

プロカルシトニン値の  
敗血症の重症度評価における役割について  
～プレセプシン値との比較～

日本大学大学院医学研究科博士課程

外科系救急医学専攻

平林 茉莉奈

修了年 2019 年

指導教員 木下 浩作

## 目次

概要	1
緒言	4
対象と方法	7
結果	13
考察	18
結論	23
謝辞	23
資金提供	24
利益相反	24
研究倫理	24
図表	25
引用文献	48
業績表	56

## I. 概要

【背景】これまで敗血症のバイオマーカーとして血中プロカルシトニンが、敗血症の診断、病勢の評価に用いられてきた。近年、新たに血中プレセプシンの有用性が報告された。また、敗血症診断に関して、全身性炎症反応症候群(systemic inflammatory response syndrome: SIRS)を用いた敗血症の定義である Sepsis-1 および、その他に評価項目を増やして改定された Sepsis-2 における敗血症定義と診断基準が広く利用されていたが、SIRS を用いた敗血症診断は特異度が低いとされてきた。2016 年に特異度を上げるための新たな敗血症診断基準が報告され、Sepsis-3 として臨床応用されるようになった。この新基準 Sepsis-3 の特徴は、「感染症に対する制御不能な宿主反応に起因した生命を脅かす臓器障害」であり、従来の敗血症の定義である感染症による SIRS は、除外することが求められている。このため敗血症治療は、臓器障害の進行に合わせて行う必要があり、重症度評価の指標も再構築される必要がある。Sepsis-3 による新しい敗血症診断の下で、重症度判定に影響を与える因子を明らかにし、その因子の存在時におけるプロカルシトニンの評価についての意義を再検討し、プレセプシンとの臨床上的の違い、それぞれの特徴を明らかにすることが本研究の目的である。

【方法】本研究は単施設で行った後ろ向き観察研究である。院外から救急車にて搬送され、集中治療室に入室し、敗血症と診断された症例で 24 時間以内に血中プロカルシトニ

ン、プレセプシン値を測定し、培養結果ごとのそれらの値の比較や、臓器障害の指標となる sequential organ function assessment (SOFA) スコアとの関連性を調べた。血中プロカルシトニン値およびプレセプシン値を敗血症患者の培養検体より菌が検出されたか否かで分類し、比較を行った。また、培養検体より検出された菌種の違いによっても同様に比較を行った。また、急性期腎機能障害の分類である kidney disease improving global outcomes (KDIGO) 分類毎に SOFA スコアとの関連を調べた。

**【結果】** 研究対象となったのは 24 時間以内にプロカルシトニン値を測定した敗血症患者 132 例で、そのうち、プレセプシン値が同時測定されていたのは 132 例中 97 例であった。プロカルシトニンは培養から菌が検出された場合に高値 ( $p=0.0138$ ) を示し、グラム陰性菌が検出された場合に、菌が検出されなかった群よりもその値が高値 ( $p=0.0023$ ) となった。それに対して、プレセプシンは菌が検出されるか否か、また、その菌種にもよらず、その値に差はなかった。重症度の指標として SOFA スコアを用い、プロカルシトニン値と SOFA スコアは相関しないが、プレセプシン値と SOFA スコアは有意な正の相関 ( $p<0.0001$ ) を示した。SOFA スコアから腎機能のスコア分を除外した値とプロカルシトニン値は相関しないが、プレセプシン値は正の相関 ( $p=0.0056$ ) を示した。

また、腎機能障害との関連は、プロカルシトニン値と eGFR は負の相関 ( $p=0.0062$ ) を示し、プレセプシン値と eGFR も負の相関 ( $p<0.0001$ ) を示した。プロカルシトニン値では

KDIGO 分類 0 の腎機能障害がない群で SOFA スコアと正の相関( $p= 0.0068$ )を示し、それ以外の群では相関がみられなかった。KDIGO 分類毎にプレセプシン値と SOFA スコアとの関連を見たところいずれの群でも相関は見られなかった。

【考察】プロカルシトニン値は細菌培養で菌が検出される敗血症では高値となるが、プレセプシン値は、菌の種類や細菌培養の有無に影響されず、SOFA スコアと正の相関を示す。プレセプシン値は、Sepsis-3 の診断基準においても臨床的敗血症診断の精度を高め、重症度評価に重要な役割を示すと考える。ただし、腎機能障害がある際にはその値の評価には注意が必要である。

## II. 緒言

プロカルシトニン(procalcitonin)は、カルシウム代謝に関係するカルシトニンの前駆体として甲状腺C細胞で合成され分泌される。重篤な感染症においては、菌体や毒素などの作用により炎症性サイトカインが作られ、その刺激を受けて甲状腺外組織、例えば肺・腎臓・肝臓・脂肪細胞・筋肉などの全身の臓器で産生され、血中に分泌される(図1)。血中プロカルシトニンの臨床的意義として、1993年に Assicot ら[1]により、重症な細菌感染症で上昇し、治療効果により急速に低下するが、局所細菌感染やウイルス感染では著しい上昇は示さないなどの特徴が示されたほか、サイトカインなどの炎症性メディエーターなどが間接的にプロカルシトニンの産生に関与することから、手術などの侵襲刺激でも上昇することが報告[2]された。一方、プロカルシトニンの細菌感染症診断における有用性が報告[1][3]されて以来、敗血症の診断、重症度の評価に用いられてきた。感染症診断におけるプロカルシトニンの特徴として Akikawa らの多施設共同研究[4]によると、血中プロカルシトニンのカットオフを 0.5ng/mL とした場合、細菌性感染症の感度は 64.4%、特異度は 86.0%であったと報告されている。菌の種類によるプロカルシトニン値の違いについて Shomali ら[5]は、グラム陰性菌による敗血症でのプロカルシトニン値がグラム陽性菌による敗血症のプロカルシトニン値と比べ有意に高値であることを示した。しかし、プロカルシトニンは過大な生体侵襲も産生刺激となり、心停止症例などの細菌感染以外の病態で高値を示す[6][7]ため、敗血

症の重症度を反映する特異度の高い指標の開発が期待された。

プレセプシン(presepsin)は、顆粒球に貪食された細菌とともに細胞膜の表面タンパクである CD-14 が断片化され、分子量約 13kDa の低分子タンパク質として血中に放出される [8] (図 2)。血中プレセプシンは炎症性マーカーとしての位置づけだけでなく、菌が存在する場合にのみ上昇することから、感染を伴わない外傷などの過大な生体侵襲の影響を受けにくい特徴がある [9] [10]。このことから、感染に特異的なマーカーとして期待されているが、菌種毎の特徴についての検討は少ない。

プロカルシトニンは、敗血症における重症度の評価について [11] は、臓器障害の重症度指標である sequential organ failure assessment (SOFA) スコア (表 1) との正の相関が報告されている。プレセプシンも同様に SOFA スコアと有意な正の相関関係が示され、重症度評価についても利用可能な指標として臨床利用が進んでいる [12]。プロカルシトニンとプレセプシンの敗血症診断率を比較した報告 [13] でも、プロカルシトニンとともにプレセプシンの敗血症診断能については優れているとしている。多くの論文で敗血症におけるプロカルシトニンのカットオフ値は 2.0 ng/ml とされている [14]。プレセプシンのカットオフ値は 500pg/mL と設定されている [15]。

一方、敗血症診断に関して、1992 年に米国集中治療医学会と米国胸部疾患学会による全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) を用いた敗血症の

定義である Sepsis-1[16](表 2)および、その他の評価項目を増やして改定された Sepsis-2 における敗血症定義と診断基準[17](表 3)が広く利用されていた。しかし、SIRS を用いた敗血症診断は特異度が低いとされ、2003 年以降敗血症診断の見直しが検討されてきた。2016 年に敗血症の定義を感染症による「全身性炎症」から「臓器不全」との考えに改められ、特異度を上げるための新たな敗血症診断基準が報告[18]され、Sepsis-3 として臨床応用されるようになった(表 4)。この新基準 Sepsis-3 の特徴は、「感染症に対する制御不能な宿主反応に起因した生命を脅かす臓器障害」であり、留意事項としては、従来の敗血症の定義である感染症による SIRS は、除外することが求められている。このため敗血症治療は、臓器障害の進行に合わせて行う必要があり、重症度評価の指標も再構築される必要がある。Sepsis-3 により診断した敗血症患者でのプロカルシトニンやプレセプシンの検討をした報告はほとんどない。そこで新しい本診断基準 Sepsis-3 において、プロカルシトニン、プレセプシンが敗血症の診断、重症度判定にどのような影響を与えるかを明らかにする必要性がでてきた。

敗血症患者では、腎機能障害の合併が多い[19]。特に敗血症 AKI の研究では、敗血症性ショックを有する患者の約 60%が AKI を発症するといわれている[20]。そのような病態下でも敗血症診断や重症度評価が必要となる。プロカルシトニンおよびプレセプシンは排泄経路が不明であるが共に腎機能障害患者群で高値を示すとの報告[8][21][22]もあり、慢性腎不



全患者、特に血液透析患者ではプロカルシトニン、プレセプシン値の解釈に注意を要する [23]。

本研究では、プロカルシトニンが新たな敗血症の診断 Sepsis-3 のもと、重症度判定に影響を与える因子を明らかにし、プロカルシトニンとプレセプシンの評価についての臨床的意義を比較、再検討し、それぞれの特徴を明らかにすることを目的とした。

### III. 対象と方法

本研究は日本大学医学部附属板橋病院での単施設後ろ向き観察研究 (RK-170711-08) で行い、観察期間は2014年7月から2015年12月である。本研究対象は、当院救命救急センターへ搬送され集中治療室へ入院した患者のうち敗血症診療国際ガイドライン (Surviving Sepsis Campaign Guideline ; SSCG) 2016 (Sepsis-3) [24]における敗血症定義と診断基準(表4)を満たした患者である。除外基準は以下の4項目、1) 20歳未満、2) 院内発症、3) 他院から転院搬送され、当院入院前に治療介入がなされている症例、4) プロカルシトニンが集中治療室入室から24時間以内に採取されていない症例とした(表6)。

上記条件に当てはまる症例を研究対象としてデータベースより抽出し、診療録などから年齢、性別、感染巣、血中プロカルシトニン値、血中プレセプシン値、および SOFA スコアを

算出して記録した。

## 細菌検査および検体検査

細菌学的検索として、全例入院時に血液培養を行い、臨床所見と画像診断や検査データから、感染巣と考えられる部位の検体を採取し、細菌培養を行った。

プロカルシトニン測定は、「エクルーシス試薬ブラームスPCT®」を用いて電気化学発光免疫測定法(ECLIA)で行った(ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社、東京、日本)。血中プロカルシトニン測定における最小測定感度は0.02 ng/mlである。プレセプシン測定は、「パスファースト Presepsin®」を用いて酵素結合免疫吸着法(ELISA)で行った(LSIメディエンス社、東京、日本)。血中プレセプシンの測定感度は20 pg/mlである。

## 評価および解析方法

敗血症と診断した症例の培養検査の結果から菌種ごとや、感染巣ごとにプロカルシトニン値を調べ、プレセプシン値と比較した。採取された培養検体より菌が検出できなかった症例を「培養 (-)」群、採取された培養検体より菌が検出され、臨床的に原因菌として同定された症例を「培養 (+)」群に分割した。一方、「培養 (+)」群をさらに2つの群に分け、血液培養で菌が検出された群を「血液 (+)」群とし、血液培養からは菌が検出されなかったが、

喀痰、尿、胸水、腹水のうち少なくとも一つの培養検体から菌が検出された群を「局所感染 (+)」群とした。これらの群ごとにSepsis-3での敗血症患者におけるプロカルシトニン値およびプレセプシン値の特徴を検索した。

また、菌種ごとのプロカルシトニン値およびプレセプシン値の検討を行うため、菌の種類によって分類を行った。菌が検出されなかった「培養 (-)」群、培養検体の種類に関わらず、グラム陽性菌が検出された「グラム陽性菌」群、グラム陰性菌が検出された「グラム陰性菌」群、グラム陽性菌とグラム陰性菌の複数の菌が検出された「複数検出」群に分類を行った。さらに臨床所見と合わせ、原因菌と考えられる菌種ごとに詳細に分類を行った。培養検体の種類に関わらず、大腸菌が検出された「大腸菌」群、肺炎球菌が検出された「肺炎球菌」群、黄色ブドウ球菌が検出された「黄色ブドウ球菌」群、Klebsiella 属が検出された「Klebsiella 属」群、緑膿菌が検出された「緑膿菌」群、大腸菌・Klebsiella 属・緑膿菌以外のその他グラム陰性菌が検出された「その他グラム陰性菌」群、肺炎球菌・黄色ブドウ球菌以外のグラム陽性菌が検出された「その他グラム陽性菌」群、グラム陽性菌とグラム陰性菌が複数検出された「複数検出」群に分け、「培養 (-)」と合わせ9群間で検討を行った。

多臓器障害の合併について SOFA スコアで評価し、プロカルシトニン値およびプレセプシン値との関連を確認した。SOFA スコアは中枢神経機能 (Glasgow coma scale ; GCS)、循環

障害（血圧、昇圧剤の濃度）、凝固障害（血小板数）、肝障害（総ビリルビン）、腎障害（クレアチニン）の項目ごとに評価し、合計点を集中治療室入室時に算出した（表 1）。さらに、腎機能障害の影響を考慮して SOFA スコアから腎機能のスコア分を除外した値とプロカルシトニンおよびプレセプシン値の検討を行った。

プレセプシン、プロカルシトニンは排泄経路に関して明らかにはなっていないが、腎機能障害や透析患者で高値となることが多く報告[25][8][21][22]されている。本研究でも腎機能障害があるときプロカルシトニン値およびプレセプシン値がどのような影響を受けるか評価した。SOFA スコアの中に腎機能障害の評価項目もあり、その値を SOFA スコアの合計点より除した値とプロカルシトニン値、プレセプシン値の関係を検討した。また、腎機能障害の指標には、kidney disease improving global outcomes (KDIGO) 分類[26]を用い、それぞれの stage 分類において SOFA スコアとプロカルシトニン値、プレセプシン値の関係を検討した（表 5）。

転帰は、集中治療室退出時の生存・死亡で評価した。

## 統計手法

統計処理は統計ソフト JMP バージョン 11 (SAS社、ノースカロライナ、USA) を使用した。

データの正規性を評価するために Shapiro-Wilk 検定を行った。有意水準は 5% 未満として判

断した。データ表記は、平均値±標準偏差で示し、SOFAスコア、プロカルシトニン、プレセプシンは、中央値とその四分位範囲で記載した。

2群間比較はパラメトリックデータに対してはStudent-t検定を行い、ノンパラメトリックデータに対してはWilcoxon検定を行った。

多重比較には、ノンパラメトリックデータに対して Kruskal-Wallis 検定を行い、post hoc test は Steel-Dwass 検定を行った。相関関係の検定には、Spearman の順位相関分析を用いた。2 群間比較、または多重比較を行った図表において、各値は箱髭図で記載した。箱を横切る線はその値の中央値を示す。箱の両端は第 1 四分位点と第 3 四分位点である。髭の両端は、第 1 四分位点 $-1.5 \times$  (四分位範囲)、第 3 四分位点 $+1.5 \times$  (四分位範囲) の計算式でそれぞれ計算される範囲内にあるデータのうちで一番大きい値と小さい値を示している。外れ値とは髭を超えて存在する値のことである。外れ値も含めて、検定は行っている。

転帰に関する特徴を 2 群間比較し、転帰の独立因子として、プロカルシトニン、プレセプシンおよび SOFA スコアを抽出し、単変量ロジスティック回帰分析を行った。生存、死亡に関する 2 群間の潜在的交絡因子の影響を軽減するために入院時 24 時間以内の主要な血液・生化学的検査の各値の生存、死亡での 2 群間比較の p 値が 0.2 未満の変数を採用し、

多変量モデル(多変量ロジスティック回帰分析)を用いて、p 値、odds (OR) 比、95%信頼区間を算出した。p< 0.05 を有意とみなした[27]。

## IV. 結果

### 患者背景

研究期間中 239 例の Sepsis-3 による敗血症診断患者が当施設の集中治療室に入室し、本研究から除外された症例は 107 例であった。除外された症例の内訳は、20 歳以下(30 例)、院内発症(33 例)、治療介入後の転院搬送例(17 例)、24 時間以内にプロカルシトニン値が測定されていない症例(27 例)であった。24 時間以内にプロカルシトニン値およびプレセプシン値が同時測定されていたのは 132 例中 97 例であった(表 6)。

研究対象となったのは 132 例で、年齢は平均値  $78 \pm 16.53$ 、男性 72 例、女性 60 例で、78 例(58.6%)が敗血症性ショックと診断された。SOFA スコアは 9(6-12)、プロカルシトニン値は  $6.01(1.27-47.05)$  ng/ml、プレセプシン値は  $753(502-1612.5)$  pg/ml であった。敗血症の原因は、臨床的に呼吸器感染症(n= 59)、腹腔内感染症(n= 24)、尿路感染症(n= 22)、軟部組織感染症(n= 9)、子宮留膿腫(n= 1)、縦隔炎(n= 1)、前立腺炎(n= 1)、髄膜炎(n= 1)、黄色ブドウ球菌トキシック症候群(n= 1)、呼吸器感染症と尿路感染症の混合感染(n= 4)であり、残りは感染巣不明(n= 9)であった(表 7)。菌が検出された培養検体の種類は、血液(n= 63)、痰(n= 52)、尿(n= 25)、閉鎖膿(n= 2)、胸水(n= 2)、腹水(n= 1)、胆汁(n= 2)、髄液(n= 1)、鼻汁(n= 1) であった(表 8)。

## 菌検出とプロカルシトニン値およびプレセプシン値の関係

培養結果は、「培養 (+)」群 (n= 108)、培養 (-)」群 (n= 24)であった。「培養 (+)」群をさらに分類すると、「血液 (+)」群 (n= 63)、「局所感染 (+)」群 (n= 45)であった。(表 9)。それら「培養 (-)」群と「培養 (+)」群での、プロカルシトニン値およびプレセプシン値についてそれぞれで 2 群間比較を行った。プロカルシトニン値は「培養 (-)」群より「培養 (+)」群で有意に高値であった(3.58(0.41-13.36) vs 7.51(1.80-60.81)、 $p=0.0139$ )。プレセプシン値は「培養 (-)」群と「培養 (+)」群で有意差は認められなかった( $p=0.6150$ ) (図 3)。さらに、「培養 (-)」群、「血液 (+)」群、「局所感染 (+)」群での、プロカルシトニン値およびプレセプシン値について 3 群間比較を行った。その結果、「血液 (+)」群でのプロカルシトニン値 (18.31(3.52-78.82)) は、他の 2 群と比較し有意に高値であった(「培養 (-)」群 : 「血液 (+)」群、 $p=0.0026$ ) (「血液 (+)」群 : 「局所感染 (+)」群、 $p=0.013$ )。しかし、プレセプシン値では、3 群間に有意な差は認めなかった (図 4)。

培養結果で検出された菌の種類で分類した症例数に関しては、「グラム陽性菌」群 (n= 40)、「グラム陰性菌」群 (n= 37)、「複数検出」群 (n= 31)であった(表 10)。これら「培養 (-)」群と、「グラム陽性菌」群、「グラム陰性菌」群、「複数検出」群での、プロカルシトニン値およびプレセプシン値について 4 群間比較を行った。「グラム陰性菌」群でのプロカ



ルシトニン値(41(4.3-100.14))が「培養 (-)」群と「複数検出」群とそれぞれに比べ有意に高値であった(「培養 (-)」群 : 「グラム陰性菌」群、 $p= 0.0023$ )、(「グラム陰性菌」群 : 「複数検出」群、 $p= 0.018$ )。プレセプシン値には、有意な差は認めなかった(図 5)。

培養で検出された主な菌をさらに菌種ごとに分類した症例数に関しては、「大腸菌」群( $n= 16$ )、「肺炎球菌」群( $n= 14$ )、「黄色ブドウ球菌」群( $n= 16$ )、「Klebsiella 属」群( $n= 7$ )、「緑膿菌」群( $n= 4$ )、「その他グラム陰性菌」群( $n= 10$ )、「その他グラム陽性菌」群( $n= 16$ )、「複数検出」群( $n= 31$ )であった(表 11)。これらと「培養 (-)」群の 9 群間比較を行うと、「大腸菌」群でのプロカルシトニン値(46.9(14.06-175.28))は、「培養 (-)」群より有意に高値であった(「培養 (-)」群 : 「大腸菌」群、 $p= 0.013$ )。同様の群でプレセプシン値の比較を行ったが、いずれの群でも有意差を認めなかった(図 6)。

### プロカルシトニンおよびプレセプシン値と SOFA スコアおよび腎機能との関係

対象症例での来院時 SOFA スコア 9(6-12)、プロカルシトニン 6.01(1.27-47.05) (ng/ml)、プレセプシンの 753(502-1612.5) (pg/ml)であった(表 7)。

「培養 (-)」群と「培養 (+)」群との間に SOFA スコアの中央値に差は認めなかった。

(「培養 (-)」群 :  $n= 24$ 、SOFA スコア 7(5-11.75)、「培養 (+)」群 :  $n = 108$ 、SOFA スコア 9(7-12)、 $p= 0.1677$ )。

プロカルシトニン値およびプレセプシン値と SOFA スコアの関係は、プロカルシトニン値と SOFA スコアは相関しない ( $\rho = 0.1361$ 、 $p = 0.1196$ ) が、プレセプシン値と SOFA スコアは有意に正の相関を示した ( $\rho = 0.4389$ 、 $p < 0.0001$ ) (図 7)。

SOFA スコアから腎機能のスコア分を除外した値とプロカルシトニン値は相関せず、 ( $\rho = 0.1034$ 、 $p = 0.2381$ )、プレセプシン値は正の相関を示した ( $\rho = 0.2793$ 、 $p = 0.0056$ ) (図 8)。

プロカルシトニン値およびプレセプシン値と腎機能障害との関連を調べた。プロカルシトニン値と eGFR は負の相関を示し ( $\rho = -0.2370$ 、 $p = 0.0062$ )、プレセプシン値と eGFR も負の相関を示した ( $\rho = -0.5131$ 、 $p < 0.0001$ ) (図 9)。

急性期腎機能障害の分類である KDIGO 分類毎 (表 4) にプロカルシトニン値と SOFA スコアとの関連を調べた。本研究では腎機能障害のなかった症例を KDIGO 分類の stage 0 とした。プロカルシトニン値では KDIGO 分類 0 の腎機能障害がない群で SOFA スコアと正の相関し、それ以外の群では相関がみられなかった (KDIGO 0 ;  $\rho = 0.4910$ 、 $p = 0.0068$ 、KDIGO 1 ;  $\rho = -0.1227$ 、 $p = 0.5864$ 、KDIGO 2 ;  $\rho = -0.0555$ 、 $p = 0.7630$ 、KDIGO 3 ;  $\rho = -0.0325$ 、 $p = 0.8343$ ) (図 10)。

同様に KDIGO 分類毎にプレセプシン値と SOFA スコアとの関連を見たところいずれの群でも相関は見られなかった (KDIGO 0;  $\rho = 0.2190$ ,  $p = 0.3535$ , KDIGO 1;  $\rho = 0.1591$ ,  $p = 0.5284$ , KDIGO 2;  $\rho = 0.0239$ ,  $p = 0.9251$ , KDIGO 3;  $\rho = 0.2945$ ,  $p = 0.0812$ ) (図 11)。

## 転帰との関係

転帰との関連性として、単変量ロジスティック回帰分析の結果、プロカルシトニン (OR 0.9972, 95%信頼区間 0.9883-1.0046,  $p = 0.4938$ )、プレセプシン (OR 0.9999, 95%信頼区間 0.9996-1.0003,  $p = 0.9194$ )、SOFA (OR 1.2681, 95%信頼区間 1.1145-1.4662,  $p = 0.0006$ ) であり、SOFA スコア高値が死亡と関連があった。多変量ロジスティック回帰分析の結果、GOT (OR 0.9994, 95%信頼区間 0.9964-1.0022,  $p = 0.7111$ )、GPT (OR 1.0019, 95%信頼区間 0.9975-1.0070,  $p = 0.4065$ )、LDH (OR 1.0000, 95%信頼区間 0.9989-1.0007,  $p = 0.8236$ )、CK (OR 0.9999, 95%信頼区間 0.9998-1.0001,  $p = 0.9910$ )、Na (OR 0.9557, 95%信頼区間 0.8839-1.0203,  $p = 0.1962$ )、K (OR 1.2239, 95%信頼区間 0.8333-1.7978,  $p = 0.2969$ )、Cl (OR 1.0099, 95%信頼区間 0.9720-1.0770,  $p = 0.6572$ )、Albumin (OR 0.6314, 95%信頼区間 0.3480-1.1164,  $p = 0.1176$ ) は転帰との間に有意な関係はなく、SOFA スコア高値 (OR 1.2439, 95%信頼区間 1.0831-1.4538,  $p = 0.0034$ ) が転帰(死亡)と関連があった(表 12)。

## V. 考察

本研究結果から、プロカルシトニン<sup>®</sup>は細菌培養で菌が検出される場合に高値となり、特にグラム陰性菌が検出された際にその値が高値を示すことが明らかになった。一方、プレセプシン<sup>®</sup>は細菌培養による菌の検出の有無による測定値の差は認めなかった。培養で菌が検出されることによる値の差には、それぞれの産生刺激による違いが関係していると考えられる。

プロカルシトニン<sup>®</sup>はサイトカインが刺激となって体のいくつかの細胞から産生される [28] (図 1)。さらに、敗血症患者における入院時のプロカルシトニン<sup>®</sup>値は、グラム陰性菌感染症による菌血症で高値を示すといった報告もある [29][30]。本研究では培養検体の種類に関わらず菌が検出された群では、プロカルシトニン<sup>®</sup>値が高値を示し、グラム陰性菌が検出された群では培養で菌が検出されなかった群より値が有意に高値であった。プロカルシトニン<sup>®</sup>が産生される際にはサイトカインが関係するとされ、グラム陰性桿菌でプロカルシトニン<sup>®</sup>が産生される際には、lipopolysaccharide (LPS) が関係しているとされている [29]。Tavares ら [31] の *in vitro* における研究では、培養ヒト細胞の上清の中でグラム陽性菌の外膜の構成物である muramyl dipeptide で刺激した場合に比べ、グラム陰性菌由来の LPS で刺激した場合はプロカルシトニン<sup>®</sup>が高値との結果が報告されている。本研究でもグラム陰性菌が培養された場合に、「培養 (-)」群と比べプロカルシトニン<sup>®</sup>が高値となった。この結果

から、菌の種類によってその値に差が出るプロカルシトニンは、敗血症の重症度評価が正確にできない可能性がある。

一方、プレセプシンは食作用のある血球が細菌を貪食することにより産生されるとされている[32]。本研究では、Sepsis-3で診断した敗血症患者で、「培養(-)」群の中央値が741.5 pg/ml、平均値が1296.3 pg/ml、「培養(+)」群の中央値797 pg/ml、平均値が1429.2 pg/mlと、カットオフ値である500 pg/mlを超えており、両群間に有意な差がないことが明らかとなった。本結果は、プレセプシン値が敗血症患者の臓器障害の指標であるSOFAスコアと正の相関をとることと合わせて、培養で菌が証明できない場合にも血中プレセプシン値は敗血症の重症度と一致し、治療介入の指標として有用である可能性を示唆している。ただし、プレセプシンは顆粒球が細菌を取り込むことにより産生されるため、好中球減少症では白血球の減少によりプレセプシンが低値となる可能性がある。しかし、Araiらはプレセプシンの主な産生細胞は単球であることを示した[33]が、今回の研究では、血球の種類や数についての検討は行っていない。今後、前方視的研究を含めそれらの検討を行う必要がある。

Shozushimaら[8]は、熱傷患者で集中治療室に入室した患者で経時的に血中プロカルシトニン、プレセプシン値を測定し、プロカルシトニン値では入室後から高値を示したが、プレセプシンは入室時に上昇がなく、臨床的に感染を疑った時相でその値が上昇したことを報告

している。このような非感染疾患で入院し、経過中の発熱が感染によるものか、侵襲によるものか苦慮する場面に遭遇することがある。さらに、長い抗菌薬使用歴などにより、感染を疑っても培養検査で菌が検出されない症例が存在する。本研究では事前に抗菌薬投与などの治療介入がなされていない患者で検討を行っており、菌が同定できない群でも、プレセプシン値は上昇していることから、プレセプシンを経時的に測定することで、長期に入院し、抗菌薬投与歴がある患者に対しても早期に細菌感染をとらえることができる可能性がある。本研究結果からも、菌の種類によるプレセプシン値に差はないことが示され、プレセプシン値が菌の種類によらず、菌の貪食によりはじめて産生されることと合わせて考えると、Spsis-3の診断基準を用いても、より正確に敗血症の重症度評価ができると考えられる。

菌の種類によってその値に差が出るプロカルシトニン値も単独では敗血症の重症度評価に限界がある。しかし、プロカルシトニンとプレセプシンを同時に測定することで、より正確に敗血症の重症度や、菌種を推測できる可能性がある。

敗血症患者の治療方針の決定には、感染臓器と感染の原因菌を検索して早期に抗菌薬治療を行うことが重要である[34]。しかし、来院時に感染巣が不明で敗血症が疑われる患者は、約18-28%と報告[35][36]されている。臨床的に敗血症と診断されても感染巣が不明であった症例は、本研究では約17%であり、対してEndoらは10.6%であったと報告[32]している。これらの研究も、感染性SIRSを敗血症とする旧敗血症診断基準を用いている。感染性

SIRS と非感染性 SIRS との間でのプロカルシトニン値、プレセプシン値の比較検討した研究の報告はあるが、新基準 Sepsis-3 で敗血症と診断された上で、菌が検出できない患者を対象としてプロカルシトニン値、プレセプシン値を検討した研究はほとんどない。また、プロカルシトニン[37]やプレセプシン[32]が、敗血症の診断や治療効果判定に有用であるとの報告は Sepsis-1[14] (表 4) の診断基準が用いられている。Sepsis-1 の定義は、感染性 SIRS を敗血症とし、臓器不全を伴う敗血症を重症敗血症 (severe sepsis)、急性循環不全を伴う敗血症を敗血症性ショック (septic shock) とした診断基準である。Kaukonen らのオーストラリア・ニュージーランドの報告においては、感染症による臓器不全として管理した集中治療患者において、12.1%は SIRS 基準を満たしていないという結果が示された[38]。Sepsis-3 の診断基準は臓器障害の合併や進展を評価する目的としての有用性が期待される新基準であり、その基準を用いた本研究での敗血症におけるプロカルシトニン値およびプレセプシン値の評価と臨床的意義について新たな知見と考えられた。

本研究で敗血症の重症度の評価は、SOFA スコアとプロカルシトニン値およびプレセプシン値との相関をそれぞれ検討している。入院時プロカルシトニン値は SOFA スコアとは相関していなかったが、プレセプシン値と SOFA スコアは正の相関が見られた。しかし、既報告でもあるようにプレセプシンは腎機能障害がある際には高値[22]となる。本研究結果も eGFR とプレセプシン値は負の相関しており、腎機能障害によってその値が高値を示す可能

性が示された。しかし、SOFA スコアのうち、腎機能障害の評価によりつけられたスコアの値を引いた値 (SOFA スコア-腎機能スコア) とプロカルシトニン値およびプレセプシン値と比較したところ、プロカルシトニン値とは相関が見られなかったが、プレセプシン値とは正の相関が見られた。このことは、プレセプシンが腎機能障害を加味しても SOFA スコアからみた重症度を推測する指標の一つとなりうる可能性が示された。急性腎機能障害の指標の一つである、KDIGO 分類で Stage 0~3 の 4 群に分けそれぞれにおいてプロカルシトニン値およびプレセプシン値のそれぞれと SOFA スコアを比較すると、プロカルシトニン値は KDIGO 分類 0、つまり腎機能障害がない群でのみ、SOFA スコアと正の相関を示しており、腎機能障害の影響をより強く受ける可能性がある。一方、プレセプシン値は、KDIGO 分類 0 から 4 群いずれでも SOFA スコアとの相関は見られなかった。腎機能障害の指標を 4 群に分けたため、症例数が少ないことが原因の可能性はある。しかし、KDIGO 分類における急性腎障害の診断基準は、48 時間以内の血清クレアチニン値の増加、または 7 日以内に基礎クレアチニン値増加と尿量で診断する。入院時のみ測定したプロカルシトニン値、プレセプシン値は、経時的変化により stage 分類を行う KDIGO 分類との関係性は見いだせない可能性がある。今後、症例数を増やし、複数のタイミングで測定した値との再検討を行う必要がある。



当施設では、敗血症治療プロトコールは Dellinger ら [39] の敗血症ガイドラインに準じて行っているが、本研究が後方視的であることから、新敗血症基準 Sepsis-3 での敗血症における、プロカルシトニン、プレセプシン値の重症評価について前方視的研究が望まれる。

## VI. 結論

Sepsis-3 による診断基準により診断された敗血症患者のプロカルシトニン値は細菌培養で菌が検出された場合に高値となり、SOFA スコアとの相関は見られなかった。一方、プレセプシン値は、菌の種類や細菌培養の有無に影響されず、SOFA スコアと正の相関を示す。プレセプシン値は、Sepsis-3 の診断基準においても臨床的敗血症診断に有用であり、重症度評価に重要な役割を示すと考える。ただし、腎機能障害がある際にはその値の評価には注意が必要である。

## VII. 謝辞

本研究を遂行するにあたり、日本大学医学部救急医学系救急集中治療医学分野主任教授 木下浩作先生には研究と論文作成のご指導いただき厚くお礼を申し上げます。

## **VIII. 資金提供**

本研究資金は日本大学医学部救急医学教室の研究資金で行われ、その他団体からの資金提供は受けていない。

## **IX. 利益相反**

本研究において利益相反はない。

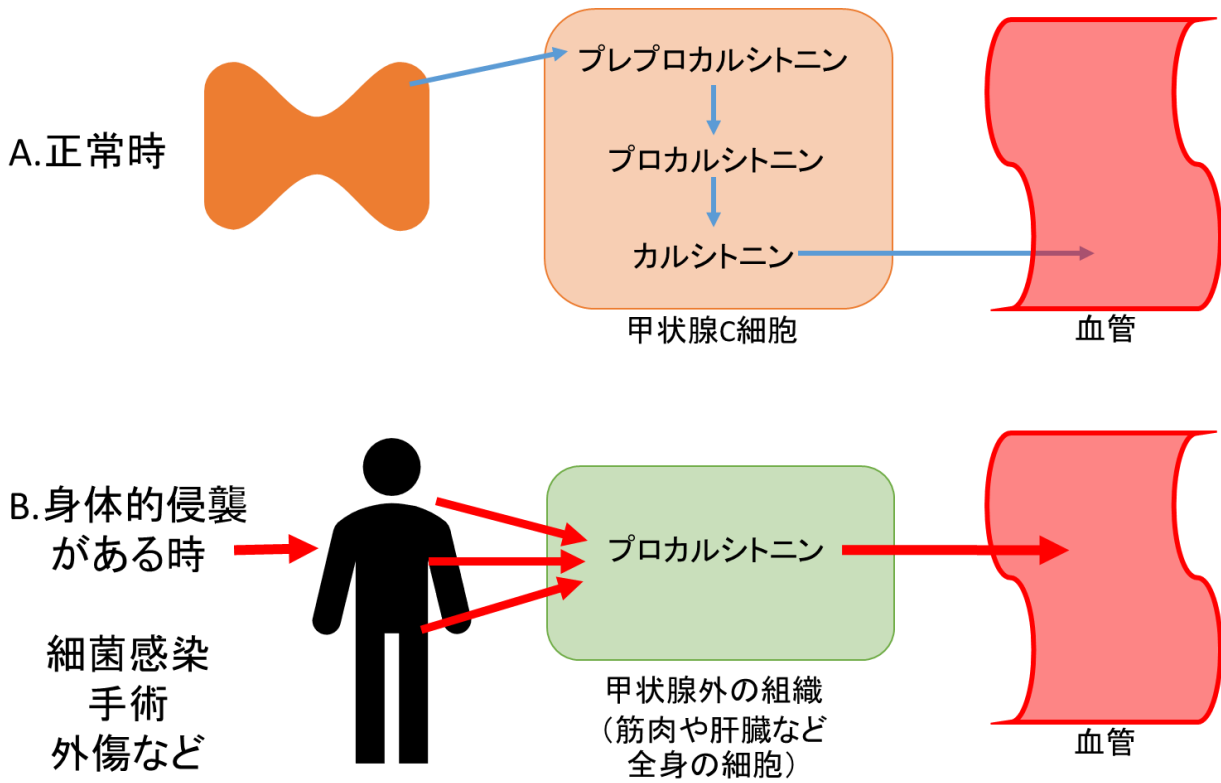
## **X. 研究倫理**

本研究は日本大学医学部附属板橋病院の臨床研究審査委員会の承認を受けて行った。

承認番号 RK-170711-08

XI. 図表

図 1



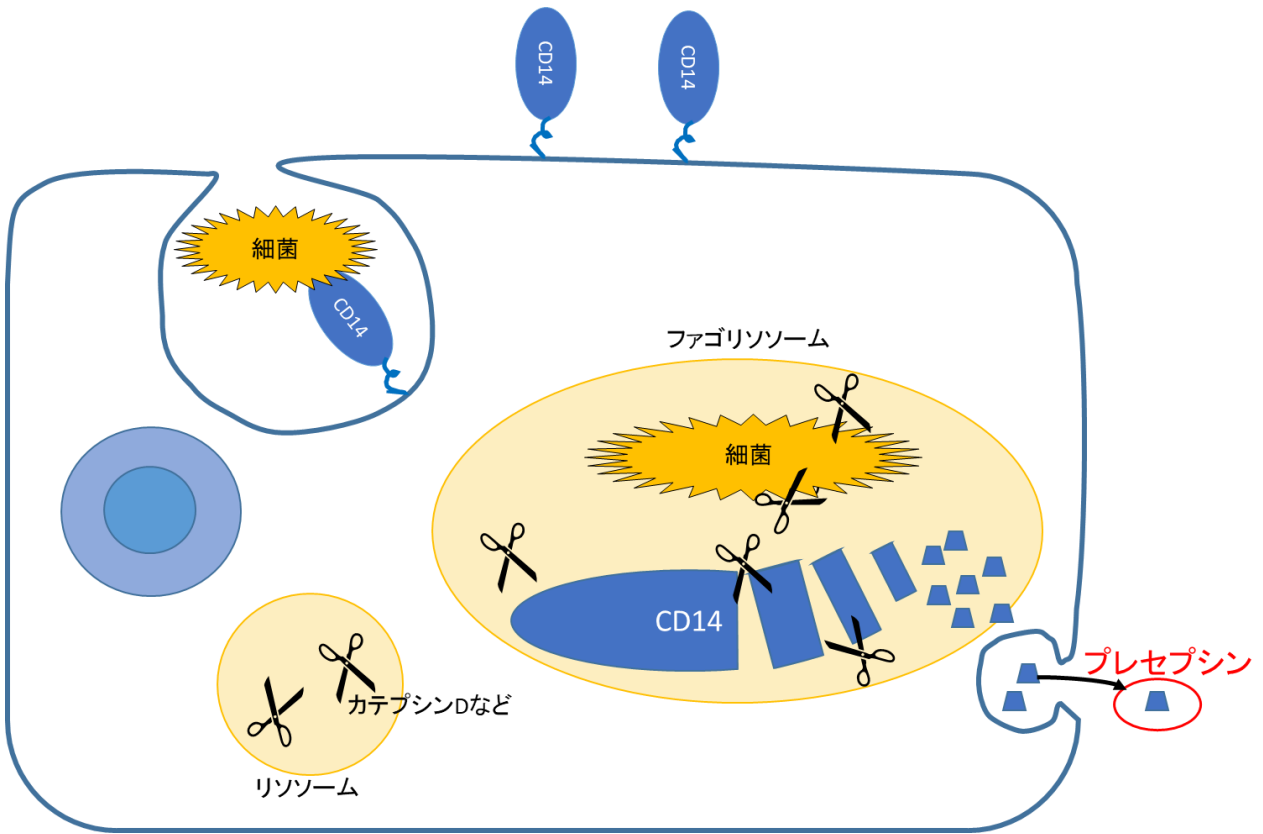
A. 正常時

甲状腺 C 細胞でカルシトニンが作られる際に前駆体として甲状腺 C 細胞で合成される。正常時にはプロカルシトニンの形で血中には分泌されない。

B. 身体的侵襲がある時

重篤な感染症においては、菌体や毒素などの作用により炎症性サイトカインが作られ、その刺激を受けて甲状腺外組織、例えば肺・腎臓・肝臓・脂肪細胞・筋肉などの全身の臓器でプロカルシトニン産生され、血中に分泌される

図 2



顆粒球が細菌を貪食する際に膜表面受容体である CD14 が細胞内に取り込まれる  
細胞内で細菌とともに CD14 がカテプシン D などの酵素により断片化され、血中に放出され  
た分子量約 13kDa の低分子タンパク質がプレセプシンと呼ばれている。

表1 Sequential organ function assessment (SOFA) スコア

臓器障害スコア (点)	0	1	2	3	4
呼吸障害 PaO <sub>2</sub> /F <sub>1</sub> O <sub>2</sub>	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
凝固障害 血小板 ×10 <sup>3</sup> /μL	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
肝障害 総ビリルビン mg/dL	< 1.2	1.2 - 1.9	2.0 - 5.9	6.0- 11.9	> 12.0
循環障害 平均血圧 mmHg ドパミン μg/kg/min ノルアドレナリン μg/kg/min	≥ 70	< 70	≤5	> 5 ≤ 0.1	> 15 > 0.1
中枢神経 (GCS)	15	13-14	10-12	6-9	< 6
腎障害 クレアチニン mg/dl	< 1.2	1.2 - 1.9	2.0 - 3.4	3.5 - 4.9	> 5.0

呼吸 3点以上は人工呼吸器使用が条件。  
人工呼吸器はNPPV (Non-invasive positive pressure ventilation : 非侵襲的陽圧換気) も含む。  
人工呼吸器を使用していなければ最高で2点。  
酸素化能がよければ、人工呼吸器を使用していても0~2を選択可  
V-V ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation : 体外式膜型人工肺) を使っていれば4点

腎 血液浄化療法下であれば、最低3点を選択する

心血管 ピトレシン投与があれば4点  
補助循環があれば4点

中枢神経 鎮静されている場合は、鎮静がないものとしての推測値  
GCS: Glasgow coma scale

個々の臓器傷害スコアを合計してSOFA scoreとする。  
SOFA: sequential organ function assessment

表 2

### Sepsis-1における敗血症定義と診断基準

下記4項目のうち、2項目以上を満たす場合に、  
全身性炎症反応症候群(systemic inflammatory response syndrome :  
SIRS)と定義する。  
感染症が疑われる状態においてSIRSを満たす場合に、  
敗血症と診断する。

SIRS : systemic inflammatory response syndrome

- (1) 体温  $> 38^{\circ}\text{C}$  あるいは  $< 36^{\circ}\text{C}$
- (2) 心拍数  $> 90/\text{min}$
- (3) 呼吸数  $> 20/\text{min}$  あるいは  $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$
- (4) 白血球数  $> 12,000/\text{mm}^3$   
あるいは  $< 4,000/\text{mm}^3$   
あるいは 幼若球  $> 10\%$

The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016)を参考としている [40]

表 3

<b>Sepsis-2における敗血症定義と診断基準</b>	
感染症の存在が確定もしくは疑いであり、かつ下記のいくつかを満たす(項目数規定なし)	
(1) 全身所見	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・発熱：深部体温 &gt; 38.3°C</li> <li>・低体温：深部体温 &lt; 36°C</li> <li>・頻脈：心拍数 &gt; 90回/分、もしくは &gt; 年齢平均の2SD</li> <li>・頻呼吸</li> <li>・精神状態の変化</li> <li>・著明な浮腫または体液過剰：24時間以内での輸液バランス 20 mL/kg以上</li> <li>・高血糖：糖尿病の既往が無い症例で血糖値 &gt; 120 mg/dL</li> </ul>	
(2) 炎症所見	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・白血球上昇 &gt; 12000 /<math>\mu</math>L</li> <li>・白血球低下 &lt; 4000 /<math>\mu</math>L</li> <li>・白血球正常で &gt; 10%の幼若白血球を認める</li> <li>・CRP &gt; 基準値の2SD</li> <li>・プロカルシトニン &gt; 基準値の2SD</li> </ul>	
(3) 循環所見	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・血圧低下：収縮期血圧 &lt; 90 mmHg、平均血圧 &lt; 70 mmHg、もしくは成人で正常値より &gt; 40 mmHgの低下、小児で正常値より &gt; 2SDの低下</li> <li>・混合静脈血酸素飽和度(SvO<sub>2</sub>) &lt; 70%</li> <li>・心係数(CI) &gt; 3.5L/min/m<sup>2</sup></li> </ul>	
(4) 臓器障害所見	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・低酸素血症：P/F (PaO<sub>2</sub>/F<sub>i</sub>O<sub>2</sub>) &lt; 300</li> <li>・急性の乏尿：尿量 &lt; 0.5 mL/kg/hrが少なくとも2時間持続</li> <li>・クレアチニンの増加：&gt; 0.5 mg/dL</li> <li>・凝固異常：PT-INR &gt; 1.5、もしくはAPTT &gt; 60秒</li> <li>・イレウス：腸蠕動音の消失</li> <li>・血小板減少 &lt; 10万 /<math>\mu</math>L</li> <li>・総ビリルビン上昇 &gt; 4 mg/dL</li> </ul>	
(5) 組織灌流所見	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・高乳酸血症 &gt; 1 mmol/L</li> <li>・毛細血管の再灌流減少、もしくはmottled skin(斑状皮膚)</li> </ul>	

The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016)を参考としている [40]

表 4

## Sepsis-3における敗血症定義と診断基準

### 敗血症の定義

「感染症に対する制御不能な宿主反応に起因した生命を脅かす臓器障害」

#### 留意事項

- (1) 従来 of 敗血症 (感染症に伴う全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome: SIRS)) を除外する。
- (2) 従来 of 重症敗血症 (敗血症 + 臓器障害) から重症を外す。

### 敗血症の診断基準

ICU患者とそれ以外 (院外、救急救命室 (emergency room: ER、一般病棟) で区別する。

(1) ICU患者: 感染症が疑われ、SOFA (sequential organ function assessment) の総スコア2点以上の急上昇があれば、敗血症と診断する。

(2) 非ICU患者: quick SOFA (qSOFA) 2項目以上で敗血症を疑う。最終診断は、ICU患者に準じる。

### 敗血症性ショックの定義と診断基準

定義: 「死亡率を増加させる可能性のある重篤な循環、細胞、代謝の異常を有する敗血症のサブセット」

診断基準: 適切な輸液負荷にもかかわらず、平均血圧  $\geq 65$  mmHg を維持するために循環作動薬を必要とし、かつ血清乳酸値  $> 2$  mmol/l (18 mg/dl)

The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016) を参考としている [40]

quick SOFA (qSOFA): 以下 3 項目で評価を行う。ICU 外で用いられる指標であり、3 項目中 2 項目当てはまる場合には敗血症を疑い、SOFA スコアを確認する必要がある。

- (1) 呼吸数 22 回/分以上
- (2) 精神状態の変化
- (3) 収縮期血圧 100 mmHg 以下



表 5 KDIGO 分類

ステージ	血清クレアチニン	尿量
1	基礎値の 1.5~1.9 倍 Or  ≥0.3mg/dL の増加	< 0.5mL/kg/時 (6~12 時間持続)
2	基礎値の 2.0~2.9 倍	< 0.5mL/kg/時 (12 時間以上持続)
3	基礎値の 3 倍 or ≥4.0mg/dL の増加 or 腎代替療法開始 or 18 歳未満の患者では eGFR < 35 mL/min/1.73m <sup>2</sup> の低下	< 0.3mL/kg/時 (24 時間以上持続) or 無尿 (12 時間以上持続)

KDIGO (kidney Disease : Improving Global outcomes) : 国際的腎臓病ガイドライン機構

eGFR (estimated glomerular filtration rate) : 推算糸球体濾過値

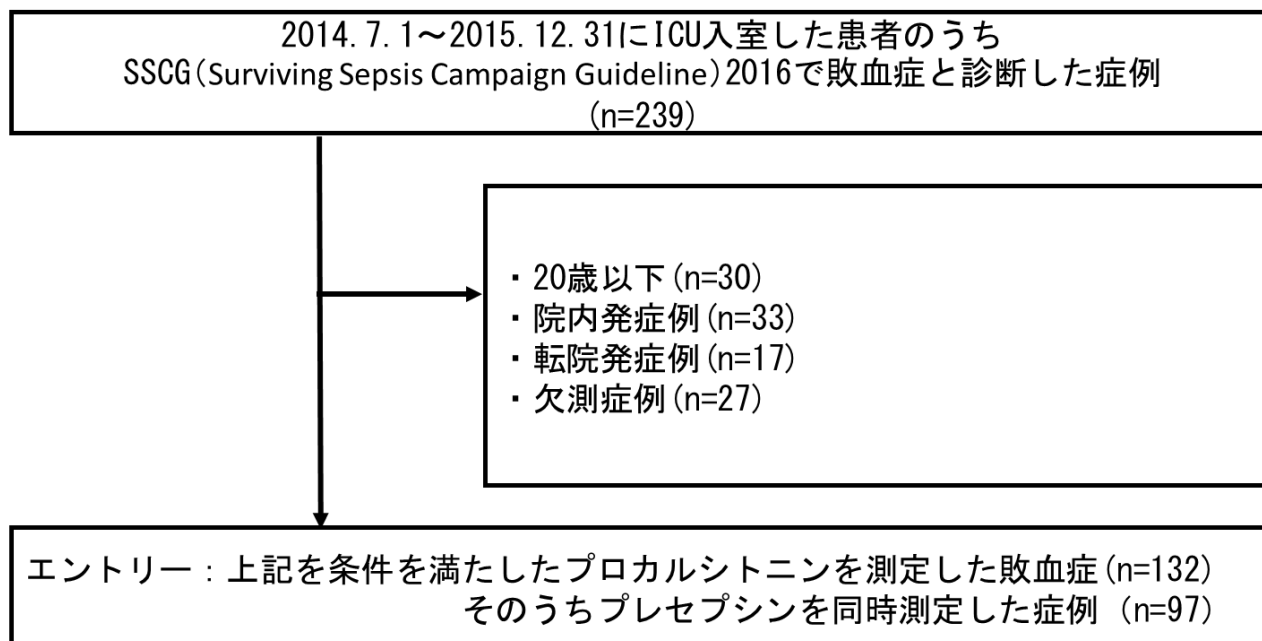
AKI (Acute Kidney Injury) : 急性腎障害

KDIGO 分類における AKI の診断基準 : 48 時間以内に血清クレアチニン値が ≥0.3mg/dL の増加をするか、または 7 日以内に基礎クレアチニン値より ≥1.5 倍増加することで診断する。

上記にて AKI と診断し、上記表に従い、ステージの分類を行う。

本論文では腎機能障害がない場合を KDIGO 分類 : 0 と定義した。

表 6 対象患者のフローチャート



SSCG2016 は The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016)を参考としている [40]

表 7 対象患者の内訳

患者の背景	
数	132
年齢	78 ± 16.53
男/女	72/60
敗血症性ショックの人数と割合(%)	78 (58.6%)
SOFA	9 (6-12)
プロカルシトニン(ng/ml)	6.01 (1.27-47.05)
プレセプシン(pg/ml)	753 (502-1612.5)
プロカルシトニン >2.0ng/mlの人数と割合(%)	93(70.5%)
プレセプシン >500pg/mlの人数と割合(%)	73(76.0%)
感染巣	
呼吸器感染症	59
腹腔内感染症	24
尿路感染症	22
軟部組織感染症	9
子宮留膿腫	1
縦隔炎	1
前立腺炎	1
髄膜炎	1
黄色ブドウ球菌トキシック症候群	1
呼吸器感染と尿路感染の混合感染	4
感染部位不明	9

SOFA: sequential organ function assessment

平均値±標準偏差、または中央値と四分位範囲で示した。

表 8

菌が検出された培養検体の種類と数(n)	
血液	63
痰	52
尿	25
閉鎖膿	2
胸水	2
腹水	1
胆汁	2
髄液	1
鼻汁	1

表9 培養検体結果の内訳

培養検体結果での分類とその種類別の症例数(n)		
	プロカルシトニンを測定した症例	プレセプシンを測定した症例
培養(-)	24	17
培養(+)	108	80
血液(+)	63	50
局所感染(+)	45	30

培養 (-) : 培養から菌が検出されなかった群

血液 (+) : 血液培養で菌が検出された群

局所感染 (+) : 血液培養からは菌が検出されなかったが、痰、尿、胸水、腹水のうち少なくとも一つの培養検体から菌が検出された群

表 10 検出された菌種の内訳

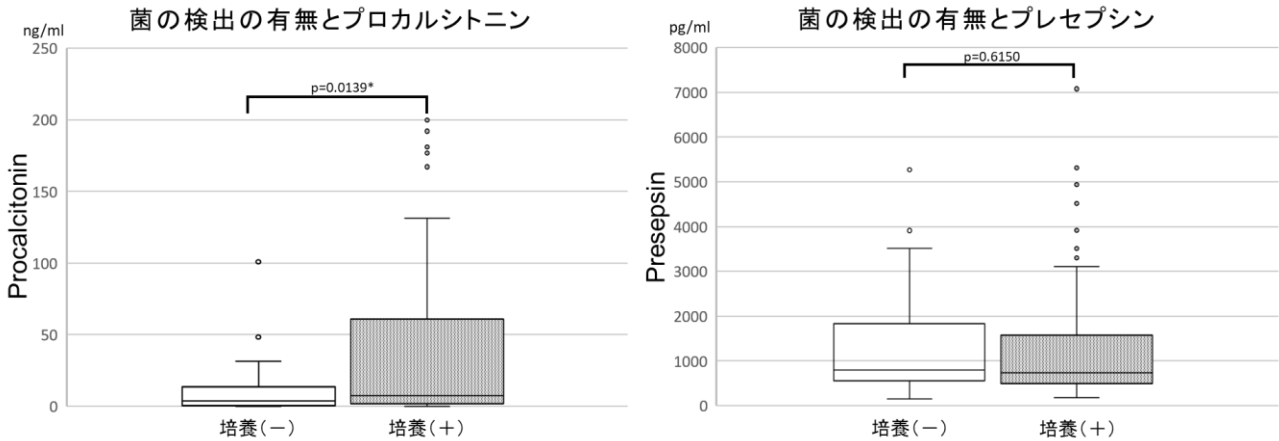
検出された菌種とその種類別の症例数(n)		
	プロカルシトニンが 測定されている症例	プレセプシンが 測定されている症例
培養(-)	24	17
培養(+)	108	80
グラム陽性菌(+)	40	28
グラム陰性菌(+)	37	30
複数検出	31	22

複数検出： 培養検体の種類に関わらず、グラム陽性菌とグラム陰性菌の複数の菌が検出された群

表 11

検出された具体的な菌種名とその種類別の症例数(n)		
	プロカルシトニンが測定されている症例	プレセプシンが測定されている症例
大腸菌	16	12
黄色ブドウ球菌	14	9
肺炎球菌	10	8
Klebsiella属	7	5
Pseudomonas 菌	4	4
その他グラム陰性菌	10	9
Fusobacterium属	2	2
Haemophilus influenzae	2	2
Serratia属	2	2
Enterobacter属	2	0
Proteus属	2	2
Acinetobacter Sp.	1	1
Bacteroides属	1	1
Corynebacterium属	1	1
Morganella属	1	1
その他グラム陽性菌	16	11
Streptococcus属	6	3
Staphylococcus属	3	3
Clostridium属	3	2
Listeria属	1	1
Enterococcus属	1	0
Propionibacterium属	1	1
Moraxella属	1	1

図 3 菌の検出の有無とプロカルシトニン、プレセプシンの値



培養 (-) : 入院時に施行した培養から菌が検出されなかった群

培養 (+) : 入院時に施行した培養から検体の種類に関わらず何らかの菌が検出された群

統計手法は Wilcoxon 検定を用いて解析を行った。

プロカルシトニン、プレセプシンの値を測定し培養 (-) 群と培養 (+) 群の 2 群間で比較した。

解析結果は箱髭図で示している。

箱髭図は箱、髭、○、\*で構成される。

箱の上下端が四分位数 (第一四分位数と第三四分位数) を示す。

箱の途中の横線は中央値を示す。

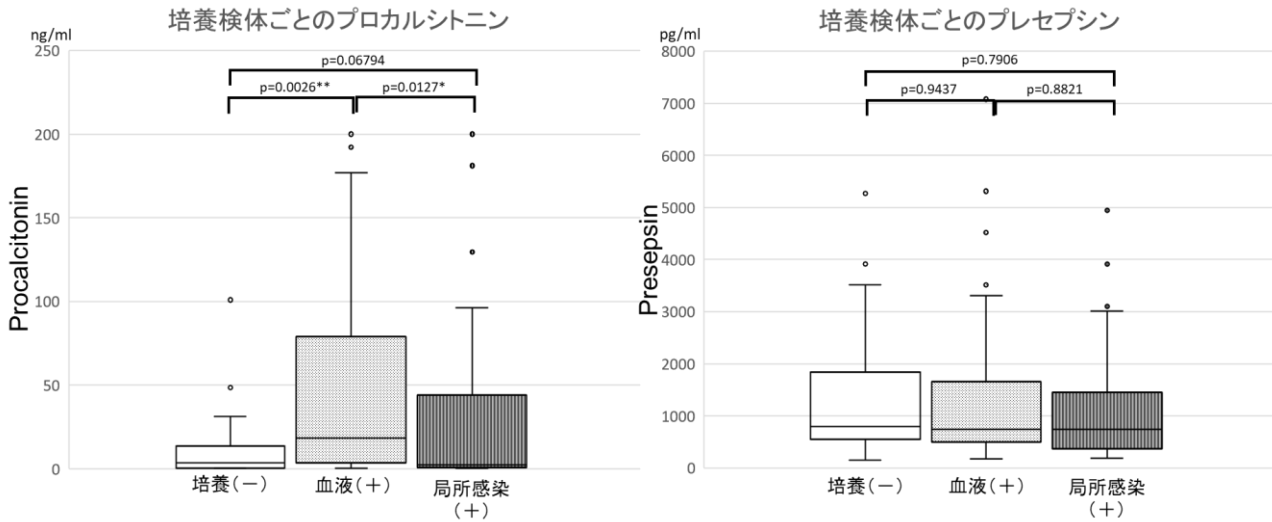
髭の下端、上端は第 1 四分位点 $-1.5 \times$  (四分位範囲)、第 3 四分位点 $+1.5 \times$  (四分位範囲) で計算される範囲の中での最大値と最小値を示す。

外れ値は○で表記され、髭を超えて存在する値を示す。

\*は有意水準 5%であることを示す。



図4 培養検体ごとのプロカルシトニン、プレセプシン値



培養 (-) : 培養から菌が検出されなかった群

血液 (+) : 血液培養で菌が検出された群

局所感染 (+) : 血液培養からは菌が検出されなかったが、痰、尿、胸水、腹水のうち少なくとも一つの培養検体から菌が検出された群

統計手法はKruskal-Wallis 検定を行い、さらに群間比較を行うのに Steel-Dwass 検定テストを用いて解析を行った。

血中プロカルシトニン、プレセプシンの値を測定し、血液培養で陽性となった群、血液以外の部位から採取された検体より菌が検出された群、菌が検出されなかった群の3群間で比較した。

解析結果は箱髭図で示している。

箱髭図は箱、髭、○、\*で構成される。

箱の上下端が四分位数（第一四分位数と第三四分位数）を示す。

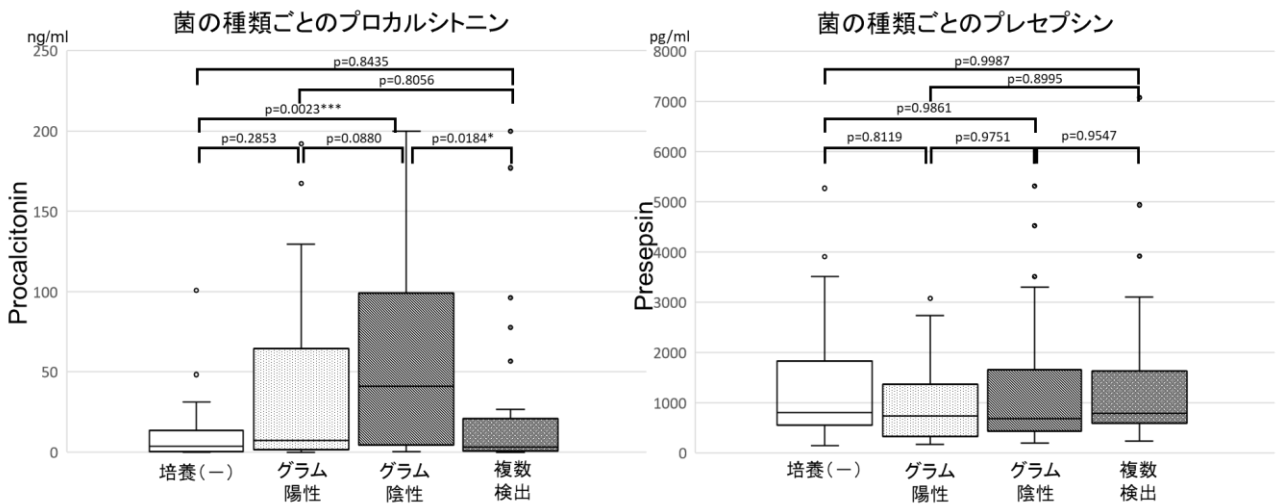
箱の途中の横線は中央値を示す。

髭の下端、上端は第1四分位点 $-1.5 \times$ （四分位範囲）、第3四分位点 $+1.5 \times$ （四分位範囲）で計算される範囲の中での最大値と最小値を示す。

外れ値は○で表記され、髭を超えて存在する値を示す。

\*は有意水準5%であることを示す。

図5 菌の種類ごとのプロカルシトニン、プレセプシン値



培養 (-) : 菌が検出されなかった群

グラム陽性菌 : 検体の種類に関わらず、グラム陽性菌が検出された群

グラム陰性菌 : 検体の種類に関わらず、グラム陰性菌が検出された群

複数検出 : 培養検体に関わらず、グラム陽性菌とグラム陰性菌の複数の菌が検出された群

統計手法は Kruskal-Wallis 検定を用いて解析を行い、4 群間で群間比較を行うのに Steel-Dwass 検定を用いて解析を行った。

解析結果は箱髭図で示している。

箱髭図は箱、髭、○、\*で構成される。

箱の上下端が四分位数（第一四分位数と第三四分位数）を示す。

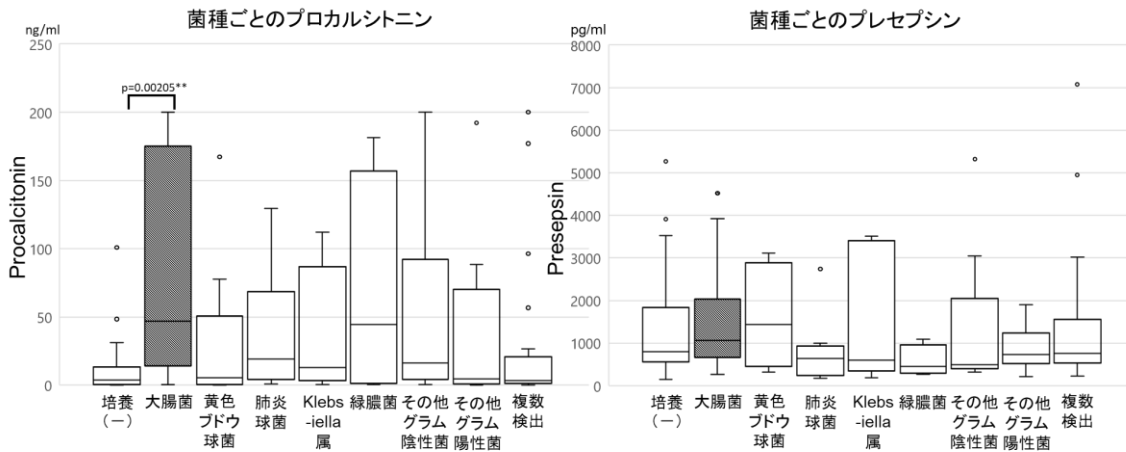
箱の途中の横線は中央値を示す。

髭の下端、上端は第1四分位点 $-1.5 \times$ （四分位範囲）、第3四分位点 $+1.5 \times$ （四分位範囲）で計算される範囲の中での最大値と最小値を示す。

外れ値は○で表記され、髭を超えて存在する値を示す。

\*は有意水準 5%であることを示す。

図6 さらに細分化した菌の種類ごとのプロカルシトニン、プレセプシンの値



培養 (-) : 菌が検出されなかった群

大腸菌 : 検体の種類に関わらず、大腸菌が検出された群

黄色ブドウ球菌 : 検体の種類に関わらず、黄色ブドウ球菌が検出された群

肺炎球菌 : 検体の種類に関わらず、肺炎球菌が検出された群

Klebsiella 属 : 検体の種類に関わらず、Klebsiella 属菌が検出された群

緑膿菌 : 検体の種類に関わらず、緑膿菌が検出された群

肺炎球菌 : 検体の種類に関わらず、肺炎球菌が検出された群

その他グラム陰性 : 検体の種類にかかわらず、大腸菌以外のグラム陰性菌が検出された群

その他グラム陽性 : 検体の種類に関わらず、肺炎球菌、黄色ブドウ球菌以外のグラム陽性菌が検出された群

複数検出 : 検体の種類にかかわらず、グラム陽性菌とグラム陰性菌が複数検出された群

統計手法は Kruskal-Wallis 検定を行い、7 群間で群間比較を行うのに Steel-Dwass 検定を用いて解析を行った。

解析結果は箱髭図で示している。

箱髭図は箱、髭、○、\*で構成される。

箱の上下端が四分位数（第一四分位数と第三四分位数）を示す。

箱の途中の横線は中央値を示す。

髭の下端、上端は第1四分位点 $-1.5 \times$ （四分位範囲）、第3四分位点 $+1.5 \times$ （四分位範囲）で計算される範囲の中での最大値と最小値を示す。

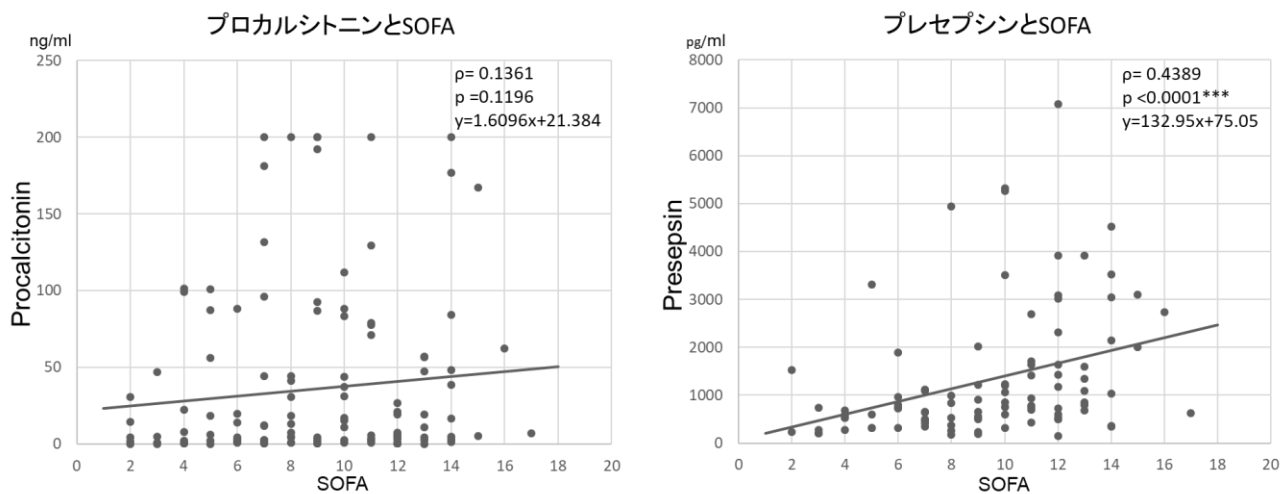
外れ値は○で表記され、髭を超えて存在する値を示す。

\*は有意水準 5%であることを示す。

プロカルシトニン値に有意差のあった培養(-)群と大腸菌群の間にのみ p 値の値を示した。

プレセプシンはいずれの群も有意差を認めなかった。

図7 プロカルシトニン、プレセプシン値と SOFA スコアの散布図と相関関係



SOFA (sequential organ function assessment)

相関分析は Spearman の順位相関係数を求めて行った。

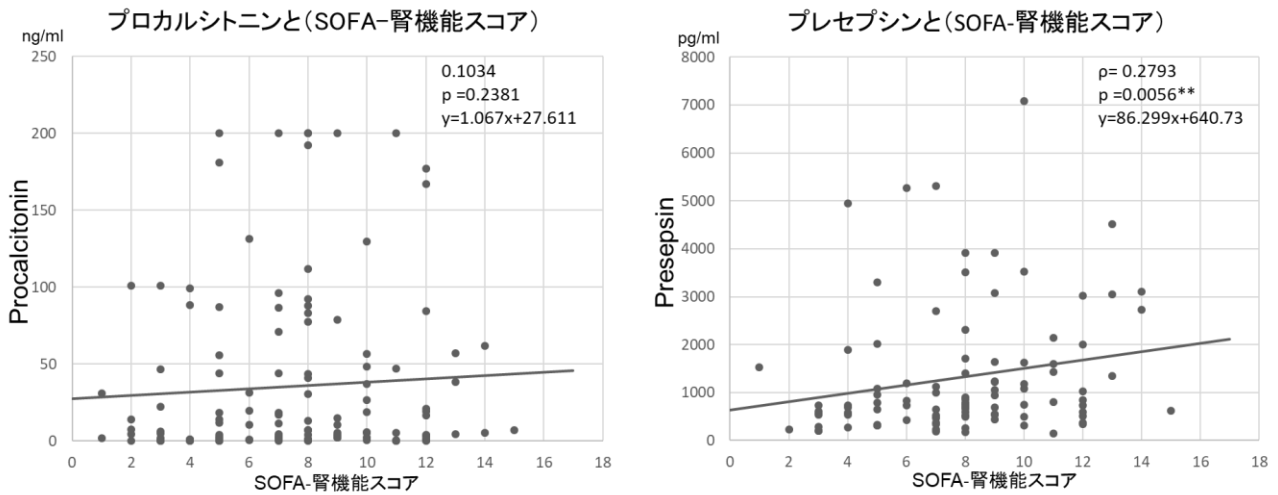
$\rho$  は順位相関係数を示す。

$p < 0.05$  であれば相関関係が成立することを示す。

\*\*\*は有意水準 0.1%であることを示す。

図の参照線は相関関係が正であることを示す。

図8 プロカルシトニン、プレセプシン値と SOFA スコアから腎機能分のスコアを引いた値の散布図と相関関係



SOFA : sequential organ function assessment

SOFA-腎機能スコア : SOFA スコアの総点数から腎機能項目の点数を引いた点数

相関分析は Spearman の順位相関係数を求めて行った。

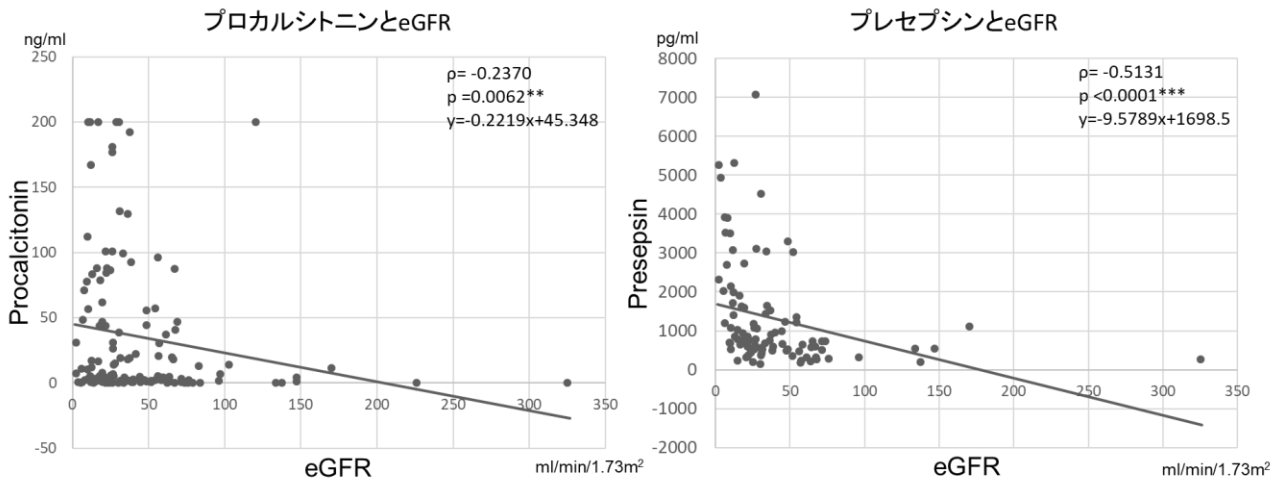
$\rho$  は順位相関係数を示す。

$p < 0.05$  であれば相関関係が成立することを示す。

\*\*は有意水準 1%であることを示す。

図の参照線は相関関係が正であることを示す。

図9 プロカルシトニン、プレセプシン値と eGFR の散布図と相関関係



eGFR (estimated glomerular filtration rate) : 推算糸球体濾過値

相関分析は Spearman の順位相関係数を求めて行った。

$\rho$  は順位相関係数を示す。

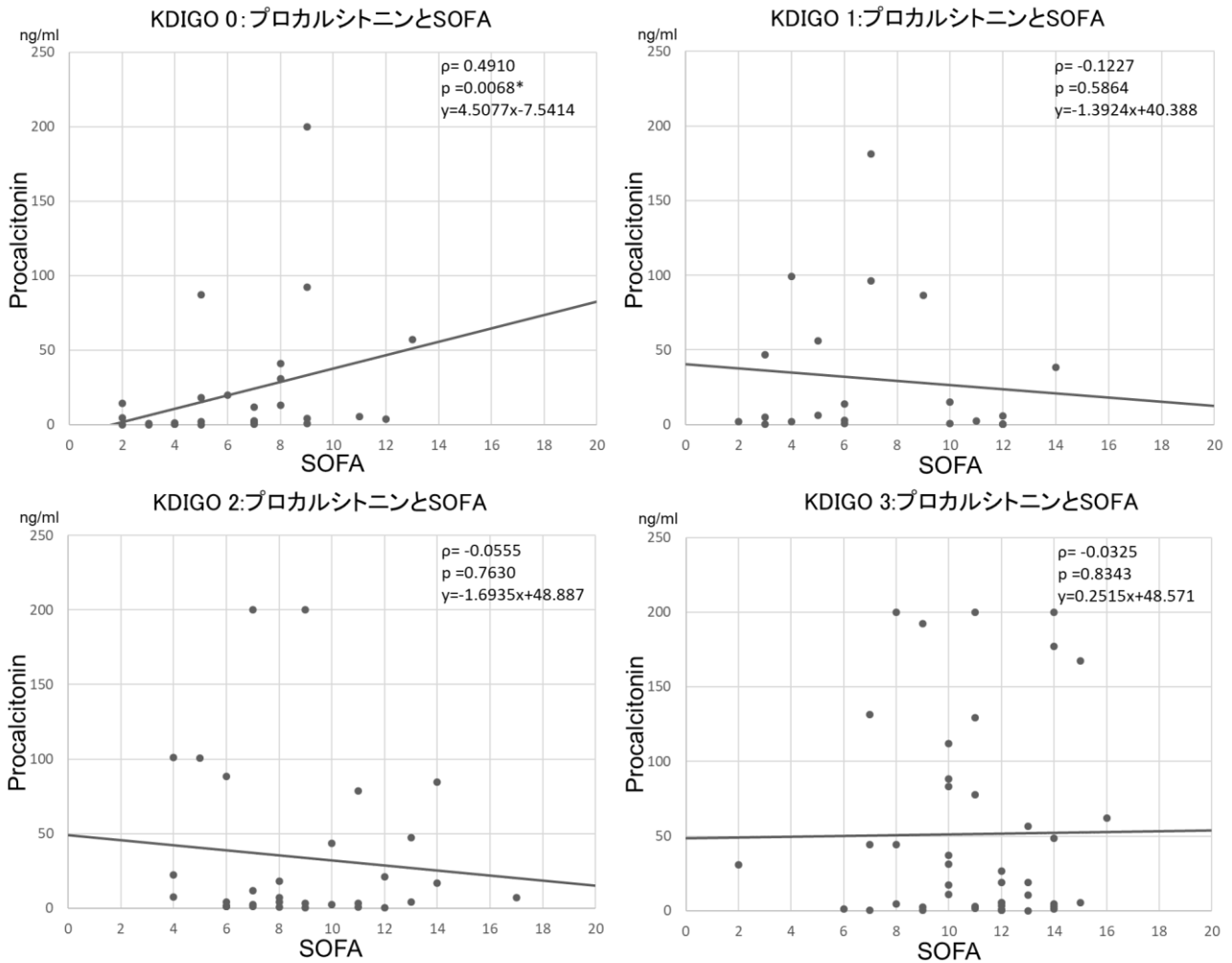
$p < 0.05$  であれば相関関係が成立することを示す。

\*\*は有意水準 1%であることを示す。

\*\*\*は有意水準 0.1%であることを示す。

図の参照線は相関関係が負であることを示す。

図 10 KDIGO 分類毎のプロカルシトニン値と SOFA スコアの散布図と相関関係



KDIGO (kidney disease : improving global outcomes) : 国際的腎臓病ガイドライン機構  
 KDIGO 分類の分類基準 : 表 5 を参考

相関分析は Spearman の順位相関係数を求めて行った。

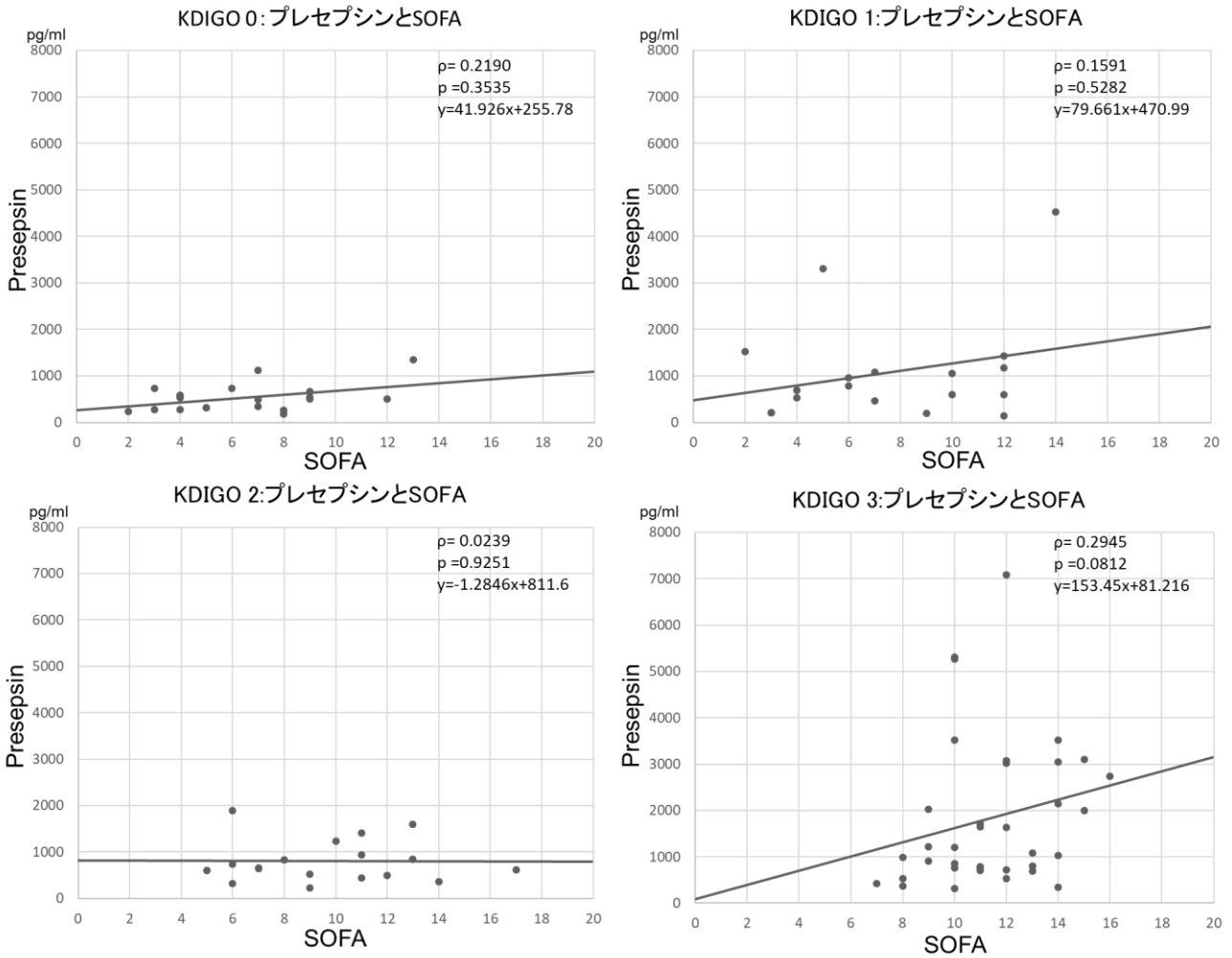
$\rho$  は順位相関係数を示す。

$p < 0.05$  であれば相関関係が成立することを示す。

\*は有意水準 5%であることを示す。

図の参照線は相関関係が正であることを示す。

図 11 KDIGO 分類毎のプレセプシン値と SOFA スコアの散布図と相関関係



KDIGO (kidney disease : improving global outcomes) : 国際的腎臓病ガイドライン機構  
 KDIGO 分類の分類基準 : 表 5 を参考

相関分析は Spearman の順位相関係数を求めて行った。

$\rho$  は順位相関係数を示す。

$p < 0.05$  であれば相関関係が成立することを示す。



表 12 転帰との関係

	二変量解析			多変量解析		
	生存 (n = 101)	死亡 (n = 31)	p値	odds比	95% 信頼区間	p値
年齢 (歳)	72.6 ±16.3	75.7 ±17.1	0.21			
男女比(%)	49.5	71.0	0.036			
SOFAスコア	8 (6-11)	12 (9-13)	0.0004	1.2439	1.0831- 1.4539	0.0034
プロカルシトニン (ng/ml)	5.53 (1.17-52.13)	6.1 (2.32-20.95)	0.90			
プレセプシン (pg/dl)	734 (436-1525)	824 (651.5-1739.5)	0.2068			
P/F	216.80 ±120.84	204.54 ±26.61	0.4572			
WBC (×10 <sup>3</sup> /μl)	13.75 ±8.76	12.66 ±8.09	0.6157			
Hb (g/dl)	12.36 ±2.86	12.2 ±2.88	0.9422			
PLT (×10 <sup>4</sup> /μl)	19.17 ±9.55	16.98 ±9.47	0.3643			
T-Bil (mg/dl)	1.27 ±1.36	1.16 ±1.06	0.4670			
GOT (IU/l)	158.67 ±293.76	558.43 ±1727.1	0.0504	0.9994	0.9964- 1.0022	0.7111
GPT (IU/l)	78.39 ±115.43	275.03 ±802.43	0.1611	1.0019	0.9976- 1.0070	0.4065
LDH (IU/l)	491.68 ±908.76	1076.39 ±2529.18	0.0035	1.0000	0.9989- 1.0007	0.8236
CK (IU/l)	796.31 ±2933.39	1313.32 ±299.12	0.1067	0.9999	0.9998- 1.0000	0.9910
BUN (mg/dl)	48.79 ±35.47	55.03 ±41.70	0.5352			
Cre (mg/dl)	2.22 ±2.39	2.84 ±3.48	0.3786			
Na (mEq/l)	139.96 ±7.71	137.58 ±7.82	0.1364	0.9557	0.8839- 1.0203	0.1962
K (mEq/l)	4.23 ±1.12	4.9 ±1.53	0.0332	1.2239	0.8333- 1.7978	0.2969
Cl (mEq/l)	100.86 ±13.11	99.32 ±9.13	0.1834	1.0099	0.9720- 1.0770	0.6572
CRP (mg/dl)	12.81 ±10.89	11.59 ±10.27	0.5675			
Alb (mg/dl)	2.87 ±0.79	2.6 ±0.90	0.1061	0.6314	0.3480- 1.1164	0.1176
Glucose (mg/dl)	180.92 ±146.16	153.03 ±182.05	0.388			

平均値±標準偏差、または中央値と四分位範囲で示した。

## XII. 引用文献

1. 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):515-518.
2. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF: **Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis.** *Intensive Care Medicine* 1998, **24**(8):888-889.
3. Gendrel D, Bohuon C: **Procalcitonin as a marker of bacterial infection.** *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2000, **19**(8):679-687
4. Aikawa N, Fujishima S, Endo S, Sekine I, Kogawa K, Yamamoto Y, Kushimoto S, Yukioka H, Kato N, Totsuka K *et al*: **Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis.** *Journal of Infection and Chemotherapy* 2005, **11**(3):152-159.
5. Shomali W, Hachem R, Chaftari AM, Bahu R, Helou GE, Jiang Y, Hanania A, Reitzel R, Raad I: **Can procalcitonin differentiate Staphylococcus aureus from coagulase-negative staphylococci in clustered gram-positive bacteremia?** *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2013, **76**(2):158-161.
6. Engel H, Ben Hamouda N, Portmann K, Delodder F, Suys T, Feihl F, Eggimann P, Rossetti AO, Oddo M: **Serum procalcitonin as a marker of post-cardiac arrest syndrome and long-term**

**neurological recovery, but not of early-onset infections, in comatose post-anoxic patients treated with therapeutic hypothermia.** *Resuscitation* 2013, **84**(6):776-781.

7. Hayashida H, Kaneko T, Kasaoka S, Oshima C, Miyauchi T, Fujita M, Oda Y, Tsuruta R, Maekawa T: **Comparison of the predictability of neurological outcome by serum procalcitonin and glial fibrillary acidic protein in postcardiac-arrest patients.** *Neurocritical care* 2010, **12**(2):252-257.
8. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, Kojika M, Okamura Y, Endo S: **Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome.** *Journal of Infection and Chemotherapy* 2011, **17**(6):764-769.
9. Dupuy AM, Philippart F, Pean Y, Lasocki S, Charles PE, Chalumeau M, Claessens YE, Quenot JP, Guen CG, Ruiz S *et al*: **Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review: I - currently available biomarkers for clinical use in acute infections.** *Annals of Intensive Care* 2013, **3**(1):22.
10. Quenot JP, Luyt CE, Roche N, Chalumeau M, Charles PE, Claessens YE, Lasocki S, Bedos JP, Pean Y, Philippart F *et al*: **Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert**

**panel review II: clinical use of biomarkers for initiation or discontinuation of antibiotic therapy.**

*Annals of Intensive Care* 2013, **3**(1):21.

11. Endo S, Aikawa N, Fujishima S, Sekine I, Kogawa K, Yamamoto Y, Kushimoto S, Yukioka H, Kato N, Totsuka K *et al*: **Usefulness of procalcitonin serum level for the discrimination of severe sepsis from sepsis: a multicenter prospective study.** *Journal of Infection and Chemotherapy* 2008, **14**(3):244-249.
12. Kojika M, Takahashi G, Matsumoto N, Kikkawa T, Hoshikawa K, Shioya N, Shibata S, Suzuki Y, Aoki H, Shirakawa K *et al*: **Serum levels of soluble CD14 subtype reflect the APACHE II and SOFA Scores.** *Medical Postgraduates* 2010, **48**(1):46-50.
13. Liu Y, Hou JH, Li Q, Chen KJ, Wang SN, Wang JM: **Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis.** *Springerplus* 2016, **5**(1):2091.
14. Sullivan SM, Von Rueden KT: **Using Procalcitonin in Septic Shock to Guide Antibacterial Therapy.** *Dimensions of Critical Care Nursing : DCCN* 2016, **35**(2):66-73.
15. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, Ishikura H, Murai A, Nishida T, Irie Y, Miura M, Iguchi H *et al*: **Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: a multicenter prospective study.** *Journal of Infection and Chemotherapy* 2014, **20**(1):30-34.

16. **American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis.** *Critical Care Medicine* 1992, **20**(6):864-874.
17. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G *et al*: **2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference.** *Critical Care Medicine* 2003, **31**(4):1250-1256.
18. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM *et al*: **The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).** *JAMA* 2016, **315**(8):801-810.
19. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E *et al*: **Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study.** *JAMA* 2005, **294**(7):813-818.
20. Plataki M, Kashani K, Cabello-Garza J, Maldonado F, Kashyap R, Kor DJ, Gajic O, Cartin-Cebra R: **Predictors of acute kidney injury in septic shock patients: an observational cohort study.** *Clinical journal of the American Society of Nephrology* 2011, **6**(7):1744-1751.

21. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K: **The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function.** *European Journal of Anaesthesiology* 2001, **18**(2):79-87.
22. Nakamura Y, Ishikura H, Nishida T, Kawano Y, Yuge R, Ichiki R, Murai A: **Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in patients with or without acute kidney injury.** *BMC Anesthesiology* 2014, **14**:88.
23. Chenevier-Gobeaux C, Trabattoni E, Roelens M, Borderie D, Claessens YE: **Presepsin (sCD14-ST) in emergency department: the need for adapted threshold values?** *Clinica Chimica Acta* 2014, **427**:34-36.
24. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME *et al*: **Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016.** *Critical Care Medicine* 2017, **45**(3):486-552.
25. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Pietruck F, Husing J, Strupat M, Philipp T, Kribben A: **Procalcitonin for accurate detection of infection in haemodialysis.** *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2001, **16**(5):975-979.

26. Khwaja A: **KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury**. *Nephron* 2012, **120**(4):c179-184.
27. Maldonado G, Greenland S: **Simulation study of confounder-selection strategies**. *American Journal of Epidemiology* 1993, **138**(11):923-936.
28. Bai Y, Lu J, Cheng Y, Zhang F, Fan X, Weng Y, Zhu J: **NF- $\kappa$ B increases LPS-mediated procalcitonin production in human hepatocytes**. *Scientific reports* 2018, **8**(1):8913.
29. Li S, Rong H, Guo Q, Chen Y, Zhang G, Yang J: **Serum procalcitonin levels distinguish Gram-negative bacterial sepsis from Gram-positive bacterial and fungal sepsis**. *Journal of Research in Medical Sciences : The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences* 2016, **21**:39.
30. Charles PE, Ladoire S, Aho S, Quenot JP, Doise JM, Prin S, Olsson NO, Blettery B: **Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria**. *BMC infectious diseases* 2008, **8**:38.
31. Tavares E, Maldonado R, Ojeda ML, Minano FJ: **Circulating inflammatory mediators during start of fever in differential diagnosis of gram-negative and gram-positive infections in leukopenic rats**. "Development of the Antinuclear and Anticytoplasmic Antibody Consensus Panel by the Association of Medical Laboratory Immunologists" *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 2005, **12**(9):1085-1093.

32. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, Ishikura H, Murai A, Nishida T, Irie Y, Miura M, Iguchi H *et al*: **Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study.** *Journal of Infection and Chemotherapy* 2012, **18**(6):891-897.
33. Arai Y, Mizugishi K, Nonomura K, Naitoh K, Takaori-Kondo A, Yamashita K: **Phagocytosis by human monocytes is required for the secretion of presepsin.** *Journal of Infection and Chemotherapy* 2015, **21**(8):564-569.
34. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L *et al*: **Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock.** *Critical Care* 2006, **34**(6):1589-1596.
35. Heffner AC, Horton JM, Marchick MR, Jones AE: **Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department.** *Clinical Infectious Diseases* 2010, **50**(6):814-820.
36. Contou D, Roux D, Jochmans S, Coudroy R, Guerot E, Grimaldi D, Ricome S, Maury E, Plantefevre G, Mayaux J *et al*: **Septic shock with no diagnosis at 24 hours: a pragmatic multicenter prospective cohort study.** *Critical Care* 2016, **20**(1):360.
37. Kushimoto S, Shibata Y, Koido Y, Kawai M, Yokota H, Yamamoto Y: **The Clinical Usefulness of Procalcitonin Measurement for Assessing the Severity of Bacterial Infection in Critically Ill**



- Patients Requiring Corticosteroid Therapy.** *Journal of Nippon Medical School* 2007, **74**(3):236-240.
38. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R: **Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis.** *New England Journal of Medicine* 2015, **372**(17):1629-1638.
39. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R *et al*: **Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012.** *Intensive care medicine* 2013, **39**(2):165-228.
40. Nishida O, Ogura H, Egi M, Fujishima S, Hayashi Y, Iba T, Imaizumi H, Inoue S, Kakihana Y, Kotani J *et al*: **The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016).** *Journal of Intensive Care* 2018, **6**:7.

# 研究業績

平林 茉莉奈

I	発表	①一般発表	15	(単 9 / 共 6)
		②特別発表	5	(単 1 / 共 4)
II	論文	①原著論文	0	
		②症例報告	1	
		③総説	なし	
III	著書		なし	

以上

## I 発表

### ① 一般発表

1. 平林茉莉奈, 古川力丸, 伊原慎吾, 小松智英, 木下浩作, 丹正勝久: 気管切開法の選択に難渋した環軸椎亜脱臼による脊髄損傷の一例, 第41回日本集中治療医学会学術集会, 京都, 2014年2月
2. 平林茉莉奈, 小松智英, 小豆畑丈夫, 櫻井 淳, 守谷 俊, 木下浩作, 副島一孝, 仲沢 弘明: 救急領域におけるプレセプシンの有用性—熱傷症例を通じて—, 第22回熱傷フォーラム, 東京, 2014年9月
3. 平林茉莉奈, 山口順子, 小松智英, 野田彰浩, 古川誠, 櫻井 淳, 守谷 俊, 木下浩作: rt-PA投与後に急性心筋梗塞を発症し死亡した1例, 第42回日本救急医学会総会・学術集会, 福岡, 2014年10月
4. 平林茉莉奈, 小松智英, 小豆畑丈夫: 重症熱傷でプレセプシン, プロカルシトニンを経時的に測定した一例, 第42回日本集中治療医学会学術集会, 東京, 2015年2月

5. 平林茉莉奈, 小松智英, 小豆畑丈夫: 腎機能障害時のプレセプシン値の検討. 第 43 回  
日本救急医学会総会・学術集会, 東京, 2015 年 10 月
  
6. 平林茉莉奈, 小松智英, 山口順子, 小豆畑丈夫, 副島一孝, 仲沢弘明, 木下浩作: 人工肛門にて創傷管理・排便管理を行った重症熱傷の一例, 第 24 回日本熱傷学会関東  
地方会総会, 東京, 2016 年 2 月
  
7. 平林茉莉奈, 澤田奈実, 小豆畑丈夫, 伊原慎吾, 堀智志, 山口順子, 木下浩作: プレ  
セプシン (可溶性 CD14) は小児敗血症において細菌感染症に特異的とは言えない, 第  
43 回日本集中治療医学会学術集会, 神戸, 2016 年 2 月
  
8. 織田美紀, 山口順子, 平林茉莉奈, 小松智英, 澤田奈実, 桑名司, 小豆畑丈夫, 木下  
浩作: 亜鉛過剰投与に伴う銅欠乏性貧血が疑われた重症熱傷の 1 例 第 43 回日本集中  
治療医学会学術総会, 神戸, 2016 年 2 月
  
9. 平林茉莉奈, 松岡俊, 伊原慎吾, 山口順子, 木下浩作: 敗血症マーカー: 血中プレセ  
プシン, プロカルシトニンの同時測定による比較検討から得られた臨床的意義, 第

44 回日本集中治療医学会学術集会, 札幌, 2017 年 3 月

10. 松岡俊, 堀智志, 平林茉莉奈, 伊原慎吾, 織田美紀, 田上瑠美, 澤田奈実, 桑名司, 山口順子, 木下浩作: アモキサピン中毒による難治性痙攣に lipid emulsion が有効であった一例, 第 44 回日本集中治療医学会学術集会, 札幌, 2017 年 3 月
  
11. 金井城治, 山口順子, 小松智英, 松岡俊, 平林茉莉奈, 織田美紀, 中村和裕, 木下浩作: 病院前救護における迅速な敗血症緊急度判定に q SOFA は有効である, 第 20 回日本臨床救急医学会総会, 東京, 2017 年 5 月
  
12. 鈴木慎一郎, 中馬真幸, 平林茉莉奈, 山口順子, 木下浩作: 熱傷患者における感染症対策 熱傷患者に対する抗菌薬の至適投与法の検討, 第 43 回日本熱傷学会総会, 東京, 2017 年 5 月
  
13. 織田美紀, 山口順子, 松岡俊, 平林茉莉奈, 中村和裕, 伊原慎吾, 堀智志, 桑名司, 木下浩作: ナロキソン持続投与で循環管理が可能となったオキシコンチン過量服薬の 1 例, 第 22 回板橋区医師会医学会, 東京, 2017 年 9 月

14. 平林茉莉奈, 松岡俊, 伊原慎吾, 山口順子, 木下浩作: 血中プレセプシンは腎機能障害時には敗血症の重症度を反映しない, 第 45 回日本救急医学会総会・学術集会, 大阪, 2017 年 10 月
  
15. 織田美紀, 山口順子, 松岡俊, 平林茉莉奈, 中村和裕, 伊原慎吾, 堀智志, 桑名司, 木下浩作: ナロキソン持続投与で循環管理が可能となったオキシコンチン過量服薬の 1 例, 第 22 回板橋区医師会医学会, 東京, 2017 年 9 月

## ②特別発表

1. 伊原慎吾, 櫻井淳, 平林茉莉奈, 小松智英, 杉田篤紀, 山口順子, 木下 浩作:敗血症関連脳症に対する神経モニタリング(パネルディスカッション), 第 43 回日本集中治療医学会学術総会, 神戸, 2016 年 2 月
  
2. 桑名司, 織田美紀, 平林茉莉奈, 澤田奈実, 山口順子, 木下浩作: 日本 ICU での理想的な antimicrobial stewardship の追及 —「制限」ではなく「推奨」— (シンポジウム), 第 44 回日本集中治療医学会総会, 札幌, 2017 年 3 月

3. 山口順子, 伊原慎吾, 平林茉莉奈, 松岡俊, 小松智英, 櫻井淳, 木下浩作, 檜村勉, 副島一孝, 仲沢弘明: 敗血症患者の低アルブミン血症と血中脂肪酸変動の関係性 (シンポジウム), 第43回日本熱傷学会総会, 東京, 2017年5月
  
4. 平林茉莉奈, 松岡俊, 伊原慎吾, 堀智志, 山口順子, 木下浩作: プレセプシン測定時のピットフォール (パネルディスカッション), 第43回日本熱傷学会総会, 東京, 2017年5月
  
5. 織田美紀, 山口順子, 平林茉莉奈, 堀智志, 伊原慎吾, 木下浩作: 成人腸管不全関連肝障害 (IFALD) に対する $\omega$ 3系脂肪酸経腸投与の効果 (パネルディスカッション), 第45回日本救急医学会総会・学術集会, 大阪, 2017年1月

## II 論文

①原著論文 なし

②症例報告

1. 平林茉莉奈, 真野博明, 山田顕正, 齋藤佑記, 藤井信如, 春田裕典, 小 船雅義, 奥村恭男, 渡辺一郎, 平山篤志: 心電図上 J 波を認めた特発性心室細動の一例, 日大医学雑誌, 72 卷 2 号: 96-98, 2013.04