

当院における尿路敗血症の臨床的検討

—プロカルシトニンの有用性について—

細川 幸成¹, 清水 卓斗¹, 尾張 拓也²大塚 憲司¹, 林 美樹¹, 藤本 清秀²¹多根総合病院泌尿器科, ²奈良県立医科大学泌尿器科学教室CLINICAL EVALUATION OF UROSEPSIS IN TANE GENERAL HOSPITAL;
CLINICAL UTILITY OF MEASUREMENT OF PROCALCITONINYukinari HOSOKAWA¹, Takuto SHIMIZU¹, Takuya OWARI²,
Kenji OTSUKA¹, Yoshiki HAYASHI¹ and Kiyohide FUJIMOTO²¹The Department of Urology, Tane General Hospital²The Department of Urology, Nara Medical University

We clinically evaluated 355 patients with urinary tract infections (UTI), suspected of having urosepsis at Tane General Hospital, and determined the usefulness of the biomarker procalcitonin (PCT) as an aid in predicting urosepsis. Clinical and microbiological data were collected. The logistic regression analysis was used to determine the risk factors of urosepsis. Of 355 patients, 169 patients (47.6%) were diagnosed with urosepsis. C-reactive protein (CRP) (OR 2.633, $p < 0.001$), PCT (OR 2.153, $p = 0.003$) and clinical diagnosis (calculous pyelonephritis OR 1.886, $p = 0.019$, acute prostatitis OR 3.614, $p < 0.001$) were established as the independent risk factors of urosepsis. Of 169 patients with urosepsis, 43 patients (25.4%) were diagnosed with severe urosepsis. In the severe urosepsis group, 2 patients with a PCT value < 2.0 ng/ml were included. The mortality rate in patients with severe urosepsis was 4.65% (2/43) in this study. We concluded that the PCT level could be a reliable marker suggestive of urosepsis. However, patients very early in the onset of infection may have a normal PCT value. It is essential to use all available clinical information when interpreting the results of a PCT measurement.

(Hinyokika Kiyo 63 : 259-262, 2017 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_63_7_259)

Key words : Procalcitonin, Urosepsis

緒 言

尿路敗血症は尿路感染の中でも生命を脅かす危険のある病態¹⁾であるが、受診時、感染の原因である微生物や毒素が証明されるとは限らず、全身状態に加え補助的指標を参考にするよう日本版敗血症診療ガイドライン²⁾に記載されている。

補助的指標の1つであるプロカルシトニン (PCT) は通常、甲状腺のC細胞で産生され血中に放出されることはない^{3,4)}。しかし、細菌による全身性の重篤な感染症が生じた際、全身臓器で産生され血中に分泌されるため、敗血症の診断に有用とする報告が散見^{3,5,6)}される。また、検査後1時間以内に結果が判別できる利点もある。日本版敗血症ガイドライン²⁾ではPCTが >0.5 ng/mlで敗血症、 >2.0 ng/mlで重症敗血症の指標としてあげているが、その一方で敗血症を確実に診断できない、としている。

今回、当院における尿路感染症から敗血症が生じた症例の特徴とPCTの有用性について後方視的に検討を行った。

対 象 と 方 法

対象は2011年3月～2015年5月の間に、多根総合病院を受診し、尿路感染症からの敗血症が危惧されたため、PCT値測定が施行されていた355例。検体の採取は泌尿器科外来、あるいは救急外来受診時、担当医の判断で行われた。敗血症の定義については、The American college of chest physicians/society of critical care medicine (ACCP/SCCM) Consensus Conference によるもの (systematic inflammatory response syndrome の存在に加え、感染症が存在するもの) を用いた⁷⁾。systematic inflammatory response syndrome (SIRS) の定義⁷⁾は、1) 体温が 38°C 以上、あるいは 36°C 未満、2) 心拍数が90回/分以上、3) 呼吸数が20回/分、あるいは PaCO_2 が 32 mmHg 未満、4) 白血球数が $12,000/\text{mm}^3$ 、あるいは $4,000/\text{mm}^3$ 未満、または未成熟好中球数が10%以上、の4項目で診断基準が構成され、このうち2項目以上の項目の臨床所見を含む病態である。PCT値の測定は、バイダス アッセイキット B・R・A・H・M・S PCT[®] (定量法、酵素免疫測定法)

Table 1. Patients characteristics

	敗血症 (n=169)	非敗血症 (n=186)	p 値
年齢 (歳)	73 (14-94)	73 (16-92)	0.727
性別 (例, 男性 vs 女性)	73 vs 96	70 vs 116	0.286
臨床診断 (例)			0.013
非結石関連急性腎盂腎炎	55	93	
結石関連急性腎盂腎炎	65	63	
急性前立腺炎	45	26	
精巣上体炎	4	2	
精巣炎	0	1	
気腫性膀胱炎	0	1	
糖尿病の合併 (例)	36 (21.3%)	35 (18.8%)	0.595
受診時の血液検査			
白血球数 (/mm ³)	15,800 (900-35,400)	8,850 (4,200-12,000)	<0.001
好中球数 (/mm ³)	13,943 (715-33,665)	7,191 (2,731-11,564)	<0.001
血小板数 (万/mm ³)	18.5 (0.4-48.4)	18.6 (2.5-51.8)	0.414
CRP 値 (mg/dl)	12.99 (0.07-44.91)	6.92 (0.00-34.88)	<0.001
PCT 値 (ng/ml)	2.3 (0-200)	0.35 (0-200)	<0.001

Comparison of clinical and laboratory variables between patients with and without urosepsis.

を用いて行った。白血球数, 好中球数, 血小板数, CRP 値, PCT 値, 糖尿病の合併の有無と敗血症との関連について検討を行った。糖尿病に関しては, 日本糖尿病学会の定義⁸⁾を参考に, 空腹時血糖 ≥ 126 mg/dl, HbA1c 6.5%以上, あるいはすでに糖尿病に対する薬物療法を受けている症例を糖尿病ありと定義した。

実際に敗血症の基準を満たしたグループと満たさなかったグループの2群に分けておのおの項目の比較検討を行った。重症敗血症, 死亡例についても検討を行った。

統計学的な検討は, Mann-Whitney 検定, カイ2乗検定, G検定, ロジスティック回帰分析を用いて行った。

結 果

患者背景を Table 1, 2 に示す。対象の年齢は73歳 (中央値)。非結石関連の腎盂腎炎が148例 (41.7%) と最も多く, 結石関連も含めると約 3/4 の症例が腎盂腎炎の診断であった。尿培養検査では262例

Table 2. Patients characteristics

PCT (ng/ml)	非敗血症 (n=186)	敗血症 (n=126)	重症敗血症 (n=43)
≤ 0.5	112 (60.2%)	56 (33.7%)	1 (2.3%)
$0.5 < \leq 2.0$	22 (11.8%)	22 (14.2%)	2 (4.7%)
$2.0 < \leq 10.0$	22 (11.8%)	19 (18.3%)	12 (27.9%)
$10 <$	30 (16.1%)	29 (33.7%)	28 (65.1%)

Comparison of PCT variables between patients without urosepsis, patients with urosepsis and patients with severe urosepsis. 敗血症 vs 重症敗血症 $p < 0.001$.

Table 3. Uropathogens isolated from urine cultures from 262 patients

菌種	検出数	割合 (%)
<i>Escherichia coli</i>	154 (ESBL 36)	47.0
<i>Enterococcus faecalis</i>	33	10.1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	24 (ESBL 3)	7.3
<i>Proteus mirabilis</i>	19 (ESBL 3)	5.8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18	5.5
<i>Streptococcus sp</i>	17	5.2
<i>Staphylococcus aureus</i>	14	4.3
MRSA	9	2.7
その他	40	12.2

(73.8%) で菌が検出され, 328 菌が分離された (Table 3)。大腸菌が154株 (47%) と約半数を占めた。その大腸菌のうち36例 (23.4%) が ESBL (基質特異性拡張型 β ラクターマーゼ) 産生菌であった。

169例 (47.6%) が敗血症の診断であった (Table 1)。非敗血症群と比べて臨床診断の違い, 白血球数, 好中球数, CRP 値, PCT 値で有意差を認めた。敗血症, 非敗血症の2群に分けて尿培養菌種の違いについても検討を行ったが有意差を認めなかった ($p = 0.092$, data not shown)。敗血症の危険因子について検討を行った。PCT 値, 血小板のカットオフは日本版敗血症ガイドライン²⁾に従い 0.5 ng/ml, 10万/mm³を用いた。CRP 値はガイドラインでは 2.0 mg/dl 以上を指標としてあげているが, 非敗血症群の CRP 値の中央値が 6.92 mg/dl であったことから, ROC 分析を行い 10.0 ng/ml をカットオフ値 (AUC 0.673, 感度62.1%, 特異度64.5%) に設定した。単変量解析で有意差を認めたのは CRP 値 (オッズ比 2.983, $p <$

Table 4. Multivariate analysis of associated risk factors for urosepsis in patients with urinary tract infections

	オッズ比	95%信頼区間	p 値
75歳未満 vs 75歳以上	0.840	0.521-1.353	0.473
CRP (10 ng/ml 未満 vs 10 ng/ml 以上)	2.633	1.620-4.280	<0.001
血小板数 (10万/mm ³ 以上 vs 10万/mm ³ 未満)	0.820	0.375-1.793	0.620
PCT (≤0.5 ng/ml vs 0.5 ng/ml<)	2.153	1.288-3.599	0.003
臨床診断			
非結石関連急性腎盂腎炎	Reference		
結石関連急性腎盂腎炎	1.886	1.111-3.201	0.019
急性前立腺炎	3.614	1.918-6.808	<0.001
その他	1.701	0.375-7.721	0.491

0.001), PCT 値 (オッズ比 2.974, $p<0.001$), 臨床診断の違い (急性前立腺炎 オッズ比 2.233, $p=0.033$) であった. 多変量解析の結果を Table 4 に結果を示す. 有意な危険因子は CRP 値 (オッズ比 2.633, $p<0.001$), PCT 値 (オッズ比 2.153, $p=0.003$), 臨床診断の違い (結石関連腎盂腎炎 オッズ比 1.886, $p=0.019$, 急性前立腺炎 (オッズ比 3.614, $p<0.001$) であった.

敗血症169例中43例が重症敗血症の診断であった (Table 2). 敗血症全体で2例 (1.2%) が死亡していた. PCT 値について敗血症 (中央値 0.75 ng/ml) と重症敗血症 (中央値 35.9 ng/ml) を比較すると, 重症敗血症が有意に高値 ($p<0.001$) であった. 重症敗血症の予測因子について検討を行った. 単変量解析で有意差を認めたのは CRP 値 (オッズ比 4.826, $p<0.001$), 血小板数 (オッズ比 6.066, $p<0.001$) PCT 値 (オッズ比 26.666, $p<0.001$) であった. 多変量

Table 5. Multivariate analysis of associated risk factors for severe urosepsis in patients with urosepsis

	オッズ比	95%信頼区間	p 値
75歳未満 vs 75歳以上	1.095	0.419-1.840	0.829
CRP (10 ng/ml 未満 vs 10 ng/ml 以上)	1.244	0.901-5.076	0.662
血小板数 (10万/mm ³ 以上 vs 10万/mm ³ 未満)	3.474	1.015-5.836	0.024
PCT (2.0 ng/ml 未満 vs 2.0 ng/ml 以上)	16.763	5.560-69.007	<0.001
臨床診断			
非結石関連急性腎盂腎炎	Reference		
結石関連急性腎盂腎炎	0.905	0.575-3.205	0.840
急性前立腺炎	1.526	1.005-7.313	0.455

解析 (Table 5) では, PCT (オッズ比 16.763, $p<0.001$) と血小板 (オッズ比 3.474, $p=0.024$) のみが有意な予測因子であった.

考 察

尿路敗血症の死亡率は施設による患者背景の違いや治療薬の新規開発など時代の変遷もあり一概に比較できないが, 4.8~16.1%⁹⁻¹¹⁾と報告されている. 今回, 当科の死亡率は1.2%であった. 当院の敗血症症例のうち重症敗血症の割合が25.4%であったこと, 重症敗血症のうち4.7%の死亡率であったことは, Lee ら¹²⁾が重症敗血症の死亡率が26%と報告していることから, 少なくとも他施設と同等の治療成績であると考えられる.

EAU では, 尿路敗血症の治療のアルゴリズムを示しており¹³⁾, 尿路敗血症を示唆する徴候・症状を示した場合, 1時間以内の early sepsis directed therapy と empirical antibiotic therapy を推奨している. 実際, 6時間以内に early goal-directed therapy を達成することで, 死亡率が減少すると報告¹⁴⁾されている. 今回の検討では, 臨床診断の違いが敗血症の有意な予測因子の1つであった. その原因として尿路内圧の上昇が考えられる. さらに急性前立腺炎の場合, 非結石関連急性腎盂腎炎より診断が難しい^{15,16)}ことも影響している可能性がある. このことから尿路の早期ドレナージが重要であり, 早期診断のための有用なバイオマーカーが望まれる.

日本版敗血症ガイドライン¹⁾では敗血症診断の有用なバイオマーカーとして, CRP・インターロイキン6 (IL-6)・PCT がある程度有用としている. 敗血症の診断における CRP と PCT の比較について PCT のほうが有用とするもの^{17,18)}もあるが大きな差は認めず, 同等¹⁹⁾とする報告もみられる. 今回のわれわれの検討でも敗血症の最も有意な危険因子は CRP であった. しかし, 重症敗血症の予測因子 (Table 5) の検討では CRP ($p=0.662$) は有意な因子でなく, PCT (オッズ比 16.763, $p<0.001$) と血小板 (オッズ比 3.474, $p=0.024$) が有意な因子であった. この結果から敗血症で PCT が高値の症例は CRP 値に関わらず重症化する可能性が高く, 早期の尿路ドレナージなどを行う指標になると思われる.

日本版敗血症ガイドライン²⁾では PCT が>0.5 ng/ml で敗血症, >2.0 ng/ml で重症敗血症の指標としてあげているが, 一方で敗血症を確実に診断できない, ともしている. また, EAU ガイドライン¹²⁾では, PCT は敗血症のモニタリングや他の炎症疾患との鑑別には有効であるが診断に推奨できないとされている. 今回の検討でも PCT ≤0.5 g/ml で敗血症の診断であった症例が169例中57例 (33.7%) も認めた.

時間軸の問題で PCT を測定した時点ではまだ上昇しておらず、後に上昇している可能性が考えられる。そのため、PCT 測定キットの添付文書（バイダスアッセイキット B・R・A・H・M・S PCT[®]）にも測定値が 2 ng/ml 以下の場合、6～24時間以内の再検査が勧められている。CRP や PCT は IL-6 によって誘導され、IL-6 より約24～48時間遅れて増加^{17,18)}する。IL-6 は敗血症の重症度をより反映するとされているが、保険適応にはなっていない。PCT を連続で測定する場合、CRP 測定が保険点数16点であるのに対し、PCT 測定310点であることにも考慮が必要である。

2016年には「敗血症および敗血症性ショックの国際コンセンサス定義第3版（Sepsis-3）」が米国集中治療医学会において報告²⁰⁾され、「感染によって発症した SIRS」から「感染に対する宿主生体反応の調整不全による生命を脅かす臓器障害」に敗血症の定義が改定された。今後、この基準の有用性を検討していく必要がある。

結 語

当院で敗血症を疑い PCT 値を測定した症例、355 例中169例（47.6%）が敗血症、43例（12.1%）が重症敗血症であった。重症敗血症症例中、死亡例は2例（4.7%）であった。

PCT 値測定は、敗血症の診断に有用であることが示唆された。しかし、PCT の性質を熟知し、補助的指標であることも念頭におくべきである。

文 献

- 1) Wagenlehner FM, Lichtenstern C, Rolfes C, et al.: Diagnosis and management for urosepsis. *Int J Urol* **20**: 963-970, 2013
- 2) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会: 日本版敗血症診療ガイドライン The Japanese Guideline for the Management of Sepsis. *日集中医誌* **20**: 124-173, 2013
- 3) Becker KL, Nylen ES, White JC, et al.: 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* **89**: 1512-1525, 2004
- 4) 新井隆男, 行岡哲男, 松本哲哉: プロカルシトニン. *モダンメディア* **52**: 14-18, 2006
- 5) 細川幸成, 武長真保, 伊丹祥隆, ほか: 尿路敗血症の診断におけるプロカルシトニン (PCT) 値測定の有用性. *泌尿紀要* **58**: 539-542, 2012
- 6) Meisner M: Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med* **34**: 263-273, 2014
- 7) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al.: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM consensus conference committee: American college of chest physicians/society of critical care medicine. *Chest* **101**: 1644-1655, 1992
- 8) 日本糖尿病学会編集: 糖尿病治療ガイド2016-2017. 文光堂, 2016
- 9) 石川清仁: 泌尿器科領域の敗血症. *感染と抗菌薬* **74**: 74-79, 2013
- 10) 谷村正信, 長富俊孝, 濱口卓也, ほか: 近森病院泌尿器科における Urosepsis の臨床的検討. *西日泌尿* **73**: 666-670, 2011
- 11) Ackermann RJ and Monroe PW: Bacteremic urinary tract infection in order people. *J Am Geriatr Soc* **44**: 927-933, 1996
- 12) Lee JH, Lee YM and Cho JH: Risk factors of septic shock in bacteremic acute pyelonephritis patients admitted to an ER. *J Infect Chemother* **18**: 130-133, 2012
- 13) Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, et al.: Sepsis syndrome in urology (urosepsis): guidelines on urological infections. *European Association of Urology* 26-31, 2015 (http://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf)
- 14) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al.: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* **345**: 1368-1377, 2001
- 15) Etienne M, Chavanet P, Sibert L, et al.: Acute bacterial prostatitis: heterogeneity in diagnostic criteria and management: retrospective multicentric analysis of 371 patients diagnosed with acute prostatitis. *BMC Infect Dis* **30**: 12, 2008
- 16) Etienne M, Pestel-Caron M, Chapuzet C, et al.: Should blood cultures be performed for patients with acute prostatitis? *J Clin Microbiol* **48**: 1935-1938, 2010
- 17) Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al.: Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* **34**: 1996-2003, 2006
- 18) Yo CH, Hsieh PS, Lee SH, et al.: Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med* **60**: 591-600, 2012
- 19) Bafadhel M, Clark TW, Reid C, et al.: Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. *Chest* **139**: 1410-1418, 2011
- 20) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al.: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* **315**: 801-810, 2016

(Received on October 24, 2016)
(Accepted on March 7, 2017)