

エンドトキシン吸着療法が奏効した急性腎盂腎炎に伴う敗血症性ショックの1例

富士中央病院泌尿器科 (部長: 上田正山)

阿部 和弘, 和田 鉄郎, 上田 正山

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室 (主任: 大石幸彦教授)

大 石 幸 彦

A CASE OF EFFECTIVE ENDOTOXIN ADSORPTION THERAPY FOR SEPTIC SHOCK DUE TO ACUTE PYELONEPHRITIS

Kazuhiro ABE, Tetsuro WADA and Masataka UEDA

From the Department of Urology, Fuji General Hospital

Yukihiko OISHI

From the Department of Urology, Jikei University of Medicine

Although septic shock has a high mortality rate of 43%, recently the endotoxin adsorption column was established and its efficacy is interesting. We report a very effective case of endotoxin adsorption therapy for septic shock due to acute pyelonephritis. A 59-year-old man with chief complaints of pyrexia and right backache was referred to our hospital with a small right ureteral stone (4 mm) associated with a low degree of right hydronephrosis. Since it was diagnosed as right acute pyelonephritis, antibiotics were administered; and then septic shock occurred on the day of hospitalization. Endotoxin adsorption therapy was performed for two days and hemodynamic stability was achieved. The concentration of blood endotoxin was reduced remarkably and the efficacy of endotoxin adsorption therapy was suggested.

(Acta Urol. Jpn. 46 : 803-805, 2000)

Key words: Endotoxin adsorption, Septic shock, Acute pyelonephritis

緒 言

敗血症性ショックは致死率の高い疾患であるが、近年、エンドトキシン吸着カラムが開発され、有効性が注目されている。われわれは尿管結石に伴う急性腎盂腎炎に起因する敗血症性ショックに対し、吸着療法を施行したところ劇的に奏効した症例を経験したので報告する。

症 例

患者: 59歳, 男性

主訴: 発熱, 右背部痛

既往歴 家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1998年7月8日, 右背部痛が出現, 近医で受診し結石発作を疑われ抗生剤の投与を受けたが, 翌7月9日, 39.0度の発熱を認め当科を受診し, 入院となった。

入院時現症: 体温38.0度, 血圧110/60 mmHg, 脈拍70回/分。体格, 栄養中等度, 意識清明, 右背部に著明な叩打痛が認められた。

入院時検査所見: 血液検査: WBC 12,500/ μ l (好中球95.0%, リンパ球4.1%), Hb 14.2 g/dl, 血小板11.0万/ μ l, BUN 29.0 mg/dl, Cr 1.4 mg/dl, CRP 3.1 mg/dl。尿検査: 赤血球1~4/5視野, 白血球15~19/1視野。

画像診断: KUBにて (Fig. 1) 右尿管 U1 の部位に直径4×4 mm 右尿管結石が認められた。超音波検査で右腎はごく軽度に水腎症を呈していた。

入院後経過: 右尿管結石に起因する急性腎盂腎炎の診断で抗生剤 (PIPC 2.0 g/day) を投与したが, 開始4時間後, 血圧が70/50 mmHg と低下し, 体温は41.0度に上昇したため, 敗血症性ショック (warm shock) と判断した。直ちに昇圧剤 (Dopamine) の投与と抗生剤をIPM/CSに変更した。昇圧剤の増量を行うが血圧は上昇せず, 血液検査ではWBC 28,300/ μ l, 血小板6.2万/ μ l, APTT 106.2秒, TT 50.0%, PT 66.0%, AT3 58.0%, FDP 11.0 μ g/ml と, 著明なleukocytosisおよび敗血症に伴う凝固能の低下を認めた。敗血症性ショックの改善およびエンドトキシンの除去を目的にエンドトキシン吸着カラム (東レ社



Fig. 1. Plain film of abdomen shows small right ureter stone (4×4 mm) and residual barium in intestine.

製, 以下 PMX と略す) を用いてエンドトキシン吸着療法を施行した。吸着開始後約 1 時間で次第に血圧の上昇を認め昇圧剤の減量が可能となった。翌 7 月 10 日, 再度吸着療法を施行, 同日にショックから離脱した。7 月 23 日には自然排石が確認された (結石成分: 碳酸カルシウム)。なお入院時血液および尿培養からいずれも大腸菌が検出され, 敗血症の原因菌と同定した。なお PIPC, IPM/CS に対する薬剤感受性は良好であった。血中エンドトキシン値 (エンドスペー法, 基準値 10.0 pg/ml 以下) は吸着療法施行前には 19.4 pg/ml と高値を示したが, 施行後には 10.4 pg/ml と低下していた。

考 察

敗血症性ショックは感染巣からの病原菌の血液中への流入に起因する病態で, 低血圧, 頻脈, 心拍出量の増大といった warm shock にはじまる。ついで cold shock と呼ばれるチアノーゼ, 循環不全, 呼吸不全へと移行し, MOF (multiple organ failure) をもたらす病態である。Bone ら¹⁾ は敗血症の致死率についてショックを伴わないものは 13%, ショックを伴うものは 43% と報告している。敗血症性ショックは敗血症に末梢循環不全を合併し, 生体の恒常性の維持ができなくなった状態とする定義が広く支持されてきた。しかし, 全身炎症性反応症候群 (Systemic inflammatory response syndrome: 以下 SIRS) という新しい概念が 1992 年に提唱され, 感染症に起因する SIRS が敗血症であると認識されるようになった²⁾

敗血症性ショック発現の主役はグラム陰性菌の細胞壁構成成分の 1 つであるリポポリサッカライドのエン

ドトキシン (endotoxin) である。エンドトキシンはリピド A, コア糖鎖, O 多糖から構成され, なかでもリピド A は強力な生物活性を有し, エンドトキシンの毒性に重要な役割を担うとされる。PMX の開発原点は, 1976 年 Morrison らによる³⁾ エンドトキシンの構成成分であるレピド A がポリミキシン B に特異的に結合することの報告である。PMX はポリミキシンを繊維状担体に固定化したもので, 80~100 ml/h の血液流量で約 2 時間の灌流を施行することにより有意に血中エンドトキシンの低下をもたらすことが報告されている⁴⁾。また, PMX の効果はエンドトキシン除去のみならず, ショック状態の進行に関与するサイトカインの除去にもよると報告されている⁵⁾。

自験例では吸着療法に伴い血中のエンドトキシンは明らかに減少しているが, エンドトキシン濃度が低い症例においても, エンドトキシン吸着療法の奏功した報告例が散見される⁶⁾ エンドトキシン濃度の低い症例においてもエンドトキシン吸着療法が奏功する背景として, エンドトキシン濃度の測定感度の問題, TNF- α , IL-1, IL-6 をはじめとするサイトカインの吸着療法による除去が考えられている。エンドトキシン吸着療法は臓器不全に陥る前のショック早期に開始するべきで, その効果についてはエンドトキシンの除去と共に循環動態の改善, (血圧上昇, 末梢血管抵抗の増大) 昇圧剤使用量の減少, 組織酸素代謝の改善に関与するとされる。吸着療法有効群および不良群において各種パラメーターの比較検討が行われているが, 有効群は血圧の安定化, 白血球数の減少, エンドトキシンの減少を認めたと報告されている⁷⁾

敗血症では抗菌化学療法が放行されるが, 抗菌薬の使用により病態がさらに悪化する場合があります。この機序としては, 一度に多くの菌体が破壊されることにより大量のエンドトキシンが放出されることが想定されている。放出されるエンドトキシンの量を規定する因子としては使用する抗菌薬の種類および作用機序が重要であり, 抗菌薬と PBP (penicillin binding protein) との結合によりもたらされる菌体の形態学的変化が, 様々なエンドトキシン産生性を規定することがわかっている。われわれの用いた PIPC は PBP-3 に結合するが, この結合が菌体の結合を引き起こし大量のエンドトキシンの放出を誘導することが知られており, 一方 IPM/CS は PBP-2 に親和性が強く, PBP-2 との結合が菌体を spheroplast と呼ばれるエンドトキシンの産生が少ない形態に誘導することが報告されている^{8,9)} 今回のわれわれの症例においても PIPC の初回投与後に急速に敗血症性ショックが進行しており, PIPC の投与により血液中へ急激なエンドトキシンの放出が起った可能性は否定できない。

上部尿路閉塞を伴う急性腎盂腎炎は泌尿器敗血症の

原疾患として最も重要な疾患である。Roger ら¹⁾は SIRS の報告のなかで感染源の半数は腹腔および泌尿生殖器が占めたと報告しており, 今後尿路感染症, 特に複雑性尿路感染に伴う敗血症に対するエンドトキシン吸着療法の有用性を検討する必要がある。エンドトキシン吸着療法は敗血症を根治する治療法ではない。しかし外科的ドレナージ, 抗生剤による殺菌および静菌作用の効果的併用療法として時期を逸さずに導入することが重要であると考える。

結 語

エンドトキシン吸着療法が奏功した急性腎盂腎炎に伴う敗血症性ショックの1例を報告し, 若干の文献的考察を加えた。

文 献

- 1) Bone RC, Fisher CJ and Clemmer TP: Sepsis syndrome: a valid clinical entity. *Crit Care Med* **17**: 389-391, 1989
- 2) Roger C and Boje MD: Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). *JAMA* **268**: 3452-3455, 1992
- 3) Morrison DC and Jacobs DM: Binding of polymyxin B to the lipid A portion of bacteria lipopolysaccharides. *Immunochemistry* **13**: 813-818, 1976
- 4) 嶋岡英輝, 中田一夫, 安宅一晃, ほか: エンドトキシン吸着療法の有用性. *ICU と CCU* **20**: 693-698, 1996
- 5) 池田寿昭, 池田一美, 松野直徒, ほか: 外科領域におけるエンドトキシン吸着カラム (PMX) の評価. *日外会誌* **22**: 85-90, 1997
- 6) 川股知之, 今泉 均, 本田亮一, ほか: エンドトキシン吸着が奏功した高 TSST-1 血症を伴う MRSA 敗血症性ショックの1例. *集中治療* **7**: 631-635, 1995
- 7) 兼坂 茂, 飯塚一秀, 刑部義美池: 敗血症性還流障害に対する血液吸着法. *日救急医学会関東誌* **13**: 72-76, 1992
- 8) Piero P and Teresita M: New criteria for selecting the proper antimicrobial chemotherapy for severe sepsis and septic shock. *Int J Antimicrob Agents* **12**: 97-105, 1999
- 9) Hanberger H, Nilsson LE, Kihlstrom E, et al.: Postantibiotic effect of β -lactam antibiotics on *Escherichia coli* evaluated by bioluminescence assay of bacterial ATP. *Antimicrob Agents Chemother* **34**: 102-106, 1990

(Received on August 16, 1999)
(Accepted on June 23, 2000)