

Septic shock を伴う Urosepsis 6 例の臨床的検討

佐久市立国保浅間総合病院泌尿器科 (医長 : 三木正也)

三木 正也, 大竹 伸明, 蓮見 勝

群馬大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 山中英寿教授)

鈴木 和浩, 岡村 桂吾, 栗田 晋, 宮本 重人

CLINICAL STUDY ON 6 CASES OF UROSEPSIS ASSOCIATED WITH SEPTIC SHOCK

Masaya MIKI, Nobuaki OHTAKE and Masaru HASUMI

From the Division of Urology, Asama General Hospital

Kazuhiro SUZUKI, Keigo OKAMURA, Susumu KURITA and Sigeto MIYAMOTO

From the Department of Urology, Gunma University School of Medicine

At Asama General Hospital, we experienced six cases of urosepsis with septic shock during a period of five years between 1989 and 1993. All six patients, whose average age was 74 years old, recovered. In four patients, the condition was caused by obstructive uropathy. The remaining two cases were caused by renal inflammatory disease, which was complicated by diabetes mellitus. One of them was renal abscess with renal papillary necrosis, and the other was emphysematous pyelonephritis.

The patients, who exhibited symptoms such as gram-negative bacteremia, severe hypotension, tachycardia, decrease of urine volume and mental disturbance, were diagnosed with urosepsis with septic shock. In all cases, symptoms such as a high fever of over 39°C, hypoxemia and thrombocytopenia were observed. Renal dysfunction was found in 67%, and both liver dysfunction and disseminated intravascular coagulation (DIC) were found in 50% of the cases. Since no patients suffered from adult respiratory distress syndrome, a high survival rate was apparent.

Anti-shock therapy and anti-coagulation therapy were ineffective for the patients who had septic shock due to urinary tract obstruction. Urinary tract drainage was required to treat the latter patients. Nephrectomy could not be avoided in renal parenchymatous inflammatory disease.

In the future, what might be essential in therapeutics against urosepsis with septic shock, particularly to avoid nephrectomy, are the treatments such as immunotherapy against endotoxins and their mediators, and hemoperfusion for the removal of endotoxins.

(Acta Urol. Jpn. 44 : 795-800, 1998)

Key words : Urosepsis, Septic shock, Gram-negative bacteremia

緒 言

尿路は, gram-negative bacteremia を最も高頻度に発生させる臓器と言われている。Urosepsis とは, 泌尿生殖器を起源とする gram-negative bacteremia を意味する。Urosepsis は, 時に致命的な septic shock に発展する。

今回, urosepsis から septic shock を発症した症例を 5 年間で 6 例経験し, 幸い全例を救命した。この 6 症例は, 最初の段階では非特異的な症状により保存的に治療された。その後の検査で, 尿路を focus とした病態であることが判明し, 最終的に泌尿器科的な処置で軽快した。われわれは, septic shock に進展した urosepsis の発症の背景, 臨床の特徴, 治療法などにつき検討した。また, 最近の septic shock の病因

に対する研究や治療法について, 若干の文献的考察を行った。

対象および方法

対象は, 当院において 1989 年より 1993 年までの 5 年間に経験した urosepsis の症例のうち septic shock に進展した 6 症例である。年齢は, 61 歳から 84 歳 (平均年齢 74 歳)。男性 2 例, 女性 4 例であった。Shock の定義, 評価はきわめて困難であるが, 小川らは収縮期血圧, 脈拍, 尿量, base excess, 意識状態の 5 項目から shock を定量的に評価したショックスコアと予後との関連性を示した¹⁾。今回の検討では, これを参考として菌血症, 重篤な低血圧, 頻脈, 尿量減少, 意識障害を呈する症例を septic shock とみなした。

症例 1) 84 歳, 女性。1989 年 4 月胃癌, 大腸癌にて

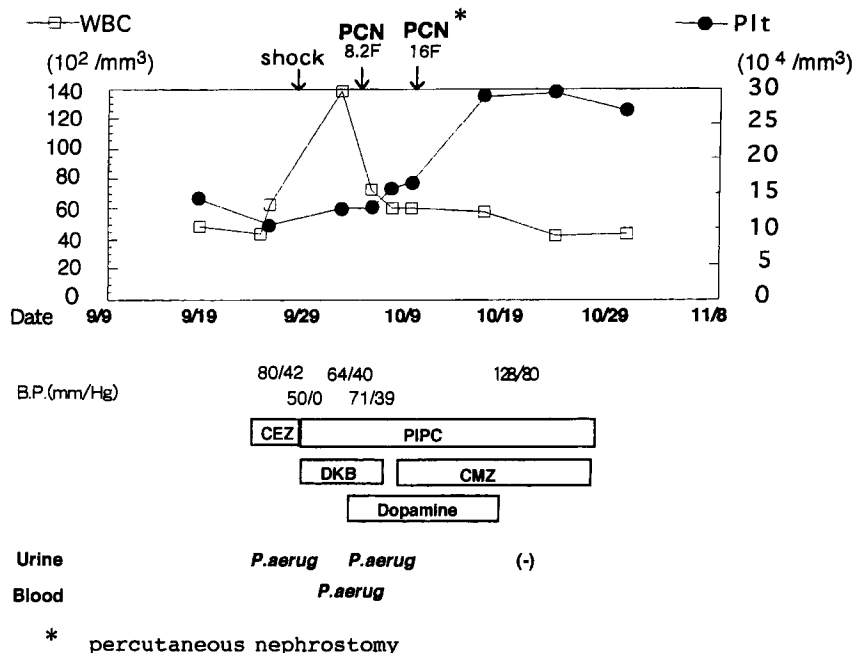


Fig 1. Case 1. An 84-year-old female. Septic shock developed due to pyonephrosis associated with colon cancer invasion to right ureter.

胃切除, 右半結腸切除を受けた。同年8月1日よりイレウスにて入院し, 8月22日まで絶食で管理され低栄養状態であった。9月24日, 40.3°C の発熱。CEZ, PIPC+DKB を投与されたが, 9月30日 semicoma となり血圧は $50/0\text{ mmHg}$ に下降した。尿培養と血液培養検査で *P. aeruginosa* が検出された。Plain computed tomography (CT) にて右腎盂の拡張, 胸水がみられ, 癌の再発による尿管浸潤, 膿腎症と診断した。dopamine を投与していても血圧は90台であったが, 10月4日経皮的腎瘻造設術を施行し, 血圧は正常化し10月19日には解熱した (Fig. 1)。

症例 2) 71歳, 女性。1986年脳梗塞のため失語, 片麻痺, 拘縮があり, 体重 30 kg 。経尿道的留置カテーテルなし。1990年1月27日, 40°C の発熱と呼吸促迫 ($54/\text{min}$) にて入院し, CEZ が開始された。翌28日, 血圧測定は不能となり一時気管内挿管施行。1月31日, disseminated intravascular coagulation (DIC) にて FOY の投与を開始したが, 翌2月1日血小板数は $0.3\text{万}/\text{mm}^3$ に激減した。血液培養で *E. coli* が検出されたが, 尿培養は陰性であった。Plain CT にて左水腎症を認め, 同日かなりの risk はあったが経皮的腎瘻造設術を施行したところ, 翌日血小板数は $4.5\text{万}/\text{mm}^3$ に上昇し, 翌々日 $9.3\text{万}/\text{mm}^3$ と劇的な改善を示した。後日, 順行性尿路造影で尿管狭窄と診断した。

症例 3) 77歳, 男性。1985年腎細胞癌にて左腎摘除術を受けた。1991年から脳出血で片麻痺。1993年3月19日から発熱, 乏尿にて3月20日入院。入院時, 意識は drowsy, 末梢血 WBC $32,130/\text{mm}^3$, 血圧 $80/42$

mmHg と septic shock の状態であり, 尿路感染の診断で, ABPC, CTM が開始された。尿培養, 血液培養で, *P. aeruginosa* が検出された。超音波検査で水腎症なし。3月25日から無尿となり, 以後連日血液透析を施行した。4月2日逆行性腎盂撮影で膀胱結石, 右尿管を認め, 尿管結石による sepsis と考えられ, 経尿道的結石破砕術を施行した。 $9\times 4\times 4\text{ mm}$, $5\times 3\times 2\text{ mm}$ 大の尿酸結石であった。

症例 4) 74歳, 男性。糖尿病および脳梗塞後遺症の既往がある。肉眼的血尿, semicoma にて入院。 39.1°C の発熱, 末血 WBC $39,600/\text{mm}^3$ で, 膀胱タンポナーデの状態であった。血圧は, $84/40\text{ mmHg}$ 。腎機能障害を認め, DIC は認めなかった。血液培養, 尿培養にて, *P. mirabilis* が検出された。抗生物質投与 (PIPC, CMZ) と膀胱内血腫除去と輸血, 持続的膀胱洗浄を行い軽快した。後の精査で, BPH からの出血であることが判明した。

症例 5) 61歳, 女性。糖尿病にて通院中であった, 左腎萎縮あり。1991年10月8日嘔吐, 頭痛にて救急車にて来院。10月9日, 39.7°C の発熱, 血清 Cr 3.59 mg/dl と上昇, ABPC を開始した。血圧は $84/60\text{ mmHg}$ に低下し, dopamine を開始したが, semicoma となった。尿培養, 血液培養で *E. coli* が検出された。10月10日末血 WBC $21,410/\text{mm}^3$, DIC (DIC スコア7点) を呈し, futhan, heparin などを開始した。

10月16日タール便, 腎不全 (BUN 218 mg/dl , Cr 10.0 mg/dl) がみられ血液透析を開始した。KUB, plain CT で気腫性腎盂腎炎と診断した²⁾ 10月19日

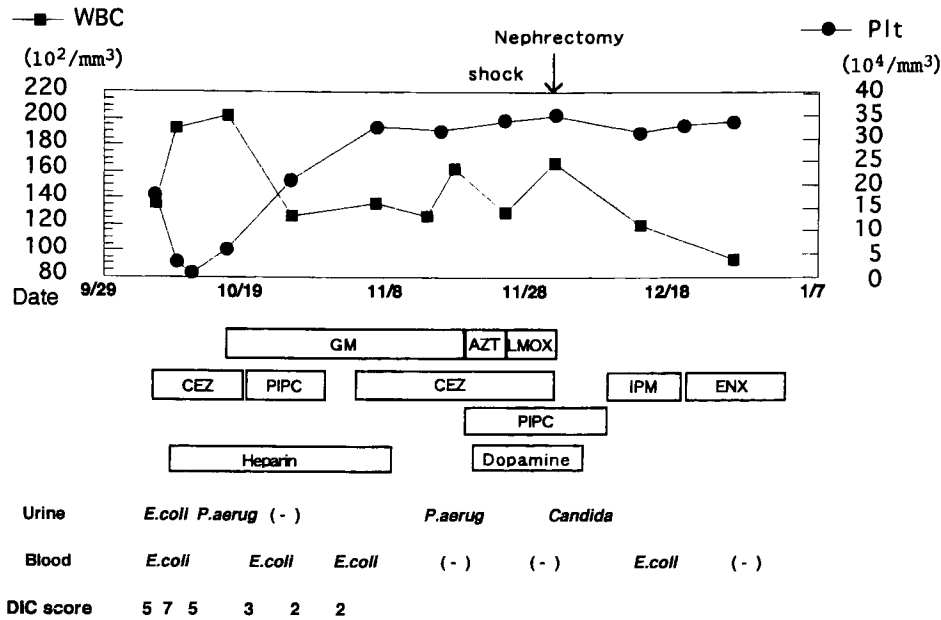


Fig 2. Case 6. A 78-year-old female with diabetes mellitus since 1969. Septic shock developed due to multiple renal abscess with renal papillary necrosis.

Table 1. Clinical feature of 6 cases of urosepsis with septic shock

No.	年齢	性別	主 訴	発症から shock まで	基礎疾患	起炎菌	既往症, 合併症
1	84	女	発熱, 意識障害	4 日	大腸癌尿管浸潤	<i>P. aeruginosa</i>	大腸癌
2	71	女	発熱, 意識障害, 呼吸困難	1 日	尿管狭窄	<i>E. coli</i>	脳梗塞
3	77	男	発熱, 乏尿	1 日	膀胱結石 (尿管?)	<i>P. aeruginosa</i>	脳出血, 片腎
4	74	男	血尿, 意識障害	1 日	BPH	<i>P. mirabilis</i>	糖尿病, 脳梗塞
5	61	女	頭痛, 嘔吐	1 日	気腫性腎盂腎炎	<i>E. coli</i>	糖尿病, 片腎
6	78	女	意識障害, 呼吸困難, 嘔吐	43 日	腎多発腫瘍	<i>E. coli</i>	糖尿病

Table 2. Clinical course and treatment of 6 cases with septic shock

No.	血圧 (mmHg)	血清 Cr 値 (mg/dl)	手術時低血圧	手術時血小板数	手 術
1	50/0	1.15	+	正常	経皮的腎瘻 (二期的)
2	88/60	2.20	—	0.3×10 ⁴ /mm ³	経皮的腎瘻 (二期的)
3	80/42	7.19 (HD*)	—	正常	経尿道的結石破碎
4	84/40	2.45	—	正常	なし (留置カテーテル, 血腫除去)
5	84/60	10.0 (HD*)	—	正常	後腹膜ドレナージ, 腎摘除術
6	76/40	1.35	+	正常	腎摘除術

*: hemodialysis.

透析を続けながら, 開放性後腹膜ドレナージを施行し, 180 ml 排膿した. 10月20日以降, 意識は回復した. 排膿はおさまらず, 解熱しないため, 11月6日右腎摘除術を施行した. 病理所見は, 腎乳頭壊死を伴う化膿性腎盂腎炎, 糖尿病性腎硬化症であった.

症例6) 78歳, 女性. 1969年より糖尿病に罹患, インスリン療法中であった. 神経障害による歩行障害, 食欲不振があり, 低栄養状態であった. 1989年10月6日, 意識低下. 発熱, 呼吸困難にて入院. 尿培養, 血液培養にて *E. coli* を検出. CEZ の投与を開始したが, 10月9日 DIC となった (DIC スコア6点). 腹

部 CT にて右腎腫大を認めた. その後, 血小板数は 0.8 万/mm³ まで低下したが, CEZ, PIPC+GM の投与を続け次第に回復した. 当科に紹介された. 10月27日腹部 enhance CT にて右腎腫大とともに, 多発性の LDA を認め腎膿瘍と診断した. AZT+CEZ+PIPC を投与中の11月17日に shock となり, LMOX+CEZ+PIPC と methylprednisolone 1 g を投与し dopamine を開始した. 起炎菌が *P. aeruginosa* であったためその後も感染は鎮静化せず, 腎保存は無理と判断し, dopamine 投与下に11月30日腎摘除術を施行した. 病理所見は, 腎乳頭壊死を伴う腎多発性膿瘍で

Table 3. Clinical findings of 6 cases

臨床所見	頻 度
39°C 以上の高熱	100%
低酸素血症	100%
ARDS	0%
血小板減少	100%
DIC	50%
肝機能障害	50%
腎機能障害 (HD*)	67% (33%)

* : hemodialysis.

あった。12月25日血液培養は陰性化した (Fig. 2)。

結果および考察

6例における臨床所見を Table 3 に示した。全例に 39°C 以上の発熱、低酸素血症、血小板減少を認めた。全例で adult respiratory distress syndrome (ARDS) を認めず、DIC は3例に認めた。

Gram-negative bacteremia の原因として、最も頻度が高いものは尿路感染であると言われている³⁾ いわゆる urosepsis は、尿路感染の最も重篤な状態であり、その約 1/4 の症例で septic shock を伴うと言われる⁴⁾ Kregger らによれば、shock を伴わない gram-negative bacteremia の死亡率は 7% であるのに対し、shock を伴ったものは 49% であった⁵⁾ Urosepsis は、循環不全のほか凝固異常、腎不全、ARDS などが合併し、治療に苦慮することが多い。

患者背景として、自験例では 5 例が高齢者であり、また糖尿病、脳血管障害の合併が多く見られ 1 例は胆癌状態であった。これらはいずれもいわゆる compromised host であった。Urosepsis の危険因子として、Proca ら⁶⁾ は 192 症例の解析で高齢者、尿毒症、糖尿病、低栄養、広範な手術をあげている。今回の症例では、高齢者、糖尿病、低栄養の 3 点がこれと共通する risk factor であった。増加する nosocomial urinary tract infection と sepsis との関係を指摘するものもみられる⁷⁾ しかし、今回の 6 例は発症時留置カテーテルは受けておらず、入院中に発症した例は 1 例のみであった。従って、院内感染と septic shock との関連は低いと考えられた。また、尿路の処置とは関係なかった。

基礎疾患は、上部尿路閉塞 3 例、下部尿路閉塞 1 例、腎膿瘍 2 例であった。他の報告⁵⁾ は、前立腺疾患、尿路結石が高頻度であったとしている。自験例では糖尿病に合併した、腎乳頭壊死、気腫性腎盂腎炎を含む。腎乳頭壊死は特に急性腎盂腎炎を起こした糖尿病患者で見られ、急性腎感染症で死亡した糖尿病患者の 27.1% に肉眼的または顕微鏡的に腎乳頭壊死が見られたとの報告がある⁸⁾ 気腫性腎盂腎炎は糖尿病患者に見られ、腎実質に発生したガスの特徴とする、稀な

急性腎盂腎炎の合併症である。その死亡率は、43% と言われる⁹⁾

起炎菌としては、いずれも血液培養にてグラム陰性桿菌を認め、症例 2 を除いて尿培養の結果と一致した。Gram-negative bacteremia の起炎菌として、*Escherichia coli* が 1/3、*Klebsiella-Enterobacter-Serratia* family が約 20%、*Pseudomonas*, *Proteus-Providencia*, 嫌気性菌がそれぞれ 10% を占めると言われる⁹⁾ 自験例でも *E. coli* が最も多く、同様の傾向であった。注意すべき点は、症例 2 のように、上部尿路の完全閉塞は、尿培養所見を陰性にする可能性があることである。主訴は、発熱、意識障害、呼吸困難、嘔吐などの症状であり呼吸器感染と類似のものも見られた。肝障害のため胆道感染を疑われた症例もあった。全例において意識障害があり、排尿症状や腎部痛などの尿路症状は乏しいのが特徴であった。

発症から septic shock の発生までの期間は、5 例においてきわめて短く、4 例では発症後 1 日で shock に陥った。Shock は、菌血症発生後 12 時間以内に発症するといわれ⁴⁾、同様の経過を示した。持続する低血圧に対して全例に dopamine を投与し、その有効率は 67% であった。尿路以外の由来の septic shock に対するものであるが、dopamine の有効率は 88.9% であり¹⁰⁾、自験例ではそれよりもやや低い有効率であった。循環系の安定を待たずに観血的処置が必要な場合もありうるとの報告も見られる⁹⁾ 膿腎症においては、術前の抗 shock 療法は無効であり、ドレナージに踏み切った。症例 6 では術前の理論的化学療法により腎摘除術を回避できたかもしれないが、shock から離脱できず腎摘除術を施行した。

凝固異常としては、血小板減少は全例に、DIC は 3 例に認めた。Gram-negative bacteremia において血小板減少は 56% に、DIC は 11% に見られた⁵⁾ との報告があり、それに比べ自験例では凝固系の異常が高率であった。Shock に陥った gram-negative bacteremia で凝固異常がかなり著明に起きることが推定された。DIC は 3 例に認めたが、それは速やかに進行し、そのピークまでは 3 日から 7 日 (平均 4.7 日) であった。凝固異常は早期に起きると警告されており⁴⁾、自験例でも同様であった。2 例の腎実質性化膿性疾患では、保存的療法で DIC を脱したことから、適切な抗生剤投与と抗凝固療法の効果は DIC については有効であった。症例 2 では、FOY による DIC の治療効果はみられず、膿腎症に対する抗凝固療法の効果は疑問であった。

呼吸器障害として、自験例では全例に低酸素血症を認めた。1 例で気管内挿管を行っているが、ARDS と思われる症例はなかった。Gram-negative bacteremia での ARDS の発生率は 23% であった¹¹⁾ との

報告がある。また, ARDS への進展は患者の予後を悪くする第一の原因と言われ, ARDS を併発した gram-negative bacteremia の死亡率は90%にも及ぶと言われる¹¹⁾。今回の症例では, 明らかな ARDS への進展例は見られなかったために予後が良好であったと推定された。

Gram-negative sepsis に至るメカニズムは, 細菌の細胞膜の構成成分である lipopolysaccharide (endotoxin) がトリガーになると長く考えられた。Endotoxin の毒性は, マクロファージを介して産生される mediator である interleukin-1 や tumor necrosis factor により発現されると考えられている。この二つのサイトカインは septic shock の動物や人の血液中に増加している¹²⁾。さらに, interleukin-1 や tumor necrosis factor の注射は動物や人において endotoxin により起こされたものと区別できない shock を引き起こす。また, gram-negative bacteremia や endotoxin は, Hageman factor を活性化し引き続き内因系凝固を活性化し, さらに補体, キニン系を活性化するとされている³⁾。Bradykinin は, 血管透水性の増加や血管拡張を起こす。

従来 septic shock の治療として, 原因となる感染巣の外科的治療, 強力な抗生物質の開発, 抗 shock 剤の開発などに目が向けられていた。しかし, septic shock の生存率はいまだに低く, 最近 shock や multiple system organ failure syndrome (MSOF) の原因となる endotoxin を直接解毒しようという試みがなされている。一つは, endotoxin に対する免疫療法で, Ziegler らは突然変異株の J5 *E. coli* lipopolysaccharide に対する monoclonal IgM 抗体 (HA-1A) を, shock を伴うまたは伴わない gram-negative bacteremia の症例に投与して, コントロールに比べ有意に死亡率を減少させたと報告した¹³⁾。しかし, その死亡率は十分に低いとは言えない。さらに, interleukin-1 receptor antagonist が開発され, 動物において endotoxin によって誘発された shock を防ぐことが示された¹⁴⁾。Bone は, HA-1A と tumor necrosis factor α に対する monoclonal 抗体と interleukin-1 receptor antagonist の併用療法が最良の治療と述べている¹⁵⁾。このように, mediator をブロックないし干渉する物質が開発され, 臨床応用されつつある。

一方では, 血液浄化による endotoxin の除去の試みがなされている。血漿交換では, 有意な効果は見られなかった。しかし, ポリミキシン B が, endotoxin の生物学的活性部分の lipid A と結合することを利用して, endotoxin 吸着カラムがわが国で実用化された¹⁶⁾。この療法も, ARDS に陥る前の早い段階での使用でないと良い結果をもたらさないようである¹⁷⁾。

今後の urosepsis の治療としては, 今回の観察から, shock に陥った例にも尿路閉塞に対してはドレナージが最も重要であることには変わらないが, 抗 endotoxin 療法が治療をより確かにするかもしれない。腎膿瘍などの腎実質性の感染による shock に対しては, 従来の適正な抗生物質の投与, 抗 shock 療法に加え, endotoxin に対する免疫療法, 血液浄化が適応になってくると思われる。

結 語

1. 6例の septic shock を伴う urosepsis 症例について検討した。
 2. 患者背景としては, 全例で糖尿病, 脳血管障害, 癌のいずれかを合併していた。基礎疾患として, 尿路閉塞のほか糖尿病に合併する腎乳頭壊死を伴う腎膿瘍, 気腫性腎盂腎炎が重要であった。
 3. 尿路閉塞のある septic shock では, 抗 shock 療法や, DIC に対する抗凝固療法の効果は疑問である。
- 一方, 腎化膿性疾患では腎摘除術回避のために従来の治療のほか, endotoxin あるいは shock を起こす mediator に対する治療が追加されるべきかもしれない。

本論文の要旨は, 第58回日本泌尿器科学会東部総会にて発表した。

文 献

- 1) Ogawa R and Fujita T: A scoring for a quantitative evaluation of shock. *Surg Today* **12**: 122-125, 1982
- 2) 鈴木和浩, 三木正也, 小野芳啓, ほか: 機能的単腎に生じた気腫性腎盂腎炎の1例. *臨泌* **47**: 144-146, 1993
- 3) Bahnson RR: Urosepsis. *Urol Clin North Am* **13**: 627-635, 1986
- 4) 大島博幸, 福井 巖: 泌尿器疾患マニュアル, pp. 239-240, メディカル・サイエンス インターナショナル, 東京, 1991
- 5) Kreger BE, Craven DE and McCabe WR: Gram-negative bacteremia. IV. re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* **68**: 344-355, 1980
- 6) Proca E, Radhlescu R, Calin C, et al.: Clinical comments on management of urosepsis in a general urological department. *Acta Urol Belg* **60**: 41-55, 1992
- 7) Platt R, Polk BF, Murdock B, et al.: Mortality associated with nosocomial urinary tract infection. *N Engl J Med* **307**: 637-642, 1982
- 8) Eknayan G, Quinibi WY, Grissom RT, et al.: Renal papillary necrosis: an update. *Medicine*

- 61: 55-59, 1982
- 9) Schaeffer AJ: Infections of the urinary tract. In: Campbell's urology. Edited by Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, et al.: 6th ed., pp. 731-806, Saunders, Philadelphia, 1992
- 10) 川原田嘉文, 池田弘徳: 細菌性ショックに対するドパミンの効果. ドパミンの臨床, 増補版. 芦川和高編. pp. 145-160, 千代田開発, 東京, 1983
- 11) Kaplan RL, Sahn SA and Petty TL: Incidence and outcome of the respiratory distress syndrome in gram-negative sepsis. Arch Intern Med **139**: 867-869, 1979
- 12) Cannon JG, Tompkins RG, Gelfand JA, et al.: Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever. J Infect Dis **161**: 79-84, 1990
- 13) Ziegler EJ, Fisher CJ, Sprung CL, et al.: Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. N Engl J Med **307**: 1225-1230, 1982
- 14) Ohlsson K, Björk P, Bergenfeldt M, et al.: Interleukin-1 receptor antagonist reduces mortality from endotoxin shock. Nature **348**: 550-552, 1990
- 15) Bone RC: A critical evaluation of new agents for the treatment of sepsis. JAMA **266**: 1686-1691, 1991
- 16) 小玉正智, 花沢一芳, 谷 徹, ほか: エンドトキシン血症の新しい治療法. 救急医 **10**: 569-578, 1986
- 17) 兼坂 茂, 飯塚一秀, 高橋愛樹: 敗血症に対する新しい血液浄化法. 集中治療 **6**: 269-280, 1994

(Received on April 9, 1998)

(Accepted on August 14, 1998)