

膵頭十二指腸切除術後の感染性合併症早期予測における 血清プロカルシトニンの意義

福元 剛*, 渡邊利広**, 高橋良輔***, 岡崎慎史*, 菅原秀一郎*,
手塚康二*, 平井一郎*, 木村 理*

*山形大学医学部外科学第一 (消化器・乳腺甲状腺・一般外科学) 講座

**山形県立新庄病院外科

***日本海総合病院外科

(平成28年1月13日受理)

要 旨

背景 : プロカルシトニン (以下PCT) は細菌感染症で上昇し、細菌感染の早期診断に有用とされている。当科でも2011年より術後感染性合併症の予測のために術後にPCT測定を始めた。そこで今回我々は、膵頭十二指腸切除術後におけるPCTの術後感染性合併症に対する予測因子としての有用性を検討した。

対象 : 2011年から2013年までにPDを施行した連続する36例の内、PCTを測定しなかった1例を除いた35例を対象とした。

方法 : Clavien-Dindo分類を用いてGrade I以上の症例を感染性合併症ありとし、各項目を検討した。

結果 : 多変量解析で術翌日のPCTが独立した危険因子であった。ROC曲線では術翌日のPCT値はAUC 0.728、cut off値を0.19とすると感度85%、特異度60%であった。膵液瘻に関してはISGPF分類で、Grade B及びGrade Cの症例は86% (12/14例) が手術翌日PCT 0.2以上の症例であった。

結論 : 膵頭十二指腸切除術後の感染性合併症早期予測における血清プロカルシトニンの有用性が示唆された。

キーワード : 血清プロカルシトニン値 (PCT)、膵頭十二指腸切除術、膵瘻、早期予測

緒 言

膵頭十二指腸切除術 (Pancreaticoduodenectomy : 以下、PD) は、術後合併症の危険を伴う高難度かつ高侵襲手術である。手術手技及び周術期管理の進歩に伴い、手術関連死亡は1~5%程度と低下傾向にはあるが、術後合併症の発生率は20~65%と報告されており¹⁾⁻⁷⁾ いまだに高率である。Kimuraらは、日本のnational clinical databaseのデータからPD術後の在院死亡率は2.8%、合併症発生率は40%であったと報告している⁸⁾。特に腹腔内膿瘍の原因となりうる膵液瘻の合併率が高い。膵液瘻は術後出血や敗血症を引き起こし手術関連死亡につながり得る合併症であり、なるべく早期に兆候を察知し対策を講じる必要がある。これまで様々な観点から膵液瘻などの感染性合併症発生を予測している報告がある^{9), 10)}。術後3日目のCRPなどが代表的なマーカーとされているが、より早い段

階で兆候を察知し対策を講じることで周術期管理のさらなる改善が期待できる。

プロカルシトニン (Procalcitonin ; 以下、PCT) は、114~116個のアミノ酸配列からなる機能蛋白であり、カルシウム代謝に重要なカルシトニンの前駆物質であるが、ホルモン活性をもたない。正常では甲状腺のC細胞で産生され、代謝によりカルシトニンとして分泌される。重症細菌感染症、敗血症などの細菌感染を伴う全身性炎症反応症候群においては、PCTは甲状腺のみでなく全身の多くの臓器からも分泌され血中濃度が上昇するため、敗血症の鑑別診断、重症度判定、また抗菌薬中止の目安等にも有用なバイオマーカーと報告^{11), 12), 13)} され、その測定は臨床的意義が高く、2006年より国内でPCT測定が診療報酬点数表に収載された。これまで結腸癌における早期感染性合併症の予測因子としての報告¹⁴⁾ や急性膵炎における重症度判定の

表 1. 全体の患者背景 (n=35)

年齢	mean ± SD	68±7歳 (42-79歳)
性別	男性 : 女性	20 : 15
BMI (Kg/m ²)	mean ± SD	22.1 ± 3.0
疾患	通常型膵癌	17
	IPMN	6
	胆管癌	6
	その他	6

IPMN : Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm

表 2. 感染性合併症

Clavien-Dindo分類 内訳	
Grade I	膵瘻感染 : 5 例
Grade II	創感染 : 1 例
	膵瘻感染 : 6 例
	腹腔内膿瘍 : 1 例
	急性膵炎 : 2 例
	膵瘻感染+肺炎 : 1 例
	膵瘻感染+肺塞栓 : 1 例
	膵瘻感染+逆行性胆管炎 : 1 例
	膵瘻感染+逆行性胆管炎+腹腔内膿瘍 : 1 例
膵瘻感染+胆汁漏+敗血症+心不全 : 1 例	
Grade III-VI	なし (手術関連死亡なし)

報告¹⁵⁾は散見されるが膵頭十二指腸切除術における有用性に関する報告¹⁶⁾は少ない。報告ではCRPに対してより早期かつ鋭敏に感染性合併症を予測できる可能性を示唆しており有用と考えられた。

今回我々は、PD手術翌日PCT値の術後感染性合併症における早期予測因子としての有用性について検討した。

1. 対象及び方法

2011年から2013年までに膵頭十二指腸切除術 (pancreaticoduodenectomy ; 以下PD) を施行した連続する36例の内、PCTを測定しなかった1例を除いた35例 (男性20例、女性15例) を対象とした (表1)。術式は全て当院で行っている標準的な膵頭十二指腸切除術で再建はPD-II A-1である。通常型膵癌が17例、膵管内乳頭粘液性腫瘍 (Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm ; 以下IPMN) が6例、胆管癌が6例、その他の疾患が6例であった。Clavien-Dindo分類Grade I以上の術後感染性合併症は20例に発生していた。Grade I が6例、Grade IIが14例であった (表2)。

術後感染性合併症の有無で2群に分類し、背景因子として年齢、性別、BMI、喫煙の有無、糖尿病の有無、術前減黄の有無、疾患内訳、手術時間、出血量を比較した。術後1日目のPCTと術後1日目、3日目のCRP・白血球数を比較検討した。更に、ROC曲線解析を行ってPCTのcut off値を求めた。その結果を元に、PCTと術前因子として年齢、BMI (body mass index)、飲酒歴、喫煙歴、糖尿病の有無、手術因子として出血量、手術時間を用い多変量解析を行った。

統計解析処理はEZR[®]を使用した¹⁷⁾。群間の比較にはMann-Whitney U検定を用いた。検査の正確度の評

価にはROC曲線解析を行い、多変量解析はロジスティック回帰分析で行った。p<0.05をもって統計学的有意差ありと判定した。

2. 結 果

両群間の患者背景に有意な差は見られなかった (表3)。術翌日PCTは合併症なし群で0.24±0.20 ng/ml、合併症あり群で0.64±1.04 ng/ml、であり有意に高値を示した (図1)。術翌日CRP、術後3日目CRPでは合併症なし群と合併症あり群で有意差を認めなかった (図2)。術翌日WBC、術後3日目WBCでも同様に合併症なし群と合併症あり群で有意差を認めなかった (図3)。

術翌日のPCTの有用性を検討するため、ROC曲線 (receiver operating characteristic curves) を作成した (図4)。曲線下面積は0.728と良好な結果を示し、95%信頼区間は0.548-0.908であった。また、ROC曲線より感染性合併症予測における術翌日PCTのcut off値を0.19 ng/mlと設定すると感度80%、特異度60%であった。

年齢、飲酒歴、喫煙歴、糖尿病の有無、BMI、出血量、手術時間、術翌日のPCTを説明変数として、感染性合併症の発生についてロジスティック回帰分析を行ったところ、術翌日PCT≥0.2が有意な独立危険因子であった (表4)。

特にPostoperative pancreatic fistula: An international study group (以下ISGPF) 基準の膵液瘻 Grade B及びGrade Cの症例は86% (12/14例) が術翌日PCT 0.2以上の症例で発生していた (図5)。

表3. 両群における患者背景

		感染性合併症あり (n=20)	感染性合併症なし (n=15)	p value
年齢	mean ± SD	69.5 ± 6.5	65.5 ± 8.1	0.129
性別	男性：女性	12：08	8：07	0.741
BMI (Kg/ m ²)	mean ± SD	21.8 ± 2.7	22.5 ± 3.9	0.96
喫煙	あり/なし	6/14	7/8	0.481
糖尿病	あり/なし	5/15	3/12	1
術前黄疸の有無	あり/なし	10/10	4/10	0.296
疾患	通常型膵癌	11	6	0.119
	IPMN	1	5	
	胆管癌	5	1	
	その他	3	3	
手術時間 (min)	mean ± SD	535.3 ± 95.0	535.3 ± 80.2	0.959
出血量 (ml)	mean ± SD	692.6 ± 422.1	551.5 ± 276.0	0.331

BMI : body mass index

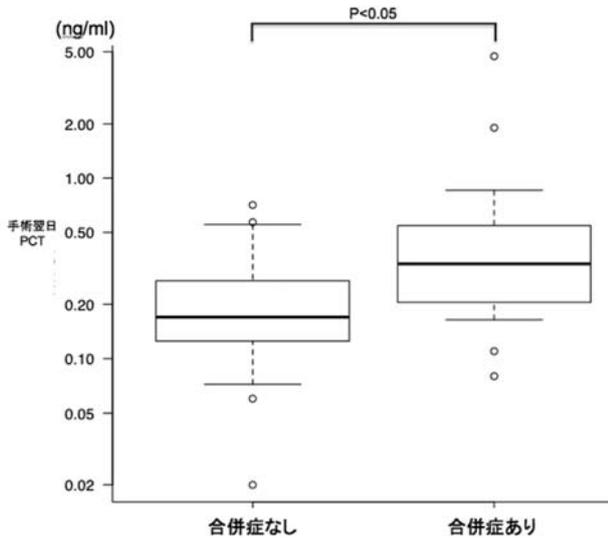


図1. 術翌日のPCTの比較

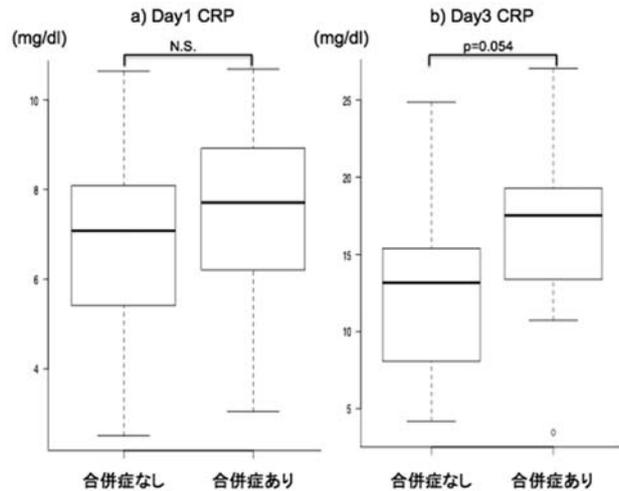


図2. a : 術翌日のCRPの比較
b : 術後3日目のCRPの比較

3. 考 察

PCTは、116個のアミノ酸からなる分子量約13kDaの蛋白質であり、カルシトニンの前駆体として甲状腺C細胞で生成される。PCT自体はカルシウム代謝に関与するホルモン活性を持たず、健常人では、甲状腺内でカルシトニンに代謝分泌され甲状腺外へ分泌される。血清PCT値の正常値は0.5 ng/ml未満である。細菌感染、特に敗血症などの重症感染症の際には、TNF- α などの炎症性サイトカインにより誘導され、肺・腎臓・肝臓・脂肪細胞・筋肉といった全身の臓器でPCTが産生され、血中に分泌される^{11), 12), 18), 19)}。細菌感染症の鑑別のcut off値は0.5 ng/mlが妥当と言われ、敗血症の重症度判定のcut off値は2.0 ng/mlと報告されている¹²⁾。しかしながら局所細菌性感染やウィル

ス・真菌感染症では著明な上昇はしないとされている^{11), 12), 19)}。本研究におけるPCTのcut off値は感染性合併症の予測因子であり敗血症の診断とは異なるため0.5 ng/mLよりも低い値を示したと考えられる。

外科領域では、各種手術後のPCT値上昇と術後感染性合併症の関連が食道癌手術²⁰⁾、大腸癌手術¹⁴⁾、肝移植²¹⁾などで報告されている。しかしながら膵頭十二指腸切除術に関する報告は未だ少ない。朝倉らはPD術後1日目のPCT陽性群(2 ng/ml以上)では感染性合併症の発症が有意に多かったことを報告している¹⁶⁾。

本検討では術後感染性合併症の予測因子として術翌日のPCTと術翌日、手術後3日目のCRP・白血球数を用いて検討を行ったところ、術翌日のPCTのみが有意に術後感染性合併症を発症した群で高値を示した。

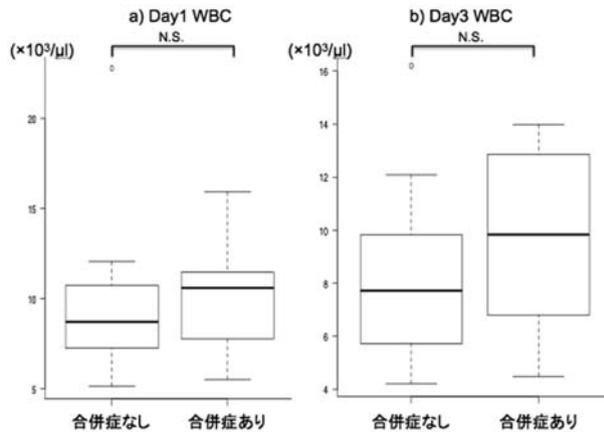


図 3. a : 術翌日のWBCの比較
b : 術後3日目のWBCの比較

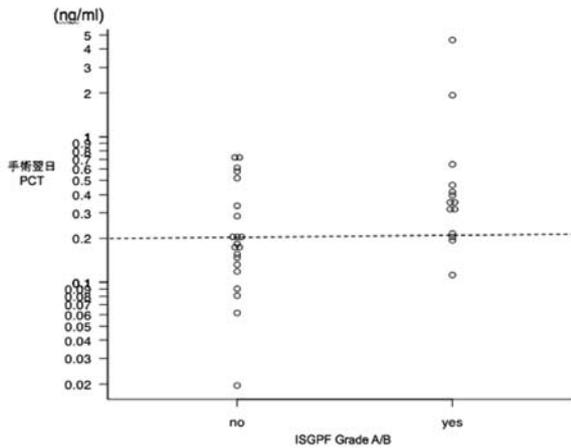


図 5. 膵液瘻と手術翌日PCTの関係

ROC曲線解析でもAUCは良好な値を示し、術後の感染性合併症発症の予測因子として妥当であると考えられる。また、術前因子として年齢、BMI (body mass index)、飲酒歴、喫煙歴、糖尿病の有無、手術因子として出血量、手術時間を加え多変量解析を行ったところ、術翌日PCTのみが独立した術後感染性合併症発症の危険因子であることが確認された。

術翌日のPCTが0.2を超える症例については膵液瘻発症の高リスク群と考え、慎重にドレナージを行い、抗生剤の使用期間も考慮する必要があるかもしれない。今後、大規模な前向き試験での検討が必要と思われる。

PCTは、未だその生体内での役割などについては不明な点が多いのが現状である。一般的に術後感染性合併症が顕在化するの術後3日目以降であることが多

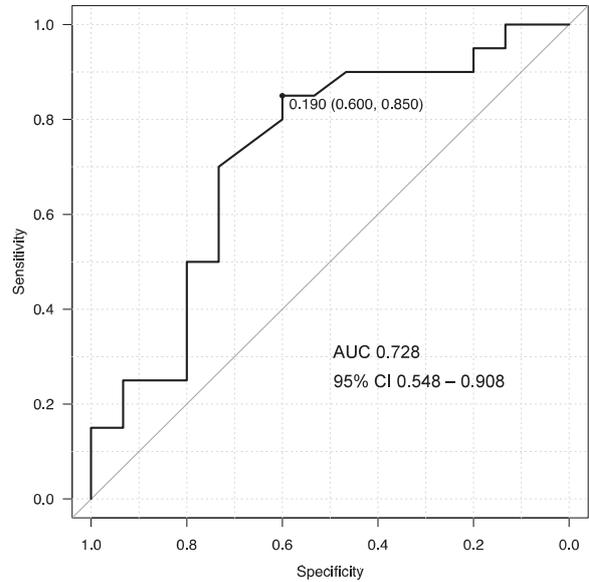


図 4. 感染性合併症発症における術翌日PCTのROC曲線 (receiver operating characteristic curves)
AUC : area under the curve

いと思われる。本検討でも同様ではあったが術翌日のPCTが術後感染性合併症の発生の有無を反映する結果となった。なぜ術翌日のPCTが術後感染性合併症の発生の有無を反映できるのかは明らかではない。局所的な腹腔内膿瘍や、minor leakageなどを反映している可能性はあるが局所細菌感染ではPCTは上昇しないという既報とは相反するものである。術後早期にPCTが上昇する機序については解釈が難しく、今後も症例を重ねて検討を行っていきたい。

References

1. Trend M, Schwall G, Sager HD: Survival after pancreaticoduodenectomy, 118 consecutive resections without an operative mortality. Ann Surg 1990; 211: 447-458
2. Cameron JL, Pitt HA, Yeo CJ, et al: One hundred fortyfive consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. Ann Surg 1993; 217: 430-435
3. Behrman SW, Rush BT, Dilawari RA: A modern analysis of mortality after pancreatic resection. Ann Surg 2004; 70: 675-682
4. Yang YM, Tian XD, Zhuang Y, et al: Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy. World J Gastroenterol 2005; 11: 2456-2461
5. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, et al: One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. Ann Surg 2006; 244: 10-15

表 4. ロジスティック回帰分析

		O.R	95% CI	p value
年齢	70 ≤ vs 69 >	0.456	0.0885 - 2.35	0.348
飲酒歴	習慣的 vs 機会飲酒以下	0.756	0.11 - 5.21	0.777
喫煙歴	あり vs なし	0.7	0.122 - 4.02	0.689
糖尿病	あり vs なし	0.588	0.044 - 7.84	0.688
BMI	24 ≤ vs 24 >	1.31	0.176 - 9.72	0.793
出血量	800 ml ≤ vs 800 ml >	4.42	0.453 - 43.1	0.201
手術時間	600 min ≤ vs 600 min >	0.181	0.0159 - 2.06	0.168
PCT	0.2 ≤ vs 0.2 >	11.1	1.15 - 106.0	0.037

PCT : procalcitonin

6. Schell MT, Barcia A, Braga M, et al: Fast-track recovery programme after pancreaticoduodenectomy reduces delayed gastric emptying. *Br J Surg* 2008; 95: 1387-1393
7. Schell MT, Barcia A, Spitzer AL, et al: pancreaticoduodenectomy: volume is not associated with outcome within an academic health care system. *HPB Surg* 2008; 2008: 825940
8. Kimura W, Miyata H, Gotoh M, Hirai I, et al: A pancreaticoduodenectomy risk model derived from 8575 cases from a national single-race population (Japanese) using a web-based data entry system: the 30-day and in-hospital mortality rates for pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2014; 259: 773-780
9. Hiyoshi M, Chijiwa K, Fujii Y, Imamura N, Nagano M, Ohuchida J. Usefulness of drain amylase, serum C-reactive protein levels and body temperature to predict postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *World J Surg*. 2013; 37: 2436-2442
10. Kosaka H, Kuroda N, Suzumura K, Asano Y, Okada T, Fujimoto J. Multivariate logistic regression analysis for prediction of clinically relevant pancreatic fistula in the early phase after pancreaticoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014; 21: 128-133
11. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guillaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentration in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-518
12. Aikawa N, Fujishima S, Endo S, Sekine I, Kogawa K, Yamamoto Y, et al: Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. *J Infect Chemother* 2005; 11: 152-159
13. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, et al: Comparison of procalcitonin(PCT) and Creactive protein(CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Critical Care*. 1999; 3: 45-50
14. 山川一馬, 根津理一郎, 藤川正博ら: 結腸直腸癌術後の感染性合併症早期予測における血清プロカルシトニンの意義. *日本外科感染症学会雑誌* 2009; 6: 127-131
15. ofidi R, Suttie SA, Patil PV, et al: The value of pro-calcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review. *Surgery* 2009; 146: 72-81
16. Asakura T, Ito H, Yoshida Y, et al: Usefulness of serum procalcitonin(PCT) measurement for predicting early infectious complications after pancreatoduodenectomy (PD). *日外感染症会誌* 2010; 7: 583-588
17. Y kaneda: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ R' for medical statistics. *Bone Marrow Transplantation* 2013; 48: 452-458
18. au BM, Frigerio I, Bucker MW, et al: Evaluation of procalcitonin for predicting septic multiorgan failure and overall prognosis in secondary peritonitis. A prospective, international multicenter study. *Arch Surg* 2007; 142: 134-142
19. 久志元成樹: 敗血症をプロカルシトニンで評価する. *Lab Clin Pract* 2007; 25: 100-105
20. Ito S, Kojima M, Yaegashi Y, et al: Serum procalcitonin levels are elevated in esophageal cancer patients with postoperative infectious complications. *Eur Surg Res* 2005; 37: 22-28
21. Perrakis A, Yedibela S, Schellerer V, et al: Procalcitonin in the setting of complicated postoperative course after liver transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 4187-4190

Serum procalcitonin in early detection of postoperative infectious complications following pancreaticoduodenectomy

Tsuyoshi Fukumoto*, **Toshihiro Watanabe****, **Ryosuke Takahashi*****,
Sugawara Shuichro*, **Shinji Okazaki***, **Kouji Tezuka***, **Ichiro Hirai***, **Wataru Kimura***

**Department of Gastroenterological, General, Breast and Thyroid Surgery,
Yamagata University Faculty of Medicine*

***Department of General Surgery, Yamagata Prefectural Shinjo Hospital*

****Department of General Surgery, Nihonkai General Hospital*

ABSTRACT

Background: A procalcitonin level is elevated by contracting a bacterial infection, which is supposed to be useful for the early diagnosis of bacterial infections. From 2011, our department also started performing postoperative PCT measurement for the prediction of postoperative infectious complication. We examined the usefulness of post pancreaticoduodenectomy PCT as a predictor of postoperative infectious complication.

Materials and Methods: 35 cases out of the series of 36 cases in which PD was performed from 2011 to 2013 were enrolled, excluding one case in which PCT was not measured. Grade 1 or more advanced cases according to Clavien-Dindo staging were determined as infectious, and relevant items were examined.

Result: According to multivariate analysis, PCT measured on postoperative day 1 was an independent risk factor. In ROC curve, AUC was 0.728 for PTC on postoperative day 1, associated with postoperative infectious complications. When 0.19 was take as cut off value, sensitivity and specificity were 85% and 60%, respectively. As for pancreatic fistula, PCT level on postoperative day 1 was 0.2 or greater in most of the cases of Grade B and Grade C according to the ISGPF classification observed.

Conclusion: The study suggested the usefulness of procalcitonin for the early diagnosis of a bacterial infection after pancreaticoduodenectomy.

Key words : Serim procalciton, pancreaticoduodenectomy, pancreatic fistula, Early detection