高齢患者における尿 pH、血清尿酸と膿尿に関する仮説

萬谷 直樹¹⁾ 星野 綾美²⁾ 伊藤 克彦¹⁾ 小暮 敏明¹⁾
森平 和明²⁾ 坂本浩之助²⁾ 田村 遵一²⁾

〈要 約〉 高齢患者の尿路感染症の危険因子を探るため、ある一病棟に入院中の高齢患者において、膿尿群と非膿尿群での血清尿酸値、血清クレアチニン値、尿 pH 値が比較検討された。非膿尿群の方が血清尿酸値が高く、尿 pH は低かった。血清クレアチニン値は非膿尿群で高い傾向があった。男性患者においては、血清クレアチニン値を同等にそろえた検討でも非膿尿群で有意に尿酸値が高かった。今回の結果は高齢患者の尿路感染症の背景について、興味深い仮説を提唱している。示唆された血清尿酸値、血清クレアチニン値、尿 pH と膿尿との関連については、さらに多くの患者や基礎研究で検証される必要がある。

Key words : 膿尿, 尿 pH, 尿酸, クレアチニン

(日老医誌 2004; 41:542—545)

緒 言

入院中の高齢者において尿路感染症はしばしば観察される疾患であるが、実際には尿路感染症を繰り返す患者がいる一方で、あまり尿路感染症にかからない患者もみられる。そこには尿路感染症に罹患しやすい或いは罹患しにくい何らかの因子が潜在している可能性がある。

いくつかの論文で酸性尿の尿路感染抑制効果が報告されたが^{1)~3)}、高齢者では尿中への総酸排泄能が減弱していることが知られている⁴⁾。また、痛風患者では尿が酸性に傾きやすいことも知られている⁵⁾。尿路感染症の危険因子を探るため、今回われわれは膿尿のある患者群とない患者群で、血清尿酸値、血清クレアチニン (Cr) 値および尿の pH を retrospective に比較検討した。

対象と方法

長期療養型の 1 病棟(二之沢病院, 群馬町)において、2001 年 4 月~2003 年 3 月までに尿検査(試験紙法と尿沈渣)を 2 回以上施行されたすべての患者を対象とした。尿路の閉塞性病変が明らかな患者や尿道カテーテルが留置されている患者、中心静脈栄養にて管理されている患者、血清 Cr 値 2.0 以上の明らかな慢性腎不全の患者、高尿酸血症治療薬服用中の患者は除外された。尿検体は早朝尿が採取され、最長でも 3 時間以内に院内で検査さ

れ、検査までの間は冷所(4℃)に保存された。

たとえ一回でも尿沈渣で白血球 ≥ 10 /HPF が観察された患者は、膿尿群として登録された。各検体の血清尿酸値、血清クレアチニン (Cr) 値、尿 pH が膿尿群と膿尿のない対照群で比較された。血清尿酸値と Cr 値は Student's t-test で検定され、尿 pH は Mann-Whitney's U test で検定された。P 値 <0.05 を有意と判定した。血清尿酸値や Cr 値は男女の基準値が異なっているため、男女別々に解析された。また、血清尿酸値については腎機能に大きく影響されるため、血清 Cr 値を同等にそろえた場合の検討もおこなった。

結 果

同一病棟の 60 人の患者のうち、50 人(男性 21 人、女性 29 人)が登録された。年齢分布は男性 58~89 歳(平均 71.8)、女性 63~96 歳(平均 85.5)で、免疫抑制剤やプレドニンを投与されている患者はいなかった。各人は 2~10 回尿検査が施行されており、計 176 サンプル(男性 72, 女性 104)が解析された。血清 Cr 値は計 109 サンプル(男性 46, 女性 63)、血清尿酸値は計 90 サンプル(男性 39, 女性 51)から解析された。

一般認識と同様に、膿尿群では女性の割合が高く(男性/女性: 8/22)、対照群では男性の割合が高かった(男性/女性: 13/7)。膿尿群では必要に応じて抗生物質の投与が行われていたが、その後も繰り返し膿尿が観察される患者が多かった。

男性患者では、血清尿酸値は対照群のほうが有意に高く($p=0.012$) (Fig. 1)、尿 pH も対照群で有意に低値であった($p=0.027$) (Fig. 2)。血清 Cr 値は対照群のほうが

1) N. Mantani, K. Ito, T. Kogure: 群馬大学医学部統合和漢診療学講座

2) A. Hoshino, K. Moridaira, H. Sakamoto, J. Tamura: 同 附属病院総合診療部

受付日: 2004. 2. 19, 採用日: 2004. 4. 6

Fig. 1 The level of serum uric acid in pyuria-positive and -negative patients. In male patients the level of serum uric acid was significantly lower in pyuria-positive patients than in negative patients ($p=0.012$). In female patients the level was relatively, but not significantly, lower in pyuria-positive patients than in negative patients ($p=0.078$). When these levels were analyzed for patients overall, the difference in the level of serum uric acid was significant ($p<0.0001$). (A: all, M: male, F: female, mean $\pm$ SE)

Fig. 2 The level of urine pH in pyuria-positive and -negative patients. In male patients the level of urine pH was significantly higher in pyuria-positive patients than in negative patients ($p=0.027$). In female patients the level was relatively, but not significantly, higher in pyuria-positive patients than in negative patients ($p=0.135$). When these levels were analyzed for patients overall, the differences in the level of urine pH was significant ($p=0.009$). (A: all, M: male, F: female, mean $\pm$ SE)

高い傾向があった（膿尿群/対照群： $0.90 \pm 0.06/1.04 \pm 0.06$ mg/dl, $p=0.12$ ）。同等の血清 Cr 値（両群ともに平均 Cr 値 0.90 mg/dl）で比較したサブグループ解析でも、血清尿酸値は有意に膿尿群で低かった（膿尿群 8 例/対照群 8 例： $4.27 \pm 0.28/5.76 \pm 0.43$ mg/dl, $p=0.047$ ）。

女性患者においては、同じく血清尿酸値は対照群のほうが高い傾向であり（ $p=0.078$ ）、尿 pH も同様に対照群で低い傾向があった（ $p=0.135$ ）。血清 Cr 値は対照群のほうが高い傾向があり（膿尿群/対照群： $0.78 \pm 0.03/0.87 \pm 0.07$ mg/dl, $p=0.329$ ）、同等の血清 Cr 値（膿尿群/対照群： $0.85/0.87$ mg/dl）で比較したサブグループ解析では血清尿酸値の差は認められなくなった（膿尿群 10 例/対照群 5 例： $4.81 \pm 0.21/4.85 \pm 0.22$ mg/dl, $p=0.935$ ）。

血清尿酸値と尿 pH との間には、男女ともにごく弱い逆相関の関係しか見られなかった。血清 Cr と尿の pH の間にはほとんど相関関係はみられなかった。血清尿酸値と血清 Cr 値の間には男女ともに $0.5 \sim 0.6$ 程度のゆるい相関関係がみられた。

考 察

高齢者の尿路感染症は抗生物質で治療してもすぐに再燃しやすい特徴があるが、その一方で尿路感染症をほとんど起こさない高齢患者もいる。尿路感染症をおこしや

すい因子或いは抑制する因子については、これまで血液検査や尿の性状などの因子に着目した臨床的検討は乏しかった。

今回の男性患者の検討では、膿尿群の方が血清 Cr 値や尿酸値が低く尿 pH が高かったが、同等の血清 Cr 値で比較しても尿酸値は膿尿群で低い傾向があった。一方、女性患者では男性と同様の傾向があったが、同等の血清 Cr 値で比較すると血清尿酸値の差はみられなくなった。たとえば分離される菌の頻度も男女では異なっており⁶⁾、尿路感染症を起こしてくる背景因子は男性とは異なる部分があると考えられる。

尿 pH は食事にも影響されるが、今回の対象患者は同じ病棟に入院し食事内容も似ているため、その影響は少ないと推測される。しかし、低い尿 pH が尿路感染に抑制的に作用する可能性もあるが、細菌尿自体がアルカリ尿に傾きやすいことが知られており⁷⁾、今回の結果の解釈には注意が必要である。今回の膿尿群では、非膿尿時の方が尿 pH が低い例も一部にあったが、非膿尿時でも膿尿時でも pH の変化がない例や逆に膿尿時の方が低い pH となっている患者もみられ、細菌尿がもたらす尿 pH への影響ばかりではないと考えられた。

一方、結果を単純に解釈すれば、男女ともに血清尿酸値やCr値が高い患者の方が尿路感染をおこしにくく、さらに男性では尿酸そのものが影響する可能性もある。慢性腎不全では一般に免疫能が低下するといわれ、高齢者の尿路感染症の特徴として「臓器の老化と腎機能低下など易感染要因が増加し、抵抗力も低下しているので容易に急性増悪や重症に移行しやすい」と記載しているものもあり⁸⁾、膿尿群の方が血清Cr値が低値であった今回の結果は意外であった。

しかし、血清Cr値はとくに高齢者では筋肉量も反映しており、個々の体格の違いなどが影響した可能性もある。また、最近では尿酸そのものの抗酸化作用が報告されており⁹⁾、何らかの機序で尿酸が尿路感染症あるいは膿尿に直接影響した可能性も考えられる。尿酸、クレアチニンともに、尿から排泄される窒素含有物質の最終代謝産物である点が興味深い。

血清尿酸値、Cr値、尿pHの各々の間の相関については、尿酸値とCr値のみにゆるい相関関係がみられ、他の相互間にはほとんど相関関係はなかった。腎不全では尿pHは正常もしくは軽度低下する程度とされているが¹⁰⁾、Cr上昇がごく軽度～正常であった今回の対象患者では、尿pHへの影響は少なかったと推測される。また、痛風患者では尿が酸性に傾きやすいとされるが¹¹⁾、今回は尿酸値が7.0以上の患者はほとんどおらず、尿酸が尿のpHに与える影響も少なかったと考えられる。

今回の研究目的は尿路感染症の危険因子を探ることであつたが、尿の定量培養が施行されていた患者は少数であつたため、膿尿の有無による比較を行った。細菌数を尿路感染症の指標にする場合の欠点として、陰部に定着する細菌の混入があげられるが、入院中の高齢者では無菌的に検体を採取することが困難な場合が多い。また、高齢者では治療不要な無症候性細菌尿の頻度が多いことが知られており¹¹⁾、もともと無症候性妊婦で調査された 10^5 CFU/ml以上という基準を¹²⁾、入院中の高齢者に使用することが妥当かどうか不明である。さらに、 10^5 CFU/ml以上の細菌尿のみを尿路感染症と診断するという誤った理解をあやぶむ意見や¹²⁾、尿路感染のハイリスク群の場合は細菌数の基準を下げるべきという論文も存在する¹³⁾。

このように、高齢者での細菌尿の基準はどの程度が適当かについては基礎データがなく難しい問題である。炎症反応を反映している尿中の白血球数と尿中の細菌数とは一定の相関があることが知られており¹²⁾、膿尿の有無で比較した今回の結果は一定の意義を有すると考えられる。

今回の問題点として、患者によって入院期間が様々で、主治医の臨床的判断によっても測定回数がばらついており、各人のサンプル数の違いが何らかのバイアスをもたらした可能性がある。しかし、各患者での代表的・平均的な値を示しているサンプル(1患者1サンプル)で解析しても、サンプル数減少のためであつて有意差は検出されなくなるが、血清尿酸値・血清Cr値・尿pHともに今回の結果と同様の傾向があり、今回の結果は仮説として提示しうるものと考えられる。また、一回でも膿尿を示した患者は膿尿群に分類されたため、長期入院でサンプル数が多い患者のほうがより膿尿群に含まれやすくなると考えられるが、今回の対象ではサンプル数が多い患者でも膿尿を起こさない患者は起こしておらず、この群分けで比較する意味はあると考えられる。

さらに、尿道カテーテル留置なしに24時間蓄尿をすることの困難さもあつて、尿中の尿酸の検討ができなかった。患者の原疾患や全身状態も様々で条件をそろえることは困難であつた。対象患者には、比較的活動性が高いのに尿路感染を繰り返す患者が何人も含まれており、個々の活動性が膿尿の有無に影響している印象はなかった。脱水に伴う乏尿も尿路感染には危険因子である可能性があるが、今回は逆に膿尿群の方がCr値が低く脱水の影響は考えにくい。

血清尿酸値、Cr値や尿のpHと尿路感染症との関係を調査した臨床研究は過去に報告がなく、今回示唆された仮説はさらに多数例で慎重に検討されるべきと考えられた。再燃を繰り返す尿路感染に対しては、尿酸性化能をもつ¹⁴⁾クランベリージュースの効果も注目されているが¹⁵⁾、今回の調査が高齢者の尿路感染症を減少させるための糸口となることを期待したい。

文 献

- 1) Chung SY, Davies BJ, O'Donnell WF: Mortality from grossly encrusted bilateral pyelitis, ureteritis, and cystitis by *Corynebacterium* group D2. *Urology* 2003; 61: 463.
- 2) Carlsson S, Wiklund NP, Engstrand L, Weitzberg E, Lundberg JO: Effects of pH, nitrite, and ascorbic acid on nonenzymatic nitric oxide generation and bacterial growth in urine. *Nitric Oxide* 2001; 5: 580—586.
- 3) Scherberich JE: Chronic pyelonephritis. Synopsis of laboratory values and ultrasound lead to diagnosis. *Fortschr Med* 1999; 141: 28—32, (in German).
- 4) Adler S, Lindeman RD, Yiengst MJ, Beard E, Shock NW: Effect of acute acid loading on urinary acid excretion by the aging human kidney. *J Lab Clin Med* 1968; 72: 278—289.

- 5) 清水 徹, 堀 浩 : 尿路結石症. 日本臨床 2003 ; 61 : 224—229.
- 6) Pezzlo M : Urinary Tract Infection, In : Clinical Laboratory Science : Strategies for Practice, Davis BG, Bishop ML and Mass D (eds), J.B. Lippincott, Philadelphia (中甫訳 : 疾患と臨床検査 : 実践への戦略, 医歯薬出版, 東京, 1995, p218—234.)
- 7) 伊藤機一, 野崎 司 : 試験紙法による尿定性・半定量検査. 日本臨床 1999 ; 57 増 : 45—53.
- 8) 高木健太郎 : 尿路感染症. 高齢者診療ポケットメモ (折茂肇監修), 南江堂, 東京, 2003, p312—313.
- 9) Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P : Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer : a hypothesis. Proc Natl Acad Sci U S A 1981 ; 78 : 6858—6862.
- 10) 矢澤智子, 詫摩武英 : 尿所見よりみた腎機能の評価. 臨床検査 MOOK (山中 学ら編), 金原出版, 東京, 1983, p32—38.
- 11) 吉田 敦, 稲松孝思 : 高齢者の感染症. 総合臨床 2003 ; 52 Suppl : 773—777.
- 12) 熊本悦明 : 尿は語る. 北海道医報臨時増刊号, 1990, p17—25.
- 13) Bartlett RC, Galen RS : Predictive value of urine culture. Am J Clin Pathol 1983 ; 79 : 756—757.
- 14) 鈴木謙一, 金藤博行, 折笠精一, 石戸谷滋人, 佐藤一子, 諏訪敬子ほか : 70% クランベリージュースによる尿酸性化能および尿中馬尿酸増加に関する検討. 泌尿器外科 1992 ; 5 : 1019—1022.
- 15) Krieger JN : Urinary tract infections : what's new? J Urol 2002 ; 168 : 2351—2358.

Abstract

Relationships among urine pH, serum uric acid and pyuria in hospitalized elderly patients

Naoki Mantani¹⁾, Ayami Hoshino²⁾, Katsuhiko Ito¹⁾, Toshiaki Kogure¹⁾, Kazuaki Moridaira²⁾,
Hironosuke Sakamoto²⁾ and Jun'ichi Tamura²⁾

To identify risk factors of urinary tract infection (UTI) in geriatric patients, the levels of serum uric acid, serum creatinine, and urine pH were compared between pyuria-positive and -negative patients in a geriatric ward. The level of serum uric acid was higher with lower urine pH level in the pyuria-negative patients than in positive patients. The level of serum creatinine was relatively higher in the pyuria-negative patients than in the positive patients. Even after matching for serum creatinine, serum uric acid was significantly higher in the pyuria-negative male patients. The results in the present study proposed an interesting hypothesis about backgrounds for UTI in geriatric patients. The relationships among serum uric acid, serum creatinine, urine pH, and pyuria should be examined further in a larger population and in experimental studies.

Key words : *Pyuria, Urine pH, Uric acid, Creatinine*

(Jpn J Geriat 2004 ; 41 : 542—545)

1) Department of Integrated Japanese Oriental Medicine, Faculty of Medicine, Gunma University School of Medicine

2) Department of General Medicine, Gunma University School of Medicine