

細菌感染症のバイオマーカーとしての procalcitonin

相川直樹

慶應義塾大学名誉教授

key words : procalcitonin, バイオマーカー, 細菌感染症, sepsis, antibiotic stewardship

要旨

procalcitonin (PCT) は細菌感染症で急速に産生されるタンパクで、細菌感染症診断のバイオマーカーである。少量の血液検体で迅速に検査結果が得られることや、細菌感染症の発生・増悪・軽快をCRPより早く反映するなどCRPより優れたマーカーであり、特に肺炎やsepsisの早期・鑑別診断や重症度判定、さらには抗菌薬投与指針としても使われる。PCT値は腎機能や腎代替療法の影響を受けることが少ない点でも臨床上有用である。

はじめに

感染症の診療現場では、迅速かつ的確な診断と、適切な抗菌薬投与を含めた早期治療が治療成績を大きく左右する。近年、感染症の新しいバイオマーカーとしてprocalcitonin (PCT) 測定がわが国でも広く行われるようになった。

PCTは細菌感染による全身性炎症反応に伴って血中で急速に増加し、C-reactive protein (CRP) より迅速に反応する。白血球数、CRP、interleukin-6 (IL-6) などよりも特異度と感度が優れた細菌感染症の診断マーカーであることが多くの報告で示され、感染症の早期診断や重症度判定、さらには抗菌薬療法のガイドとしても用いられるようになった。

本稿ではPCTの臨床的意義について解説し、腎不全患者におけるPCTの動態や腎代替療法の影響に関

しても触れることとする。なお、引用したデータは、文献によって血漿PCTを測定したものと血清PCTとがあるが、両者の値はほぼ同一であるので、本稿では血液検体の測定値を「PCT値」と記述し、その単位はng/mLとする。また、英語の「sepsis」は感染症による全身性炎症反応と定義されており¹⁾、邦語の敗血症(重症の菌血症)とは若干の乖離があるので²⁾、欧米で「sepsis」を対象として検討された知見に関しては「敗血症」でなく「sepsis」として記載することとする。

1 procalcitonin とは

PCTは114~116個のアミノ酸からなる可溶性タンパクで分子量は13.6 kDである。甲状腺ホルモンであるcalcitonin (アミノ酸32個)はprohormoneであるPCTから切り出されるが、PCTにはホルモン作用はない³⁾。エンドトキシンや炎症性サイトカインが体内でPCT産生を誘導することが知られている^{4~6)}。

Dandonaらは、健常人にエンドトキシンを投与してPCT、tumor necrosis factor α (TNF α) ならびにIL-6の血中動態を観察しているが、エンドトキシン投与後、TNF α は1時間で上昇がみられ、ピークは90分後、IL-6の上昇はTNF α よりやや遅くピークは3時間後であったのに対し、PCTは4時間後に上昇がみられ、ピークは6時間後で、その後24時間まで高値(4 ng/mL)が続いたと報告している⁴⁾。

体内のPCT産生細胞に関して、甲状腺細胞や単

球・顆粒球などの白血球は、エンドトキシン刺激ではほとんどPCTを産生しないとの報告がある⁷⁾。一方、sepsisにおいては、肝臓が大量のPCTを産生することが知られている^{6,8)}。エンドトキシンやサイトカインの刺激を受けた単球やマクロファージが、脂肪細胞などの実質細胞との接触でPCTが産生されるとの見解もある⁹⁾。PCTの分解・排泄は主に肝臓でなされるとされている³⁾。血中半減期に関しては、*Acinetobacter baumannii*で汚染された血液製剤が誤って投与された76歳の患者のデータでは22.5時間と算出されている¹⁰⁾。

2 PCTの臨床応用の展開

臨床例におけるPCT測定値を学術論文として最初に発表したのは、フランス陸軍の軍医であったCasinらである。彼らは1991年の湾岸戦争直前に毒ガス吸入後の肺損傷を研究していたが、民間の小児熱傷患者で血中PCT値が上昇し、感染症を合併すると血中PCTが一層高値となることを見つけた¹¹⁾。その後、前述したエンドトキシン投与後のPCT値上昇⁴⁾が報告されると、PCTが細菌感染症のマーカーとなりうる解釈され、フランスやドイツなど欧州を中心に、肺炎やsepsisなどの患者におけるPCTの検討が盛んに行われるようになった。1997年にドイツのBRAHMS社がPCT immunoluminometric assayを発売し、臨床現場においてPCTの臨床検査が一気に広まり、欧州において約5年間で多くの臨床的エビデンスが収集されるようになった³⁾。

わが国では、感染症の診断マーカーとしてのPCTのimmunoluminometric assay法(LUMI test PCT; Brahms, Germany: 和光純薬社が輸入)の多施設臨床試験が2000年に開始された。その結果、PCTは細菌感染症の診断に有用な検査であることが認められ¹²⁾、2006年に臨床検査法として承認された。その後、わが国においてもPCT検査は臨床現場に浸透し、臨床的検討結果の報告も近年増加している。

現在は、PCT測定には特別の装置が不要な目視判定による4段階半定量(ブラームスPCT-Q)や、種々の自動測定器による定量測定が使われている。測定方法にもよるが、1 mL以下の血液検体で、最大30分(早い検査法では9分)で結果が得られる迅速かつ簡便な検査法として普及している。PCT値の基準値は

0.05未満で、0.05から0.5では細菌感染症、0.5以上でsepsis、2.0以上で重症sepsisを疑うことが種々の臨床データに基づいて提唱されている³⁾。

3 細菌感染症とsepsisの診断

種々の病原微生物による感染症の中で、PCTは特に細菌感染症患者において高値となることが知られている³⁾。

日本人患者を対象としてPCTの有用性を検討した筆者らの臨床試験¹²⁾では、PCTは細菌感染症の患者群で非細菌性感染症群、非感染症群、健康成人群それぞれと比べて有意に高値となることが示されている。細菌感染症と非細菌性感染症の鑑別診断におけるPCT(cut-off値0.5)の特異度は86.0%、感度は64.4%で、receiver operating characteristic curves(ROC)を検討した結果、ROC下面積(AUC)は、PCTは0.84、CRPは0.78、IL-6は0.77、エンドトキシンは0.60とPCTが最大であった(図1)。欧米での臨床データとわが国の臨床試験結果を踏まえて、わが国において、PCT検査は「細菌性敗血症の鑑別診断およびその重症度判定」の保険適用を取得している。

種々の細菌感染症においてPCTが検討されているが、特に呼吸器感染症とsepsis患者の診療においてPCTの優れた有用性が認められている。肺炎などの呼吸器感染症の確定診断と抗菌薬療法には、痰や気管支肺胞洗浄(bronchoalveolar lavage; BAL)などの呼吸器由来検体からの病原体検出が求められる。しかし

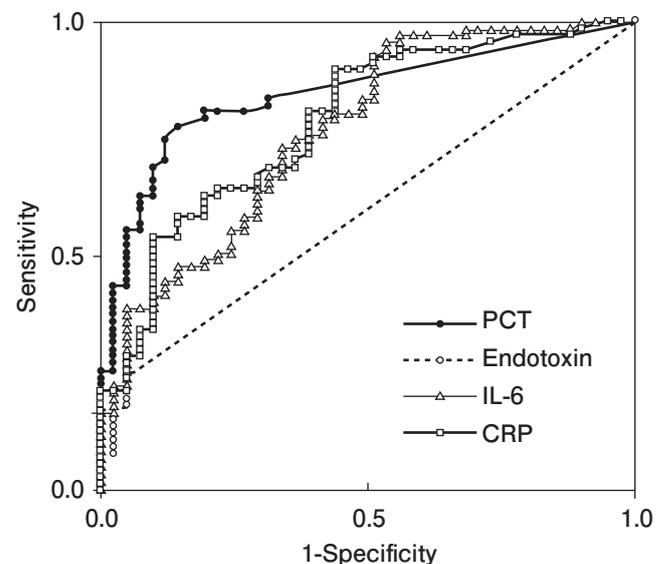


図1 日本人における細菌感染症の診断マーカーのROCs (Aikawa N, et al.: J Infect Chemother, 11; 152, 2005より転載)

喀痰などでは口腔由来病原体混入の問題があり、BALで細菌検査結果が得られるまでの時間も問題となる。数十分で結果が得られるPCT検査は、グラム染色や細菌培養、ウイルス検査との併用により、感染の有無や病原微生物の早期推定に役立っている¹³⁾。

小児の市中肺炎においては、PCT値は肺炎球菌性肺炎では5以上の異常高値となるのに対して、マイコプラズマやウイルス性の肺炎ではPCT値は低いものが多い。一方、CRP値は、肺炎球菌性肺炎のみならずマイコプラズマやウイルス性の肺炎でも高値となる¹⁴⁾。

このように、インフルエンザや severe acute respiratory syndrome (SARS)¹⁵⁾などの非細菌性呼吸器感染症の鑑別にPCTが有用であるとの報告は多い^{13,16)}。なおPCT値の変動は、治療に用いられるステロイド製剤の影響を受けないことが知られている¹⁷⁾。

PCTは重症感染症であるsepsisの診断や重症度判定にも有用である。欧米では、sepsisは感染症による全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome; SIRS) と定義されているが¹⁾、Uzzanらは、sepsisや重症sepsisと非感染性SIRSとの鑑別において、PCTはCRPよりも優れたマーカーであるとのメタ解析結果を報告している¹⁸⁾。一方、前述した日本での臨床試験¹²⁾のデータをsepsisの重症度の観点から分析したEndoら¹⁹⁾の検討結果では、PCTとCRP (mg/dL)の中央値はそれぞれ、非感染性SIRSで0.0と2.2、sepsisで0.6と16.9、重症sepsisで36.1と30.3となっていた。非感染性SIRSと感染性SIRSであるsepsisでは明らかに差があり、また重症sepsisではPCTとCRPはきわめて高い値を示すことが明らかとなった。特に注目されるのは、sepsisと重症sepsisにおける測定値の差異がCRPに比べてPCTで有意に大きく、PCTがsepsisの重症度を反映する指標としてCRPより有用であることが示されていることである。PCT値とその推移は、sepsis患者の死亡率に関連することも知られている²⁰⁾。

菌血症に関する最新の知見としては、血流感染症 (blood stream infection) が疑われた患者由来検体におけるPCT値と血液培養の検討結果²⁰⁾が注目に値する。PCTとCRPの中央値はそれぞれ、血液培養陰性群では0.36と8.4、黄色ブドウ球菌などのグラム陽性菌検出群では2.17と14.0、グラム陰性菌検出群では4.59と12.6、コアグララーゼ陰性ブドウ球菌や枯草菌な

どの混入と考えられる群では0.28と5.1であり、ROCの検討結果からも、血流感染症の診断にはPCTがCRPより優れていることが示されている。さらに、血液培養陽性患者で、PCT値が0.5未満の患者群の30日後死亡率は6.5%であったのに対し、PCT値が2.0を超えた患者群では29.2%と死亡率が有意に高く、PCTが予後推定に役立つ可能性が示唆されている²¹⁾。

さらに、死亡率の高い感染症としては感染性瘰癧死があるが、PCTは瘰癧から感染性瘰癧死への進展の診断にCRPより有用であり、多臓器不全合併などの重症度や生命予後と関連しているマーカーとなっている^{22,23)}。その他、髄膜炎^{24,25)}、腹腔内感染症^{22,26)}、造血幹細胞移植患者の感染症²⁷⁾、術後感染症^{18,25)}、外傷後感染症^{18,28,29)}など種々の細菌感染症の診断や重症度判定にPCTが有用であることが知られている。

4 細菌性感染症以外でPCT値上昇

上述したように、血中PCTは細菌性感染症で増加するが、細菌性感染症以外でもPCT産生誘導が起こり、程度の差はあるが血中PCT値が上昇する。表1にそれらの疾患や病態・状態を示した。

ウイルスによる呼吸器感染症についてはすでに述べたが、その他、侵襲下の様々な病態でPCTが産生されることが知られている³⁾。筆者らの検討でも、非細菌性感染症でPCTが陽性であった症例が散見されたが、PCT値はいずれも1.0未満であった¹²⁾。その他、手術、重症外傷、広範囲熱傷、ショックなど外科的侵

表1 細菌性感染症以外でPCT誘導が起こりうる疾患・病態・状態

- 真菌感染症、ウイルス感染症
- 外科手術後、重症外傷、重症熱傷、気道熱傷
- 遷延する心原性ショック
- 重症の灌流障害、多臓器不全、重症瘰癧
- 重症腎機能障害、腎代替療法
- 重症の肝硬変、急性慢性ウイルス肝炎
- 熱中症
- 一部の自己免疫疾患
- 甲状腺の髄様癌 (C細胞腫瘍)
- 重症の腫瘍疾患の終末期
- 重症の横紋筋融解症
- 長時間の心肺蘇生後
- 新生児

Meisner M (相川直樹監訳): 細菌性病巣が認められない場合のプロカルシトニンの誘導, プロカルシトニン—生化学と臨床診断; UNI-MED Verlag, Bremen, pp. 78-80, 2010 から著者 (相川直樹) が要約, 一部改変。

表2 種々の腎不全患者における PCT 値と CRP 値

患者群 (患者数)	A: 外来・慢性腎不全 (23)	B: 外来・慢性腎不全 (20)	C: 外来・慢性腎不全 (20)	D: 外来・慢性腎不全 (22)	E: ICU・急性腎不全 (20)	F: ICU・急性腎不全 (20)
腎代替療法	なし	CAPD	HD (1年未満)	HD (1年以上)	HD	なし
感染症	なし	なし	なし	なし	sepsis	sepsis
Creatinine ($\mu\text{mol/L}$)・中央値	218	967	69	69	57	56
PCT ($\mu\text{g/L}$)・中央値	0.1	1.1	0.3	0.6	9.9	35
CRP (mg/L)・中央値	3.8	8.5	14.5	51	240	244

CAPD: continuous ambulatory peritoneal dialysis, HD: hemodialysis, PCT: procalcitonin, CRP: C reactive protein (文献 36 のデータから著者が作表 (一部省略))

襲による SIRS の患者では、細菌感染症がなくても PCT 値上昇が観察されている。しかしながら、ほとんどの症例で PCT 値は 1.0 未満である^{3,12)}。

前述したように、重症急性膵炎では感染がなくても PCT 値は若干高くなるが、感染性膵壊死となると早期から PCT が急増する²³⁾。このように、表 2 に示した疾患や病態の患者に発生する細菌感染症を早期に診断するには、PCT 値の高さや推移とともに、CRP や白血球数、体温などの急性全身性炎症所見と画像診断などから総合的に判断するべきであることは言うまでもない。

感染症がない病態で血中 PCT が増加する機序は未だ解明されていない。一つの考えとして、非感染性 SIRS でも TNF などの炎症性サイトカインが産生されて PCT 産生誘導に繋がること、さらには重症熱傷やショックなどの SIRS 状態では腸管壁のバリア機能が破綻して、腸管内の細菌やエンドトキシンが流血中に侵入する bacterial translocation³⁰⁾ が起こり PCT が産生されるという説明もある。今後の基礎的研究も含めて解明されるべき事象である。

5 ガイドラインにおける PCT の位置づけ

PCT に関する臨床のエビデンスが集積されるとともに、臨床プラクティスガイドラインに PCT が採りあげられるようになった。ここではいくつかの代表的なガイドラインについて述べる。

米国のガイドラインとしては、2008 年に出版された American College of Critical Care Medicine (ACCCM) と Infectious Diseases Society of America (IDSA) の「重症患者の発熱の診断に関するガイドライン 2008 年版」がある³¹⁾。この中で、PCT はエンドトキシン活性とともに発熱の鑑別や sepsis の補助的診断法とし

て推奨されている (レベル 2)。

一方、国際的ガイドラインである「Surviving Sepsis Campaign ガイドライン 2012 年版」³²⁾では、PCT は 2008 年版より推奨度が高く扱われ、正常値の 2SD 以上の PCT 値が「sepsis の診断クライテリア」の一項目として採りあげられ、また抗菌薬使用管理の観点から、はじめに sepsis を疑った患者でその後に感染症の証拠がない場合、「PCT 低値が抗菌薬中止の指標」となるとしている (グレード 2C)。

日本集中治療医学会の「日本版敗血症診療ガイドライン」³³⁾では、敗血症診断のための補助的指標として、敗血症は procalcitonin >0.5 、重症敗血症は >2.0 と記載されている。バイオマーカーとしては「CRP, IL-6, procalcitonin がある程度有用であるが、現時点では敗血症を確実に診断できるバイオマーカーはない (1C)」とコメントされている。

将来これらのガイドラインが改定される場合は、PCT に関する最新のエビデンスを含む検討によって、PCT の位置付けはさらに高いものになる可能性があると考えられる。

6 腎機能障害・腎代替療法と PCT

PCT 値に対する腎機能の影響に関しては、様々な重症度の腎機能障害患者において、測定された PCT の血中半減期とクレアチニンクリアランスには有意の関連性がないとの報告があり³⁴⁾、腎不全でも PCT が血中に蓄積することはほとんどないとされている^{35,36)}。PCT の排泄・分解は主に肝臓でなされ¹⁰⁾、腎は PCT 排泄の主要臓器でないことは、PCT が 13.6 kD のタンパクであることから容易に推察できる。

腎代替療法を施行されている腎不全患者に、腹膜炎、カテーテル・シャント挿入部位の感染、さらには血流

感染症が発生した場合に、迅速かつ的確な診断が求められる。これらの患者における細菌感染症の診断においても、PCTは有用とされているが³⁶⁾、腎機能や種々の腎代替療法がPCTの排泄に与える影響に関連して若干考慮すべき点がある。

間歇的血液透析 (IHD) を受けている急性腎不全ならびに慢性腎不全患者計 68 例の検討で、IHD 施行直前の PCT と CRP の重症感染症診断における特異度と感度はそれぞれ、PCT で 81% と 89%、CRP で 48% と 89% であり、PCT が CRP より優れていたとの知見がある。68 例中 47 例は high-flux membrane が使われており、これらの患者では 4 時間の IHD で PCT 値が透析前値の 83% に減少しており、48 時間でも前値まで戻っていないことを観察している。したがって、PCT 検査では IHD 施行直前の検体を用い、また、high-flux membrane を用いている患者では、IHD 施行直前値であっても、その解釈には注意が必要である³⁵⁾。

一方、Meisner らは、sepsis の急性腎不全患者において、polysulfone 膜を使用した持続的血液濾過 (CVVHF) 施行による PCT の影響を prospective に検討している。CVVHF 開始後 1 時間では血中の PCT は主に filter adsorption で除かれ、その後は濾過液に移行しており、sieving coefficient は 0.24 であったと報告している。24 時間の CVVHF 後の患者の血漿の PCT 値は CVVHF 開始前値の 96% であったという。同程度の分子量を有するサイトカイン等のタンパクと同様に、PCT はある程度除かれるが、血漿レベルはほとんど変化しないので、CVVHF 施行中の急性腎不全患者においても、PCT が sepsis の診断に有用なマーカーとなると結論している³⁷⁾。

一方、慢性腎不全患者の PCT と CRP を検討した 7 論文 (発表年: 2001~2010 年) の meta-analysis の結果から、両マーカーともに細菌感染症に対する特異度はよいが感度が低いので、慢性腎不全患者の細菌感染症を除外するには問題があるとされている³⁸⁾。

Steinbach ら³⁶⁾ は、慢性腎不全と急性腎不全患者において、CAPD あるいは HD による治療の有無と感染症 (sepsis) の有無別に PCT 値と CRP 値を検討している (表 2)。その結果、感染症のない慢性腎不全患者では、PCT 値はほぼ正常域にあるが、CAPD 施行患者では (CAPD 施行前の) PCT 値がやや高い傾向にあることを見出している (表 2 の B 群)。一方、感

染症のない慢性腎不全の CRP 値は、CAPD 施行患者でやや高く (表 2 の B 群)、HD 施行によりさらに高値になっている (表 2 の C, D 群)。

以上、腎代替療法が PCT の血中動態にどのように影響するかに関していくつかの知見を示したが、フィルター・膜などの特性を含めた回路の種類により PCT の排泄・除去がどのように影響されるか、さらには PCT 産生細胞が回路内で物理的・化学的に影響を受け、PCT 産生が亢進する可能性があるかなどについて今後の検討が待たれる。

7 PCT による antibiotic stewardship

steward とは、大邸宅の執事や団体の事務長のよう
に、一定の機能の指揮を任されている人を意味し、
stewardship はその指揮機能を意味する。PCT による
antibiotic stewardship (以下「AB stewardship」) とは、
PCT 値とその推移を指針として抗菌薬の使用 (開
始・変更・終了) を管理する治療法を意味する。従来、
抗菌薬使用は臨床症候や検査所見から医師の判断で決
められていたが、医師の主観的判断ではなく、PCT
の定量的数値を客観的指針とする方法である。感染症
の発症や終息から CRP 変動には 1~2 日の遅れ (time
lag) があるが、PCT 変動の time lag は 4~12 時間程
度である点に注目した新しい判断であり、主に欧州の
施設で普及しつつある。

初期のエビデンスとしては、Stolz らの COPD を対
象とした randomized controlled trial (RCT) が 2007
年に Chest 誌に発表されている³⁹⁾。さらに、救急部門
に来院した急性下気道感染症患者に PCT 値による AB
stewardship を施行した Brier らの検討では、抗菌薬
使用が 4~5 割減少したとの知見が得られている⁴⁰⁾。
その後、2010 年に Lancet 誌に掲載された PRORATA
Trial⁴¹⁾ の結果が注目をあびている。PRORATA Trial で
は、PCT 値が 1.0 以上で「抗菌薬開始」を強く推奨し、
0.25 未満で抗菌薬開始を強く否定、感染初期の PCT
データの場合では 6~12 時間後に PCT を検査して再
検討する。一方、抗菌薬投与中患者の抗菌薬継続・変
更・中止の指針としては、PCT のピーク値からの減
少が 80% 未満でかつ PCT 値が 0.5 以上では「抗菌薬
継続」を推奨、ピーク値より増加で PCT 0.5 以上では
「抗菌薬変更」を強く推奨、0.25 未満では「抗菌薬中
止」を強く推奨する指針を採用している。AB stew-

ardship 適用により抗菌薬投与日数が平均 2.7 日減少し、感染増悪などのリスクはなかったとされている。

一方、Albrich WC ら⁴²⁾は、下気道感染症患者を主な対象として、PCT による AB stewardship についてサーベイしたところ、指針遵守率は 68.2% であったが、スイス (10 施設) では 75.8%、フランス (3 施設) では 73.5% であったのに対して、米国 (1 施設) では 33.5% と、米国において遵守率が有意に低かったことを見だしている。抗菌薬使用日数は、指針を遵守した患者群の平均 5.9 日に対し、遵守しなかった患者群では平均 7.4 日と、長期間の抗菌薬投与がなされていた。PCT 値により抗菌薬投与を抑制した患者でも合併症のリスクは増加しなかったという。PCT による AB stewardship はそのほか、予後との関連や医療費に関する検討も含め多くの発表がある⁴³⁾。

PCT を用いた AB stewardship は、救急部門の初診患者のように、病歴や病態の推移が不明で十分な検査所見も得られていない患者において、スポットの PCT 値が活用される。排膿などの局所所見や画像診断が有用となる膿瘍などの局所感染症ではなく、肺炎や sepsis などの全身性炎症反応を呈する急性重症疾患に適応となろう。しかしながら、院内肺炎や sepsis など入院中に発症する患者においては、PCT の絶対値だけに頼るのではなく、臨床経過やそれまでの細菌検査など、種々の徴候と検査結果とを総合的に検討した担当医の判断が重要視されるべきであるのは言うまでもない。AB stewardship に関しては、単に遵守率が高いことや抗菌薬使用日数短縮の観点からだけで採用すべきでないと考える。

おわりに

PCT は急性細菌感染症に特異度の高いバイオマーカーで、感染症の発症・増悪・軽快に対して速やかに反応し、鑑別診断や重症度判定にも使われる。簡便かつ迅速に結果が得られることから、臨床現場で急速に普及し多くの臨床的エビデンスが集積されてきた。生体内での PCT 産生機序に関しては、エンドトキシン刺激で産生されることから toll-like receptor 4 の関与が推測されるが、グラム陰性菌感染症以外の急性侵襲時に生体内で PCT がどのように産生されるかについては十分に解明されていない。

臨床的検討とあわせて、PCT 産生誘導機序の全貌

が解明され臨床応用の基礎的根拠が示されることを期待したい。

文 献

- 1) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. : The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*, 101; 1644-1655, 1992.
- 2) 相川直樹, 青木克憲, 堀 進悟, 他 : 敗血症治療におけるガイドライン : 敗血症の定義とプラクティス・ガイドライン. *化学療法の領域*, 18: 150-154, 2002.
- 3) Meisner M : Procalcitonin—Biochemistry and clinical diagnosis; UNI-MED Verlag, Bremen, pp. 1-125, 2010.
- 4) Dandona P, Nix D, Wildson MF, et al. : Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 79; 1605-1608, 1994.
- 5) Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, et al. : Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis related cytokines. *J Lab Clin Med*, 134; 49-55, 1999.
- 6) Meisner M, Muller V, Khakpour Z, et al.: Induction of procalcitonin and proinflammatory cytokines in an ahepatic baboon endotoxin shock model. *Shock*, 19; 189-190, 2003.
- 7) Balog A, Ocsovzki I, Mandi Y : Flow cytometric analysis of procalcitonin expression in human monocytes and granulocytes. *Immunol Letter*, 84; 199-203, 2002.
- 8) Kretzschmar M, Kruger A, Schirmeister W : Procalcitonin following elective partial liver resection—origin from the liver? *Acta Ana Sthesiol Scand*, 45; 1162-1167, 2001.
- 9) Morgenthaler NG, Struck J, Chancerelle Y, et al. : Production of procalcitonin (PCT) in non-thyroid tissue after LPS injection. *Horm Metab Res*, 35; 290-295, 2003.
- 10) Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF : Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med*, 24; 888-892, 1998.
- 11) Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. : High serum procalcitonin concentration in patients with sepsis and infection. *Lancet*, 341; 515-518, 1993.
- 12) 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.
- 13) Gilbert DN : Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. *J Clin Microbiol*, 48; 2325-2329, 2010.
- 14) Muolin F, Raymond J, Lorrot M, et al. : Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child*, 84; 332-336, 2001.
- 15) Chua AP, Lee KH : Procalcitonin in severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Infect*, 48; 303-306, 2004.
- 16) Schultze H, Forster J, Superti-Furga A, et al. : Is serum pro-

- calcitonin a reliable diagnostic marker in children with acute respiratory tract infections. *Eur J Pediatr*, 168; 1117-1124, 2009.
- 17) Perren A, Cerutti B, Lepori M, et al. : Influence of steroids on procalcitonin and C-reactive protein in patients with COPD and community-acquired pneumonia. *Infection*, 36; 163-166, 2008.
- 18) Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. : Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma. *Crit Care Med*, 34; 1-8, 2006.
- 19) Endo S, Aikawa N, Fijishima S, et al. : Usefulness of procalcitonin serum level for the discrimination of severe sepsis from sepsis : a multicenter prospective study. *J Infect Chemother*, 14; 244-249, 2008.
- 20) Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, et al. : Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med*, 34; 2596-2602, 2006.
- 21) Hattori T, Nishiyama H, Kato H, et al. : Clinical value of procalcitonin for patients with suspected bloodstream infection. *Am J Clin Pathol*, 141; 43-51, 2014.
- 22) Rau BM, Kempainen EA, Gumbs AA, et al. : Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT) : a prospective international multicenter study. *Ann Surg*, 245; 745-754, 2007.
- 23) Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, et al. : The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and the development of infected pancreatic necrosis:systemic review. *Surgery*, 146; 72-81, 2009.
- 24) Dubos F, Moulin F, Gajudos V, et al. : Serum procalcitonin and other biologic markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatr*, 149; 72-76, 2006.
- 25) Choi SH, Choi SH : Predictive performance of serum procalcitonin for the diagnosis of bacterial meningitis after neurosurgery. *Infect Chemother*, 45; 308-314, 2013.
- 26) Reith HB, Mittelkoeffler U, Wagner A, et al. : Procalcitonin (PCT) in patients with abdominal sepsis. *Intens Care Med*, 26; S165-S169, 2000.
- 27) Sato M, Nakasone H, Terasako-Saito K, et al. : Prediction of infectious complications by the combination of plasma procalcitonin level and localized infection before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 13; 1-8, 2014. (doi:10.1038/bmt.2013.217)
- 28) Sakran JV, Michetti CP, Sheridan MJ, et al. : The utility of procalcitonin in critically ill trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg*, 73; 413-418, 2012.
- 29) Ciriello V, Gudipati S, Stavrou PZ, et al. : Biomarkers predicting sepsis in polytrauma patients : current evidence. *Injury*, 44; 1680-1692, 2013.
- 30) Goldman, G, Soffer D, Heller L, et al. : Tumour necrosis factor mediates bacterial translocation after haemorrhagic shock and endotoxaemia. *Eur J Surg*, 167; 299-304, 2001.
- 31) O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al. : Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients : 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med*, 36; 1330-1349, 2008.
- 32) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. : Surviving Sepsis Campaign : International guidelines for management of severe sepsis and septic shock : 2012. *Crit Care Med*, 41; 580-637, 2013.
- 33) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会 : 日本版敗血症診療ガイドライン. *日集中医誌*, 20; 124-173, 2013.
- 34) Meisner M, Schmidt J, Huettner H, et al. : The anturial elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med*, 26; S212-S216, 2000.
- 35) Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Pietruck F, et al. : Procalcitonin for accurate detection of infection in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 16; 975-979, 2001.
- 36) Steinbach G, Bölke E, Grünert A, et al. : Procalcitonin in patients with acute and chronic renal insufficiency. *Wien Klin Wochenschr*, 116; 849-853, 2004.
- 37) Meisner M, Hütteman E, Lohs T, et al. : Plasma concentration and clearance of procalcitonin during continuous veno-venous hemofiltration in septic patient. *Shock*, 15; 171-175, 2001.
- 38) Lu XL, Xiao ZH, Yang MY, et al. : Diagnostic value of serum procalcitonin in patients with chronic renal insufficiency : a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*, 28; 122-129, 2013.
- 39) Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al. : Antibiotic treatment of exacerbations of COPD : a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest*, 131; 9-19, 2007.
- 40) Briel M, Schuetz P, Mueller B, et al. : Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med*, 168; 2000-2007, 2008.
- 41) Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. : Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial) : a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*, 375; 463-474, 2010.
- 42) Albrich WC, Dusemund F, Bucher B, et al. : Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in "Real Life" : An International, Multicenter Poststudy Survey (ProREAL). *Arch Intern Med*, 172; 715-722, 2012.
- 43) Heyland DK, Johnson AP, Reynolds SC, et al. : Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting : A systematic review and an economic evaluation. *Crit Care Med*, 39; 1792-1799, 2011.