

Urosepsis による死亡関連因子の検討

福永 有伸, 西原 大策, 河野 有香, 松本 敬優

松岡 崇志, 杉野 善雄, 岡田 卓也, 川喜田睦司

神戸市立医療センター中央市民病院泌尿器科

RISK FACTORS FOR MORTALITY IN PATIENTS WITH UROSEPSIS

Arinobu FUKUNAGA, Taisaku NISHIHARA, Yuka KONO, Keiyu MATSUMOTO,
Takashi MATSUOKA, Yoshio SUGINO, Takuya OKADA and Mutsushi KAWAKITA*The Department of Urology, Kobe City Medical Center General Hospital*

Urosepsis is not uncommon and sometimes causes a critical condition including death. We retrospectively analyzed the risk factors for mortality in urosepsis. We treated 80 patients as urosepsis from 2010 to 2014 in our hospital. Five patients (6%) died within 30 days of hospitalization. The median age of the patients who died of urosepsis was 92 years (range, 83-95 years). The main causes of urosepsis were complicated pyelonephritis in 4 patients and emphysematous pyelonephritis in one. In the subgroup analysis of elderly patients over 75 years old, bad performance status and lower serum albumin were significantly related to mortality ($p=0.033$, 0.046). The elderly patients, especially with bad performance status and lower serum albumin, are more likely to die.

(Hinyokika Kiyo 63 : 195-199, 2017 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_63_5_195)

Key words : Urosepsis, Mortality

緒 言

泌尿器科医が診察する上で、尿路感染症は比較的良好に経過する疾患である。多くの場合は、適切な抗菌薬使用により軽快するが、時に敗血症に至り重篤な経過を辿ることがある。尿路感染に伴う敗血症の死亡率の報告は少ないが、尿と血液から同種の細菌が検出された検討では死亡率16.1%とされる¹⁾。今回われわれは、尿路感染に伴う敗血症として加療を行った患者の死亡に関する因子を後ろ向きに検討した。

対 象 と 方 法

2010年1月から2014年3月まで当院を受診し敗血症として治療された患者140人のうち、尿路感染に伴う敗血症 (urosepsis) の診断基準を満たし、当科入院となった80症例を対象とした。American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference 1992 に基づいて、①脈拍 $>90/\text{min}$ 、②呼吸数 $>20/\text{min}$ または $\text{PaCO}_2 < 32\text{Torr}$ または人工呼吸管理、③体温 $>38^\circ\text{C}$ もしくは $<36^\circ\text{C}$ 、④血中白血球 $>12,000/\text{mm}^3$ または $<4,000/\text{mm}^3$ または未成熟 (桿状核) 好中球 $>10\%$ 、の4項目のうち2項目以上合致するものを全身炎症反応症候群 (SIRS: systemic inflammatory response syndrome) とし、かつ尿路感染が原因となる状態を urosepsis として定義した²⁾。

尿路感染を疑う所見として、尿中白血球陽性 (尿沈

渣で尿中白血球数5個以上/400倍視野) または尿路感染が画像上疑われ、かつ尿路以外の感染所見を認めないことを条件とした²⁾。入院加療後30日以内に死亡した症例と生存症例について、年齢、性別、主訴、ECOG の performance status (PS)、原疾患、基礎疾患、バイタルサイン (血圧、体温、脈拍、呼吸数、意識状態)、尿・血液培養、生化学・血液検査 (白血球数、ヘモグロビン値、血小板数、C-reactive protein (CRP)、クレアチニン、BUN、総ビリルビン、アルブミン、AST、ALT、ALP、血糖値、Dダイマー)、動脈血ガス検査 (乳酸、 pCO_2 、 HCO_3^- 、base excess)、治療内容、入院期間について後ろ向きに検討した。血液培養を施行した症例では全例2セット採取とし、バイタルサインの値および検査値は当院受診時に施行した値を採用した。入院期間は前医での治療期間や転院後の治療期間は含めず、当院の治療期間のみとした。治療は、診断後全例に抗菌薬および細胞外液投与を施行した。また全身管理として、昇圧剤投与、人工呼吸器管理、持続血液濾過透析は主治医判断のもと施行し、必要に応じて尿路ドレナージを施行した。検定方法は、連続変数はt検定を用い、名義変数はFisherの正確検定 (解析ソフト: EZR) を用いて検討した³⁾。

結 果

患者背景を Table 1 に示す。全80症例のうち5例 (6%) が30日以内に urosepsis として死亡し、全例75

Table 1. Characteristic of patients with urosepsis

	Total	Alive	Dead	p value †
No Patient	80 (100%)	75 (94%)	5 (6%)	
Sex				
Male	32 (40%)	30 (40%)	2 (40%)	
Female	48 (60%)	45 (60%)	3 (60%)	0.6374
Age	73	72 (17-95)	92 (83-95)	0.0027*
Chief complaint				
Fever	44 (55%)	42 (56%)	2 (40%)	0.8165
Back pain	17 (21%)	16 (21%)	1 (20%)	0.6213
Chill and shivers	11 (14%)	10 (13%)	1 (20%)	0.8014
Oliguria	1 (1%)	0	1 (20%)	0.0689
PS				
0	10 (13%)	10 (13%)	0	
1	15 (19%)	15 (20%)	0	
2	11 (14%)	11 (15%)	0	
3	27 (34%)	27 (36%)	0	
4	17 (21%)	12 (16%)	5 (100%)	0.0001*
Primary disease				
Complicated pyelonephritis (caused by stone)	49 (61%)	46 (61%)	3 (60%)	0.6783
Complicated pyelonephritis (not related to stone)	13 (16%)	12 (16%)	1 (20%)	0.6956
Uncomplicated pyelonephritis	8 (10%)	8 (11%)	0	1
Emphysematous pyelonephritis	4 (5%)	3 (4%)	1 (20%)	0.5962
Prostatitis	3 (4%)	3 (4%)	0	0.4474
Cystitis	3 (4%)	3 (4%)	0	0.4474
Underlying disease				
Diabetes	24 (30%)	22 (29%)	2 (40%)	1
Cerebral infarction	20 (25%)	17 (23%)	3 (60%)	0.1824
Cancer	14 (18%)	13 (17%)	1 (20%)	0.6485
Myocardial infarction	11 (14%)	11 (15%)	0	0.8014

PS: performance status. †: p value for comparison between alive and deceased. *: $p < 0.05$.

歳以上であった。生存群の年齢中央値は72歳（17～95）、死亡群の年齢中央値は92歳（83～95）と死亡群が有意に高齢であった（ $p = 0.0027$ ）。基礎疾患としては糖尿病が最も多く、生存群22例（29%）、死亡群2例（40%）に認めたが、両群間に有意差は認めなかった。Urosepsisの原因疾患として閉塞性腎盂腎炎が最も多く、気腫性腎盂腎炎、単純性腎盂腎炎、前立腺炎、排尿障害に伴う膀胱炎を認めた。閉塞性腎盂腎炎4例、気腫性腎盂腎炎1例において死亡を認めた。来院時PS 2以上の患者は55例（69%）であり、死亡例の来院時PSは全例4と有意に悪かった（ $p = 0.0001$ ）。

細菌学的結果をTable 2に示す。尿培養を施行した77例（96%）において、菌種を同定しえた症例は72例（94%）であった。原因菌は *E. coli* 45例（63%）が最も多く、ついでグラム陽性菌、*Klebsiella* 属、*Pseudomonas* 属、*Proteus* 属の順であり、1例のみ尿培養で真菌（*Candida albicans*）が同定された。血液培養は73例（91%）に施行され、培養陽性は47例（64%）であった。血液培養においても尿培養同様 *E. coli* が最も

多く32例（68%）に認めた。また、血液培養と尿培養が一致した症例は、43例（91%）であった。

来院時のバイタルサインと検査データをTable 3に示す。収縮期血圧 90 mmHg を下回るショック症例は生存群16例（21%）に認め、死亡群2例（40%）であった。来院時腋窩体温は生存群 38.7°C、死亡群 37.1°C と生存群の方が有意に高温であった（ $p = 0.017$ ）。採血検査項目においては、CRP では有意差はなく、白血球、ヘモグロビン、アルブミン、AST、LDH で両群間に有意差を認めた。

治療内容と入院期間をTable 4に示す。尿路ドレナージを必要とした56例のうち、尿管ステント留置を51例（91%）、腎瘻造設を3例（5%）に施行した。受診時に開始された抗菌薬は、第二世代セフェムが4例（5%）、第三世代セフェムが32例（40%）、 β ラクタマーゼ阻害薬が17例（21%）、カルバペネム系が27例（34%）であった。死亡例では第三世代セフェム2例（40%）、 β ラクタマーゼ阻害薬1例（20%）、カルバペネム系2例（40%）であり、抗菌薬選択と死亡との関連は認めなかった。また、感染に伴う播種性血管

Table 2. Urine and blood cultures in urosepsis patients

	Total	Alive (n=75)	Dead (n=5)	p value †
Urine culture				
Positive	72	67	5	
Negative	5	5	0	0.7421
<i>E. Coli</i>	45	42 (63%)	3 (60%)	0.7711
<i>Staphylococcus/ Streptococcus</i>	10	9 (13%)	1 (20%)	0.8614
<i>Enterococcus</i>	10	10 (15%)	0	0.8614
<i>Klebsiella</i>	7	7 (10%)	0	0.9186
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	4 (6%)	2 (40%)	0.0485*
<i>Proteus</i>	5	5 (7%)	0	0.0721
Others	12	11 (16%)	1 (20%)	
Blood culture				
Positive	47	44	3	
Negative	26	24	2	0.7858
<i>E. Coli</i>	32	30 (68%)	2 (40%)	0.6374
<i>Staphylococcus/ Streptococcus</i>	4	4 (9%)	0	0.5962
<i>Enterococcus</i>	0	0	0	
<i>Klebsiella</i>	3	3 (7%)	0	0.4474
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1 (2%)	1 (20%)	0.2673
<i>Proteus</i>	4	4 (9%)	0	0.5962
Others	2	2 (5%)	0	

† : p value for comparison between alive and deceased. *: p < 0.05.

内凝固は15例に認め、5例に血小板輸血、2例にヘパリン製剤の投与を行った。ガンマグロブリンの使用やエンドキサン吸着療法は行わなかった。

75歳以上の高齢者に限った死亡に関する比較検討 (Table 5) では、患者背景として PS 不良 ($p = 0.0033$)、臨床所見として血清アルブミン値の低値 ($p = 0.046$) が有意な死亡関与因子として認められた。

考 察

SIRS (systemic inflammatory response syndrome) は外傷、熱傷、感染などの様々な原因で生じる高サイトカイン血症であり、特に感染に関する SIRS が敗血症として扱われている²⁾。敗血症には、臓器障害、臓器灌流低下または低血圧を呈する重症敗血症や、重症敗血症のうち十分な輸液をしても血圧が回復しない敗血症性ショックの病態が含まれる。敗血症、重症敗血症、敗血症性ショックと重症化するほど死亡率が高くなり⁴⁾、重症例では、28.3~41.6%で死亡に至る⁵⁾。

死に至る可能性のある敗血症はその感染巣により発生頻度や死亡率が異なる。1,265施設の ICU における敗血症の検討では、感染巣は呼吸器 (63.5%)、腹部

(19.6%)、血液 (15.1%) について腎・尿路 (14.3%) が4番目に多かった⁶⁾。また、吉村らは urosepsis に伴う敗血症性ショックとそれ以外の原因のものを比較した場合、urosepsis に伴う敗血症性ショックの死亡率0% (全9例) に対して、それ以外の原因による敗血症性ショックの死亡率は40% (44例) であったと報告した⁷⁾。このように urosepsis は敗血症の原因感染巣としての割合は多いが、他の原因よりも死亡率が低い特徴がある。発症率が多い原因としては、解剖学的構造に起因すると考えられており、尿路粘膜から静脈に直接浸潤しやすい腎杯や前立腺部尿道が感染源になりやすいということや、尿路閉塞に伴い、尿路内圧が上昇しやすいことによる⁸⁾。一方で感染巣に対するドレナージが比較的速やかに行えること、腹部超音波や CT スキャンなどの画像による早期診断が比較的容易であることから死亡率が低いと考えられる⁷⁾。

また、敗血症の原因菌も多様であり、urosepsis の原因菌は、*E. coli* が50~61%と最も多く、*Proteus* 属15%、*Enterobacter* 属および *Klebsiella* 属15%、グラム陽性球菌15%とされる⁹⁾。今回の検討においても、尿培養・血液培養ともに *E. coli* が最も原因菌として多く、諸家の報告と同様の分布を示した。また近年、尿路感染症においてキノロン耐性のみならず extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 産生菌が年度ごとに増加しているが¹⁰⁾、今回の検討においては初回抗菌薬に対する薬剤耐性菌による死亡は認めなかった。

EPISEPSIS Study Group らの報告では、ICU 入院中の重症敗血症患者の死亡関連因子として、高齢、心不全の既往、慢性肝障害の既往が有意であった¹¹⁾。今回の検討においても患者が高齢であることが有意に死亡に関連していた。また、Tal らは、75歳以上の高齢患者に限った細菌性尿路感染症例において、死亡に関連した因子として、高好中球、低アルブミン、高LDH が有意に影響したと報告している¹²⁾。今回の検討で75歳以上に絞った subgroup 解析においても、PS 不良 ($p = 0.033$) と低アルブミン血症 ($< 3.0 \text{ mg/dl}$) が死亡に有意に関与していた ($p = 0.046$, Table 5)。これは、低アルブミン血症が感染以前からの低栄養状態と関連していることや、急激な感染発症に伴うサイトカイン・ストームにより蛋白消費が増大しアルブミンが低下したこと、アルブミン低下により血管浸透圧が低下し、死亡率の高い敗血症性ショックへ移行しやすいこと¹³⁾が死亡と相関する一因と考えられる。

ドレナージ方法に関して、全身状態、水腎症の程度により尿管ステント留置もしくは腎瘻造設、開放ドレナージなどが選択された。今回の検討では、尿管ステントと腎瘻造設では、ドレナージの選択による死亡への影響は認めなかった。Christoph や Hamasuna らも同様に、上部尿路閉塞を伴う腎盂腎炎において尿管ス

Table 3. Clinical features of patients with urosepsis

	Alive (n = 75)	Dead (n = 5)	p value †
Vital signs			
sBP (mmHg)	118 (50–194)	96 (72–147)	0.5141
dBp (mmHg)	69 (30–118)	62 (48–70)	0.2606
sBP < 90 (n)	16	2	0.6783
Temp (°C)	38.7 (34.5–40)	37.1 (35.8–38.6)	0.0169*
HR (bpm)	106 (65–220)	93 (65–120)	0.1639
RR (/min)	25.5 (12–50)	24 (20–35)	0.9139
Disturbance of consciousness (n)	6	2	0.1237
Laboratory data			
CRP (mg/dl)	13.17 (0.36–37.2)	13.9 (8.2–32.14)	0.5529
WBC (10 ³ /μl)	13.7 (0.9–36.2)	24.8 (6.7–32.7)	0.0265*
Hb (g/dl)	12.2 (7.2–17.4)	10.1 (6.6–12.2)	0.0332*
PLT (10 ⁴ /μl)	13.6 (1–40)	11.1 (2.4–27.9)	0.2906
Cre (mg/dl)	1.34 (0.52–18.4)	1.8 (0.72–5.61)	0.3224
BUN (mg/dl)	26.1 (7.5–237)	29 (24–67.8)	0.6929
T-Bil (mg/dl)	0.8 (0.2–3.6)	0.6 (0.1–1.5)	0.3126
Alb (g/dl)	3.1 (1.4–4.7)	2.6 (1.8–2.8)	0.0131*
AST (IU/l)	26 (8–395)	39 (16–820)	0.0012*
ALT (IU/l)	17 (5–193)	14 (4–211)	0.1844
ALP (IU/l)	301.5 (182–848)	390.5 (197–584)	0.7579
GLU (mg/dl)	144 (72–454)	140 (53–186)	0.2818
LDH (IU/l)	239 (113–497)	373 (252–923)	0.0001*
D-Dimer (ng/ml)	9.21 (0.5–136)	28.57 (10.8–118)	0.2314
Arterial blood gas			
Lactate acid (mg/dl)	2.1 (0.9–6.7)	5.15 (1.2–9.1)	0.1076
pH	7.433 (7.30–7.56)	7.428 (7.34–7.51)	0.9799
pCO ₂ (mmHg)	34.2 (20–83.8)	29.6 (24.4–34.8)	0.4314
HCO ₃ (mmol/l)	22.6 (13.9–39.5)	20.8 (12.8–28.8)	0.5764
BE (mmol/l)	–0.85 (–9.3–10.4)	–3.25 (–11.3–4.8)	0.4486

sBP: systolic blood pressure, dBp: diastolic blood pressure, Temp: temperature, HR: heart rate, RR: respiratory rate, CRP: C reactive protein, WBC: white blood cell, Hb: hemoglobin, PLT: platelet, Cre: creatinine, BUN: blood urea nitrogen, T-Bil: total bilirubin, Alb: albumen, AST: aspartate transaminase, ALT: alanine transaminase, ALP: alkaline phosphatase, GLU: glucose, LDH: lactate dehydrogenase, BE: base excess. †: p value for comparison between alive and deceased, *: p < 0.05. Data show median number, numbers in parentheses mean the range.

Table 4. Treatment and hospitalization

	Alive, n (%)	Dead, n (%)	p value †
Treatment			
Ureteral stent ^a	49 (65%)	2 (40%)	0.5089
Nephrostomy	3 (4%)	0	0.4474
Nephrectomy/ open drainage	2 (3%)	0	0.2673
Vasopressor	15 (20%)	3 (60%)	0.1283
Dialysis	1 (1%)	2 (40%)	0.0014*
Ventilator	1 (1%)	2 (40%)	0.0014*
Hospitalization (days)	12 (3–58) ^b	13 (3–21)	0.4263

a: Ureteral stent includes double-J stent and single-J stent, b: median (range). †: p value for comparison between alive and deceased, *: p < 0.05.

テント留置と腎瘻造設とでは治療効果に差はなく、死亡への影響はないとしており^{14, 15)}、患者背景や全身状態などからドレナージ方法を検討するべきと考えられる。

今回の検討は単施設後ろ向き解析で症例数が限られており、多変量解析に必要な症例数に達しないと判断し単変量解析に留めた。より確かな予後因子検討には多施設かつ前向きで、対象症例数が多い研究データが望まれる。くわえて、3次救急病院という特性上、来院前に前医で治療が開始している症例が含まれていることや感染発症からの期間が特定できないことから、純粋な感染症発症時のデータとは断定できない。しかし、実臨床において、受診時の全身状態および検査値から重症度の判定を行い、さらに予後予測因子として活用できれば大変有用なことであると思われる。

Table 5. Significant risk factors for mortality in patients with urosepsis by univariate analysis in elderly patients

Factors	Univariate p value
Characteristics	
PS	0.0033*
Clinical feature	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.0889
Temp (<35, >38°C)	0.3190
WBC (<4 or 12<10*3/ μ l)	1
AST (>37 IU/l)	0.3370
Alb (<3.0 g/dl)	0.0455*
Hb (<9 g/dl)	0.1310
LDH (>250 IU/l)	0.0689

PS: performance status, *Pseudomonas aeruginosa*: urine culture positive, Temp: temperature, WBC: white blood cell, AST: aspartate transaminase, Alb: albumen, Hb: hemoglobin, LDH: lactate dehydrogenase. *: $p < 0.05$.

また、2016年に敗血症ガイドライン¹⁶⁾が更新され、敗血症は感染による制御不能な宿主反応によって引き起こされる生命を脅かす臓器障害と定義された。診断基準は SOFA スコア¹⁷⁾を用いたものとなり、本研究の定義と新基準では該当患者が異なる可能性がある。それに伴う死亡率への影響もあると考えられ、今回の研究の死亡率や死亡への寄与因子は旧定義に限られることも本検討の限界と思われる。

結 語

Urosepsis と診断された患者80例中、5例に死亡を認めた。高齢の urosepsis 患者は死亡リスクが高く、特に PS が悪く、低アルブミン血症を認める症例においては死亡に至る可能性が高い。

文 献

- Ackermann RJ and Monroe PW: Bacteremic urinary tract infection in older people. *J Am Geriatr Soc* **44**: 927-933, 1996
- Muckart DJJ and Bhagwanjee S: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med* **25**: 1789-1795, 1997
- Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* **48**: 452-458, 2013
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al.: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Eng J Med* **348**: 1546-1554, 2003
- Levy MM, Artigas A, Phillips GS, et al.: Outcomes of the surviving sepsis campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect* **12**: 919-924, 2012
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al.: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* **34**: 1589-1596, 2006
- 吉村 学, 又吉康俊, 郷原 徹, ほか: 尿路感染症に起因する敗血症性ショックの臨床的特徴. *日集中医誌* **16**: 61-65, 2009
- Bouza E, San Juan R, Munoz P, et al.: A European perspective on nosocomial urinary tract infections II: report on incidence, clinical characteristics and outcome (ESGINI-004 study). *Clin Microbiol Infect* **7**: 532-542, 2001
- Wagenlehner FME, Pilatz A, Naber KG, et al.: Therapeutic challenges of urosepsis. *Eur J Clin Invest* **38**: 45-49, 2008
- 山根隆史, 速見浩士, 内田洋介, ほか: 複雑性尿路感染症患者分離菌の薬剤感受性 (2006, 2007年). *日化療会誌* **58**: 248-252, 2010
- EPISEPSIS Study Group: EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* **30**: 580-588, 2004
- Tal S, Guller V, Levi S, et al.: Profile and prognosis of febrile elderly patients with bacteremic urinary tract infection. *J Infect* **50**: 296-305, 2005
- Hsu JM, Chen M, Lin WC, et al.: Ureteroscopic management of sepsis associated with ureteral stone impaction: is it still contraindicated? *Urol Int* **74**: 319-322, 2005
- Christoph F, Weikert S, Müller M, et al.: How septic is urosepsis?: clinical course of infected hydronephrosis and therapeutic strategies. *World J Urol* **23**: 243-247, 2005
- Hamasuna R, Takahashi S, Nagae H, et al.: Obstructive pyelonephritis as a result of urolithiasis in Japan: diagnosis, treatment and prognosis. *Int J Urol* **22**: 294-300, 2015
- 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
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al.: Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* **22**: 707-710, 1996

(Received on October 19, 2016)

(Accepted on January 20, 2017)