

原 著

急性腎盂腎炎の菌血症予測における血中プロカルシトニンの有用性

多根総合病院 救急科

廣 田 哲 也 武 東 義 成 柳 英 雄 安 部 嘉 男

要 旨

【目的】急性腎盂腎炎の菌血症予測に対する血中プロカルシトニン (PCT) の有用性を検討する。【方法】検討 (1) 2010年5月~2012年6月における急性腎盂腎炎73例を対象にPCT半定量検査を行った。PCT < 0.5ng/ml, 0.5-2ng/ml, 2-10ng/ml, \geq 10ng/mlでの菌血症の割合は11%, 50%, 80%, 93%であった。菌血症に対するROC分析ではPCT, CRPのc-statisticは0.88, 0.78であった。検討 (2) 2012年7月~2014年12月における急性腎盂腎炎83例を対象にPCT定量検査を行い, 菌血症に対するPCTのROC分析では, c-statisticは0.77と良好な識別能を示した。臓器不全を有さない57例を対象としたROC分析でもPCTのc-statisticは0.76とCRPよりも高く, うちPCT \geq 0.5ng/mlを満たした29例中17例に菌血症を認めた。【考察】急性腎盂腎炎の菌血症予測においてPCTはCRPよりも優れた指標であり, 臓器不全を有さない軽症例でもPCT \geq 0.5ng/mlでは菌血症を呈する可能性が高く, 入院加療が望ましいと考えられた。

Key words : 急性腎盂腎炎 ; プロカルシトニン ; 血液培養

はじめに

尿路感染症は救急外来 (以下, ER) で遭遇する機会が多い疾患であり, なかでも急性腎盂腎炎 (以下, APN) は severe sepsis や septic shock に進展することも多い。近年では APN の致死率は約 0.3% と低く, 患者の約 9 割は外来治療が可能とされている^{1,2)} が, 菌血症を併発する頻度は約 20% と比較的高い³⁾。とくにこうした症例では ER を受診して一旦帰宅した後, 急速に悪寒・戦慄などを伴って全身状態が悪化して ER への再受診や入院を要する症例も散見される。

プロカルシトニン (以下, PCT) は CRP や白血球よりも全身性の細菌感染に対して特異的で, 敗血症の重症度判定や予後予測に有用とされている^{4,5)}。また, 核医学検査が gold standard とされる小児の APN 診断において PCT の有用性が報告されているが, 成人の APN を対象とした PCT に関する大規模な研究は極めて少ない^{6,7)}。そこで, 主に成人例を対象として APN の菌血症予測に対する血中 PCT の半定量及び定量検査の有用性について後方視的に検討した。

検討 (1) 対象と方法

2010年5月~2012年6月に淀川キリスト教病院 ER を受診し, 動脈血あるいは静脈血より血液培養を2セット採取して入院となった APN 症例のうち, ①年齢18歳未満, ②ERを受診前に抗生剤を投与された症例を除外した73例を対象とした。方法は患者背景, 初診時の SIRS 項目, PCT・CRP 値と菌血症との関連について検討した。なお, APN の診断基準は①発熱 (\geq 37.5°C), ②細菌尿 (\geq 10⁵ cfu/ml), ③腹部 CT で腎腫大あるいは腎周囲脂肪織濃度の上昇あるいは肋骨脊柱角の叩打痛のこれら全てを満たしたものとした。また, PCT の測定はイムノクロマトグラフィ法を用いた半定量キット「ブラームス PCT-Q™」(和光純薬工業) を使用した。数値を平均 \pm 標準偏差で示し, 2 群間の比較にスチューデントの t 検定と χ^2 検定を用いた。さらに, 多変量解析はロジスティック回帰分析, 菌血症に対する識別能の評価には Receiver Operating Characteristic Analysis (以下, ROC 分析) を用い, $p < 0.05$ をもって有意とした。

結 果

1. 患者背景 (表 1)

対象 73 例の平均年齢は 71 歳で男性が 15 例 (21%) であった。菌血症を呈した症例は 31 例 (42%) で、うち大腸菌が 27 例 (85%) を占めた。菌血症群では尿道カテーテル留置、免疫抑制状態、尿路結石のいずれかを有する複雑性感染の割合が有意に高率であり、年齢は高い傾向にあったが、有意差を認めなかった。

表 1 患者背景

	全体 (n = 73)	菌血症 (-) (n = 42)	菌血症 (+) (n = 31)
年齢 (歳)	71 ± 20	68 ± 23	75 ± 11*
性別 (男性)	15 (21%)	6 (14%)	9 (29%)
複雑性感染†	38 (52%)	17 (40%)	21 (68%)**
①尿道カテーテル	3 (4%)	1 (2%)	2 (6%)
②免疫抑制状態#	22 (30%)	11 (26%)	11 (35%)
③尿路結石	22 (30%)	9 (21%)	13 (42%)*

†: ①~③のいずれかを有する,
#: 悪性腫瘍, ステロイド服用, 糖尿病
*: p < 0.2, **: p < 0.05, 平均 ± 標準偏差

2. SIRS 項目と CRP 値 (表 2)

SIRS4 項目のうち、菌血症群では体温のみが有意に高値であった。さらに菌血症群では SIRS3 項目以上の割合が 71% と有意に高く、CRP 値も平均 15.1mg/dl (非菌血症群: 平均 8.8mg/dl) と高値であった。

表 2 SIRS 項目と CRP 値

	菌血症 (-) (n = 42)	菌血症 (+) (n = 31)	p-value
体温 (°C)	38.1 ± 1.1	38.8 ± 1.0	< 0.01
脈拍数 (/分)	100 ± 21	103 ± 18	0.482
WBC (× 10 ³ /μl)	12.1 ± 5.0	13.1 ± 7.2	0.507
呼吸数 #	23 (55%)	22 (71%)	0.159
SIRS3 項目以上	16 (38%)	22 (71%)	< 0.01
CRP 値 (mg/dl)	8.8 ± 4.9	15.1 ± 6.6	< 0.01

#: 20/min 以上 or PCO₂ < 32torr, 平均 ± 標準偏差

3. PCT 値と菌血症の割合 (図 1)

対象 73 例のうち、PCT 値 (半定量) が 0.5ng/ml 未満は 38 例と過半数を占め、0.5-2ng/ml は 10 例、2-10ng/ml は 10 例、10ng/ml 以上は 15 例であった。菌血症を呈した割合は PCT 値と正の相関を示し、PCT < 0.5ng/ml と PCT = 0.5-2ng/ml 及び PCT = 0.5-2ng/ml と PCT ≥ 10ng/ml の間に有意差を認めた。

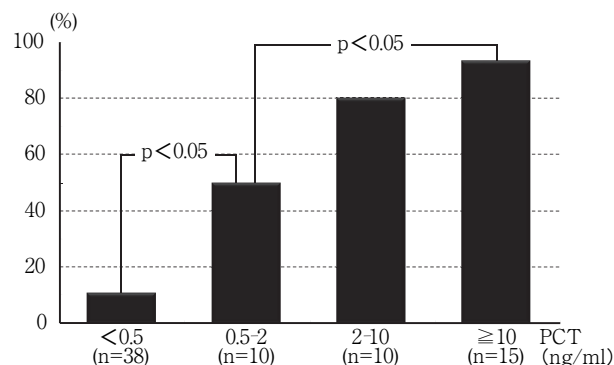


図 1 PCT 値と菌血症の割合

4. 菌血症に対する多変量解析 (表 3)

菌血症の有無を目的変数とし、単変量解析で p < 0.2 を満たした年齢、複雑性感染、体温、SIRS3 項目以上、CRP 値に PCT 値を加えた 6 項目を説明変数としたロジスティック回帰分析では、PCT 値、体温、CRP 値、年齢が独立した危険因子として検出された。

表 3 菌血症に対する多変量解析

	odds ratio (95%CI)	p-value
PCT 値	5.39 (1.96-14.84)	0.001
体温	4.00 (1.43-11.16)	0.008
CRP 値	1.20 (1.03- 1.41)	0.024
年齢	1.07 (1.00- 1.15)	0.047
SIRS 項目 ≥ 3	1.94 (0.32-12.33)	NS
複雑性感染	1.60 (0.30- 8.44)	NS

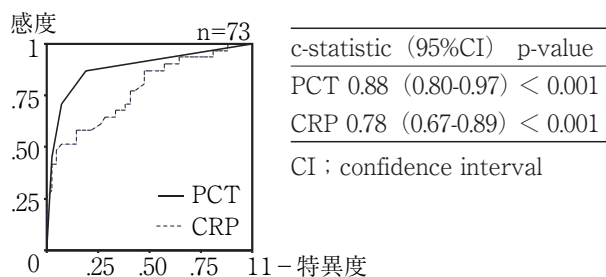
CI: confidence interval, NS: not significant

5. 菌血症に対する診断特性 (図 2)

菌血症に対する ROC 分析では、PCT 値の c-statistic は 0.88 (95% 信頼区間: 0.80-0.97) であり、CRP 値の c-statistic: 0.78 (95% 信頼区間: 0.67-0.89) よりも高値であった。また、PCT = 0.5ng/ml での陰性尤度比 (LR-) は 0.16 と低い一方、PCT = 2ng/ml, 10ng/ml での陽性尤度比 (LR+) は各々 9.94, 19.0 と高値であった。

検討 (2) 対象と方法

2012 年 7 月 ~ 2014 年 12 月に淀川キリスト教病院 ER を受診し、動脈血あるいは静脈血より血液培養を 2 セット採取して入院となった APN 症例のうち、① 年齢 15 歳未満、② ER を受診前に抗生剤を投与された症例、③ 発症より 72 時間以上経過を除外した 83 例を対象とした。方法は PCT・CRP 値と菌血症との関連について、発症から ER 受診までの経過時間、敗血症の重症度⁸⁾に着目して検討した。APN の診断基準は検討 (1) に準じ、PCT の測定は ELFA 法



PCT (cut off)	感度	特異度	NPV	PPV	LR +	LR -
0.5 ng/ml	87%	81%	90%	77%	4.57	0.16
2 ng/ml	71%	93%	81%	88%	9.94	0.31
10 ng/ml	45%	98%	71%	93%	19.0	0.56

NPV: negative predictive value,
PPV: positive predictive value,
LR: likelihood ratio

図2 菌血症に対するROC分析

(Enzyme Linked Fluorescent Assay) を原理としたバイダスアッセイキット B・R・A・H・M・S PCT (シスメックス・バイオメリユー社) を定量試薬として用いた。数値を中央値 (interquartile range) で示し、2群間の比較には Mann-Whitney U test と χ^2 検定、発症から受診までの経過時間別の菌血症を呈した割合の比較には Kruskal-Wallis 検定を用いた。さらに、菌血症に対する識別能の評価には ROC 分析を用い、 $p < 0.05$ をもって有意とした。

結 果

1. 対象 83 例の内訳 (表 4)

年齢の中央値は 74 歳で女性が 68%、菌血症が 52% を占めた。PCT 値、CRP 値の中央値は各々 1.5ng/ml、10.7mg/dl であった。「日本版敗血症診療ガイドライン⁸⁾」の重症度分類をもとに severe sepsis と

表 4 対象 83 例の内訳

年齢 (歳)	74	(59-82)
性別 (女性)	56 例	(68%)
体温 (°C)	38.6	(38.1-39.2)
CRP (mg/dl)	10.7	(5.8-18.0)
PCT (ng/ml)	1.5	(0.3- 8.9)
	・ ≥ 2 ng/ml	(39 例; 47%)
	・ ≥ 10 ng/ml	(19 例; 23%)
菌血症	43 例	(52%)
	・ E.coli	(35 例; 81%)
	・ Enterococcus	(4 例; 9%)
	・ その他	(5 例)
重症	26 例	(31%)

septic shock を重症、これら以外の臓器不全を有さない症例を軽症と区分した結果、重症例は 31% を占めた。

2. 発症から受診までの経過時間 (表 5)

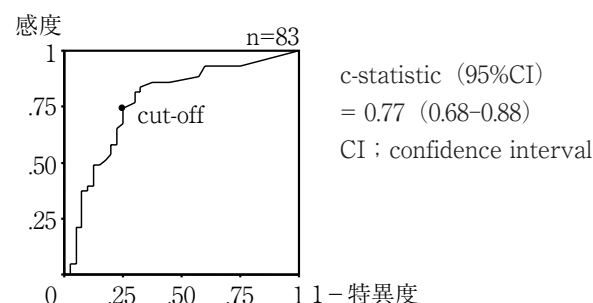
発症から 24 時間未満に来院した症例は 45 例で全体の 53% を占めた。経過時間別の菌血症を呈した割合の間には有意差を認めなかった。

表 5 発症から受診までの経過時間

	全体 (n = 83)	菌血症(-) (n = 40)	菌血症(+) (n = 43)
-6 時間	12 (14%)	6	6
6-12 時間	16 (19%)	7	9
12-24 時間	17 (20%)	8	9
24-48 時間	18 (22%)	9	9
48-72 時間	20 (25%)	10	10

3. 菌血症に対する診断特性 (図 3, 図 4)

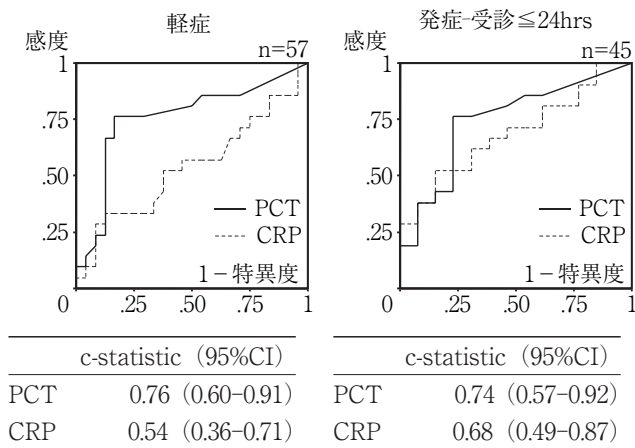
対象 83 例における菌血症に対する PCT 値の ROC 分析では、PCT 値、CRP 値の c-statistic は 0.77 (95% 信頼区間: 0.68-0.88)、0.65 (95% 信頼区間: 0.50-0.80) であり、PCT 値の cut off 値が 1.5ng/ml での感度 74.4%、特異度 75.0% と良好な識別能を示した。さらに軽症 57 例、発症から 24 時間以内に受診した 45 例を対象とした菌血症に対する ROC 分析でも PCT 値の c-statistic は各々 0.76 (95% 信頼区間: 0.60 - 0.91)、0.74 (95% 信頼区間: 0.57-0.92) と CRP 値よりも高い診断特性を示した。なお、軽症に区分されて PCT ≥ 0.5 ng/ml であった 29 例中 17 例が菌血症を呈した。一方、軽症に区分されて PCT < 0.5 ng/ml であった 28 例中 6 例に菌血症を認め、これら 6 例の発症から受診までの経過時間はいずれも 24 時間未満で、うち 4 例が 6 時間未満であった。



PCT (cut off)	感度	特異度	PPV	NPV	accuracy
1.5 ng/ml	74.4%	75.0%	76.2%	73.2%	74.7%

NPV: negative predictive value,
PPV: positive predictive value

図 3 菌血症に対する PCT の ROC 分析



CI: confidence interval

図4 菌血症に対するPCT, CRPのROC分析

考 察

APNは日常診療において遭遇する頻度が高く、その臨床経過は軽度の発熱や腰背部痛のみを示す軽症からseptic shockに進展する重症例まで多岐にわたる。とくに菌血症を呈するAPNでは、より高率にsevere sepsisやseptic shockを併発して抗菌薬の投与日数や入院期間が長く⁹⁾、致死率も7.5~30%¹²⁾と高い。一方、日本版敗血症診療ガイドライン⁸⁾では、血液培養はすべての敗血症患者において抗菌薬投与開始前に行うことが推奨されているが、そのエビデンスレベルはD(症例集積研究または専門家の意見)と低く、偽陽性の可能性や結果の判明までに時間を要すること、医療経済面の問題なども指摘されている。APNにおいても全例に対する血液培養の採取には異論があり、正確な菌血症の予測も困難である^{9,10)}。

一方、PCTはカルシトニンの前駆物質で、正常では甲状腺のC細胞で産生されるが、細菌感染時には炎症性サイトカインの刺激により全身の臓器で産生され、敗血症の重症度判定に有用とされる^{4,5)}。尿路感染症の診断に対するバイオマーカーに関するreview⁶⁾では、PCTは小児における腎実質への炎症の波及を反映する有用な指標とされるが、成人ではその有用性を示唆する良質な研究を抽出できなかった。そこで今回、主に成人例を対象としてPCTの菌血症予測に対する有用性を検討した。なお、目視によりPCT濃度を<0.5ng/ml, 0.5-2ng/ml, 2-10ng/ml, ≥10ng/mlの4段階に判定する半定量検査は客観性にやや乏しいため、PCT定量検査による検討を追試した。

検討(1)ではAPNの菌血症に対する有意な危険因子として、PCT値、体温、CRP値、年齢が検出され

た。van Nieuwkoopら³⁾は18歳以上の尿路感染症581例を対象に菌血症との関連を検討し、菌血症に対するPCTのROC分析ではc-statistic 0.81と高く、病歴や身体診察を組み合わせた多変量解析モデルにおいて年齢>65歳、体温>38.6度を菌血症に対する独立した危険因子として挙げている。さらにPCT値が0.25ng/mlでの陰性尤度比は0.11と低く、PCT>0.25ng/mlを示した症例のみに血液培養を行うことでその検査を40%削減できるとしている。また、Koら¹¹⁾は成人のAPN患者がseptic shockを併発する独立した危険因子としてPCT高値と血小板低値を挙げ、PCT値のc-statisticは0.93でそのcut-off値を0.52ng/mlとしている。さらに、Velascoら¹⁰⁾は単純性APN583例の血液培養と尿培養で検出された菌種の不一致は14例(2.4%)と低く、これらの症例ではいずれも抗菌薬の変更を要さなかったと報告している。以上を踏まえると、検討(1)でもPCT<0.5ng/mlのAPNは対象の過半数を占めていたが、うち菌血症を呈した割合は11%にすぎず、費用対効果も考慮するとPCT<0.5ng/mlを満たす単純性APNや若年者では尿培養のみを採取し、血液培養は原則不要と考えられる。

APNにおけるPCTの菌血症に対するROC分析の結果、検討(1)ではc-statistic 0.88、検討(2)ではc-statistic 0.77といずれもCRPよりも高い識別能を示した。成人のAPN147例を対象としたHaら¹²⁾の報告では菌血症に対するc-statisticはCRPが0.60に対してPCTは0.75と有意に高く、そのcut-off値が1.63ng/mlにおいて感度62%、特異度81%、正診率70%としている。また、Parkら¹³⁾は成人女性のAPN240例を対象として菌血症に対するROC分析を行い、PCT、CRPのc-statisticは各々0.72、0.64であり、PCTのcut-off値が1.02ng/mlでの感度67%、特異度72%と報告している。自験例でも検討(1)ではPCT≥0.5ng/mlを示した35例中27例(77%)に菌血症を認め、検討(2)ではPCT値のcut off値が1.5ng/mlでの菌血症に対する感度74.4%、特異度75.0%であり、菌血症に対するPCTの診断精度、cut-off値ともに前述の報告^{12,13)}とほぼ合致した結果といえる。また、PCTは感染後2~4時間後に血中濃度が上昇して約12時間後にピークに達するのに対して、CRPの応答時間は感染後約6時間とされ、PCTよりも感染に対する反応に時間を要する⁴⁾。検討(2)では発症から24時間未満にERを受診した45例のみを対象に菌血症に対するPCT、CRPのROC分析を行った結果、PCTのc-statisticは0.74とCRPよりも

高い識別能を示した。さらに severe sepsis や septic shock では高率に菌血症を合併するため、すべての症例において原因菌の診断目的で血液培養を行うべきとされている⁸⁾。そこで検討 (2) では臓器不全を有する症例を除外した軽症 57 例を対象として PCT, CRP の菌血症に対する ROC 分析を行った結果、PCT の c-statistic は 0.76 と良好な識別能を示し、うち PCT $\geq 0.5\text{ng/ml}$ であった 29 例中 17 例に菌血症を認めた。よって軽症でも PCT 高値 ($\geq 0.5\text{ng/ml}$) 例では必ず血液培養を行うことが望ましいと考えられた。ただし、発症から 6 時間未満の早期受診例では PCT $< 0.5\text{ng/ml}$ であっても菌血症を呈する可能性があることに留意する必要がある。

結 語

1. APN の菌血症予測に対する血中 PCT 測定の有効性について、PCT の半定量検査及び定量検査により後方視的に検討した。
2. いずれの検査による検討でも、菌血症に対して PCT は CRP よりも優れた識別能を示した。
3. 臓器不全を有さない軽症例でも菌血症に対する PCT の識別能は良好であり、PCT $\geq 0.5\text{ng/ml}$ を示した場合には菌血症を呈する可能性が高く、入院加療が望ましい。

文 献

- 1) Foxman B, Klemstine KL, Brown PD : Acute pyelonephritis in US hospitals in 1997 : hospitalization and in-hospital mortality. *Ann Epidemiol*, 13 (2) : 144-150, 2003
- 2) Brown P, Ki M, Foxman B : Acute pyelonephritis among adults : cost of illness and considerations for the economic evaluation of therapy. *Pharmacoeconomics*, 23 (11) : 1123-1142, 2005
- 3) van Nieuwkoop C, Bonten TN, van't Wout JW, et al. : Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome : a prospective observational study. *Crit Care*, 14 (6) : R206, 2010
- 4) 高城一郎, 岡山昭彦 : 細菌感染症診断とプロカル

- シトニン. *臨病理*, 58 (5) : 517-522, 2010
- 5) 遠藤重厚, 佐藤信博, 葛西 健, 他 : イムノクロマトグラフィー法によるプロカルチニン値の検討 : 敗血症迅速診断法としての意義. *エンドトキシン血症救命治療研究会誌*, 11 (1) : 186-195, 2007
 - 6) Nanda N, Juthani-Mehta M : Novel biomarkers for the diagnosis of urinary tract infection-a systematic review. *Biomark Insights*, 4 : 111-121, 2009
 - 7) Leroy S, Fernandez-Lopez A, Nikfar R, et al. : Association of procalcitonin with acute pyelonephritis and renal scars in pediatric UTI. *Pediatrics*, 131 (5) : 870-879, 2013
 - 8) 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. *日集中医誌*, 20 : 124-173, 2013
 - 9) Hsu CY, Fang HC, Chou KJ, et al. : The clinical impact of bacteremia in complicated acute pyelonephritis. *Am J Med Sci*, 332 (4) : 175-180, 2006
 - 10) Velasco M, Martínez JA, Moreno-Martinez A, et al. : Blood cultures for women with uncomplicated acute pyelonephritis : are they necessary? *Clin Infect Dis*, 37 (8) : 1127-1130, 2003
 - 11) Ko YH, Ji YS, Park SY, et al. : Procalcitonin determined at emergency department as an early indicator of progression to septic shock in patient with sepsis associated with ureteral calculi. *Int Braz J Urol*, 42 (2) : 270-276, 2016
 - 12) Ha YE, Kang CI, Wi YM, et al. : Diagnostic usefulness of procalcitonin as a marker of bacteremia in patients with acute pyelonephritis. *Scand J Clin Lab Invest*, 73 (5) : 444-448, 2013
 - 13) Park JH, Wee JH, Choi SP, et al. : Serum procalcitonin level for the prediction of severity in women with acute pyelonephritis in the ED : value of procalcitonin in acute pyelonephritis. *Am J Emerg Med*, 31 (7) : 1092-1097, 2013

