

エンドトキシン吸着療法により救命しえた ESBL 産生大腸菌による経直腸前立腺 針生検後敗血症の 1 例

河野 友亮, 福井 直隆, 影山 幸雄, 東 四雄
埼玉県立がんセンター泌尿器科

A CASE OF SEPTIC SHOCK CAUSED BY EXTENDED SPECTRUM β -LACTAMASE PRODUCING *ESCHERICHIA COLI* AFTER TRANSRECTAL PROSTATE BIOPSY, SUCCESSFULLY TREATED BY ENDOTOXIN ADSORPTION THERAPY

Yusuke KOHNO, Naotaka FUKUI, Yukio KAGEYAMA and Yotsuo HIGASHI
The Department of Urology, Saitama Cancer Center

A 62-year-old man, with a family history of prostate cancer, referred to our hospital because of elevated prostate-specific antigen (PSA) (6.02 ng/ml). After prophylactic administration of antibiotics (cefotiam), transrectal needle biopsy of the prostate was performed. He was admitted to the hospital due to high fever the next evening. His blood pressure was below the shock level, and his renal function deteriorated progressively. Suspecting septic shock, the patient was treated with Meropenem, γ -globulin, and dopamine, which were not effective. Then, endotoxin adsorption therapy was employed and the condition of the patient recovered soon after the initiation of the therapy. Extended spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* was found in his urine. Pathological diagnosis of the biopsy specimen was atypical glands. (Hinyokika Kiyo 59 : 593-596, 2013)

Key words : Prostate, Biopsy, Sepsis

諸 言

経直腸前立腺針生検は簡便な前立腺癌の検出手段として広く行われている。しかし、稀ではあるが致死的な重症感染症も報告されており、本邦でも死亡例の報告がある^{1,2)}。一般に予防的抗菌薬が用いられているが、耐性菌の増加が問題となっている。今回われわれは ESBL (extended spectrum β -lactamase) 産生大腸菌による敗血症を経験し、エンドトキシン吸着療法が有効であったので報告する。

症 例

患 者 : 62歳, 男性
主 訴 : 頻尿
既往歴 : 高血圧・高脂血症
家族歴 : 父 前立腺癌
現病歴 : 2012年 4 月に頻尿を主訴として近医を受診し、そこで測定した PSA が 6.02 ng/ml と高値を示した。6 月に精査目的に当院へ紹介された。
初診時検査所見 : 検尿では尿潜血 (±), 尿蛋白 (++) , 尿糖 (-) であり、尿沈渣では強拡大視野あたり 2 ~ 4 個の白血球を認めた。一般血液生化学所見に異常を認めなかった。

経過 1 : 希望により経直腸前立腺針生検 (8 カ所) を行った。後日明らかとなった病理結果は異型腺管のみであった。感染予防として前日から cefotiam (CTM) 1 回 200 mg 1 日 3 回投与の内服を指示した。検査前の直腸の消毒はベンゼトニウム塩化物 0.1% の綿球を撮子で挿入して 3 回行った。検査は問題なく終了したが、生検翌日の 20 時ごろより 39 度台の発熱がみられたため当院救急外来を受診し緊急入院となった。

入院時現症 :

体 温 : 38.4°C

血 圧 : 86/58 mmHg

脈 拍 : 111 回/分

入院時身体所見 : 胸腹部理学所見に特記すべき所見を認めなかった。

血液検査所見 : WBC 5,690/ μ l, Neu 96.4%, Plt 11.5 $\times$ 10⁴/ μ l, BUN 15 mg/dl, Cre 1.43 mg/dl, CRP 0.4 mg/dl, DIC score : 5 点。

経過 2 : SIRS (全身性炎症反応症候群) の診断基準のうち、38°C 以上の体温、心拍数 90 以上の 2 項目を満たしており、生検を契機とした急性前立腺炎に伴う敗血症性ショックの状態と診断し、meropenem (MEPM) 1.5 g/day の投与を開始した。昇圧のためドーパミンの投与を開始したが、入院後 8 時間の時点

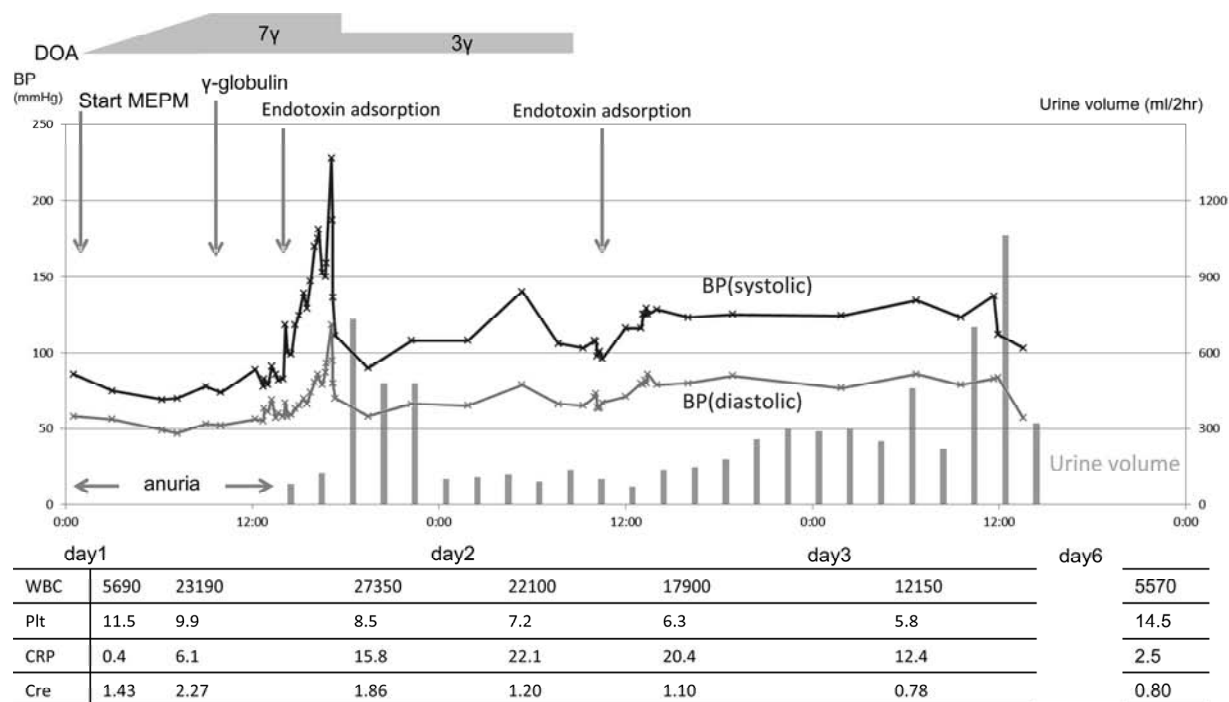


Fig. 1. Clinical course of the patient. The condition of the patient was dramatically improved after the introduction of endotoxin adsorption therapy. Urine volume was measured every two hours. Abbreviations: DOA, dopamine; MEPM, meropenem; BP, blood pressure.

で血圧の上昇はみられず、またほぼ無尿の状態が継続していた。その後白血球数の著大な上昇、血小板のさらなる低下、CRPの上昇、クレアチニンの上昇を認めた。きわめて切迫した状態と判断し、エンドトキシンショックの可能性を念頭に置いてエンドトキシン吸着療法に踏み切った。13時20分よりエンドトキシン吸着療法を開始したところ、1時間後より血圧が急速に回復し、その後利尿もみられるようになり腎機能も改

善傾向がみられた。その後全身状態は急速に改善し、入院後6日目に後遺症を残すことなく退院となった (Fig. 1)。

治療前に提出した血液からはエンドトキシンは検出されず (5.0 pg/ml 未満, 検出感度以下)、血液培養は陰性であったが、尿培養より ESBL 産生大腸菌が 10^3 /ml 検出された。この ESBL 産生大腸菌の薬剤感受性を Table 1 に示す。

考 察

本症例で検出された ESBL 産生多剤耐性菌は近年院内感染症の原因の1つとして注目されている。健康者の中にも糞便中に ESBL 産生大腸菌を保有している場合があるとされており、学生を対象とした調査では、健康者における ESBL 産生大腸菌陽性率は 4/70 (5.7%) と報告されている³⁾。

一方、畜産における抗生物質の乱用などを原因として食肉から ESBL 産生大腸菌の分離率が高いことが示されている。海外では人間から検出された ESBL 産生大腸菌と食肉から検出された ESBL 産生大腸菌の遺伝子が一致したという報告もあり⁴⁾、一般集団における ESBL 産生大腸菌の蔓延は本例のような予期せぬ重症合併症の原因となる可能性があり、経直腸前立腺生検施行時は十分な注意が必要と考えられる。

本邦における前立腺生検後の重症敗血症の症例は現在まで自験例を含めて17例報告されている^{1,2,5-17)} (Table 2)。うち2例は死亡しており、致死性になる

Table 1. Susceptibilities of antimicrobial agents against the ESBL produced *Escherichia coli* isolated from the urine of the patient

Antimicrobial agents	Susceptibility (μg/ml)	
Ampicillin	>16	R
Piperacillin	>64	R
Ceftazidime	8	R
Cefpodoxime	>4	R
Cefmetazole	<4	S
Cefotiam	>16	R
Flomoxef	<8	S
Clavulanic acid/Amoxicillin	<8	S
Imipenem/Cilastatin	<1	S
Gentamicin	<1	S
Amikacin	<4	S
Minocycline	<1	S
Levofloxacin	>4	R
Fosfomycin	<4	S

Abbreviations: ESBL, extended spectrum beta-lactamase; R, resistant; S, susceptible.

Table 2. Reported cases of severe sepsis following transrectal prostate biopsy in Japan

Case No	Age	No of cores	DM	Prophylactic antibiotic agent	Pathogenic bacteria	Resistance to the prophylactic agent	ESBL production	PMX-DHP	Prognosis	Author
1	60	6	Yes	Amikacin	E. coli	Unknown	Unknown	Yes	Alive	Kato, et al. ⁴⁾
2	70	7	Yes	Cefotiam	E. coli	Unknown	Unknown	No	Dead	Kumagai, et al. ⁵⁾
3	73	4	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Alive	Maruyama, et al. ⁶⁾
4	46	7	No	Piperacilin	E. coli	R	No	Yes	Dead	Hasegawa, et al. ⁷⁾
5	57	6	No	Levofloxacin	E. coli	R	No	No	Alive	Endou, et al. ⁸⁾
6	63	8	No	Levofloxacin	E. coli	R	No	Yes	Alive	Hoshi, et al. ⁹⁾
7	64	8	No	Cefazolin	E. coli	R	Unknown	No	Alive	Hoshi, et al. ⁹⁾
8	66	8	No	Cefotiam	E. coli	R	Unknown	No	Alive	Oota, et al. ¹⁰⁾
9	51	Unknown	Unknown	Unknown	E. coli	R	Unknown	Unknown	Alive	Ogawa, et al. ¹¹⁾
10	62	Unknown	Unknown	Unknown	E. coli	Unknown	Unknown	Unknown	Alive	Murata, et al. ¹²⁾
11	64	Unknown	Unknown	Unknown	E. coli	Unknown	Unknown	Unknown	Alive	Murata, et al. ¹²⁾
12	65	Unknown	Unknown	Unknown	E. coli	Unknown	Unknown	Unknown	Alive	Murata, et al. ¹²⁾
13	51	10	No	Prulifloxacin	E. coli	R	Unknown	Unknown	Alive	Imasato, et al. ¹³⁾
14	59	12	No	Cefazolin	E. coli	R	Yes	Yes	Alive	Hori, et al. ¹⁴⁾
15	63	12	No	Tosufloxacin	E. coli	R	Yes	No	Alive	Hiraga, et al. ³⁾
16	64	6	No	Levofloxacin	E. coli	R	No	Yes	Alive	Kato, et al. ¹⁵⁾
17	62	8	No	Cefotiam	E. coli	R	Yes	Yes	Alive	Current case

Abbreviations : ESBL, extended spectrum beta-lactamase ; R, resistant ; DM, diabetes mellitus ; PMX-DHP, polymyxin B-immobilized fiber column-direct hemoperfusion.

可能性も少なくないと考えられる。過去の報告例の平均年齢は61歳で、糖尿病の合併も顕著ではなく、事前に重症感染症の発生を予測することは困難であると考えられる。また、最近では本例と同様に ESBL 産生大腸菌が検出された症例が報告されつつある。したがって、通常の抗菌薬を用いた感染予防には限界があると考えられ、あくまでも検査であるという前立腺生検の性格上、重症合併症や死亡事故を起こさないために、十分な配慮が必要と考えられる。最近本邦548施設で行われた前立腺生検21万2,065症例を対象とした合併症の調査が報告されており¹⁶⁾、それによると敗血症の発症率は経会陰生検では0.007%であったのに対し、経直腸生検では0.09%と比較的高率であったとされている。この調査結果を踏まえて、われわれも経会陰生検へと移行しつつある。

当科において尿路感染を契機とした敗血症に対しエンドトキシン吸着療法を行ったのは本例が初めてである。急激な全身状態の悪化により死亡の転帰も懸念されたため、早急な全身状態の改善を目指してエンドトキシン吸着療法に踏み切った。ただし、敗血症性ショックにおける PMX（ポリミキシンカラム）を用いたエンドトキシン吸着療法の意義はまだ確立されていない。しかしながら本例同様エンドトキシン吸着により急激に全身状態が改善した症例が少なからず報告されている^{4,7,9,14,15)}。

また、エンドトキシン吸着により、IL-1, IL-6 など

の炎症に関連したサイトカインが低下することが報告されている。本例ではこれらのサイトカインを測定していないが、その吸着除去により全身状態が改善した可能性もある^{18,19)}。

なお、本症例はエンドトキシン測定後結果が出る前に吸着療法を行っており、のちに判明した検査結果で陰性であったが、エンドトキシンの測定は結果が出るまでに時間を要する場合があるため、エンドトキシンの測定がなされていれば結果を待たずにエンドトキシン吸着療法を始めることは許容されうると考える。また、エンドトキシンの測定感度は58%と低く、陰性であっても臨床効果が得られる場合も少なくない¹⁷⁾。前立腺生検後の敗血症のコントロールが困難で急速に全身状態が悪化している場合は致死的な状況を避けるためエンドトキシン吸着に踏み切る事も1つの方法であると考ええる。

結 語

一般集団の腸管内にも ESBL 産生大腸菌を含めた多剤耐性菌が蔓延しつつあり、これにより経直腸前立腺生検後に治療困難な致死的な敗血症が発生する可能性があり、十分な注意が必要であると考えられる。

文 献

- 1) 熊谷 章, 小川大輔, 小山敏樹, ほか：経直腸的前立腺生検後にフルニエ壊疽を発症した管理不良

- な糖尿病患者の1例. 日泌尿会誌 **93**: 648-651, 2002
- 2) 長谷川太郎, 下村達也, 山田裕紀, ほか: 経直腸的前立腺針生検による敗血症性ショックの1死亡例. 感染症誌 **76**: 893-897, 2002
- 3) 石井良和: 家畜および食肉から分離される ESBL 産生菌. Chemical Times, 2010
- 4) Bertrand S, Weill FX, Cloeckaert A, et al.: Clonal emergence of extended-spectrum beta-lactamase (CTX-M-2)-producing *Salmonella enterica* serovar Virchow isolates with reduced susceptibilities to ciprofloxacin among poultry and humans in Belgium and France (2000 to 2003). J Clin Microbiol **44**: 2897-2903, 2006
- 5) 平賀紀行, 山崎武成, 小藤秀嗣, ほか: 経直腸的前立腺生検後に ESBL 産生大腸菌による敗血症を来した1例. 西日泌尿 **71**: 472-478, 2009
- 6) 加藤久美子, 鈴木弘一, 佐井紹徳, ほか: 経直腸的前立腺生検後の敗血症性ショックおよび播種性血管内凝固症候群の1例. 日泌尿会誌 **92**: 706-709, 2001
- 7) 丸山 聡, 三田憲明: 前立腺生検後に敗血症性ショックを起こした1例. 広島医 **55**: 462, 2002
- 8) 遠藤雅也, 木内利明, 垣本健一, ほか: 経直腸的前立腺生検後に発症した敗血症. 臨泌 **58**: 229-231, 2004
- 9) 星 昭夫, 新田正広, 本郷祥子, ほか: 経直腸的前立腺生検後に敗血症を発症した2例. 泌尿紀要 **52**: 645-649, 2006
- 10) 太田匡彦, 渡邊健志, 根本良介: 経直腸的前立腺針生検後に発症した化膿性脊椎炎を合併した敗血症の1例. 西日泌尿 **68**: 175, 2006
- 11) 小川隆敏: 経直腸的前立腺生検後に発熱をきたした症例の検討. 泌尿器外科 **20**: 1601, 2007
- 12) 村田憲彦, 三浦一郎: 経直腸的前立腺生検後に敗血症性ショックをきたした3例. 泌尿器外科 **20**: 613, 2007
- 13) 今里祐之, 渡辺淳一, 草場泰之, ほか: 前立腺生検後に敗血症性ショック, DIC, 急性腎不全を来した1例. 西日泌尿 **69**: 728, 2007
- 14) 堀 淳一, 山口 聡, 渡邊成樹, ほか: エンドトキシン吸着療法が有効であった前立腺生検後の敗血症. 臨泌 **62**: 323-325, 2008
- 15) 加藤廉平, 鈴木 泰, 松浦朋彦, ほか: Levofloxacin 耐性大腸菌により経直腸的前立腺生検後に敗血症ショックに陥った1例. 泌尿紀要 **56**: 453-456, 2010
- 16) Kakehi Y, Naito S and Japanese Urological Association: Complication rates of ultrasound-guided prostate biopsy: a nation-wide survey in Japan. Int J Urol **15**: 319-321, 2008
- 17) 藤吉哲宏, 野田英一郎, 谷山卓郎, ほか: エンドトキシン陰性の敗血症症例における PMX 療法の治療効果について. 日集中医誌 **15**: 190, 2008
- 18) 中村 司: 【エンドトキシン研究の進歩とその治療】エンドトキシン吸着療法 (PMX-DHP) の有効性のメカニズムと治療の限界. ICU と CCU **31**: 411-420, 2007
- 19) 徳山佳子, 藤田哲夫, 平山貴博, ほか: エンドトキシン吸着療法と尿管ステント留置により救命しえた気腫性腎盂腎炎の1例. 泌尿紀要 **55**: 421-424, 2009

(Received on January 28, 2013)

(Accepted on May 9, 2013)