

急性細菌性腎盂腎炎の治療開始後に 気腫性腎盂腎炎に移行した1例

大和 俊介¹, 佐々木 賢², 米村 重則¹, 櫻井 正樹¹

¹松阪市民病院泌尿器科, ²三重大学医学部附属病院糖尿病・内分泌内科

A CASE OF EMPHYSEMATOUS PYELONEPHRITIS AFTER STARTING TREATMENT FOR ACUTE PYELONEPHRITIS

Shunsuke OWA¹, Ken SASAKI², Shigenori YONEMURA¹ and Masaki SAKURAI¹

¹The Department of Urology, Matsusaka City Hospital

²The Department of Diabetes, Metabolism and Endocrinology,
Mie University Graduate School of Medicine

A 68-year-old man sought evaluation at our emergency department in the early morning of day X with a fever for 3 days. The physical examination revealed pain in the left back, and an abdominal computed tomography (CT) showed a high density of fatty tissue around the left kidney. With a diagnosis of left acute bacterial pyelonephritis, he was hospitalized, antibacterial drug treatment was started, and he was transferred to our department on the same day. He had uncontrolled type 2 diabetes mellitus and had been treated with multiple drugs at another hospital. A decrease in blood pressure and respiratory failure was observed at night, and when contrast CT was performed the next morning, emphysema was observed in the parenchyma of the left kidney. The patient was diagnosed with class 2 left emphysematous pyelonephritis according to the classification of Huang et al. Double J stenting in the left ureter and conservative treatment were performed. Antibiotic treatment was continued and CT-guided percutaneous catheter drainage was performed on day 11. His general condition improved and he was discharged on day 32.

(Hinyokika Kiyō 67 : 373-379, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_67_8_373)

Key word: Emphysematous pyelonephritis

緒 言

気腫性腎盂腎炎は、泌尿器科領域における重症感染症の1つである。画像検査上、腎実質や腎周囲に腎実質の壊死を伴うガス像を認め、症例によっては死に至る疾患である。今回われわれは、急性腎盂腎炎に対して治療開始後に気腫性腎盂腎炎へ移行した1例を経験したため、若干の文献的考察を含めて報告する。

症 例

患者：68歳、男性

主訴：発熱、気分不良

既往歴：2型糖尿病、高血圧症、僧帽弁閉鎖不全症、慢性心房細動、慢性心不全、間質性肺炎、サルモネラ腸炎、サルモネラ敗血症

内服薬：イプラグリフロジン L-プロリン錠 50 mg/日、メトホルミン塩酸塩錠 1,500 mg/日、ビルダグリプチン錠 100 mg/日、フェブキソスタット錠 10 mg/日、ピタバスタチンカルシウム錠 2 mg/日、ボノプラザンフマル酸塩錠 10 mg/日、アピキサバン錠 10 mg/日、ピソプロロールフマル酸塩錠 3.75 mg/日、トラセミド錠 8 mg/日

現病歴：3日前から 37°C 台の発熱を自覚していたが、自己判断で経過観察していた。X日の早朝、出勤途中に気分不良で動けなくなっていたところを通行人に発見、救急要請され当院へ搬送となった。血液生化学検査結果、画像所見から左細菌性腎盂腎炎と診断され入院となり、タゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) 2.25 g 6時間ごとで投与開始された。また、経口糖尿病薬は中止しインスリンでの血糖コントロールが開始された。その後、細菌性腎盂腎炎の治療目的に当科へ紹介となった。

現症：身長 165.5 cm, 体重 67 kg, JCS 0, GCS E4V5M6, 血圧 115/70 mmHg, 心拍数115回/分, 体温 39.3°C, SpO₂ 93% (room air).

身体所見：呼吸音清, 腹部平坦・軟, 左背部叩打痛あり。

動脈血液ガス所見：pH 7.444, PO₂ 70.0 mmHg, PCO₂ 25.6 mmHg, HCO₃ 17.2 mmol/l, BE - 5.0 mmol/l

血液生化学的検査所見：WBC 14,700/μl, RBC 4.46 × 10⁶/μl, Hb 13.1 g/dl, Plt 17.5 × 10⁴/μl, CRP 8.74 mg/dl, Alb 3.9 g/dl, BUN 38.0 mg/dl, Cre 1.79 mg/dl, 血清 Glu 366 mg/dl, HbA1c 8.0%, BNP

338.1 pg/ml, PT-INR 1.52, FDP 4.9 μ g/ml

画像所見：胸部レントゲン写真では、心胸郭比65.4%と拡大を認めた。明らかな胸水貯留は認めなかった。単純CTでは、左腎周囲脂肪織に濃度上昇を認め、左腎にGrade 1の水腎症を認めたが、明らかな尿路結石や尿路閉塞は認めなかった。

培養検査所見：尿培養、血液培養でグラム陰性桿菌を認めた。

入院後経過：当科へコンサルトされた後、TAZ/PIPCでの治療を継続した。同日午後から乏尿、ショック、呼吸状態不安定となり、ノルアドレナリン持続静注、バソプレシン持続静注、鎮静下に人工呼吸器管理を開始した。また、近医から3カ月前にサルモネラ腸炎、サルモネラ敗血症で入院歴があると情報提供があった。尿、血液からグラム陰性桿菌が検出されていたため、サルモネラ感染症の可能性も考慮しレボフロキサシン (LVFX) 250 mg 24時間ごと投与とセフトリアキソン (CTRX) 1.0 g 12時間ごと投与を追加した。翌日、血液生化学的検査でWBC 19,600/ μ l Plt 9.2×10^4 / μ l, Cre 3.73 mg/dl, BNP 2,502 pg/ml, PT-INR 2.50, FDP 13.8 μ g/mlと増悪していたため、全身の再評価目的に造影CTを施行した。前日のCTでは認めなかった左腎上極腎実質内の気腫像や楔状の造影欠損領域を認め (Fig. 1), class 2の気腫性腎盂腎炎、播種性血管内凝固症候群、敗血症、急性腎不全、急性心不全の合併と診断した。経尿道的にdouble-J尿管ステントを留置したところ、留置後のステントから血膿性の尿排泄を認めた。また、造影CTを撮影したこと、血液生化学検査でBNPが上昇しておりうっ血性心不全の存在が考えられた事から、造影剤の排泄および体液コントロール目的に持続的血液濾過透析法 (CHDF)を導入した。昇圧剤、気管挿管、抗菌薬

(TAZ/PIPC, LVFX, CTRX)での治療を継続し、治療4日目に造影CTを再検すると、気腫像の減少を認めた。また、尿量の改善を認めたためCHDFを離脱した。5日目に人工呼吸器を離脱し、6日目に昇圧剤の投与を終了した。また、尿培養、血液培養の結果*E. coli* (LVFX耐性)が検出され、抗菌薬をアンピシリン 2.0 g 単剤の8時間ごと投与に変更した。11日目の血液生化学的検査でCRPの改善が乏しかったため、単純CTを再検した。左腎上極に低吸収域を認め、何らかの液貯留が疑われた。膿汁貯留の可能性も考えられたため、CTガイド下ドレナージを施行した。血漿液性の液の流出を認め、7Frドレナージチューブを留置した。排液の培養結果では、入院時の培養検査結果と同様にLVFXに耐性をもつ*E. coli*が検出された。その後、血液検査上炎症所見は改善し、22日目にドレナージチューブを抜去。32日目に退院となった。退院後2カ月時点で、再発は認めていない (Fig. 2)。

考 察

気腫性腎盂腎炎は、死亡例も報告される重症尿路感染症の一つである。95%で糖尿病の合併があり、非糖尿病患者でも、尿管結石などの上部尿路閉塞や多発嚢胞腎、腎腫瘍、慢性腎不全、薬物乱用、神経因性膀胱などに合併した例が報告されている^{1,2)}。本症例では、糖尿病、慢性腎不全を認めた。起因为は*E. coli*が最も多く、本症例でも*E. coli*を尿培養、血液培養で検出した。

気腫性腎盂腎炎は腹部CTで診断されることが多い。腹部レントゲン写真や超音波検査による気腫性腎盂腎炎の診断は限局的であり、腹部エコーと腹部レントゲン写真での正診率はそれぞれ69%と65%と報告さ

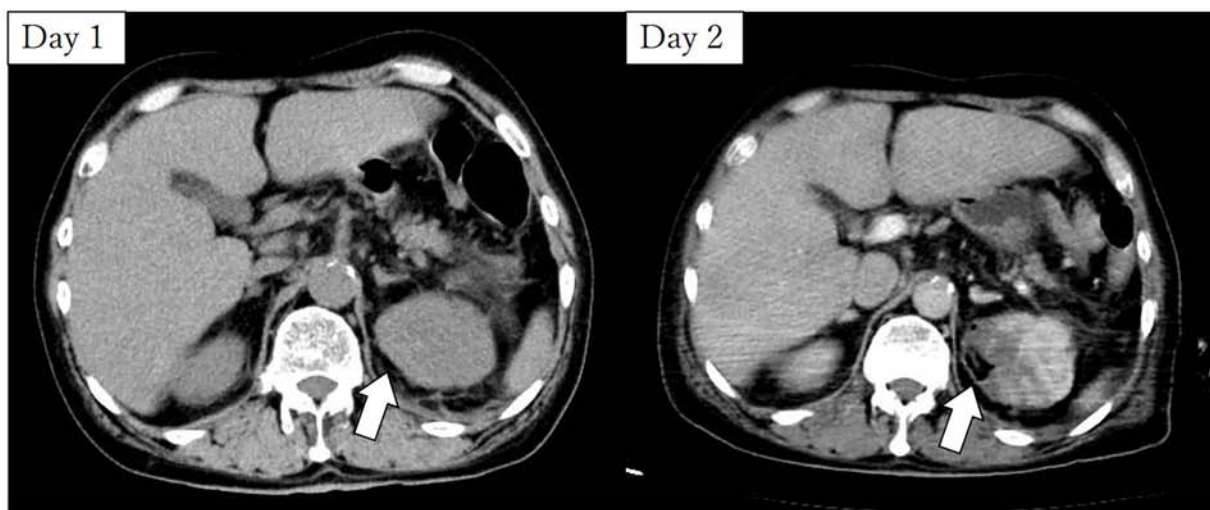
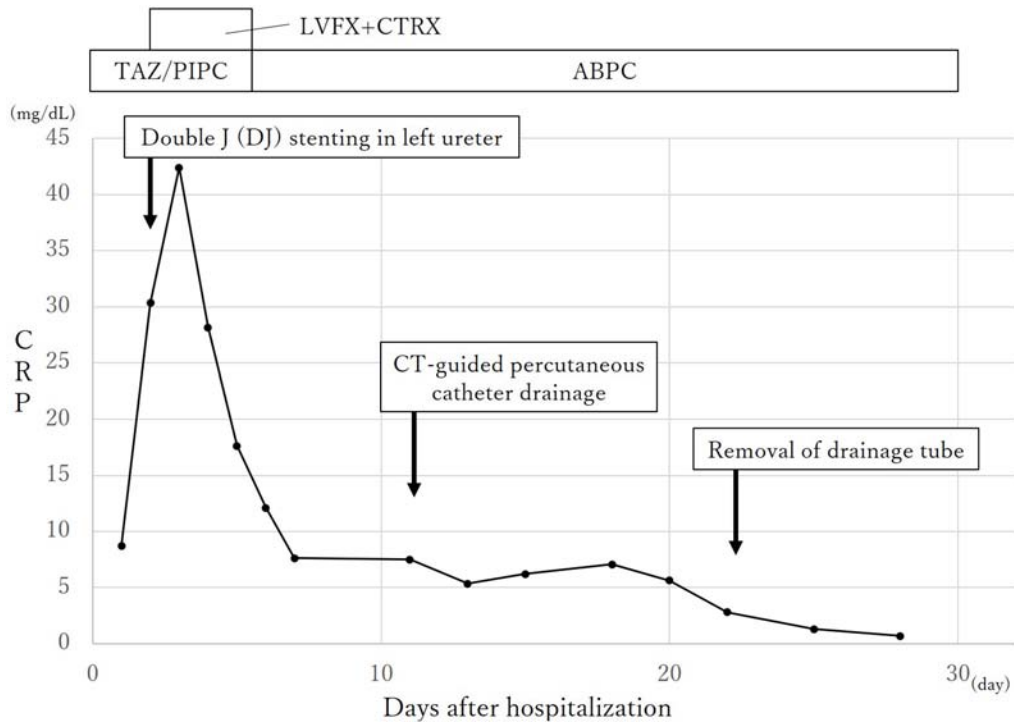
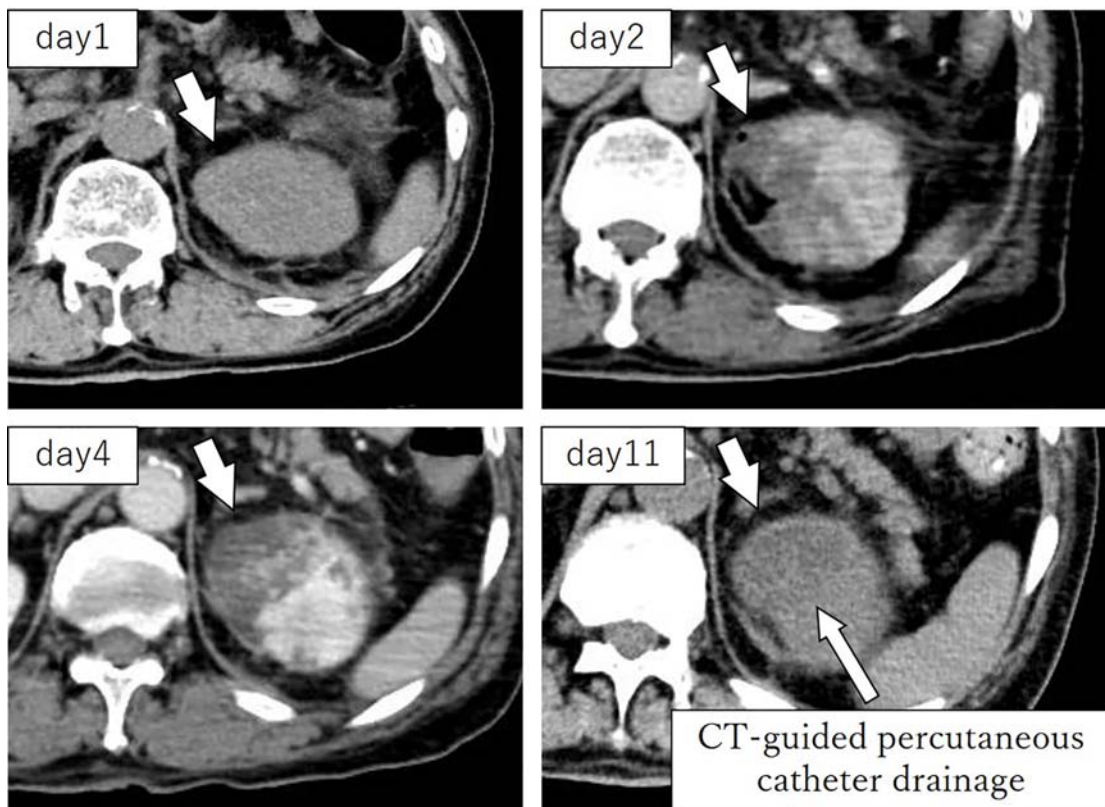


Fig. 1. Appearance of emphysema in the left renal parenchyma confirmed by abdominal CT. Abdominal CT on day 1 and contrast-enhanced CT of abdomen on day 2. There was an appearance of emphysema on day 2, which was not seen on day 1, and an area of poor contrast with indistinct margins around it.



a



b

Fig. 2. a. Clinical course of serum CRP level and treatment. Antibacterial treatment was started after hospitalization for acute bacterial pyelonephritis. On the second day, a diagnosis of emphysematous pyelonephritis was made, and a double-J stent was placed in the left ureter. CT-guided percutaneous catheter drainage was performed on day 11. On day 22 the CRP decreased, the drain tube was removed, and the patient was discharged on day 32. b. Progress of abdominal CT. Emphysematous pyelonephritis, which was not seen on simple abdominal CT on day 1, was seen on contrast-enhanced CT on day 2. Contrast-enhanced CT on day 4 revealed a decrease in the emphysema. Simple CT on day 11 showed an area of low density at the site where the emphysema was present, and CT-guided drainage was performed.

れている³⁾。気腫性腎盂腎炎はCT所見により分類され、Huangらの分類、Wanらの分類が知られている。Huangらの分類では、ガスの局在に応じて、class 1) ガスが腎盂・腎杯に留まるもの、class 2) ガスが腎実質に留まるもの、class 3A) ガスが腎筋膜内まで及ぶもの、class 3B) ガスが腎筋膜を超えるもの、class 4) 両腎または単腎例でガスを認めるものとしている²⁾。Wanらの分類では、ガス像に伴う液貯留の有無に応じて、type I) 腎実質内に縞状・斑状のガス像や実質の破壊を伴うが液貯留を認めないもの、type II) 腎実質内に液貯留を伴うものとしている⁴⁾。

気腫性腎盂腎炎の重症度指標として、Huangらはclass 3において血小板低下、急性腎不全、意識障害、ショックの4つの内2つ以上を満たす場合は腎摘出やICU管理を推奨し²⁾、Aswathamanらはclass分類に関係なく12万/ μ l以下の血小板低下、透析が必要な腎不全、意識障害、収縮期血圧90 mmHg以下のショックの4つの内2つ以上を満たす場合は腎摘出を推奨している⁵⁾。気腫性腎盂腎炎による死亡は敗血症性ショックによるものが多く、Elbasetらは、気腫性腎盂腎炎において血小板/白血球比(PLR)が18.4以下である

ことがquick Sequential organ failure assessment (SOFA) スコアやSOFAスコアの点数上昇に相関し、死亡率の上昇に関連したと報告している⁶⁾。

気腫性腎盂腎炎の治療に関しては、まだ明確な治療指針は作成されていない。Rajeshkumarらは、Huangらの分類に加えて、class 2を気腫が腎実質の50%未満のものとして50%以上に達するものに分けてそれぞれ治療を行い、3日後に再検し改善がなければドレナージの追加、さらに気腫が残存する場合や敗血症の進行がある場合は腎摘出を行うとしている(Fig. 3)⁷⁾。本症例では、DJ尿管ステント留置後に抗菌薬治療を継続し、気腫の範囲に改善を認めたため保存的治療を継続した。

気腫性腎盂腎炎と同様に、細菌感染による組織内のガス産生を伴う疾患として、ガス産生肝膿瘍がある。ガス産生肝膿瘍もグラム陰性桿菌によるものが多く、糖尿病との関連が指摘されている⁸⁾。気腫性腎盂腎炎やガス産生肝膿瘍内のガスを分析すると、二酸化炭素や水素が検出されたと報告されている^{2,9)}。起因菌として多く報告される*E. coli*や*Klebsiella pneumoniae*は通性嫌気性菌であり、高血糖嫌気環境下で混合酸発酵

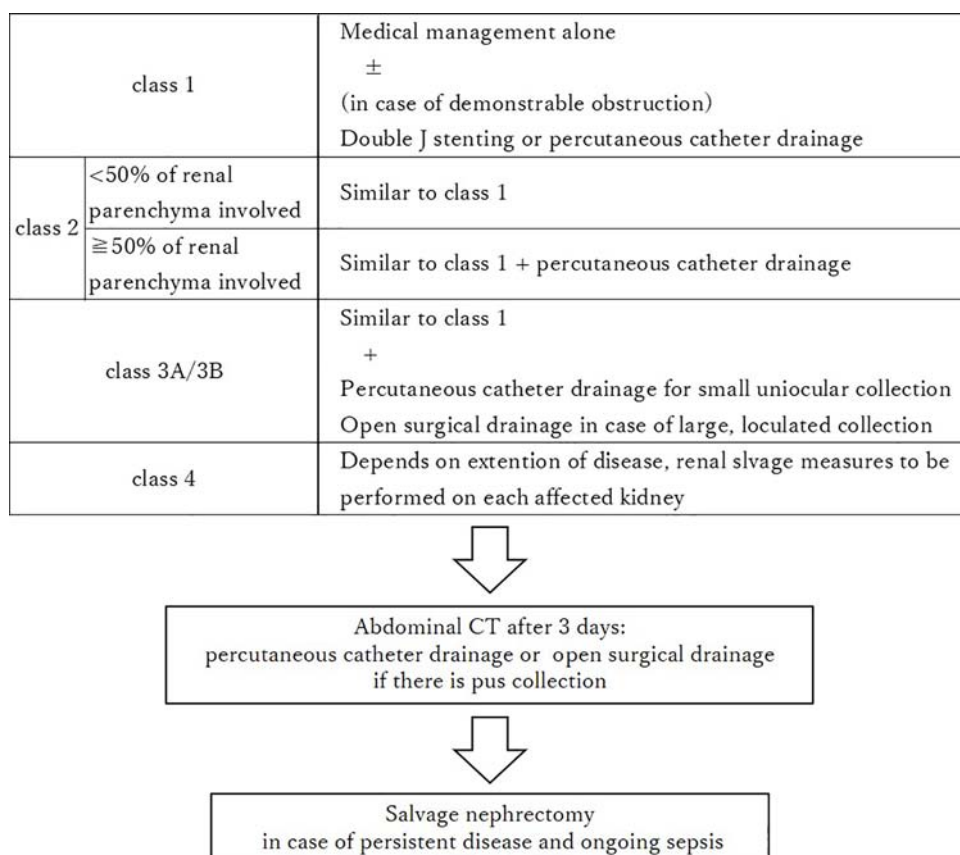


Fig. 3. Depending on the extent of disease, renal salvage measures should be performed on the affected kidney. Classification was based on the extent of emphysema. Antibacterial drug treatment was begun, and drainage was performed. An abdominal CT performed 3 days later suggested the need for additional drainage. Nephrectomy was an option, depending on the patient's status.

を行いブドウ糖代謝が行われた結果, 最終産物として二酸化炭素や水素ガスを生成したと推測される. 気腫性腎盂腎炎を発生させるメカニズムとして, 嫌気環境でガス産生を行う代謝が行われること, そのエネルギー源となる高血糖が関連すると考えられる.

細菌性腎盂腎炎から気腫性腎盂腎炎に移行する過程として, 本症例では急性巣状細菌性腎炎 (AFBN) が関与していると考えられた. AFBN は1979年にRosenfieldら¹⁰⁾によって定義された腎細菌感染症の一形態で, 腎局所の急性感染による, 液状化や膿瘍形成を伴わない腫瘍性病変である. 病理学的には, 腎実質の感染巣内部に液化を伴わない炎症細胞浸潤と間質性浮腫を特徴とする. 尿路の上行性感染により発症した場合, 腎杯・乳頭部・尿管へ細菌が入り, 炎症が惹起される. 細菌が間質内にも侵入し, 髓放線を通じて炎症が波及する. 尿管は白血球で充満され巣状の腎内閉塞が生じ, 同時に病変部では細動脈の強い収縮が起こる. その後組織の破壊により微小膿瘍が形成され, 後に癒合して膿瘍形成に至る¹¹⁾. 診断方法としては造影CTの感度が高く, 造影早期に不均一で辺縁不明瞭な類円形~楔状の腫瘍像として検出される¹²⁾. 本症例では気腫の周囲に辺縁不明瞭の造影欠損領域を認めており, 少なくともAFBNが併存していた. このことから, 細菌性腎盂腎炎からAFBNに移行し, 病変部での細動脈の収縮, 微小膿瘍形成による血行動態の変化が生じ, 嫌気環境が生じたため, 気腫が生じた可能性が考えられた. また, 気腫を発生させる嫌気環境の誘因として, グラム陰性桿菌による敗血症に関連する急性腎不全も関与する可能性が考えられる. 動物モデルでは, グラム陰性桿菌感染による強い炎症が起こると, エンドトキシンにより腎に存在するToll-like receptor 4 (TLR4)が活性化し, サイトカインやインターフェロンを放出する事が確認されている. これにより腎実質への白血球浸潤が惹起され, 糸球体では輸出細動脈の拡張や尿管糸球体フィードバックの変化, 糸球体血管内皮細胞の腫脹を来し糸球体濾過率を低下させる. 尿管ではミトコンドリア機能障害による嫌気性代謝を引き起こし腎髄質の低酸素を惹起し尿管機能障害を来す¹³⁾. この過程で腎実質内の嫌気環境が生じ, 通性嫌気性菌の嫌気性代謝が行われるのではないかと考えられる. また, 慢性腎臓病 (CKD)の合併はこの急性腎不全のリスクとされている¹⁴⁾. コントロール不良が継続する糖尿病患者では腎盂腎炎を発症する前から小血管病変を伴ってCKDを有している可能性があり, これにより腎実質の嫌気環境が生じるリスク, つまり気腫性腎盂腎炎発症リスクが上昇するのではないかと考えられた. しかし, 過去の報告では急性腎不全を伴わない報告や, 起原菌がグラム陰性桿菌ではない報告も認められる. 今後, 気

Table 1. Summary of emphysematous pyelonephritis that appeared after starting treatment

	Age	Sex	Classification of Huang, et al.	Day of diagnosis	WBC (/ μ l)	CRP (mg/dl)	Diabetes	Blood glucose level (mg/dl)	HbA1c (%)	Serum creatinine level (mg/dl)	Causative bacteria
養輪ら ¹⁶⁾	62	Male	3A	Unknown	33,200	51.44	○	Unknown	7.9	Unknown	Unknown
雷田ら ¹⁷⁾	78	Female	3A	14	31,200	35.8	○	Unknown	Unknown	4.14	<i>K. pneumoniae</i>
下山ら ¹⁸⁾	61	Female	2	Unknown	14,900	14.9	○	Over 400	Unknown	Unknown	Unknown
武居ら ¹⁹⁾	69	Male	2	2	45,000	53.1	○	369	12.6	4.60	<i>E. coli</i>
陣内ら ²⁰⁾	52	Female	2	1	9,600	46.27	○	410	13.9	Unknown	<i>K. pneumoniae</i>
石田ら ²¹⁾	65	Male	Unknown	7	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown
自験例	68	Male	2	2	14,700	8.74	○	366	8.0	1.79	<i>E. coli</i>

腫性腎盂腎炎罹患前の慢性腎不全ステージのデータや糖尿病の罹患期間など、データの蓄積が期待される。

また、本症例では、Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) 阻害薬が内服されていた。SGLT2 阻害薬は尿糖の増加作用があり、有害事象として尿路感染症が知られているが、内服に伴う重症尿路感染症発生リスクは関連性がないとの報告もある¹⁵⁾。本症例における SGLT2 阻害薬内服と気腫性腎盂腎炎発症の関連は指摘できなかった。

多くの気腫性腎盂腎炎の報告では、初診時に気腫性腎盂腎炎を呈している。本症例は、急性細菌性腎盂腎炎に対する抗菌薬治療開始翌日に気腫性腎盂腎炎が新たに確認された。本症例では当院受診直後から TAZ/PIPC が開始され、後に判明した尿・血液培養結果で TAZ/PIPC が有効であることが確認された。しかし、糖尿病に伴う小血管障害により組織還流が阻害されやすかったこと、グラム陰性桿菌による敗血症性ショックに伴う腎実質血流低下により抗菌薬および酸素の腎への到達量が減少したこと、糖尿病による組織内のブドウ糖濃度高値が誘因となり気腫性腎盂腎炎が発生したと推察される。自験例を含め同様に経過中に気腫性腎盂腎炎が新たに確認され追加治療を行った本邦での報告が7例確認され (Table 1)、7例中6例で糖尿病の既往歴があり、確認できた症例では血清 Glu 300 mg/dl 以上の高血糖を認めた。また、7例中3例で入院時の血清クレアチニン値が確認でき、いずれもクレアチニン値の上昇を認めた。急性細菌性腎盂腎炎の経過中に気腫性腎盂腎炎に移行するリスクとして、糖尿病があり入院時の血糖値が著明高値であること、入院時の血液検査で CKD が疑われることが考えられた。また、発症時期に関しては、7例中4例で治療開始から7日以内に気腫性腎盂腎炎と診断され、治療開始から14日目に気腫性腎盂腎炎の診断となった報告でも、2日目の腹部レントゲン検査で気腫を疑う所見が確認できたとしている。いずれの報告でも治療効果が乏しいことや、ショックなどの全身状態の悪化を契機に腹部 CT を再検し気腫性腎盂腎炎の診断となっている。急性細菌性腎盂腎炎は、日常的に遭遇することの多い疾患である。その中でも、CKD を合併し高血糖を示す症例で、経過中、特に治療開始後7日以内に治療効果不良や全身状態の低下を来した場合は気腫性腎盂腎炎への移行を考慮すべきである。これにより気腫性腎盂腎炎の診断ができた場合、尿管ステント留置や経皮的ドレナージなどの追加治療を選択できると考えられる。

結 語

急性細菌性腎盂腎炎の抗菌薬治療中に、気腫性腎盂腎炎を生じた1例を経験した。CKD を合併し高血糖

を呈する急性細菌性腎盂腎炎を診療し、経過中に全身状態の悪化や治療効果が乏しい場合は、気腫性腎盂腎炎への移行を考慮すべきである。

本論文の要旨は、第67回三重医学会で発表した。

文 献

- 1) Ubee SS, McGlynn L and Fordham M: Emphysematous pyelonephritis. *BJU Int* **107**: 1474-1478, 2011
- 2) Huang JJ and Tseng CC: Emphysematous pyelonephritis: clinicoradiological classification, management, prognosis, and pathogenesis. *Arch Intern Med* **160**: 797-805, 2000
- 3) Somani BK, Nabi G, Peter T, et al.: Is percutaneous drainage the new gold standard in the management of emphysematous pyelonephritis? evidence from a systematic review. *J Urol* **179**: 1844-1849, 2008
- 4) Wan YL, Lee TY, Bullard MJ, et al.: Acute gas-producing bacterial renal infection: correlation between imaging findings and clinical outcome. *Radiology* **198**: 433-438, 1996
- 5) Aswathaman K, Gopalakrishnan G, Gnanaraj L, et al.: Emphysematous pyelonephritis: outcome of conservative management. *Urology* **71**: 1007-1009, 2008
- 6) Elbaset MA, Zahran MH, Abdelwahab H, et al.: Could platelet to leucocytic count ratio (PLR) predict sepsis and clinical outcomes in patients with emphysematous pyelonephritis? *J Infect Chemother* **25**: 791-796, 2019
- 7) Adapala RR, Ranjit S, Venugopal P, et al.: Renal salvage, an achievable goal in patients with emphysematous pyelonephritis: Outcomes of an algorithmic renal preserving strategy. *Urol Ann* **12**: 156-162, 2020
- 8) 児島克明, 山室 渡, 森 孝之, ほか: ガス産生細菌性肝膿瘍の1例. *日消誌* **104**: 1063-1068, 2007
- 9) Hsin-Ling L, Hsin-Chun L, How-Ran G, et al.: Clinical significance and mechanism of gas formation of pyogenic liver abscess due to klebsiella pneumoniae. *J Clin Microbiol* **42**: 2783-2785, 2004
- 10) Rosenfield AT, Glickman MG, Taylor KJ, et al.: Acute focal bacterial nephritis (acute lobar nephronia). *Radiology* **132**: 553-561, 1979
- 11) Talner LB, Davidson AJ, Lebowitz RL, et al.: Acute pyelonephritis: can we agree on terminology? *Radiology* **192**: 297-305, 1994
- 12) Sieger N, Kyriazis I, Schaudinn A, et al.: Acute focal bacterial nephritis is associated with invasive diagnostic procedures—a cohort of 138 cases extracted through a systematic review—. *BMC Infect Dis* **17**: 240-248, 2017
- 13) Anderberg SB, Luther T and Frithiof R: Physiological aspects of Toll-like receptor 4 activation in sepsis-induced acute kidney injury. *Acta Physiol* **219**: 573-

- 588, 2017
- 14) Chertow GM, Soroko SH, Paganini EP, et al.: Mortality after acute renal failure: models for prognostic stratification and risk adjustment. *Kidney Int* **70**: 1120-1126, 2006
 - 15) Hiroki Y: Incidence of severe urinary tract infections not increased by initiating sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *J Diabetes Investig* **11**: 530-531, 2020
 - 16) 箕輪忠明, 木全亮二, 松沢一郎, ほか: 経皮的ドレナージが奏功した左気腫性腎盂腎炎の1例. *泌尿器外科* **29**: 1054, 2016
 - 17) 富田雅之, 大塚則臣, 颯川 晋, ほか: 急激な腎実質破壊を前後の画像検査でとらえることができた気腫性腎盂腎炎の1例. *泌尿器外科* **29**: 936, 2016
 - 18) 下山博史, 金山麻裕子, 子安洋輝, ほか: 糖尿病に合併した気腫性腎盂腎炎の1例. *泌尿器外科* **27**: 897, 2014
 - 19) 武居哲洋, 濱 義人, 伊藤敏孝, ほか: 敗血症性ショックの改善後にCT再検で偶発的に診断された気腫性腎盂腎炎の1例. *日集中医誌* **16**: 487-491, 2009
 - 20) 陣内良映, 山口隆大, 仲西寿朗, ほか: 救命しえた気腫性腎盂腎炎の1例. *西日泌尿* **70**: 669, 2008
 - 21) 石田泰一, 三輪吉司: 尿管結石による膿腎症に対し尿管カテーテルに軽快せず気腫性腎盂腎炎となった1例. *泌尿紀要* **65**: 263-264, 2019

(Received on February 3, 2021)

(Accepted on April 23, 2021)