

尿路閉塞による敗血症性ショックにエンドトキシン 吸着療法を行った2症例

医誠会病院泌尿器科

杉 素 彦*

CLINICAL EXPERIENCES OF ENDOTOXIN REMOVAL IN URINARY OBSTRUCTION: REPORT OF TWO CASES

Motohiko Sugi

From the Department of Urology, Iseikai Hospital

Clinical experiences of endotoxin removal using polymyxin B immobilized fiber column (PMX) in two septic shock patients are reported. Case 1: A 74-year-old man with bladder cancer received a total cystectomy and a ileal conduit 19 years before he was referred to our hospital with complaints of high fever and general fatigue. Physical examination and laboratory data revealed severe hypotension, and pyuria. Left hydronephrosis due to uretero-intestinal stenosis were observed on computed tomography (CT). Under the diagnosis of septic shock, left nephrostomy were performed. Direct hemoperfusion using polymyxin B immobilized fiber column was carried out. Case 2: A 74-year-old woman referred to our hospital with complaints of abdominal pain. Physical examination and laboratory data revealed severe hypotension, and pyuria. Right hydronephrosis due to retroperitoneal fibrosis were observed on CT. Diagnoses of septic shock were made. After right nephrostomy were performed, direct hemoperfusion using polymyxin B immobilized fiber column was carried out.

(Acta Urol. Jpn. 50 : 685-689, 2004)

Key words: Endotoxin adsorption, Septic shock

緒 言

日常の臨床の中で、種々の原因で水腎症を呈し尿路感染症を併発する症例はよく経験することであるが、今回われわれは水腎症から尿路感染症へ、そして敗血症性ショックへ至り、DICを併発し、polymyxin B immobilized fiber column (以下 PMX) を用いたエンドトキシン吸着療法を施行し、集学的治療を要した2症例を経験したので報告する。

症 例

患者1: 74歳, 男性

主訴: 発熱, 全身倦怠

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 1984年, 膀胱全摘, 回腸導管造設術

現病歴: 1984年膀胱全摘, 回腸導管造設術を他院で施行。1997年頃より左水腎症を指摘され, 年に数回尿路感染を繰り返していたが, 抗生剤投与により軽快していた。2002年11月, 尿路感染のため抗生剤の内服, 点滴を行ったが改善せず, 11月25日自宅で入浴した直後に全身倦怠, 悪寒, 熱発著明となったため, 同日当

院へ救急搬送となった。

搬入時現症: 体温 39°C, 血圧 84/44 mmHg, 脈拍 82, 検尿沈渣; 蛋白 (+), 糖 (+), RBC (20~29/hpf), WBC (100以上/hpf), 血算; WBC 33,200/ μ l, RBC $437 \times 10^4/\mu$ l, Hb 13.9 g/dl, Ht 39.5%, Plt $5.3 \times 10^4/\mu$ l, 生化学; TP 5.6 g/dl, T-Bil 1.09 mg/dl, GOT 42 IU/l, GPT 35 IU/l, LDH 895 IU/l, BUN 40.2 mg/dl, Cr 4.6 mg/dl, Na 126 mEq/l, K 3.2 mEq/l, Cl 93 mEq/l, CRP 39.0 mg/dl. 凝固系; PT 13.2 sec, PT 活性 59.2%, フィブリノーゲン 582.6 mg/dl, AT III 活性 52.7%, FDP 66 mcg/ml. 意識レベルは Japan coma scale で I 群であった。

画像所見: 腹部 CT では著明な左水腎症, 水尿管を認めた。結石, 腫瘍, リンパ節腫脹は認めなかった。

以上より, 左尿管回腸吻合部狭窄により左水腎症・水尿管となり, 膿腎症をきたし, 敗血症性ショック・DICを合併したものと診断した。ただちに腎瘻を造設, 造影検査を施行したところ, 膿汁の排出を認め, 左尿管回腸吻合部は完全狭窄の状態であった。補液, 昇圧剤の投与を行うも, 血圧は80台のままで回復の兆候は認められなかった。徐々に血圧の維持も困難とな

* 現: 済生会泉尾病院泌尿器科

り、腎機能も悪化したため、PMX を用いたエンドトキシン吸着、持続血液濾過透析 (CHDF) を開始した。吸着開始約2時間後より徐々に血圧は回復し、利尿も良好となった。抗生剤は PAMP/BP, ABK を用いた。しかし炎症所見, DIC はさらに悪化し, CRP は 47.72 mg/dl, 血小板は $2.1 \times 10^4/\mu\text{l}$ まで減少し, 腎臓からは血尿が続き閉塞を繰り返した。血小板の輸血を行い, FOY, AT III 製剤, ヘパリンの投与を行い, 吸着, CHDFを2日間行ったところ, 3日目に炎症所見, 血小板は改善傾向を認めた。吸着前後のエンドトキシンはいずれも 1.0 pg/ml であった。左腎盂尿からは *E. coli* が検出された。血液培養は陰性であった。その後全身状態が落ち着いてから, 腎臓よりガイドワイヤーを挿入したところ, ガイドワイヤーのみ穿通可能で, 6 Fr の尿管カテーテルの挿入はできなかった。その後経過観察をしていたところ, 水腎症は改善傾向を認め, 腎臓カテーテルは抜去可能となった。現在通院にて定期観察を行っているが, 水腎症の悪化は認めていない。臨床経過を Fig. 1 に示す。今後再狭窄を起こすようであれば尿管回腸吻合部の拡張などの検討が必要である。

患者2: 74歳, 女性

主訴: 腹痛

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 糖尿病 (未治療)

現病歴: 2003年2月6日ごろ腹痛を認めるようにな

り, 2月9日症状悪化し経口摂取不能, 体動困難となったため当院へ救急搬送となった。

搬入時現症: 体温 39.1°C , 血圧 $68/32\text{mmHg}$, 脈拍170, 検尿沈渣; 蛋白 (+), 糖 (+), RBC ($10 \sim 19/\text{hpf}$), WBC ($20 \sim 29/\text{hpf}$), 血算; WBC $22,450/\mu\text{l}$, RBC $386 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb 11.4g/dl , Ht 32.8% , Plt $2.9 \times 10^4/\mu\text{l}$, 血沈; 1時間値 146mm , 2時間値 158mm . 生化学; TP 5.0g/dl , T-Bil 0.72mg/dl , GOT 74IU/l , GPT 43IU/l , LDH 747IU/l , BUN 63.0mg/dl , Cr 3.4mg/dl , Na 127mEq/l , K 5.1mEq/l , Cl 90mEq/l , CRP 41.1mg/dl , 血糖値 463mg/dl . 凝固系; PT 12.7 , PT 活性 66.9% , フィブリノーゲン 408.9mg/dl , AT III活性 72.1% , FDP 51mcg/ml . 意識レベルは Japan coma scale で I 群であった。

画像所見: 腹部 CT では胆石, 右水腎症および腎盂尿管移行部 (以下 UPJ) から総腸骨動脈のレベルまで尿管を認め, 尿管周囲組織の肥厚を認めた。結石, 腫瘍, リンパ節腫脹は認めなかった。

胆嚢は壁肥厚を認めず, 肝機能, 胆道系酵素の上昇は認めなかった。以上より後腹膜線維化症により右水腎症, 膿腎症となり, 敗血症性ショック, DIC を合併したものと診断した。ただちに尿管ステントの挿入を試みたが困難で, ガイドワイヤーの挿入のみ可能で, UPJ に著明な狭窄を認めた。腎臓を造設したところ, 胆汁の排出を認めた。

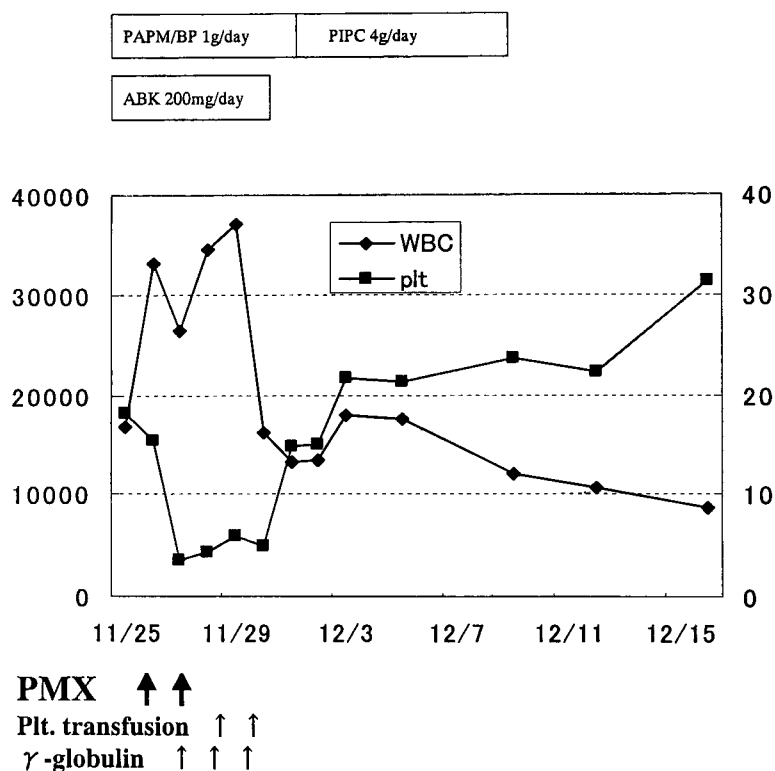


Fig. 1. Clinical course and laboratory data.

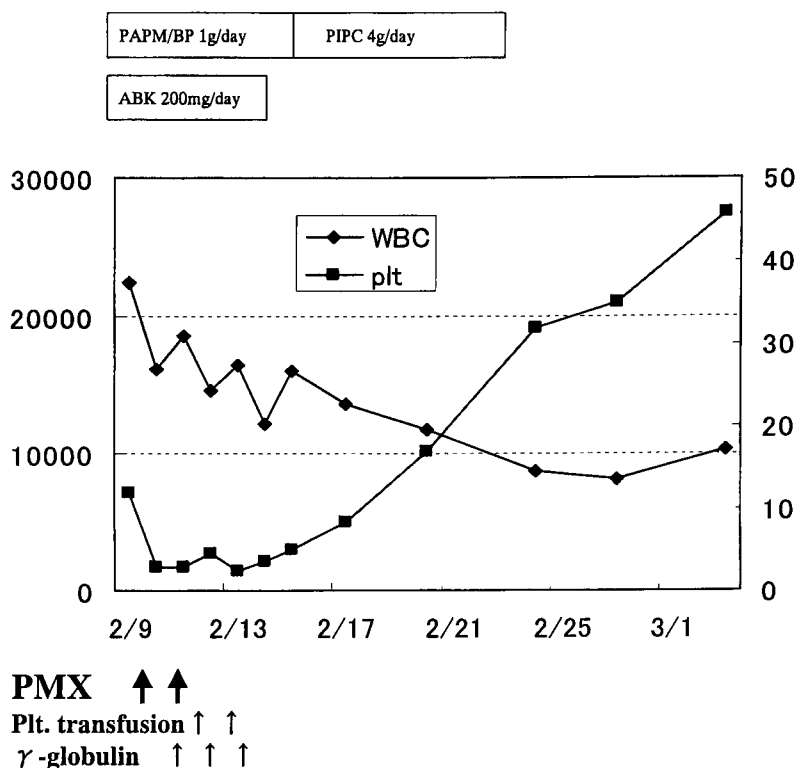


Fig. 2. Clinical course and laboratory data.

補液，昇圧剤の投与を行うも，血圧，尿量の維持が困難となり，腎機能も悪化したため，PMXを用いたエンドトキシン吸着を開始した。吸着開始約1時間後より徐々に血圧は回復し，利尿も良好となった。抗生剤はPAMP/BP，MINOを用いた。貧血，血小板の減少に対し，MAP，血小板の輸血，DICに対しFOY，AT III製剤，ヘパリンの投与を行い，吸着を2日間行ったところ，3日目に炎症所見，血小板は改善傾向を認めた。吸着前後のエンドトキシンはいずれも1.0 pg/mlであった。右腎盂尿および血液培養で*E. coli*が検出された。臨床経過をFig. 2に示す。

全身状態は改善し，現在ステロイド療法を施行し，水腎症の改善を認めている。

考 察

敗血症性ショックは医療の進歩にもかかわらず，依然として治療に難渋する病態である。

敗血症は本邦では比較的稀な疾患であるが重篤な病態である。1992年6月に米国で発表された敗血症の診断基準では，感染症のため systemic inflammatory response syndrome (SIRS) を呈する病態と定義した。その中で臓器障害や低灌流・低血圧を伴う症例を重症敗血症とし，適正な補液後も血圧を維持できず血管作動薬を必要とする症例を敗血症性ショックとした^{1,2)}

SIRSの診断基準は，(1) 体温 $>38^{\circ}\text{C}$ または $<36^{\circ}\text{C}$ ，

(2) 心拍数 $>90/\text{min}$ ，(3) 呼吸数 $>20/\text{min}$ または $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mmHg}$ ，(4) 白血球数 $>12,000 < 4,000/\text{mm}^3$ あるいは幼若型 $>10\%$ ，SIRS：以上のうち2項目を満たす場合である³⁾

SIRSの病態を呈する起炎菌の約半数はグラム陰性菌であり，エンドトキシン陽性例は50%以上になる。しかしエンドトキシンが陰性でもSIRSの原因となり得る場合がある。

われわれの症例では，1例は血液培養，尿培養ともに*E. coli*が検出され，Urosepsisと診断した。もう1例は血液培養が陰性であったが，臨床経過よりUrosepsisと診断した。ともに敗血症性ショックを呈したが，2例ともにエンドトキシン吸着を施行し，全身状態の改善をみている。エンドトキシンは2例とも陰性であった。

エンドトキシンショックの患者の血液細菌培養では，約50%しか起炎菌は検出されず⁴⁾，谷らは重症敗血症の症例88例のうち，エンドトキシン陽性率は40%弱であったと報告している⁵⁾。また花澤らはグラム陽性菌でもエンドトキシンは検出されると報告している⁶⁾

今回のエンドトキシン吸着療法には，PMXカラムを使用した。PMXはポリミキシンBを線維状担体に固定化し，血中への遊離をなくし，DHP（直接血液灌流法）にてエンドトキシンを吸着・除去する方法である。ポリミキシンBはエンドトキシンの生物学的活

性部分である lipid A と結合し、その活性を消失させるが、副作用として腎・神経毒性があり血中投与ができない。PMX カラムはエンドトキシンのみを除去しているのではなく、TNF- α やサイトカインの吸着除去の可能性もあると考えられる。相沢らはサイトカイン値は敗血症の患者では非常に高くなっていると報告している²⁾ PMX により有意なサイトカインの低下を認めた症例もある⁴⁾ IL-1, TNF- α などは alarm cytokine と呼ばれ、PMX 施行により TNF- α や IL-6 は少なからず減少し、PMX 施行24時間では著明に減少しており、これらは恐らくエンドトキシンが PMX により吸着除去され、それに伴うサイトカインを始めとする humoral mediator network の調節機構が回復した結果であるとする報告もある⁷⁾ エンドトキシンが陰性の症例でも PMX を施行し改善をみた症例の報告もありわれわれの症例と合致するものである。

MRSA 感染症についても常に念頭に置く必要があり、近年黄色ブドウ球菌由来の外毒素である TSST-1 (toxic shock syndrome toxin-1) とエンドトキシンとのあいだに毒性の相加・相乗作用があるとされ、高 TSST-1 血症を伴う MRSA 敗血症性ショックに対して、PMX によるエンドトキシン吸着を施行し救命しえた症例の報告もある^{8,9)} 作用機序として川俣らは、PMX によって単独では毒性を発揮しない低濃度のエンドトキシンを吸着 除去することによって改善を得られた可能性を示唆している⁸⁾

谷らは PMX の適応として、エンドトキシン血症が明確であるか、グラム陰性菌感染症が明確または高度に疑われる症例で、感染症に伴う SIRS の病態をしているものと定義している¹⁰⁾ しかしすべての敗血症症例でこれらの基準を明確に判断できるわけではなく、施設によっても診断能力、検査機器に差があるのが現状である。基準を満たさないためにエンドトキシン吸着を施行せず、その結果重症化する可能性もある。

細菌毒素除去療法であるエンドトキシン吸着療法は、もちろんそのみで敗血症を根治する治療法ではなく、外科的ドレナージや有効な抗生物質の投与や、持続血液透析 (以下 CHD) などとの併用が望ましい。症例によっては CHD 併用の方が有意に有用であるとの報告例もある。CHD は除水のみならず、各種メディエーターが除去されるため有効であるとしている¹¹⁾ われわれの症例でも 1 例は CHD を併用し良好な結果を得た。

敗血症に対する抗生剤については、CPFX が有用との報告があり、CPFX はカルバペネム系、セフェム系などに比べて非常に優れており、グラム陽性球菌でもそれらと同等の抗菌力を有している³⁾ IPM/

CS・セフェム耐性のグラム陰性菌、緑膿菌に対しても CPFX は有効とされている。

抗生剤の殺菌力について、菌の形態を保つために重要な役割を分担している PBP (細胞壁架橋酵素蛋白) で説明すると、PBP1Bs: 細胞の伸長時のムレイン網目構造を構築するのに必要な架橋酵素, PBP1A: その補助酵素, PBP2: 網目構造に切れ目を入れる酵素, PBP3: 細胞伸長後隔壁合成に必要なムレイン架橋酵素などがある。抗菌薬として多くの β -ラクタム系抗生剤は PBP-1A, 1B, 3 に対して親和性が高いため、細菌をフィラメント化させて溶菌させるが、IPM/CS は PBP-2, PBP-4, 5, 1A, 1B に対して親和性が高いため、細菌を球形化して溶菌するのでエンドトキシンの産生が少ないとされている¹²⁾

PIPC は PBP-3 と結合し、エンドトキシンの放出を誘導するが、IPM/CS はエンドトキシンの産生が少ない形態に誘導するため^{13,14)}、ペニシリン系よりカルバペネム系を選択した方がよいと考える。われわれの症例では、PAPM/BP を第一選択とし、症例 1 では MINO を、症例 2 では ABK を併用した。いずれもスペクトルを広げるという意味と、MRSA を視野にいれての選択であった。全身状態が改善してからは PIPC を投与した。CPFX については使用経験がなく、今後症例があれば使用を検討したいと考える。

今回の様な症例では、治療法としてまず腎臓を造設し、腎盂内圧を下げる事が重要である。そして血圧低下に対する補液、昇圧剤の投与、原因菌に対する抗生剤の投与、DIC の評価 治療、全身管理を行う。これらの治療を行っても全身状態の改善を認めない場合、重症化し多臓器不全に移行する可能性があるため、躊躇せずにエンドトキシン吸着を施行すべきである。

Bone らは191例の敗血症症例を検討し、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27.5%で、入院後にショックに進展した場合は43%と報告している¹⁵⁾ また73%はショックから離脱したが、25%は ARDS へ移行したとし、その場合致死率は90%としている。自験例では、重篤な呼吸器合併症は認めなかったが、ショック早期の段階での対応が予後を左右すると考えられた。

Urosepsis の危険因子として高齢者、尿毒症、糖尿病、低栄養、広範な手術があり¹⁶⁾、症例 1 は膀胱癌に対する手術の既往、症例 2 では未治療の糖尿病、そして 2 例ともに高齢者の 3 点が該当した。

エンドトキシン血症あるいは、グラム陰性菌感染症、Urosepsis が疑われ、SIRS の病態を呈している症例では、まず可能なかぎり外科的ドレナージ、デブリドマン、感染巣の除去を試み、そして適切な抗生剤の投与を行い、全身状態の改善傾向がなければ速やか

に PMX を用いたエンドトキシン吸着を施行し、呼吸不全、循環不全、腎不全、DICなどを併発する症例も多く、集学的治療が必要となる。今後さらに症例を積み重ね、検討が必要であると思われた。

結 語

水腎症から尿路感染症へ、そして敗血症性ショックへ至り、DIC を併発し、PMX を用いたエンドトキシン吸着療法を施行し、集学的治療を要した2症例を経験したので報告した。

文 献

- 1) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al.: ACCP/SCCM consensus conference committee: definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* **101**: 1644-1655, 1992
- 2) Bone RC: Toward an epidemiology and natural history of SIRS. *JAMA* **268**: 3452-3455, 1992
- 3) 相川直樹: Sepsis と SIRS; cytokine storm の病態と新しい治療法の展開. *泌尿器外科* **14**: 638-642, 2001
- 4) Rangel-Faust MS, Pilet D, Costigan M, et al.: The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA* **273**: 117-123, 1995
- 5) 谷 徹, 花澤一芳, 小玉正智, ほか: Critical care におけるエンドトキシン吸着療法の適用について. *日腹部救急医会誌* **18**: 393-398, 1998
- 6) 花澤一芳, 児玉正智, 谷 徹, ほか: エンドトキシン吸着療法—最近の研究とその進歩—. *集中治療* **11**: 161-168, 1999
- 7) 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の評価. *日外会誌* **22**: 85-90, 1997
- 8) 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 血症を伴う敗血症性ショックの1例. *集中治療* **7**: 631-635, 1995
- 9) 三木 正: Septic shock を伴う urosepsis 6 例の臨床的検討. *泌尿紀要* **44**: 795-800, 1998
- 10) 谷 徹, 花澤一芳, 小玉正智: 敗血症性循環不全, 呼吸不全に及ぼす血中エンドトキシン除去療法の治療効果. *基礎と臨* **29**: 139-150, 1995
- 11) 鈴木和人, 柳川 聡, 金 達浩, ほか: 敗血症に対する PMX 7 例使用経験. *集中治療* **10**: 143-144, 1998
- 12) 井上松久, 岡本良一: その他の β -ラクタム系抗生物質. *日臨* **48**: 26-31, 1990
- 13) 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
- 14) 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
- 15) Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, et al.: Sepsis syndrome: a varied clinical entity. *Crit Care Med* **17**: 389-391, 1989
- 16) 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

(Received on December 3, 2003)

(Accepted on April 17, 2004)