

トロンボモデュリン製剤を中心とした集学的治療が 著効した f-TUL 後の敗血症性ショックの 1 例

加藤 春雄, 柴田 康博, 鈴木 智美

伊藤 一人, 鈴木 和浩

群馬大学大学院医学系研究科泌尿器科学

SEPTIC SHOCK FOLLOWING FLEXIBLE TRANSURETHRAL LITHOTRIPSY SHOWING FAVOURABLE RESPONSE AFTER MULTIDISCIPLINARY TREATMENT MAINLY COMPOSED OF RECOMBINANT THROMBOMODULIN: A CASE REPORT

Haruo KATO, Yasuhiro SHIBATA, Tomomi SUZUKI,

Kazuto ITO and Kazuhiro SUZUKI

The Department of Urology, Gunma University Graduate School of Medicine

We herein present a case of a 65-year-old woman who developed severe septic shock following flexible transurethral lithotripsy (f-TUL) showing favourable response after treatment with doripenem and recombinant thrombomodulin (rTM). The patient underwent f-TUL for nephrolithiasis of the left kidney. Preoperative urine culture indicated the presence of a mucoid strain of *E. coli* that was susceptible to cefazolin; therefore, the antibiotic cefazolin was administered as a preventive measure. The operation was completed without any specific intraoperative complications. On the day following the operation, blood pressure decreased and clouding of consciousness was observed. Hematological examination showed high levels of procalcitonin, a decrease in platelet count, and high levels of fibrin degradation products (FDP), indicative of severe septic shock and disseminated intravascular coagulation (DIC). The patient was immediately shifted to the intensive care unit (ICU), and multidisciplinary treatment consisting of doripenem (3 g/day) and rTM (380 U/kg) was administered. The medical treatment was successful; the patient recovered from DIC at an early stage and was able to leave the hospital within 10 days after the operation. The risk of complications is expected to increase with the spread of f-TUL, and prompt action must be taken.

(Hinyokika Kyo 58 : 499-502, 2012)

Key words : f-TUL, Septic shock, Doripenem, Thrombomodulin, Procalcitonin

緒 言

近年、軟性腎盂尿管鏡やレーザーを始めとした各種デバイスの進歩により腎結石に対しても TUL (transurethral lithotripsy) の適応が広がっている。それに伴い f-TUL (flexible TUL) 後に起こりえる合併症の一つである敗血症が問題となる症例も増加する可能性が考えられる。特に尿路感染から敗血症性ショック、播種性血管内凝固 (DIC) に至ると致死率は高く迅速な治療が必要となる。今回われわれは f-TUL 後に発症した敗血症性ショック、DIC に対しトロンボモデュリン製剤を主体とした集学的治療が著効した 1 例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者 : 65歳, 女性

主訴 : 左腰背部痛, 悪寒

既往歴 : 高血圧, 虫垂炎, 帝王切開

現病歴 : 2011年 5 月 28 日, 上記主訴にて救急搬送。KUB にて左サンゴ状結石を認め、腎エコーにて軽度水腎症を認めた。血液検査にて炎症所見高値もあり、左サンゴ状結石による腎盂腎炎と診断し入院加療。Ceftriaxone 投与開始するも炎症所見悪化あり、左尿管ステント留置し抗生剤を meropenem に変更して軽快した。外来で経過観察後、左サンゴ状結石に対して f-TUL を行うこととし、7 月 19 日に手術目的に入院となった。

現症 : 身長 147.2 cm, 体重 47.5 kg, 血圧 132/77 mmHg, 脈拍 90/min, 体温 36.6°C, 腹部は平坦・軟。帝王切開, 虫垂炎の手術痕あり。左腰背部に叩打痛なし。

検査所見 : 血液・生化学検査にて異常所見は認めなかった。CRP は 0.13 まで改善していた。WBC > 100/HPF と膿尿を認めた。尿培養で大腸菌を認め、cefapene pivoxil hydrochloride hydrate を除いて感受性は良好であったが、ムコイド型変異を示していた。

薬剤名	菌名 <i>Escherichia coli</i>	
	MIC	判定
ABPC	8	S
PIPC	≤8	S
CAZ	≤1	S
CEZ	≤4	S
CMZ	8	S
CPR	≤8	S
CTM	≤8	S
CTX	≤8	S
FMOX	≤8	S
CCL	≤8	S
IPM	≤1	S
GM	≤1	S
AMK	≤4	S
LVFX	2	S
MINO	4	S
FOM	≤4	S
ST	≤2	S
CFPN	>1	R

Fig. 1. Preoperative urine culture and sensitivity.

(Fig. 1).

画像所見：KUB では左サンゴ状結石を認めた。尿管ステントが留置されていた (Fig. 2)。

手術所見：入院当日、全身麻酔下に Lt f-TUL を施行した。予防抗菌薬として cefazolin を使用した。碎



Fig. 2. KUB before f-TUL.

石にはオリンパス社製軟性腎盂尿管ビデオスコープ (URF-V)，ルミナス社製 Ho : YAG レーザー発生装置 (VersaPulse) を用いた。尿管アクセスシース (Flexor 14Fr) も使用した。腎盂から中腎杯の結石を中心に破碎し、術中特に大きなトラブルもなく左尿管ステントを留置して 1 時間 33 分で手術を終了した。破碎に費やした時間は 1 時間であった。術中灌流はシングルアクションポンプ (Boston Scientific) を用いて行い、灌流圧は最小限にとどめた。

手術後経過：病棟に帰室時に嘔吐を認めたが、血圧低下や発熱は認めなかったため経過観察とした。しかし、翌朝に血圧 70 mmHg 台に低下を認め、血液検査

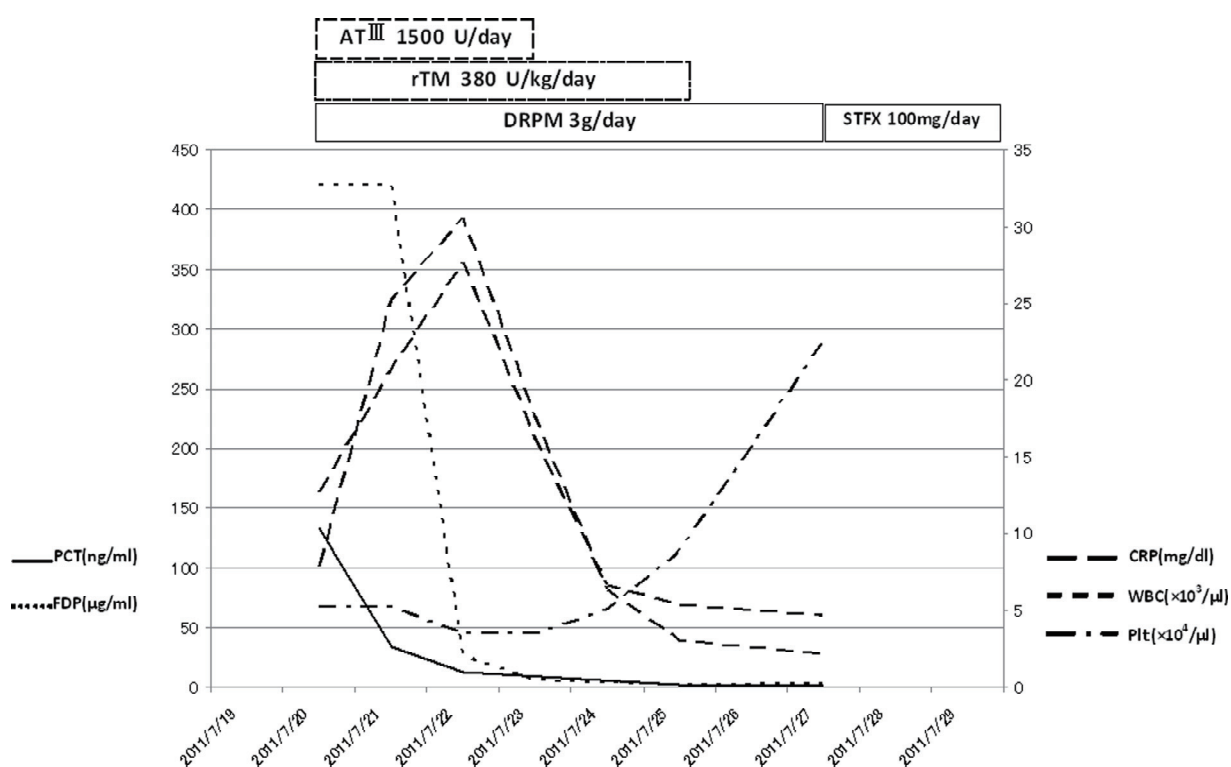


Fig. 3. The postoperative course table : Procalcitonin showed a rise from an early stage, and reacted more sensitively to treatment compared with CRP.

にて WBC 12,700/ μ l, Plt 5.2万/ μ l, Cr 1.70 mg/dl, PT 52% (PT-INR 1.36), フィブリノーゲン 112 mg/dl, FDP >420.0 μ g/ml, D-ダイマー >240.0 μ g/ml, AT-III 58.0%, CRP 7.87 mg/dl, プロカルシトニン 133.16 ng/ml と異常値を示し, 敗血症性ショック, 厚生省の診断基準を満たす DIC と診断し, ICU へ転棟し加療することとした。

ICU 入室後, ドパミン, ノルアドレナリン, ピトレッシン使用し循環動態は落ち着き, 尿量も保つことができた。抗生剤は dripenem (DRPM) 1 g $\times$ 3 回/日に変更し, DIC に対してはトロンボモデュリン製剤 380単位/kg/日および AT-III 製剤にて加療した。翌日からは解熱傾向となり, 血圧120~130台に上昇を認めた。ICU 入室3日目には DIC も改善傾向となり, 入室4日目より循環作動薬も中止し, 食事再開できるまでに著明に全身状態の改善を認め, 6日目に ICU 退室し一般病棟に転棟となった。術後の尿培養および血液培養は陰性であり, DRPM のみ2日間(計8日間投与)継続し, 血液検査データ改善しているのを確認し, sitafloxacin 内服に変更し, 術後10日で軽快退院した (Fig. 3)。

その後外来にて ESWL を施行した後, 再度 f-TUL を施行した。術前の尿培養ではいずれもムコイド株は認めず, 感受性のある ceftriaxone 投与を術前日から行うことで特に合併症なく治療可能であった。計3回の治療で良好な碎石が得られており, 外来で経過観察中である (Fig. 4)。

考 察

近年軟性腎盂尿管鏡の開発, ホルミウムヤグレーザー (Ho : YAG レーザー) の臨床応用などにより, すべての部位の尿路結石に対して TUL が可能となり, f-TUL の症例数は劇的に増加している。当科でも 20 mm を越えるような大きな腎結石や珊瑚状結石に対しても f-TUL 単独または ESWL との併用により積



Fig. 4. KUB after 2nd f-TUL.

極的に治療を行っており, 珊瑚状結石では数回にわたる f-TUL を必要とすることはあるが, 良好な治療成績が得られている。各種機器の進歩もあって安全な手技が確立されてきてはいるものの, 症例数の増加に伴い本症例のように術後に重篤な敗血症を生じるリスクも高くなるものと思われる。重症敗血症から敗血症性ショックに至り, さらに DIC を合併すると今なお致死率の高い病態と考えられており, 早期の診断と適切な抗菌化学療法, 各種合併症に対する支持療法が重要となる。

近年, 細菌感染性敗血症と非細菌感染性敗血症の鑑別においてプロカルシトニン (procalcitonin: PCT) が CRP や炎症性サイトカインなど従来の血清マーカーや血液培養検査に比して有用であることが報告され, PCT による敗血症の早期診断に期待が集まっている^{1,2)}。さらに血清 PCT 値は敗血症の重症度と強く相関するため, 重症度の指標としても有用と考えられている^{3,4)}。本邦においても多施設共同研究による検討が行われ, 細菌感染症の重症度診断 (sepsis と severe sepsis の鑑別) において PCT のカットオフ値を 2.0 ng/ml とすると診断効率は84.3%であったと報告されている⁵⁾。本症例でも, 臨床所見や他パラメーターから敗血症が強く疑われたが, 血清 PCT が 133.16 ng/ml と異常高値を示し, より重篤な敗血症と判断し ICU 管理など迅速な対応が可能であったと考える。

重症敗血症における DIC に対する積極的な治療に関しては標準化されたものがなかったが, 2007年に造血器悪性腫瘍および重症感染症を基礎疾患とした DIC 症例に対し, リコンビナントトロンボモデュリン製剤 (rTM) 投与群においてヘパリン投与群に比し有意に DIC 離脱率が高く, 出血に関連した有害事象が少ないことが報告された⁸⁾。2008年5月より, rTM は本邦においても保険収載され, DIC 治療に関する注目が高まっている。rTM は高額な医療費がかかることやモニター法がないことなど問題点はあるものの, 血中半減期が約20時間と長く, 1日1回の投与 (380単位/kg, 約30分で点滴静注) で抗凝固活性が得られ日常臨床において使用し易く, さらに抗炎症作用も有することが報告されており, 敗血症における DIC 治療に対して非常に有効と考えられる。敗血症, DIC の予後は多くは発症後3~5日以内の短期間の治療内容により決定されるとされており, 本症例では DIC の診断後に適切な抗菌薬投与だけでなく, 迅速に rTM を開始することにより, DIC からの早期離脱に重要な役割を果たしたものとする。

rTM のような新規薬剤の登場により重症敗血症, DIC に対する治療は大きく変わりつつあるが, それでも依然として敗血症性ショック, DIC での死亡率

は高く、やはり手術に伴う合併症をいかに予防するかを常に考えていかななくてはならない。当科では手術時の灌流圧を極力抑えることはもちろんのこと、大きい結石であっても破砕時間60分を目安に手術を終了するようにしているが、それでも今回は術後に重症敗血症を生じた。本症例においては、術前の尿培養で大腸菌ムコイド株が検出されていた。大腸菌ムコイド株について詳細に言及されたものはほとんどないが、種々の抗菌化学療法に対して難治性であった敗血症を含む泌尿器科感染症から分離された大腸菌について細菌学的検討を行ったところ、いずれも運動性を有さず、菌体周囲に線毛やペン毛以外の莢膜様粘液物質が多量に付着したムコイド型に変異していたとの報告がある⁹⁾。ムコイド型集落を作る菌は病原性が強いとされており、難治性の慢性呼吸器感染症などにおいてもムコイド型緑膿菌の検出頻度が高く問題となっている¹⁰⁾。本症例においては感受性のあったcefazolinを予防抗菌薬として選択したが、ムコイド株であることや腎盂腎炎発症後ということを考慮し、術前からの抗菌薬投与により感染コントロールを十分に行った上で手術に臨むことが必要であったと考える。

結 語

f-TUL 術後の重症敗血症に対して、トロンボモデリン製剤を主体とした迅速なDIC治療が奏功した1例を経験し、若干の文献的考察を加え報告した。

文 献

- 1) Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al.: Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* **34**: 1996-2003, 2006
- 2) Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al.:

Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* **164**: 396-402, 2001

- 3) Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al.: High serum procalcitonin concentration in patients with sepsis and infection. *Lancet* **341**: 515-518, 1993
- 4) Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, et al.: Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care* **3**: 45-50, 1999
- 5) Aikawa N, Fujishima S, Endo S, et al.: Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. *J Infect Chemother* **11**: 152-159, 2005
- 6) Keam SJ: Doripenem-a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* **68**: 2021-2057, 2008
- 7) Sakyo S, Tomita H, Tanimoto K, et al.: Potency of carbapenems for the prevention of carbapenem-resistant mutants of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antibiot* **59**: 220-228, 2006
- 8) Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, et al.: Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost* **5**: 31-41, 2007
- 9) 森下英夫, 鳥居 哲: 泌尿器科感染症より分離され、ムコイド型集落を示し運動性を有しない大腸菌に関する研究. *日泌尿会誌* **77**: 1139-1144, 1986
- 10) 那須 勝, 山崎 透: 緑膿菌ムコイド株・非ムコイド株の粘膜付着性と病原性. *日臨* **49**: 2239-2244, 1991

(Received on February 16, 2012)
(Accepted on May 17, 2012)