

Pneumonia Treatment and Procalcitonin

Nobuhiko NAGATA

Department of Respiratory Medicine, Fukuoka University Chikushi Hospital

Abstract

Procalcitonin (PCT) is a functional protein composed of 114 to 116 amino acids, and a marker highly specific for bacterial infections. It is utilized clinically for differentiation between bacterial and viral infections, and a prognostic factor of bacterial infections. Community-acquired pneumonia is a leading cause of death worldwide, therefore it is very important to improve the diagnosis and treatment of pneumonia. Clinical utility of PCT reported so far is divided into 4 categories, that is, (1) differentiation of pneumonia pathogens (bacterial or viral), (2) differentiation between pneumonia and noninfectious inflammatory pulmonary disorders, (3) prognostic factor of pneumonia, and (4) marker of antibiotics initiation and/or discontinuation. The reports regarding clinical significance and utility of PCT in the field of pneumonia are largely from European countries, and evidence of PCT in these fields is not enough in Japan. In this review, reports regarding clinical utility of PCT in the diagnosis and treatment of pneumonia are reviewed with results of studies of PCT in this fields in our department, and clinical utilities, problems and pitfalls when applying PCT to the diagnosis and treatment of pneumonia are discussed.

Key words : Procalcitonin, Pneumonia, Community-acquired pneumonia, Antibiotics, Prognosis

肺炎診療とプロカルシトニン

永田 忍彦

福岡大学筑紫病院呼吸器内科

要旨: プロカルシトニン (PCT) は114~116個のアミノ酸からなる機能蛋白で, 細菌感染に特異性の高いマーカーと考えられ, 臨床的には細菌感染とウイルス感染の鑑別や細菌感染症の予後因子として用いられる。市中肺炎は世界各地において主要な死因となっており¹⁰⁾, 肺炎の診断, 治療を改善することは非常に重要である。これまでに報告された肺炎診療における PCT の有用性は(1)肺炎病原体の鑑別(細菌性 vs 非細菌性), (2)肺炎と非感染性炎症性肺疾患の鑑別, (3)肺炎予後因子, (4)抗菌薬使用開始あるいは中止のマーカー, の4領域に大別できるが, 肺炎における臨床的意義, 有用性に関する報告の多くはヨーロッパからのものであり, 日本国内におけるエビデンスは十分とはいえない。本稿において, これまでの肺炎診療における PCT の臨床的有用性について報告をレビュー, 当科での検討成績を紹介し, 肺炎診療に PCT を用いる際の現時点における臨床的意義, 問題点およびピットフォールについて明らかにする。

キーワード: プロカルシトニン, 肺炎, 市中肺炎, 抗菌薬, 予後

はじめに

プロカルシトニン (PCT) は114~116個のアミノ酸からなる機能蛋白で、その遺伝子 (CALC-I gene) は11番染色体上にあり、エンドトキシンや細菌感染により産生される interleukin-1 β , tumor necrosis factor, interleukin-6 の刺激により全身の細胞でその遺伝子の転写が開始され PCT が産生される。一方、ウイルス感染の際に産生される interferon- γ により遺伝子の転写は抑制される¹⁾²⁾。つまり、PCT は細菌感染に特異性の高いマーカーと考えられ、細菌感染とウイルス感染の鑑別に有用である。また、PCT は感染した細菌量³⁾⁻⁵⁾、感染重症度⁶⁾⁻⁹⁾ に相関して上昇を認めることから細菌感染症の予後因子にもなると考えられている。PCT の臨床的有用性は各種感染症において検討されており、肺炎においても多くの研究が報告されている。市中肺炎は世界各地において主要な死因となっており¹⁰⁾、肺炎の診断、治療を改善することは非常に重要である。これまでに報告された肺炎診療における PCT の有用性は(1)肺炎病原体の鑑別 (細菌性 vs 非細菌性)、(2)肺炎と非感染性炎症性肺疾患の鑑別、(3)肺炎予後因子、(4)抗菌薬使用開始あるいは中止のマーカー、の4領域に大別できる。このような PCT の肺炎における臨床的意義、有用性に関する報告の多くはヨーロッパからのものであり、日本国内におけるエビデンスは十分とはいえない。肺炎起炎菌、起炎菌の抗菌薬感受性、使用される抗菌薬など我が国と欧米では異なる点も多く、欧米のエビデンスをそのまま日本の肺炎診療に適用することは問題があり、我が国における肺炎診療における PCT の臨床応用についてのエビデンスを作ることが重要であると考えられる。本稿において、これまでの肺炎診療における PCT の臨床的有用性について報告をレビュー、当科での検討成績を紹介し、肺炎診療に PCT を用いる際の現時点における臨床的意義、問題点およびピットフォールについて明らかにしたい。

肺炎の病原体鑑別

上述したように、PCT は細菌性感染症とウイルス・マイコプラズマ・クラミジアといった非細菌性感染症の鑑別におけるマーカーとしての有用性が期待される。肺炎を対象とした研究も多数報告されているが、細菌性肺炎とウイルス性肺炎を鑑別するカットオフ値が報告者により異なるという問題点がある。また軽症肺炎では細菌性肺炎であっても PCT があまり上昇しないため、どのカットオフ値を用いても PCT の細菌性肺炎とウイルス性肺炎の鑑別マーカーとしての感度は低いという問題点

がある¹¹⁾。つまり PCT が高い場合は細菌性と考えられるが、PCT が低い症例では細菌性を否定できないということを知っておくことが重要である。細菌性肺炎の中では、肺炎球菌による肺炎は他の細菌による肺炎と比較して、PCT が有意に高いと報告されている¹²⁾が、菌自体が関係したものなのか、肺炎重症度や菌血症の合併の影響によるものなのか不明である。結核患者における PCT の検討の報告では統計学に有意な上昇があると報告されているが、上昇の程度はごく軽度であり、健常者や非細菌性肺炎患者の PCT の分布と重複する部分が多く¹³⁾¹⁴⁾、細菌性肺炎との鑑別という意味では結核では PCT は上昇しないと考えたほうがよいと思われる。先に述べた PCT の上昇機序からわかるように、PCT のメッセンジャー RNA 転写開始シグナルは細菌菌体成分自身の他、細菌感染により産生されるサイトカインであるため、これらサイトカインが産生される病態においても PCT が産生される、つまり偽陽性が存在することを認識しておく必要がある。偽陽性を呈する病態としては、神経内分泌腫瘍¹⁵⁾⁻¹⁸⁾、外傷・火傷¹⁹⁾⁻²¹⁾・外科手術²²⁾²³⁾、膵炎²⁴⁾²⁵⁾ や腸間膜梗塞²⁶⁾²⁷⁾ などの非感染性全身炎症、真菌²⁸⁾²⁹⁾・寄生虫感染症³⁰⁾³¹⁾ などが報告されている。肺癌、特に小細胞肺癌、神経内分泌癌の経過中の感染症評価に PCT を使用する際にはその解釈には注意が必要である。

肺炎と非感染性炎症性肺疾患の鑑別

発熱を伴う患者を診る場合、感染症と非感染性炎症性疾患の鑑別が常に問題となるが、発熱を呈する非感染性疾患の代表である大部分の腫瘍や膠原病では PCT は上昇しないため、発熱の原因疾患の鑑別に PCT が有用である³²⁾。呼吸器疾患についても、特発性器質化肺炎などの非感染性炎症性疾患は肺炎と同様の臨床像を呈し、当初は肺炎として抗菌薬治療が行われることが多いが、抗菌薬に反応不良であることから、肺炎との鑑別のために気管支鏡検査が行われ、診断されることになる。しかし高齢、呼吸状態不良などのため気管支鏡検査が施行できないことも少なくない。このような場合に PCT が肺炎と特発性器質化肺炎の鑑別に有用である可能性があると考え、当科に入院した特発性器質化肺炎患者と入院時検査で病原体が検出されなかった市中肺炎患者について、入院時の PCT を含む血液検査データ、CT 画像をレトロスペクティブに比較検討した。多変量解析の結果、PCT と CT 画像で病変が見られる区域数が両者の鑑別に有用であることが明らかになった。特発性器質化肺炎患者の PCT は全て 0.25ng/ml 未満であり、肺炎患者で PCT は有意に高かったが、PCT が上昇しない (<0.25ng/ml) 肺炎患者もあり、このような患者と特発性器質化肺炎患

者の鑑別は PCT のみではできないことから、PCT が上昇しない (<0.25ng/ml) 肺炎患者と特発性器質化肺炎患者を対象として CT 画像で病変が見られる区域数を用いて両者の鑑別能を Receiver operating characteristic (ROC) 解析で検討した。ROC 曲線化面積 (AUC) は 0.945, 病変区域数 7 をカットオフとした場合の感度 85.7%, 特異度 94.7% で、PCT が上昇しない症例では CT 画像での病変区域数を見ることにより肺炎と特発性器質化肺炎を鑑別できることが明らかになった³³⁾ (図 1)。Kolditz らも市中肺炎と器質化肺炎の鑑別における PCT の有用性を報告している³⁴⁾。間質性肺炎に肺炎

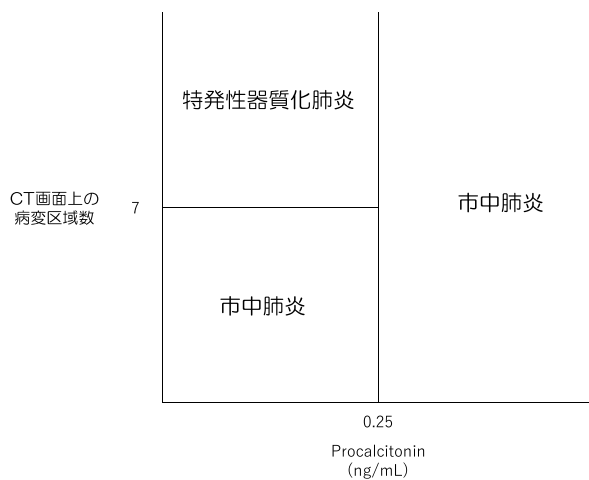


図 1 Procalcitonin (PCT) と CT による市中肺炎と特発性器質化肺炎の鑑別

PCT が 0.25ng/mL 以上は市中肺炎, 0.25ng/mL 未満の場合 CT 画面上の肺炎陰影がみられる区域数が 7 以上は特発性器質化肺炎, PCT が 0.25ng/mL 未満で CT 画面上の肺炎陰影の見られる区域数が 6 以下の場合は市中肺炎。

を合併した場合、間質性肺炎急性増悪との鑑別が問題となるが、PCT が両者の鑑別にも有用であることも報告されている³⁵⁾³⁶⁾。ここでいう肺炎は細菌性肺炎であり、ウイルス性肺炎では先に述べたように PCT の上昇がなく、特発性器質化肺炎や間質性肺炎急性増悪と同様に両側性にスリガラス陰影、浸潤陰影を呈する³⁷⁾³⁸⁾ことから、ウイルス性肺炎と特発性器質化肺炎や間質性肺炎急性増悪との鑑別は PCT 値と CT 画像を組み合わせても困難である。

肺炎予後因子

肺炎予後予測因子としての PCT の意義についてはこれまでに多数の報告があり、肯定的なもの^{9)39)~47)}と PCT 以外の因子の有用性を報告したもの^{48)~50)}がみられる。PCT の肺炎患者 28 または 30 日死亡予測能について ROC 解析で検討した報告が多数見られるが、AUC は 0.57 から 0.83 まで報告により様々である^{9)40)43)45)~50)}。これは対象とした肺炎患者の背景 (年齢, 肺炎重症度, 併発症など) や治療が報告により異なることが原因と考えられる。PCT と肺炎重症度の AUC に関する記載が見られる報告の中で、肺炎の背景因子や重症度が類似し、症例数が多いドイツとシンガポールの研究を比較すると、肺炎重症度の AUC はいずれも 0.8 程度である一方、PCT の AUC は 0.80, 0.63 とかなり異なっている⁴⁰⁾⁵⁰⁾ (表 1)。PCT と肺炎患者の 30 日死亡との関係に関するメタアナリシスでは、PCT 上昇例は非上昇例と比べ有意に死亡が多いと報告されている⁵¹⁾が、メタアナリシスに含まれた報告により PCT 測定法 (半定量法, 定量法), PCT のカットオフ値が異なっている点が問題である。このよ

表 1 市中肺炎患者を対象とした PCT 及び肺炎重症度による死亡予測能の比較

n	1,113	126	75	1,902	925
国	ドイツ	韓国	スペイン	シンガポール	スイス
年齢 (平均) (歳)	61	62	67	70	73
性 (男性%)	55%	55%	72%	56%	59%
重症度	(CRB-65)	(PSI)	(PSI)	(CRB-65)	(PSI)
軽症	25.4%	56.3%	41.4%	24.4%	49%
中等症	68.1%	25.4%	45.3%	70.4%	38%
重症	6.5%	18.3%	13.3%	5.1%	13%
28日または30日死亡率	6.8%	12.7%	8.0%	15.7%	5.4%
AUC (ROC curve)					
PCT	0.80	0.83	0.70	0.63	0.60
CRB-65	0.79			0.67	
PSI		0.88	0.87	0.82	0.79
CURB-65		0.86	0.78	0.71	0.72
引用文献番号	40	45	43	50	9

AUC : Area under the curve, ROC : Receiver operating characteristic, PCT : Procalcitonin, CRB-65 : Consciousness, respiratory rate, blood pressure, age \geq 65 PSI : Pneumonia severity index, CURB-65 : Consciousness, urea, respiratory rate, blood pressure, age \geq 65

うに色々問題はあつたものの、単変量として見た場合、PCTが高い症例は予後不良と考へてよいと思はれる。肺炎の予後因子としてはPCT以外にもPneumonia Severity Index (PSI)^{52)–56)}、Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, Age \geq 65 (CURB65)あるいはConfusion, Respiratory rate, Blood pressure, Age \geq 65 (CRB65)^{57)–58)}、Age, Dehydration, Respiration, Orientation, Blood pressure (ADROP)^{59)–60)}といった肺炎重症度評価スケール、アルブミン^{61)–64)}、body mass index (BMI)^{61)–65)}、医療介護関連肺炎^{66)–69)}、誤嚥⁷⁰⁾、肺炎陰影の拡がりの程度⁶³⁾、brain natriuretic peptide (BNP)またはN-terminal-proBNP^{71)–72)}など多くの因子の関与が報告されている。このためPCTが独立した予後因子であるか否かについては多変量解析で解析する必要があるが、これも報告により結果が異なっている。これは研究により解析に含まれる因子が異なっていることが原因と思はれる。我々は当科に入院した肺炎患者の予後因子を明らかにする目的で、当科に入院した市中肺炎、医療介護関連肺炎患者を対象として、30日死亡に関わる因子について、これまでに報告された主要な予後因子を含めて網羅的に解析した⁷³⁾。その結果、PCTは単変量解析では有意な予後因子となったが、多変量解析では有意な予後因子としては残らず、肺炎重症度、アルブミン、BMI、肺炎の拡がりなどが独立した予後因子であることが明らかとなった。これまでの報告および我々の検討結果より、PCTは独立した肺炎患者の予後予測因子ではないが、PCTが高い症例は予後不良である可能性が高いと考へることは妥当であると思はれる。

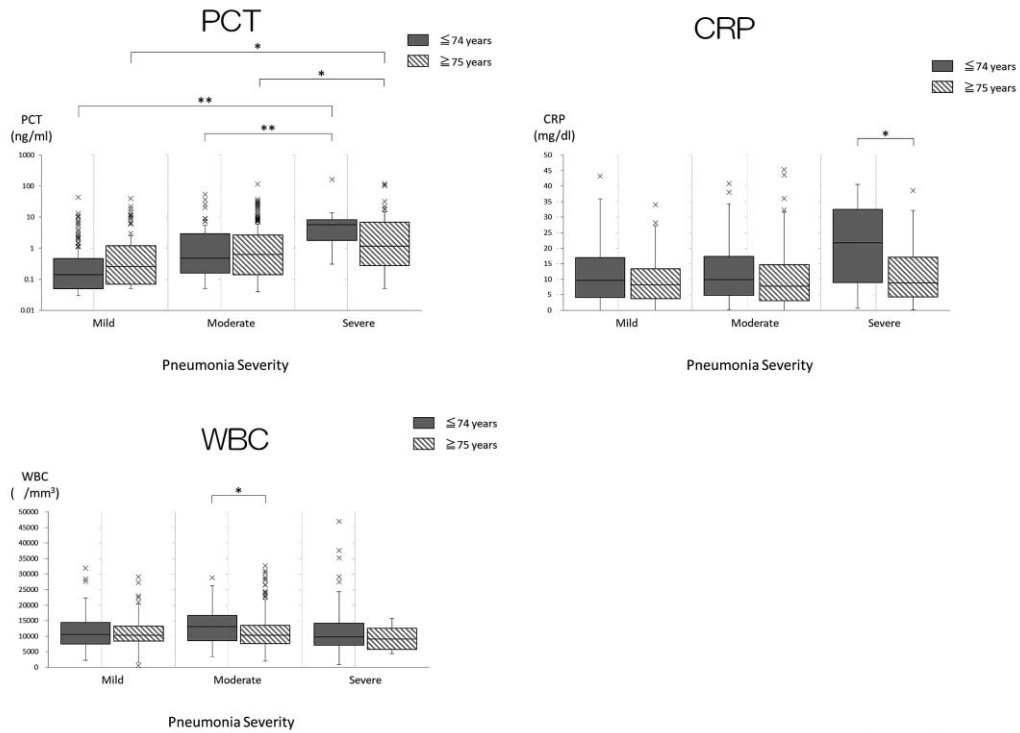
高齢者肺炎予後因子

日本は高齢化が進んでおり、入院する肺炎患者の多くは高齢者であり、当科に入院する肺炎患者の平均年齢も76歳となっている。海外の肺炎予後因子に関する報告では患者の年齢が60代から70代前半であり、我が国の実情とは異なっている。高齢者は若年者と異なり加齢に伴う免疫能の低下や軽度の全身性慢性炎症と免疫応答の障害がおこるといわれており^{74)–75)}、高齢者では細菌感染に対するPCTの反応が若年者とは異なる可能性が考へられる。つまり、高齢者では若年者とは異なり、細菌感染がおこってもPCTがあまり上昇しない可能性があり、PCTの肺炎予後因子としての意義は若年者とは異なる可能性も考へられる。PCTは高齢者の細菌感染症診断において有用であるという報告^{76)–78)}もみられるが、CRPよりも劣るという報告^{78)–81)}も見られ、高齢者感染症におけるPCTの臨床的意義はいまだ確立していない。そこで我々は当科に入院した高齢肺炎患者を対象として、肺炎予後因子としてのPCTの意義を検討した⁸²⁾。その結果

は先に検討した肺炎患者全体の結果と同様であつた。つまり、単変量解析ではPCTは有意な30日死亡の予測因子であつたが、多変量解析では有意な予測因子ではなかつた。高齢者においてもPCTは独立した肺炎患者の予後予測因子ではないが、PCTが高い症例は予後不良である可能性が高いと考へることは妥当であると思はれる。PCTと肺炎重症度との関係を検討すると、白血球数(WBC)やC反応性蛋白(CRP)と異なり、肺炎重症度が高いほど上昇を示し(図2)、肺炎重症度の予測因子になると考へられた。先に述べたように細菌によりPCT値上昇の程度が異なることから、肺炎球菌による肺炎のみを対象として同様の検討を行なつたが、肺炎全体と同じ結果であり(図3)、PCTは肺炎の重症度予測因子になると考へられた。

肺炎における抗菌薬使用開始、中止の指標

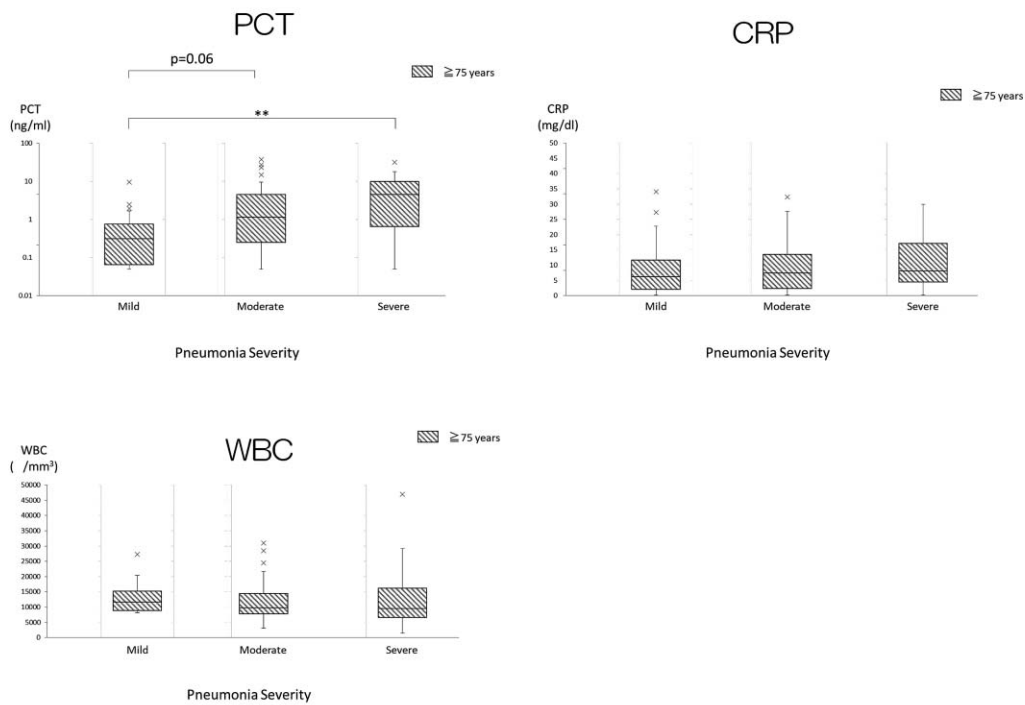
肺炎と診断した場合、通常抗菌薬投与が行はれる。副作用や耐性菌出現の観点から抗菌薬投与は必要最小限にする必要があるが、抗菌薬をいつまで投与するか、つまり抗菌薬の至適投与期間は明確ではない。肺炎患者に対する抗菌薬投与の中止基準について、日本呼吸器学会では(1)体温 $<$ 37°C、(2)WBC正常、(3)CRP最高値の30%以下、(4)胸部X線写真での肺炎陰影改善、の4項目中3項目以上を満たせば抗菌薬中止としている⁸³⁾が、抗菌薬使用の至適日数に関する具体的な記述はない。日本化学療法学会・感染症学会ガイドラインでは、起炎菌が判明した場合は5~7日(ただしLegionella pneumoniaeとChlamydia pneumoniaeの場合は14日)投与とされている⁸⁴⁾が、原因菌不明で経験的に治療を開始した場合の至適抗菌薬投与期間に関する記述はない。アメリカ感染症学会・アメリカ胸部疾患学会(IDSA/ATS)のガイドラインでは、解熱期間が48~72時間あり、かつ(1)体温 $<$ 37.8°C、(2)心拍数 $<$ 100/分、(3)呼吸数 $<$ 24/分、(4)収縮期血圧 $>$ 90mmHg、(5)SpO₂ $>$ 90%またはPaO₂ $>$ 60mmHg(室内気)、(6)経口摂取可能、(7)意識障害なし、の7項目中6項目以上該当する場合は抗菌薬中止としており、市中肺炎に対する抗菌薬投与期間は最短5日としている¹⁰⁾。肺炎患者を対象として抗菌薬投与期間が7日未満と7日以上の研究をまとめた報告では両者の間に治療失敗リスク、死亡リスクとも差がなかつたことから、7日未満の短期間治療がよいとされている⁸⁵⁾。これに対して、我が国における肺炎患者に対する抗菌薬投与期間は欧米と比べ長く、やや古いデータであるが、倉敷中央病院呼吸器内科の2007年4月から2009年9月の間における抗菌薬投与期間は10.5 \pm 7.0日⁸⁶⁾、2010年10月から2014年9月の間の当科の投与期間は11.5 \pm 5.6日、2010年10月から2015年2月の間の国立病院機構大牟田病院呼吸器内



BMC Geriatr. 2019; 19(1): 3

図2 肺炎患者における肺炎重症度と各炎症パラメーターの関係

若年者、高齢者いずれにおいてもプロカルシトニン（PCT）は重症度が高くなるとともに上昇するが、白血球（WBC）、C反応性蛋白（CRP）は重症度が高くなっても上昇しない。



BMC Geriatr. 2019; 19(1): 3

図3 高齢者肺炎球菌肺炎患者における肺炎重症度と各炎症パラメーターの関係

プロカルシトニン（PCT）は重症度が高くなるとともに上昇するが、白血球（WBC）、C反応性蛋白（CRP）は重症度が高くなっても上昇しない。

科の投与期間は 9.4 ± 3.7 日となっている。このように肺炎に対する抗菌薬使用ガイドラインや抗菌薬投与期間は国によっても異なり、学会から出されているガイドラインも複数の臨床所見やデータを勘案する必要があり煩雑である。これを解決する一つの方策が PCT 値に基づく抗菌薬投与である。肺炎を含むいくつかの感染症において、PCT 値に基づいて抗菌薬投与の開始、終了を決めることにより死亡を増加させることなく抗菌薬投与期間を短縮できるという多くの研究がヨーロッパを中心に報告されている⁸⁷⁾。欧米では IDSA/ATS のガイドラインが広く用いられており、このガイドラインによる抗菌薬使用と PCT 値に基づく抗菌薬使用や主治医判断による抗菌薬使用の優劣を抗菌薬使用期間と肺炎再発をエンドポイントとして比較する研究が最近相次いで報告された^{88)–91)}が、報告により結果が異なり、両者の優劣についての結論は得られていない。さらに、欧米の肺炎に対する抗菌薬投与期間に関する研究をみると対象患者は50代～60代であるが、我が国の肺炎入院患者の多くは70代以上と欧米と比べ高齢者が多く、また細菌の抗菌薬感受性や使用される抗菌薬の種類も欧米とは異なっていることから、欧米の研究結果をそのまま日本の肺炎患者に適用することは難しい。従って肺炎患者に対する PCT 値に基づく抗菌薬投与の意義について日本独自のエビデンスが必要

であるが、これに関する研究はレトロスペクティブな解析の報告⁹²⁾が1編あるのみである。我々は我が国における PCT 値に基づく肺炎患者に対する抗菌薬使用の有用性を検討するために、PCT 値が上昇した (0.2ng/ml 以上) 肺炎入院患者を対象に、PCT 値に基づく抗菌薬中止アルゴリズムの有用性を、抗菌薬使用日数と入院30日後の肺炎再発・再入院をエンドポイントとして前向きコホートで検討した⁹³⁾。抗菌薬中止アルゴリズム導入前の肺炎入院患者を対照とした。PCT アルゴリズムは、PCT 値を入院 5, 8, 11日目に測定 (11日目以後は必要に応じて3日毎に測定)、PCT 値 <0.20 ng/ml で抗菌薬中止を推奨、PCT 値 <0.10 ng/ml で中止を強く推奨するものであり、最終的な抗菌薬中止の決定は担当医に委ねた。欧米の研究の PCT アルゴリズムは PCT 値による抗菌薬中止のみでなく、肺炎患者に抗菌薬投与を開始するか否かも初診時の PCT 値により判断するもの (図4) であり、本研究のアルゴリズムとはこの点で大きく異なる。また欧米の研究の対象は市中肺炎患者であるが、本研究では医療介護関連肺炎患者も対象に含めた。先程も述べたように、対象肺炎患者の年齢 (中央値) は PCT-guide 群78歳、対照群79歳で、欧米の研究の対象者とは明らかに高齢であり、また肺炎重症度も中等症・重症が50%以上を占め、入院時 PCT 値 (中央値) も PCT-

PCT-guided antimicrobial stewardship

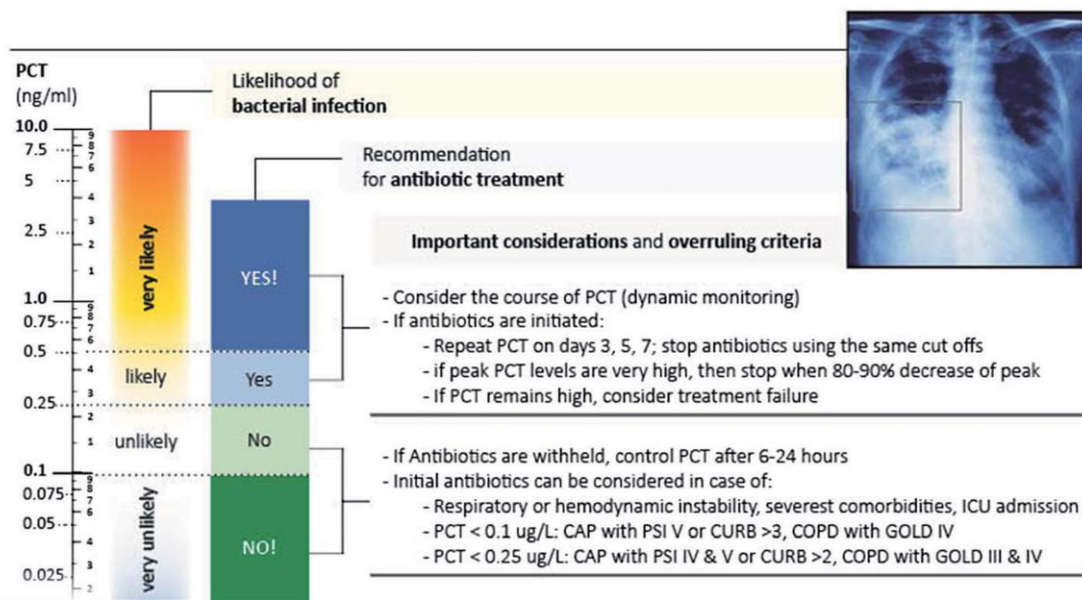


図4 プロカルシトニン (PCT) 値に基づく抗菌薬開始・中止アルゴリズム

guide 群 0.76ng/ml, 対照群 1.03ng/ml で欧米の研究の対象者よりも高値であった。つまり我々の研究は欧米の報告と異なり, 対象は入院時 PCT 値が上昇している肺炎患者であり, さらに高齢で重症の肺炎患者を多く含む患者群での検討であった。年齢, 性別, 医療介護関連肺炎の割合, 肺炎重症度, 肺炎陰影の拡がりなどの患者背景因子は PCT-guide 群と対照群で同様であった。抗菌薬使用期間 (中央値) は PCT-guide 群 8 日, 対照群 11 日で, PCT-guide 群で有意に短縮, 入院30日後の肺炎再発・再入院は PCT-guide 群 4.3%, 対照群 6.0% で有意差を認めなかった。さらに多変量解析にて抗菌薬使用日数に関わる因子を検討すると, 入院時アルブミンおよび PCT 値, PCT 値に基づく抗菌薬中止が有意に抗菌薬投与日数と関係していた。この検討では PCT-guide 群と対照群の入院時期が異なるため, もう一つの対照群として, PCT を測定していない病院 (国立病院機構大牟田病院) で PCT-guide 群と同時期に入院した肺炎患者を対照として, PCT-guide 群と比較した。年齢, 性別, 医療介護関連肺炎の割合などは両群同様であったが, 肺炎重症度は対照群のほうが有意に軽症であった。エンドポイントの抗菌薬使用日数 (中央値) には有意差はないが, PCT-guide 群 8 日, 対照群 10 日であった。多変量解析で検討すると, PCT 値に基づく抗菌薬中止のみが有意に抗菌薬使用日数に関係する因子であった。肺炎再発・再入院はそれぞれ 4.3% と 5.0% で有意差は見られなかった。このことから入院時 PCT が上昇を示す肺炎患者では, PCT 値に基づいて抗菌薬を中止することにより, 予後を悪化させることなく, 抗菌薬使用日数を短縮できると考えられ, PCT 値に基づく抗菌薬中止の有用性が示された。欧米では肺炎患者に対する抗菌薬投与は最短 5 日間とされていることを考えると, 今回の研究での PCT-

guide 群抗菌薬投与日数 (中央値) 8 日は長い。欧米で行われた研究に比べ, 本研究に登録された患者はより長期の抗菌薬使用を必要とする背景 (高齢者が多く, 重症度も高く, さらに医療介護関連肺炎を 20% 含んでいる) を有していることが影響したのではないかと考えられる。さらに, 本研究で採用した抗菌薬中止プロトコールでは PCT 値が <0.20ng/ml で抗菌薬中止を推奨としていたが, 実際には 65% の症例が PCT 値 <0.10ng/ml で抗菌薬が中止されており (抗菌薬中止時 PCT 値 (中央値) は 0.08ng/ml), 抗菌薬投与期間が長くなった一因と思われた。PCT 値による抗菌薬中止は各担当医にとって初めての経験であり, より慎重に判断したものと思われる。

表 2 は我々の研究も含めて, 最近報告された PCT 値に基づく抗菌薬使用の有用性を検討した研究の結果をまとめたものである。研究対象の背景が異なっており比較は困難であるが, 抗菌薬使用日数は 6 日から 10 日の範囲であり, 我々の研究の 8 日は特に長い訳ではない。我々以外の研究は図 4 に示したアルゴリズムに基づき抗菌薬を使用しており, 抗菌薬使用開始にも PCT 値が影響を及ぼしているのに対し, 先にも述べたように我々の研究は PCT 値が上昇した肺炎患者のみが対象で, PCT 値は抗菌薬中止にのみ影響している。図 4 に示される PCT 値に基づく抗菌薬使用アルゴリズムの妥当性については疑問を呈する論文も見られる¹¹⁾。つまり, 先にも述べたように PCT の細菌性肺炎とウイルス性肺炎を鑑別する感度が低いという理由で PCT 値が低くても細菌性肺炎である症例は少なくないと考えられ, そのような症例に PCT が低いという理由で抗菌薬投与を開始しないというのは適切ではない。我々の用いたアルゴリズムはこの点を解決できるものであり, PCT 値に基づく抗菌薬

表 2 PCT-guided antibiotic use

国	フランス	アメリカ	アメリカ	日本
発表年	2019	2018	2018	2019
n	142	167	130	122
年齢 (歳)	67 (中央値)	52.9 (平均) (RTI 全体)	63.5 (平均)	79 (中央値)
性 (男性%)	56%	43.2% (RTI 全体)	41%	59.0%
肺炎重症度	(PSI)	(PSI)	(CURB-65)	(PSI)
軽症	57%	77.8%	53%	45.1%
中等症	35%	17.4%	27%	45.1%
重症	8%	4.2%	21%	9.8%
PCT (ng/mL) (中央値)	0.71	0.05 (RTI 全体)	0.19	0.81
CRP (mg/dL) (中央値)	記載なし	記載なし	記載なし	12.9
WBC (/mm ³) (中央値)	12,700	8,800 (RTI 全体)	記載なし	12,900
抗菌薬投与日数 (日)	10 (中央値)	7.8 (平均)	6 (中央値)	8.0 (中央値)
引用文献番号	90	88	89	93

PCT : Procalcitonin, CRP : C-reactive protein, WBC : White cell count, RTI : Respiratory tract infections, PSI : Pneumonia severity index, CURB-65 : Confusion, urea, respiratory rate, blood pressure, age \geq 65

使用の新しい方向性を示したものと思われる。表3は IDSA/ATS ガイドラインに沿って抗菌薬を使用した研究の主な背景とアウトカムをまとめたものである。フランスとアメリカからの2つの研究は背景因子が類似しているにもかかわらず、抗菌薬使用日数は5日と9日でかなり異なっており、論文の記載からはこの違いの説明は困難である。表4は PCT 値に基づく抗菌薬使用群と対照群 (IDSA/ATS ガイドラインに基づく使用法、従来からその病院で行われていた抗菌薬使用法、主治医判断) の抗菌薬使用日数をまとめたものであるが、統計学的な問題は別として、PCT 値に基づく抗菌薬使用と IDSA/ATS ガイドラインに基づく使用は抗菌薬投与期間に関してはほぼ同等の効果があるように思われる。主治医の個人的判断に基づく抗菌薬使用は明らかに PCT 値に基づく使用法に劣るようである。我が国では呼吸器学会が提唱したガイドラインに準拠して抗菌薬投与中止を判断している医師が多いのではないかと推察されるが、我々の研究の結果からは、PCT 値に基づいて抗菌薬を使用 (中止) したほうが、呼吸器学会が提唱したガイ

ドラインに基づいて抗菌薬を使用するよりも、抗菌薬使用期間は短縮し、肺炎再発は増加しない結果であったが、多施設での検証が望まれる。

最後に PCT の保険適応は細菌性敗血症の鑑別診断、重症度判定となっており、残念ながら本邦では肺炎に対する保険適応がない。肺炎患者を入院で治療する場合、起炎菌検索のため通常血液培養検査が行われると思われるので、肺炎診療に PCT を使用する場合は、細菌性敗血症 (疑) の病名を忘れずにつけるようにすることが必要である。

文 献

- 1) Christ-Crain M, Muller B. Biomarker in respiratory tract infections : diagnostic guide to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. Eur Respir J 30 : 556-573, 2007.
- 2) Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic de-

表3 IDSA/ATS guideline-based antibiotic use

国	フランス	アメリカ	スペイン
発表年	2019	2018	2016
n	143	161	162
年齢 (歳)	67 (中央値)	53.2 (平均) (RTI 全体)	64.7 (平均)
性 (男性%)	62%	42.7% (RTI 全体)	62.3%
肺炎重症度 (PSI)		(PSI)	(PSI)
軽症	62%	73.9%	63.0%
中等症	33%	23.6%	37.0% (中等症・重症)
重症	5%	1.9%	
PCT (ng/mL) (中央値)	0.83	0.05 (RTI 全体)	記載なし
CRP (mg/dL)	記載なし	記載なし	記載なし
WBC (/mm ³) (中央値)	12,600	8,900 (RTI 全体)	記載なし
抗菌薬投与日数 (日)	9 (中央値)	7.2 (平均)	5 (中央値)
引用文献番号	90	88	91

IDSA : Infectious Diseases Society of America, ATS : American Thoracic Society, PCT : Procalcitonin, CRP : C-reactive protein, WBC : White cell count, RTI : Respiratory tract infections, PSI : Pneumonia severity index

表4 PCT-guide 群と対照群の抗菌薬投与日数

2018年	アメリカ	PCT-guide 7.8日 (平均)	vs	Usual care (IDSA/ATS ガイドライン-base) 文献88 7.2日 (平均)	p 値 : 有意差なし
2018年	アメリカ	PCT-guide 6日 (中央値)	vs	Usual care (JH ガイドライン-base) 文献89 7日 (中央値)	p 値 : 0.045
2019年	フランス	PCT-guide 10日 (中央値)	vs	IDSA/ATS ガイドライン-base 文献90 9日 (中央値)	p 値 : 有意差なし
2019年	日本	PCT-guide 8日 (中央値)	vs	主治医-base (JRS ガイドライン-base) 文献93 11日 (中央値)	p 値 : <0.001

PCT : Procalcitonin, IDSA/ATS : Infectious Diseases Society of America, ATS : American Thoracic Society, JH : Johns-Hopkins JRS : Japan Respiratory Society

- cisions : past, present and future. *BMC Medicine* 9 : 107, 2011.
- 3) Schuetz P, Mueller B, Trampuz A. Serum procalcitonin for discrimination of blood contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci. *Infection*, 35 : 352–355, 2007.
 - 4) Muller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, Krause M, Zimmerli W, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia : a prospective cohort trial. *Chest* 138 : 121–129, 2010.
 - 5) Van Nieuwkoop C, Bonten TN, van't Wout JW, Kuijper EJ, Groeneveld GH, Becker MJ, Koster T, Wattel-Louis GH, Delfos NM, Ablj HC, Leyten EM, van Dissel JT. Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome : a prospective observational study. *Crit Care* 14 : R206, 2010.
 - 6) 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* 7 : 10, 2007.
 - 7) 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* 174 : 84–93, 2006.
 - 8) Schuetz P, Christ-Crain M, Albrich W, Zimmerli W, Mueller B. *Virulence* 1 : 88–92, 2010.
 - 9) 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* 37 : 384–392, 2011.
 - 10) Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 44 (Suppl 2) : S27–S72, 2007.
 - 11) Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H, Guffey D, Musher DM. Procalcitonin to distinguish viral from bacterial pneumonia : a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 70 : 538–542, 2020.
 - 12) Horie M, Suzuki M, Noguchi S, Tanaka W, Yoshihara H, Kawakami M, Kichikawa Y, Sakamoto Y, Ugajin M. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Am J Med Sci* 343 : 30–35, 2012.
 - 13) Polzin A, Pletz M, Erbes R, Raffenberg M, Mauch H, Wagner S, Arndt G, Lode H. Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis. *Eur Respir J* 21 : 939–943, 2003.
 - 14) Rasmussen TA, Sogaard OS, Camara C, Andersen PL, Wejse C. Serum procalcitonin in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 15 : 251–256, 2011.
 - 15) Chen L, Zhang Y, Lin Y, Deng L, Feng S, Chen M, Chen J. The role of elevated serum procalcitonin in neuroendocrine neoplasms of digestive system. *Clin Biochem* 50 : 982–987, 2017.
 - 16) Hagiya H, Matsui T, Kitamura T, Inoue T, Shigekawa M, Yoshida H, Morii E, Tomono K. Pancreatic neuroendocrine tumor abnormally secreting procalcitonin. *Pancreas* 46 : e7–e9, 2018.
 - 17) Avrillon V, Locatelli-Sanches M, Folliet L, Carbonnaux M, Perino E, Fossard G, Desseigne M, Freymond N, Geriniere L, Perrot E, Souquet PJ, Couraud S. Lung Cancer may increase serum procalcitonin level. *Infect Disord Drug Targets* 15 : 57–63, 2015.
 - 18) Pardo-Cabello AJ, Manzano-Gamero V. Small cell lung cancer elevates procalcitonin levels in the absence of infection. *Lung Cancer* 134 : 272–273, 2019.
 - 19) Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, Samii K. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 24 : 185–188, 1998.
 - 20) Seoane L, Pertega S, Galeiras R, Astola I, Bouza T. Procalcitonin in the burn unit and the diagnosis of infection. *Burns* 40 : 223–9, 2014.
 - 21) Honore PM, Spapen HD. The struggle to differentiate inflammation from infection in severely burned patients : time to send better biomarkers into the arena? *Crit Care* 20 : 13, 2016.
 - 22) Meisner M, Tschakowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 24 : 680–684, 1998.
 - 23) Parli SE, Trivedi G, Woodworth A, Chang PK. Procalcitonin : usefulness in acute care surgery and trauma. *Surg Infect* 19 : 131–136, 2018.
 - 24) Bulbuler N, Dogru O, Ayten R, Akbulut H, Ilhan

- YS, Cetinkaya Z. Procalcitonin is a predictive marker for severe acute pancreatitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 12 : 115–120, 2006.
- 25) Dias BH, Rozario AP, Olakkengil SA, Anirudh V. Procalcitonin strip test as an independent predictor in acute pancreatitis. *Indian J Surg* 77 : 1012–1017, 2015.
- 26) Cosse C, Sabbagh C, Kamel S, Galmiche A, Regimbeau J-M. Procalcitonin and intestinal ischemia : a review of the literature. *World J Gastroenterol* 20 : 17773–17778, 2014.
- 27) Karaca Y, Gunduz A, Turkmen S, Mentese A, Turedi S, Eryigit U, Karahan SC. Diagnostic value of procalcitonin levels in acute mesenteric ischemia. *Balkan Med J* 32 : 291–295, 2015.
- 28) Dornbusch HJ, Strenger V, Kerbl R, Lackner H, Schwinger W, Sovinz P, Urban C. Procalcitonin – a marker of invasive fungal infection? *Support Care Cancer* 13 : 343–346, 2005.
- 29) Dou YH, Du JK, Liu HL, Shong XD. The role of procalcitonin in the differentiation of invasive fungal infection – a systemic review and meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 76 : 464–469, 2013.
- 30) Chiwakata CB, Manegold C, Bonicke L, Waase I, Julch C, Dietrich M. Procalcitonin as a parameter of disease severity and risk of mortality in patients with *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis* 183 : 1161–1164, 2001.
- 31) Manegold C, Schmiedel S, Chuwakata CB, Dietrich M. Procalcitonin serum levels in tertian malaria, *Malaria Journal* 2 : 34, 2003.
- 32) Limper M, de Kruif MD, Duits AJ, Brandjes DPM, van Gorp ECM. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *J Infect* 60 : 409–416, 2010.
- 33) Takeda S, Nagata N, Miyazaki H, Akagi T, Harada T, Kodama M, Ushijima S, Aoyama T, Wakamatsu K, Fujita M, Watanabe K. Clinical utility of procalcitonin for differentiating cryptogenic organizing pneumonia and community-acquired pneumonia. *International Journal of Clinical Medicine* 6 : 372–376, 2015.
- 34) Kolditz M, Halank M, Schulte-Hubbert B, Hoffken G. Procalcitonin improves the differentiation between infectious and cryptogenic/secondary organizing pneumonia. *J Infect* 64 : 122–124, 2012.
- 35) Nagata K, Tomii K, Otsuka K, Tachikawa R, Nakagawa A, Otsuka K, Takeshita J, Tanaka K, Matsumoto T, Monden K, Kawamura T, Tamai K. Serum procalcitonin is a valuable diagnostic marker in acute exacerbation of interstitial pneumonia. *Respirology* 18 : 439–446, 2013.
- 36) Sim JK, Oh JY, Lee EJ, Hur GY, Lee SH, Lee SY, Lee SY, Kim JH, Shin C, Shim JJ, In KH, Kang KH, Min KH. Serum procalcitonin for differential diagnosis of acute exacerbation and bacterial pneumonia in patients with interstitial lung disease. *Am J Med Sci* 351 : 499–505, 2016.
- 37) Koo HJ, Lim S, Choe F, Choi S-H, Sung H, Do K-H. Radiographic and CT features of viral pneumonia. *RadioGraphics* 38 : 719–739, 2018.
- 38) Ishiguro T, Kobayashi Y, Uozumi R, Tanaka N, Takaku Y, Kagiya N, Kanauchi T, Shimizu Y, Takayanagi N. Viral pneumonia requiring differentiation from acute and progressive diffuse interstitial diseases. *Intern Med* 58 : 3509–3519, 2019.
- 39) Boussekey N, Leroy O, Georges H, Devos P, d'Esquivan T, Guery B. Diagnostic and prognostic values of admission procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in an intensive care unit. *Infection* 33 : 257–263, 2005.
- 40) Kruger S, Ewig S, Marre R, Papassotiriou J, Richter K, von Baum H, Suttrop N, Welte T ; CAP-NETZ Study Group. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J* 31 : 349–355, 2008.
- 41) Tseng JS, Chan MC, Hsu JY, Kuo BI, Wu CL. Procalcitonin is a valuable prognostic marker in ARDS caused by community-acquired pneumonia. *Respirology* 13 : 505–509, 2008.
- 42) Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, Yealy DM, Kong L, Martino M, Angus DC, GenIMS Investigators. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 52 : 48–58, 2008.
- 43) Lacoma A, Rodrigues N, Prat C, Ruiz-Manzano J, Andreo F, Ramirez A, Bas A, Petez M, Ausina V, Domínguez J. Usefulness of consecutive biomarkers measurement in the management of community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31 : 825–833, 2012.
- 44) Haeuptle J, Zaborsky R, Fiumefreddo R, Trampuz A, Steffen I, Frei R, Christ-Crain M, Muller B, Schuetz P. Prognostic value of procalcitonin in

- Legionella pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 28 : 55–60, 2009.
- 45) Park JH, Wee JH, Choi SP, Oh SH. The value of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in the ED. *Am J Emerg Med* 30 : 1248–1254, 2012.
- 46) Andrijevic I, Matijasevic J, Andrijevic L, Kovacevic T, Zaric B. Interleukin-6 and procalcitonin as biomarkers in mortality prediction of hospitalized patients with community acquired pneumonia. *Ann Thorac Med* 9 : 162–167, 2014.
- 47) Kim MW, Lim JY, Oh SH. Mortality prediction using serum biomarkers and various clinical risk scales in community-acquired pneumonia. *Scand J Clin Lab Invest* 77 : 486–492, 2017.
- 48) Menendez R, Martinez R, Reyer S, Mensa J, Filella X, Marcos MA, Martinez A, Esquinas C, Ramirez P, Torres A. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax* 64 : 587–591, 2009.
- 49) Ugajin M, Yamaki K, Hirasawa N, Yagi T. Predictive values of semi-quantitative procalcitonin test and common biomarkers for the clinical outcomes of community-acquired pneumonia. *Respir Care* 59 : 564–573, 2014.
- 50) Zhang ZX, Zhang W, Liu P, Yang Y, Tan WC, Ng HS, Fong KY. Prognostic value of pneumonia severity index, CURB-65, CRB-65, and procalcitonin in community-acquired pneumonia in Singapore. *Proceedings of Singapore Healthcare* 25 : 139–147, 2016.
- 51) Liu D, Su L-X, Guan W, Xiao K, Xie L-X. Prognostic value of procalcitonin in pneumonia : a systemic review and meta-analysis. *Respirology* 21 : 280–288, 2016.
- 52) Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Kapoor WN. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 243–250.
- 53) Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR, Mandal P, Short PM, Choudhury G, Wood V, Hill AT. Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Systematic review and meta-analysis. Thorax* 2010 ; 65 : 878–883.
- 54) Loke YK, Kwok CS, Nirubsn A, Myint PK. Value of severity scales in predicting mortality from community-acquired pneumonia : systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2010 ; 65 : 884–890.
- 55) Carrabba M, Zarantonello M, Bonara P, Hu C, Minonzio F, Cortinovis I, Milani S, Fabio G. Severity assessment of healthcare-associated pneumonia and pneumonia in immunosuppression. *Eur Respir J* 2012 ; 40 : 1201–1210.
- 56) Jeong BH, Koh WJ, Yoo H, Um SW, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, Jeon K. Performances of prognostic scoring systems in patients with healthcare-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2013 ; 56 : 625–632.
- 57) Neill AM, Martin IR, Weir R, Anderson R, Chere-shsky A, Epton MJ, Jackson R, Schousboe M, Frampton C, Hutton S, Chambers ST, Town GI. Community acquired pneumonia : aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax* 51 : 1010–1016, 1996.
- 58) Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, Lewis SA, Macfarlane JT. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital : an international derivation and validation study. *Thorax* 58 : 377–382, 2003.
- 59) Kasamatsu Yu, Yamaguchi T, Kawaguchi T, Tanaka N, Oka H, Nakamura T, Yamagami K, Toshioka K, Imanishi M. Usefulness of a semi-quantitative procalcitonin test and the A-DROP Japanese prognostic scale for predicting mortality among adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Respirology* 17 : 330–336, 2012.
- 60) Watanabe A, Goto H, Kohno S, Matsushima T, Abe S, Aoki N, Shimokata K, Mikasa K, Niki Y. Nationwide survey on the 2005 guidelines for the management of community-acquired adult pneumonia : validation of severity assessment. *Respir Invest* 50 : 23–32, 2012.
- 61) LaCroix AZ, Lipson S, Miles TP, White L. Prospective study of pneumonia hospitalization and mortality of U.S. older people : the role of chronic conditions, health behaviors, and nutritional status. *Public Health Rep* 104 : 350–360, 1989.
- 62) Lee SY, Cha S-I, Seo H, Oh S, Choi K-J, Yoo S-S, Lee J, Lee S-Y, Kim C-H, Park J-Y. Multimarker prognostication for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Inter Med* 55 : 887–893, 2016.
- 63) Viasus D, Garcia-Vidal C, Simonetti A, Manresa F,

- Dorca J, Gudiol F, Carratala J. Prognostic value of serum albumin levels in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *J Infect* 66 :415–423, 2013.
- 64) Ito A, Ishida T, Tokumasu H, Washio Y, Yamazaki A, Ito Y, Tachibana H. Prognostic factors in hospitalized community-acquired pneumonia : a retrospective study of a prospective observational cohort. *BMC Pul Med* 17 : 78, 2017.
- 65) Falagas ME, Athanasoulia AP, Peppas G, Karageorgopoulos DE. Effect of body mass index on the outcome of infections : a systemic review. *Obes Rev* 10 : 280–289, 2009.
- 66) Hospital-acquired pneumonia guideline committee of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Guidelines for management of adults with hospital-acquired pneumonia, ventilator-associated pneumonia, and health-care-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171 : 388–416, 2005.
- 67) Micek ST, Kollef KE, Reichley RM, Roubinian N, Kollef MH. Health care-associated pneumonia and community-acquired pneumonia : a single-center experience. *Antimicrob Agents Chemother* 51 : 3568–3573, 2007.
- 68) Kohno S, Imamura Y, Shindo Y, Seki M, Ishida T, Teramoto S, Kadota J, Tomono K, Watanabe A. Clinical practice guidelines for Nursing- and Health-care-associated Pneumonia (NHCAP). *Respir Invest* 51 : 103–126, 2013.
- 69) Koizumi T, Tsukada H, Ito K, Shibata S, Hokari S, Tetsuka T, Aoki N, Moro H, Tanabe Y, Kikuchi T. A-DROP system for prognostication of NHCAP inpatients. *J Infect Chemother* 23 : 523–530, 2017.
- 70) Komiya K, Ishii H, Umeki K, Mizunoe S, Okada F, Johkoh T, Kodota J. Impact of aspiration pneumonia in patients with community-acquired pneumonia and healthcare-associated pneumonia : A multi-center retrospective cohort analysis. *Respirology* 18 : 514–521, 2013.
- 71) Christ-Crain M, Breidthardt T, Stolz D, Zobrist K, Bingisser R, Miedinger D, Leuppi J, Tamm M, Mueller B, Mueller C. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 264 : 166–176, 2008.
- 72) Nowak A, Breidthardt T, Christ-Crain M, Bingisser R, Meune C, Tanglay Y, Heinisch C, Reiter M, Drexler B, Arenja N, Twerenbold R, Stolz D, Tamm M, Muller B, Muller C. Direct comparison of three natriuretic peptides for prediction of short- and long-term mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 141 :974–982, 2012.
- 73) Miyazaki H, Nagata N, Akagi T, Takeda S, Harada T, Ushijima S, Aoyama T, Yoshida Y, Yatsugi H, Fujita M, Watanabe K. Comprehensive analysis of prognostic factors in hospitalized patients with pneumonia occurring outside hospital : serum albumin is not less important than pneumonia severity assessment scale. *J Infect Chemother* 24 : 602–609, 2018.
- 74) Goronzy JJ, Weyand CM. Understanding immune senescence to improve vaccine responses. *Nat Immunol* 14 : 428–436, 2013.
- 75) Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci MedSci* 69 : S4–S9, 2014.
- 76) Zhang H, Wang X, Zhang Q, Xia Y, Liu D. Comparison of procalcitonin and high-sensitivity C-reactive protein for the diagnosis of sepsis and septic shock in the oldest old patients. *BMC Geriatrics* 17 : 173, 2017.
- 77) Wang Y, Zhang S, Li L, Xie J. The usefulness of serum procalcitonin, C-reactive protein, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and clinical pulmonary infection score for evaluation of severity and prognosis of community-acquired pneumonia in elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr* 280 : 53–57, 2018.
- 78) Gomez-Cerquera JM, Daroca-Perez R, Baeza-Trinidad R, Casanas-Martinez M, Mosquera-Lozano JD, Ramalle-Gomara E. Validity of procalcitonin for the diagnosis of bacterial infection in elderly patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 33 : 521–524, 2015.
- 79) Nouvenne A, Ticinesi A, Folesani G, Cerundolo N, Prati B, Morelli I, Guida L, Lauretani F, Maggio M, Aloe R, Lippi G, Meschi T. The association of serum procalcitonin and high-sensitivity C-reactive protein with pneumonia in elderly multimorbid patients with respiratory symptoms : retrospective cohort study. *BMC Geriatrics* 16 : 16, 2016.
- 80) Stucker F, Herrmann F, Graf JD, Michel JP, Krause KH, Gavazzi G. Procalcitonin and infection in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 53 : 1392–1395,

- 2005.
- 81) Yan L, Liao P, Xu LL, Zhao Y. Usefulness of procalcitonin in elderly patients with bacterial infection. *Clin Lab* 60 : 139–142, 2014.
- 82) Akagi T, Nagata N, Miyazaki H, Harada T, Takeda S, Yoshida Y, Wada K, Fujita M, Watanabe K. Procalcitonin is not an independent predictor of 30-day mortality, albeit predicts pneumonia severity in patients with pneumonia acquired outside the hospital. *BMC Geriatrics* 19 : 3, 2019.
- 83) The committee for the JRS guidelines in management of respiratory infections. In : The JRS guideline for the management of community-acquired pneumonia in adults. Matsushima T, Kohno S, Saito A, et al. eds. The Japanese Respiratory Society, Tokyo, 2005 (in Japanese).
- 84) 一般社団法人日本感染症学会, 公益社団法人日本化学療法学会 JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 呼吸器感染症 WG : JAID/JSC 感染症治療ガイドライン—呼吸器感染症—. *日化学療法誌* 62 : 1–109, 2014.
- 85) Li JZ, Winston LG, Moore DH, Bent S. Efficacy of short-course antibiotic regimen for community-acquire pneumonia : a meta-analysis. *Am J Med* 120 : 783–790, 2007.
- 86) 石田直 : III 抗菌化学療法 3. 抗菌薬はいつまで投与するか. *日内会誌* 99 : 2729–2734, 2010.
- 87) Schuetz P, Albrich W, Christ-Crain M, Chastre J, Mueller B. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 8 : 575–587, 2010.
- 88) Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, Brown AM, Chang CCH, Doi Y, Donnino MW, Fine J, Fine MJ, Fischer MA, Holst JM, Hou PC, Kellum JA, Khan F, Kurz MC, Lotfipour S, LoVecchio F, Peck-Palmer OM, Pike F, Prunty H, Sherwin RL, Southerland J, Terndrup T, Weissfeld LA, Yabis J, Angus DC, for the ProACT Investigators. Procalcitonin-guided use of antibiotics for lower respiratory tract infection. *N Engl J Med* 379 : 236–249, 2018.
- 89) Townsend J, Adams V, Galiatsatos P, Pearse D, Pantle H, Masterson M, Kisuule F, Jacob E, Kiruthi C, Ortiz P, Agbanlog A, Jurao R, Stern S, Nayak S, Kelgar M, Dama J, Irwin J, Mazidi C, Psoter K, McKenzie R. Procalcitonin-guided antibiotic therapy reduces antibiotic use for lower respiratory tract infections in a United States medical center : results of a clinical trial. *Open Forum Infect Dis* 5 : ofy324, 2018.
- 90) Montassier E, Javaudin F, Moustafa F, Nandjou D, Maignan M, Hardouin J-B, Annot C, Ogielska M, Orer P-L, Schotte T, Bouget J, Babaei SA, Raynal P-A, Eche A, Duc AT, Cojocar R-A, Benaouicha N, Potel G, Batard E, Talan DA. Guideline-based clinical assessment versus procalcitonin-guided antibiotic use in pneumonia : a pragmatic randomized trial. *Ann Emerg Med* 74 : 580–591, 2019.
- 91) Uranga A, Esparia PP, Bibao A, Quintana JM, Arriaga I, Intxausti M, Labo JL, Tomas L, Camino J, Nuriez J, Capelastegui A. Duration of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia. a multicenter randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 176 : 1257–1265, 2016.
- 92) Ito A, Ishida T, Tokumasu H, Washio Y, Yamazaki A, Ito Y, Tachibana H. Impact of procalcitonin-guided therapy for hospitalized community-acquired pneumonia on reducing antibiotic consumption and costs in Japan. *J Infect Chemother* 23 : 143–147, 2017.
- 93) Akagi T, Nagata N, Wakamatsu K, Harada T, Miyazaki H, Takeda S, Ushijima S, Aoyama T, Yoshida Y, Yatsugi H, Wada K, Ueda Y, Fujita M, Watanabe K. Procalcitonin-guided antibiotic discontinuation might shorten the duration of antibiotic treatment without increasing pneumonia recurrence. *Am J Med Sci* 358 : 33–44, 2019.

(令和 2. 3. 30 受付, 令和 2. 6. 29 受理)

「本論文内容に関する開示すべき著者の利益相反状態：なし」