて優れていた。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。

急性胆管炎の成因因子を調整し、PCT 値に応じた重症胆管炎のオッズ比を描いた restricted cubic spline 曲線からは、PCT と重症胆管炎との関連は統計学的に有意であることが示された ($P < 0.0001$)。しかしながら、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かった ($P = 0.62$)

【考察】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。急性胆管炎による入院患者において、診断時に血清 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。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。なお、本研究の 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、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。

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。入院時採血で PCT 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、PCT 測定の保険点数は 320 点と他の炎症マーカーに比較すると高く設定されており、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、費用対効果も考慮に入れた前向き研究の実施が望まれる。

【結語】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。