

檢驗降鈣素原(Procalcitonin)引導使用 抗生素治療呼吸道感染的臨床預後

陳俊之 黃美智

一、前言

降鈣素原Procalcitonin(PCT)是抑鈣激素calcitonin的前身性荷爾蒙，是一種含有116個氨基酸的蛋白質，分子量為14.5KDa，分子穩定，半衰期約20-24小時。在正常代謝下Procalcitonin會由甲狀腺下的C-cell製造與分泌，再經由蛋白質水解作用成Calcitonin及Katacalcin並釋放於血液中，但在細菌性感染及敗血症情況下，完整未水解之Procalcitonin可以在血液中發現。以往的臨床檢驗項目中，雖然有CRP、interleukin，cytokines等檢驗項目可以協助診斷發炎反應。但Procalcitonin對於細菌感染的評估與監控則較具專一性。Procalcitonin的檢測，是用來區分屬於細菌性感染或是其他的炎症反應之重要指標。Procalcitonin會隨著任何感染機會的發生而增加，但亦會迅速的回復到正常值。在感染發生3-4小時

內，血液中PCT濃度會開始上升，6-12小時達到高峰期，維持24-48小時後會慢慢下降恢復到正常。病毒性感染、過敏、自體免疫病與移植性的排斥作用，皆不會使Procalcitonin濃度呈有意義的增加。局部性的細菌性感染則會使Procalcitonin濃度呈中度的增加。目前Procalcitonin的臨床運用如下：細菌性感染與全身性發炎反應、敗血症(Sepsis)、敗血性休克與非敗血性休克之區別、區分原發性細菌性急性呼吸窘迫症候群(Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)與其他因素造成之肺炎、區別自體免疫性發炎反應或因細菌感染所造成之發炎及區別器官移植後排斥或是移植後細菌感染之發炎反應等。Procalcitonin的檢測有助於區別發炎反應是否為細菌感染所致，以達到及早診斷、正確用藥之效果。

二、結果判讀

測得的正常人PCT濃度 <0.05 ng/mL；PCT濃度 >0.1 ng/mL顯示與細菌性感染有關；局部性的細菌性感染PCT濃度呈中度

的增加。濃度 <0.5 ng/mL不能排除有感染，因為低濃度與局部的感染（無全身性表徵）或全身性感染的早期（小於6小時）有關聯。

2013年國外有一篇期刊研究在呼吸道感染的患者，測量Procalcitonin引導抗生素處方和減少抗生素暴露且沒有增加各種原因的死亡率或治療失敗率是相關的嗎？最後得到的結論是在輕重不一的呼吸道感染患者測量Procalcitonin引導抗生素開始和持續時間的治療是有較低的抗生素暴露且不會增加各種原因的死亡率或治療失敗率。

◆ 以下摘要此篇期刊內容

對於抗生素的使用是最常見的呼吸道感染，嚴重程度不等從自限性急性支氣管炎到危及生命的細菌性肺炎。抗生素處方非肺炎的呼吸道感染和肺炎長時間使用抗生素造成抗生素過度使用，這可能導致對抗生素耐藥性的發展及難辨梭狀芽孢桿菌(*Clostridium difficile*)感染的風險增加。

Procalcitonin是一個細菌感染的生物標誌物，因細菌毒素和細菌特異性發炎介質刺激而釋放。以前的試驗有研究Procalcitonin演算法引導抗生素的使用的效果。這些演算法建議的抗生素處方只有在Procalcitonin值升高，並在Procalcitonin值回到正常時建議停止抗生素時。然而，Procalcitonin演算法的安全性和有效性還沒有得到最終證實。

◆ 證據簡介

隨機試驗：14篇。

多年研究：2004-2011年。

4211位輕重不一的呼吸道感染患者，包括上呼吸道感染，支氣管炎，慢性阻塞性肺

疾病（COPD）急性發作，社區獲得性肺炎（CAP），呼吸器相關肺炎。

男性：2282位(54%) 女性：1929位(46%)。

種族/族裔：沒有資料。

年齡，平均(SD)：59.8 (19.2) 歲。

設置：住院和門診醫療和重症監護病房(ICU)。

國家：美國，德國，瑞士，法國，丹麥，中國。

比較：有測量Procalcitonin引導抗生素治療 vs 沒有測量Procalcitonin引導抗生素治療。

主要成果：

(1) 所有原因的30天死亡率

(2) 治療失敗定義為30天內死亡，入住ICU，住院治療，呼吸道感染特有的併發症，復發或加重感染，30天內患者報告任何呼吸道感染症狀。

次要的結果：在30天內的抗生素暴露量。

◆ 研究結果概要(請參閱下表)

任何的臨床設置或任何類型的呼吸道感染在Procalcitonin組都不會增加死亡率。治療失敗率方面Procalcitonin組在急診科 (勝算比[OR], 0.76[95%CI, 0.61-0.95])和CAP患者(OR, 0.77[95%CI, 0.62-0.96])則是較低的。測量Procalcitonin引導抗生素治療的病患有較低的抗生素暴露，這主要是由於抗生素處方率降低：COPD急性加重(48%比73%)和支氣管炎(24% 比 66%)。測量Procalcitonin引導抗生素治療也有較短的抗生素療程：在急診

科（中位數，7天 [IQR，4-10] vs 10天 [IQR，7-13]），在ICU（中位數，8天 [IQR，5-15] vs 12天 [IQR8-18]），診斷為CAP（中位數，7天 [IQR5-10] vs 10天 [IQR，8-14]）。

Table. Summary of Results for Measuring Procalcitonin to Guide Antibiotic Use in Respiratory Tract Infections^a

	No. of Trials	Procalcitonin Group	Control Group	Adjusted Odds Ratio or Mean Difference (95% CI)
All patients with respiratory tract infections	14	(n = 2085)	(n = 2126)	
Mortality, No. (%)		118 (5.7)	134 (6.3)	0.94 (0.71 to 1.23)
Treatment failure, No. (%)		398 (19.1)	466 (21.9)	0.82 (0.71 to 0.97) ^c
Total antibiotic exposure, median (IQR), d		4 (0 to 8)	8 (5 to 12)	-3.47 (-3.78 to -3.17) ^b
Patients treated in primary care	2	(n = 507)	(n = 501)	
Mortality, No. (%)		0	1 (0.2)	NA
Treatment failure, No. (%)		159 (31.4)	164 (32.7)	0.95 (0.73 to 1.24)
Total antibiotic exposure, median (IQR), d		0 (0 to 0)	6 (0 to 7)	-3.06 (-3.48 to -2.65) ^b
Patients treated in the emergency department	7	(n = 1291)	(n = 1314)	
Mortality, No. (%)		61 (4.7)	59 (4.5)	1.03 (0.7 to 1.5)
Treatment failure, No. (%)		182 (14.1)	228 (17.4)	0.76 (0.61 to 0.95) ^c
Total antibiotic exposure, median (IQR), d		5 (0 to 8)	9 (5 to 12)	-2.96 (-3.38 to -2.54) ^b
Patients treated in the intensive care unit	5	(n = 287)	(n = 311)	
Mortality, No. (%)		57 (19.9)	74 (23.8)	0.84 (0.54 to 1.31)
Treatment failure, No. (%)		57 (19.9)	74 (23.8)	0.84 (0.54 to 1.31)
Total antibiotic exposure, median (IQR), d		8 (5 to 15)	12 (8 to 18)	-3.21 (-4.32 to -2.10) ^b
Patients with community-acquired pneumonia	12	(n = 999)	(n = 1028)	
Mortality, No. (%)		92 (9.2)	111 (10.8)	0.89 (0.64 to 1.23)
Treatment failure, No. (%)		190 (19.0)	240 (23.4)	0.77 (0.62 to 0.96) ^c
Total antibiotic exposure, median (IQR), d		6 (4 to 10)	10 (8 to 14)	-3.98 (-4.44 to -3.52) ^b
Patients with exacerbation of COPD	6	(n = 288)	(n = 296)	
Mortality, No. (%)		9 (3.1)	8 (2.7)	1.15 (0.43 to 3.09)
Treatment failure, No. (%)		35 (13.7)	45 (15.2)	0.75 (0.46 to 1.22)
Total antibiotic exposure, median (IQR), d		0 (0 to 6)	7 (0 to 10)	-3.03 (-3.76 to -2.3) ^b

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; IQR, interquartile range; NA, not available.

^aSource: Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD007498. doi:10.1002/14651858.CD007498.pub2

^bP < .01.

^cP < .05.

◆ 評論

從這14個試驗，4211位呼吸道感染病患分析，測量Procalcitonin引導抗生素治療和死亡率增加或治療失敗是不相關的。結果表明，在初級醫療和不太嚴重的感染患者，檢驗Procalcitonin引導抗生素治療是較少的，因為抗生素處方也比較少。Procalcitonin組治療失敗的風險較低，可能部分原因和降低抗生素暴露相關，但是

這需要進一步求證。

◆ 限制

隨機試驗，分配和結果評估方面未蒙蔽，檢驗Procalcitonin遵從度不一，且納入試驗大多在歐洲（78%）進行。兩項試驗是在中國進行，一個跨國公司在美國進行試驗。免疫功能低下的病人，兒童和非呼吸系統感染的病人並不包括在內。

三、結果與目前的指導準則比較

目前在美國沒有指引實踐測量Procalcitonin引導抗生素治療。2011年歐洲呼吸學會指南(European Respiratory Society guidelines)推薦使用Procalcitonin引導抗生素治療在CAP的病患，即使在嚴重的情況下。2012年國際敗血症存活陣營指導原則(Surviving Sepsis Campaign guidelines)強調測量Procalcitonin來停用抗生素。

需要未來研究領域:

還需要進一步研究以確定在重症病房Procalcitonin演算法的安全性和非呼吸系統感染的治療。今後的試驗應評估檢驗Procalcitonin成本效益，考慮減少抗生素處方率和Procalcitonin檢驗的成本和治療上的益處。

四、討論與建議

Procalcitonin除了可以在早期偵測出細菌感染的全身性發炎反應外，對於抗生素治療細菌性敗血症之監控也很重要。Procalcitonin濃度的監測，可以幫助醫師更有效率的使用抗生素，避免因抗生素的濫用而造成抗藥性菌株產生，也能減少不

必要之醫療花費。另外，對重大手術例如移植或嚴重外傷之術後感染及感染後病情的發展，Procalcitonin也不失是一個很好的區別診斷指標，可以幫助醫師和感控小組監控病人術後感染情形，以及全院之感染控制調查。

五、參考資料

1. Mizgerd JP. Acute lower respiratory tract infection. *N Engl J Med*. 2008;358(7):716-727.
2. Becker KL, Nyle´n ES, White JC, Mu¨ller B, Snider RH Jr. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(4):1512-1525.
3. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med*. 2011;171(15):1322-1331.
4. Schuetz P, Mu¨ller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD007498.
5. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al; Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections: full version. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(suppl 6):E1-E59.
6. Heyland DK, Johnson AP, Reynolds SC, Muscedere J. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation. *Crit Care Med*. 2011;39(7): 1792-1799.
7. Mu¨ller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, et al; Pro-HOSP Study Group. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest*. 2010; 138(1):121-129.