

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本泌尿器科学会雑誌 (2008.05) 99巻4号:578～583.

重症尿路感染症に対するエンドトキシン吸着療法の検討

堀 淳一, 山口 聡, 渡邊成樹, 小山内裕昭, 北瀬卓也, 米村克彦, 垣内時子, 杵渕貴洋

## 重症尿路感染症に対するエンドトキシン吸着療法の検討

北海道社会事業協会富良野病院泌尿器科・人工透析センター<sup>1)</sup>, 同 臨床工学科<sup>2)</sup>, 同 臨床検査科<sup>3)</sup>

堀 淳一<sup>1)</sup> 山口 聡<sup>1)</sup> 渡邊 成樹<sup>1)</sup> 小山内裕昭<sup>1)</sup>  
北瀬 卓也<sup>2)</sup> 米村 克彦<sup>2)</sup> 垣内 時子<sup>2)</sup> 杵渕 貴洋<sup>3)</sup>

### CLINICAL INVESTIGATION OF AN EXTRACORPOREAL ENDOTOXIN ADSORPTION THERAPY IN SEPTIC URINARY TRACT INFECTIONS

Jun-ichi Hori<sup>1)</sup>, Satoshi Yamaguchi<sup>1)</sup>, Masaki Watanabe<sup>1)</sup>, Hiroaki Osanai<sup>1)</sup>, Takuya Kitase<sup>2)</sup>,  
Katsuhiko Yonemura<sup>2)</sup>, Tokiko Kakiuchi<sup>2)</sup> and Takahiro Kinebuchi<sup>3)</sup>

Department of Urology and Dialysis Center, Hokkaido Social Welfare Association Furano Hospital<sup>1)</sup>,  
Department of Clinical Engineering, Hokkaido Social Welfare Association Furano Hospital<sup>2)</sup>,  
Department of Clinical Laboratory, Hokkaido Social Welfare Association Furano Hospital<sup>3)</sup>

**Abstract :** (Objective) Severe urinary tract infection may lead to sepsis in some cases. In these cases, treatment must not only include drainage of the source of infection, but also management of systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Blood purification therapy focused on endotoxin adsorption is thought to be a useful treatment method for this purpose. Herein, we clinically investigated the cases in which this treatment method was applied.

(Subjects and methods) A total of 22 patients underwent endotoxin adsorption therapy following diagnosis of sepsis at the department of urology, Hokkaido Social Welfare Association Furano Hospital during the last six years. Of these patients, six patients whose primary disease was urinary tract infection were included in the study.

(Results) Patients comprised four men and two women with either pyelonephritis (n = 5; complicated by prostatitis in one patient) or pyonephrosis (n = 1). Primary diseases included urolithiasis (n = 4), vesicoureteral reflux (n = 1), and ureteric stenosis (n = 1). Urinary tract drainage included ureteral stent (n = 4), nephrostomy (n = 1), and cystostomy (n = 1), with concomitant use of continuous hemodiafiltration in one patient. Serum endotoxin levels were 3.2 pg/ml on average, and returned to normal following endotoxin adsorption therapy in all patients. A total of four strains of *Escherichia coli* and one strain of *Klebsiella pneumoniae* were identified as pathogenic bacteria.

(Conclusion) Hemodynamics was markedly stabilized following endotoxin adsorption therapy, and all patients survived. These findings indicate that endotoxin adsorption therapy should be actively considered as a treatment method for patients with sepsis secondary to urinary tract infection.

**Key words :** endotoxin adsorption therapy, SIRS, urinary tract infection

**要旨 :** (目的)重症尿路感染症には、時に敗血症に至る症例があり、感染源のドレナージに加えて全身性炎症反応症候群に対応した処置が必要である。その一つの治療手段として、エンドトキシン吸着療法を中心とした血液浄化療法が有用とされており、本法を適用した症例について検討した。

(対象と方法)当院において、過去6年間に敗血症の診断でエンドトキシン吸着療法を施行した症例は22例であった。そのうち、尿路感染症を原疾患とする6例を対象とした。

(結果)患者は男性4例、女性2例、原疾患は腎盂腎炎5例(1例で前立腺炎を合併)、膿腎症1例であっ

た。尿路ドレナージは、尿管ステント留置3例、腎瘻造設1例、膀胱瘻1例であり、1例に持続的血液濾過透析を併用した。血中エンドトキシン値は平均3.2pg/mlであり、エンドトキシン吸着療法後全ての症例で基準値以下となった。起炎菌として同定しえたものは、大腸菌4例、肺炎桿菌1例であった。

(結論)全例において、エンドトキシン吸着療法により循環動態が安定化し、DIC管理や抗菌薬の併用などにより救命しえた。エンドトキシン吸着療法は尿路感染症から敗血症に至った症例において、早期に考慮すべき治療手段と考えられた。

キーワード：全身性炎症反応症候群、エンドトキシン吸着療法、尿路感染症

## 緒 言

尿路感染症のなかには、重症化して菌血症、敗血症性ショックや播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation ; DIC), やがて多臓器不全 (multiple organ failure ; MOF) にまで至る症例が存在する。これら重症尿路感染症に対する治療方針としては、抗菌薬の全身投与に加えて感染源の外科的ドレナージが基本であるが、いったんショック状態に陥ると呼吸状態や循環動態などが極めて不安定となり、治療に難渋する。1992年に、全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome ; SIRS) という概念が提唱され、感染症に起因するSIRSが敗血症であると認識されるようになった<sup>1)</sup>。最近このような症例に対して、エンドトキシン吸着療法の有効性を示す報告が散見されている<sup>1)~5)</sup>。今回、尿路感染症から敗血症性ショックを併発した症例に対して、エンドトキシン吸着療法を施行し救命しえた6例について、文献的考察を交えて報告する。

## 対象と方法

2001年1月から2007年1月の間に、北海道社会事業協会富良野病院泌尿器科および人工透析センターにおいて、エンドトキシン選択除去用吸着式血液浄化法 (以下エンドトキシン吸着療法と略) を施行した22例のうち、尿路感染症を原疾患とする6例を対象とした。

血液浄化法としては、持続緩除式血液濾過用装置 (ACH-10 (旭メディカル)) に、エンドトキシン除去用吸着式血液浄化用浄化器 (トレミキシン PMX-20R<sup>®</sup>, 東レ・メディカル) を装着し、全血血液灌流法にて1回2時間、2日間を原則として施行した。血管アクセスとして透析用ダブルルーメンカテーテルを使用し、抗凝固剤としてメシル酸ナファモスタット (フサン<sup>®</sup>) を20~40mg/hrで持続注入した。血液流量は80~120ml/minで体外循環を行い、必要に応じて持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration ; CHDF) を併用した。

## 結 果

当院で施行したエンドトキシン吸着療法22例の内訳を示す。男性11例、女性11例、平均年齢は72歳、原因疾患は、尿路感染症が6例の他、腹膜炎6例 (消化管穿孔術後を含む)、肺炎6例、腸閉塞2例、腸炎2例であった。泌尿器科単独での入院管理は13例、他科からの依頼は9例であった。尿路感染症については、全例でSIRSを発症し、その内訳は急性腎盂腎炎5例 (1例は前立腺炎の合併)、膿腎症1例であった (表1)。感染の原因疾患は、尿路結石4例、膀胱尿管逆流症1例、尿管狭窄1例であった。エンドトキシン吸着療法前に行われた尿路ドレナージ法は、尿管ステント留置3例、腎瘻1例、膀胱瘻1例であった。1例では患者が長期間の臥床状態による強度の拘縮のため、尿路ドレナージは施行しえなかった。血中エンドトキシン値 (基準値1.0pg/ml未満) は、平均3.2pg/mlであった。細菌培養検査では、大腸菌4例、肺炎桿菌1例が検出され、全ての症例で血液培養検査と尿培養検査の検出細菌が一致していた。1例では、すでに充分量の抗菌薬が使用されていたため、細菌は検出されなかったと考えられた。尿路結石4例のうち3例でDICを併発し、メシル酸ガベキサート (FOY<sup>®</sup>) 1,000mg/日を3~5日間、静脈内持続投与した。エンドトキシン吸着療法の施行時期は、尿路ドレナージ当日が3例、1日後が1例、2日後が1例であった。1例では急性腎不全を合併したため、CHDFを2回併用した。治療後の血中エンドトキシン値は、全例基準値以下となり、全て救命することができた。

表1の症例5について、臨床経過を提示する。<症例>75歳女性。<主訴>左下腹部痛、発熱。<臨床経過>当地旅行中、40度の発熱を伴う、左下腹部痛が出現し、当院救急外来を受診した。CTにて左水腎症および、左尿管膀胱移行部に2×2mm大の結石様陰影を認めため、尿管結石による腎盂腎炎と診断した。同日左尿管ステントを留置したが、その際の逆行性腎盂尿管造影にて左腎盂付近に腎外溢流の所見を認めた。そ

表1 重症尿路感染症6例のまとめ

症例	年齢	性別	疾患名	原因	尿路管理	血中ET (pg/ml)	白血球 (/mm <sup>3</sup> )	CRP (mg/dl)	最高体温 (°C)	DICの 有無	細菌培養 (血液・尿)	PMX 回数	SIRS発症から PMXまでの期間	予後
1	50	男	腎盂腎炎	尿路結石	尿管ステント	1.7	23,610	43.58	38.8	有	大腸菌	2	48時間	治癒
2	65	男	膿腎症	尿管狭窄	腎瘻	未測定	5,760	8.6	39.9	無	大腸菌	2	24時間以内	治癒
3	67	女	腎盂腎炎	尿路結石	尿管ステント	6.1	14,880	8.96	40.3	有	肺炎桿菌	2	24時間以内	治癒
4	74	男	前立腺炎	膀胱尿管 逆流症	膀胱瘻	1.6	32,450	26.71	38.8	無	大腸菌	2	24時間以内	治癒
5	75	女	腎盂腎炎	尿路結石	尿管ステント	4.1	25,560	26.28	39.2	有	大腸菌	3	48時間	治癒
6	84	男	腎盂腎炎	尿路結石	施行せず	2.7	24,840	15.5	38.2	無	陰性	2	24時間以内	治癒

ET: Endotoxin (基準値1.0pg/ml未満) CRP: C reactive protein PMX: エンドトキシン吸着療法

の後の臨床経過を図1に示す。Cefozopranとグロブリン製剤を併用、血圧低下に対してはドパミン製剤を使用した。血圧が70~80台と循環動態が不安定であ

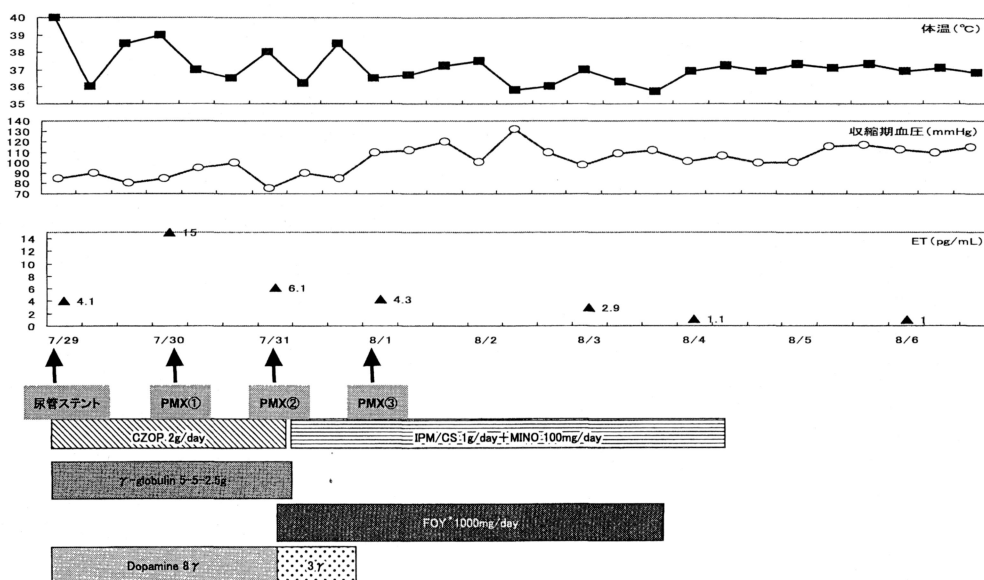
た。カテコラミンなど、他の昇圧剤は併用しなかった。血中エンドトキシン値は、入院時4.1pg/mlから翌日には15.0pg/mlと上昇していたため、尿管ステント留置(SIRS発症)2日後からエンドトキシン吸着療法を開始した。1回のエンドトキシン吸着療法で血圧は安定化したものの、血中エンドトキシン値は2回の吸着にても陰性化しなかった。やむなくtoxic substanceの十分な除去を目的として合計3回のエンドトキシン吸着療法を要した。細菌培養検査では、血液培養、尿培養ともに大腸菌が検出された。DICの併発にてFOY®を5日間使用したものの、徐々に全身状態が改善し、救命することができた。

### 考 察

敗血症は、感染巣からの病原菌が血中に流入した病態であり、低血圧、頻脈、心拍出量増大といった温ショック状態に陥る。その後、チアノーゼ、循環不全、呼吸不全などの冷ショック状態へ移行し、最終的にはMOFをもたらす非常に重篤な病態である<sup>1)</sup>。尿路感染症においても例外ではなく、urosepsisからエンドトキシンショック、DICそしてMOFに至る症例を時に経験する。敗血症性ショックの致死率は43%程度と報告されており<sup>1)</sup>、今なお致死率の高い病態と考えられている。最近では感染症に起因するSIRSが敗血症であると認識されるようになってきた。SIRSの定義は、①体温が38度を越えるか、または36度未満、②心拍数が90回/分以上、③呼吸数が20回/分を越えるか、またはPaCO<sub>2</sub>が32mmHg未満、④白血球数が12,000/mm<sup>3</sup>を越えるか、または4,000/mm<sup>3</sup>未満、のうち2項目以上を満たすもの、と定義されている<sup>2)</sup>。

グラム陰性菌による敗血症性ショックの病態として、グラム陰性菌の細胞壁構成成分であるリポポリサッカライドに含まれるエンドトキシンが深く関与している<sup>1)~3)</sup>。これが炎症性サイトカイン放出を促す最も強力な物質であり、全身状態の悪化を招くといわれている<sup>5)</sup>。このSIRS治療の面から、血中エンドトキシン除去用吸着式血液浄化用浄化器(トレミキシン®)が開発され、1994年以後、臨床報告例が増加している<sup>6)</sup>。文献上、穿孔性腹膜炎などの開腹術症例が多いが<sup>7)</sup>、最近では尿管結石を原因とする重症尿路感染症によるSIRSに対して、エンドトキシン吸着療法を施行し救命しえた例が報告されている<sup>1)~3)</sup>。他にも経直腸の前立腺生検後の敗血症に対してエンドトキシン吸着療法が行われ、良好な成績をおさめている例<sup>8)</sup>など、泌尿器科領域での治療例も散見される。

図1 症例5の臨床経過



トレミキシン<sup>®</sup>は、polymyxin Bを繊維状担体に固定化したファイバー中に血液を直接灌流することで、血中エンドトキシンの活性中心であるLipid Aを選択的に吸着させ、ショックの原因となる各種メディエーターの産生を抑制する療法である<sup>9)</sup>。エンドトキシン吸着療法の保険適用は、前述したSIRSの定義に加え、エンドトキシン血症であるものまたはグラム陰性菌感染症が疑われるもの、昇圧剤を必要とする敗血症性ショックであるもの（ただし肝障害が重症化したものは除く）、の全てが該当する症例である。敗血症性ショックにまで進展した症例に対しては、尿路感染症という泌尿器科的観点のみではなく、SIRSという全身の疾患として病態を認識し、エンドトキシン吸着療法を含めた集中的な全身管理が必要であると考えられる<sup>3)</sup>。

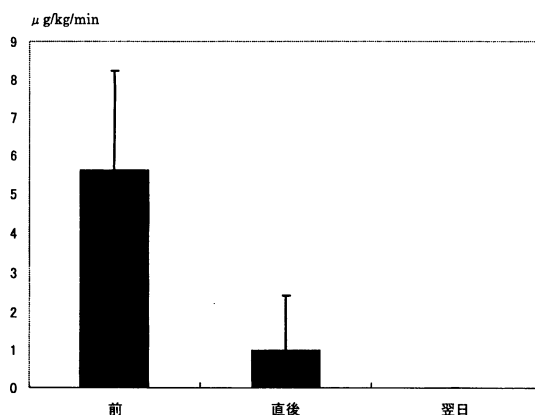
今回われわれが経験した、重症尿路感染症の原因菌は、4例が大腸菌で、1例が肺炎桿菌であった。天野らの報告でも、大腸菌や肺炎桿菌、プロテウス属、腸球菌など一般的な尿路感染症分離菌種が多かった<sup>3)</sup>。敗血症治療においてこれらに対するempiric therapyが重要であり、後には、分離菌を参考にして抗菌薬選択をすべきである<sup>3)</sup>。しかし、敗血症において、ある種の抗菌薬使用により多くの菌体が一度に破壊されることで、多量のエンドトキシンが放出され、逆に病態を悪化させるという報告がある<sup>10)</sup>。抗菌薬は、細菌のペニ

シリン結合蛋白（Penicillin binding protein；PBP）への親和性により作用が異なり、多くのβラクタム系抗菌薬はPBP-1A、1B、3に対して親和性が高く、フィラメント化から溶菌させることで、エンドトキシン放出を誘導するといわれている。一方、imipenemのようにPBP-2に対して親和性が高く、細菌を球形化して溶菌させる抗菌薬は、エンドトキシン産生が少ないと考えられている<sup>2)10)</sup>。自験例においても、特に症例5（表1）では、Cefozopranを使用後に血中エンドトキシン値が急激に上昇したことで、さらに循環動態が不安定となった可能性が考えられる。萩原らは、当初より敗血症性ショックへの進展が疑われる症例に対しては、βラクタム系抗菌薬の投与は慎重であるべき、と述べている<sup>10)</sup>。

一方、従来エンドトキシン吸着が効果発現の根拠と考えられていたにも関わらず、血中エンドトキシン値が低値の例<sup>11)</sup>、エンドトキシンを産生しないグラム陽性菌感染症に対して、エンドトキシン吸着療法が有効であった例<sup>12)</sup>の報告がある。最近では、菌体成分により単球や血小板から放出される内因性カンナビノイド（内因性大麻）を本カラムが吸着することが、その効果発現の理由として注目されている<sup>9)11)~13)</sup>。

エンドトキシン吸着療法の導入時期に関して、明確な基準を述べている報告は、調べたかぎり存在しなかったが、外科的ドレナージと抗菌薬使用時の効果的

図2 エンドトキシン吸着療法によるドパミン製剤の使用量の変化



併用療法として、時期を逸せず導入すべきである、との考え方が優位である<sup>110)</sup>。また、胃粘膜二酸化炭素分圧と動脈血二酸化炭素分圧の差 (PCO<sub>2</sub> gap) を指標として、ショックに陥る前の敗血症患者に導入すべきである、との報告もある<sup>14)</sup>。また、久場らは、エンドトキシン吸着療法導入前の敗血症罹患期間が24時間以内と48時間以上の症例で比較検討し、48時間以上の症例において有意に死亡率が高いことを示している<sup>15)</sup>。われわれの経験した症例では、6例のうち3例(表1の症例1, 3, 5)において、敗血症性ショックからDICを併発していたため、MOFの兆候が出現する前に循環動態の安定化を目指して、他の3例(表1の症例2, 4, 6)は敗血症性ショックでドパミン製剤を使用する状況であり、早期に循環動態を安定化させるため、それぞれエンドトキシン吸着療法を導入した。実際、エンドトキシン吸着療法直後から血圧が上昇し、全例早期にドパミン製剤の投与を中止することができた(図2)。したがって、SIRSの早期の段階でのエンドトキシン吸着療法導入が重要であり<sup>15)</sup>、重症尿路感染症においてグラム陰性菌感染症が疑われるSIRS基準を満たす症例においては、患者の全身状態や循環動態を考慮し、これら指標が不安定であれば可及的早期にエンドトキシン吸着療法を施行すべきと考えている。

本論文の要旨は、第370回日本泌尿器科学会北海道地方会(2007年1月27日札幌市)、第52回日本透析医学会総会(2007年6月15日大阪市)において、発表した。

#### 文 献

1) 阿部和弘, 和田鉄郎, 上田正山, 大石幸彦: エンド

トキシン吸着療法が奏功した急性腎盂腎炎に伴う敗血症性ショックの1例, 泌尿紀要, 46, 803—805, 2000.

- 2) 堀 靖英, 木下修隆, 栗本勝弘, 加藤廣海, 柳川真, 杉村芳樹, 坂田裕子: 体外衝撃波結石破碎術(ESWL)施行後に敗血症をきたし治療にエンドトキシン吸着療法を要した1例, Jpn J Endourol ESWL, 16, 154—158, 2003.
- 3) 天野俊康, 松井 太, 高島 博, 竹前克朗: 尿管結石を契機に発症したUrosepsisによる敗血症性ショック症例の検討, 泌尿紀要, 49, 1—4, 2003.
- 4) Roger, C, Boje, M, D: Toward an epidemiology and natural history of SIRS, JAMA, 268, 3452—3455, 1992.
- 5) 河野光男, 西松 諭, 木村淳子, 芥川 昇, 井上博喜, 三輪一太, 石神直之, 篠原義賢: PMX-DHPによる早期の対応が有効であったエンドトキシンショックの1例, エンドトキシン血症救命治療研究会誌, 8 (1), 207—211, 2004.
- 6) 西田英明, 加藤美奈子, 堀口 徹, 笠井健司: PMX-DHP100例の検討, エンドトキシン血症救命治療研究会誌, 8 (1), 187—192, 2004.
- 7) Reinhart, K., Meier, H.A., Beale, R., Forst, H., Boehm, D., Willatts, S., Rothe, K.F., Adolph, M. Hoffmann, J.E., Boehme, M., Bredle, D.L.: Open randomized phase II trial of an extracorporeal endotoxin adsorber in suspected Gram-negative sepsis, Critical Care Medicine, 32 (8), 1662—1668, 2004.
- 8) 加藤久美子, 鈴木弘一, 佐井紹徳, 千田基宏, 村瀬達良: 経直腸的前立腺生検後の敗血症性ショック及び播種性血管内凝固症候群の1例, 日泌尿会誌, 92 (7), 706—709, 2001.
- 9) 江副英理, 今泉 均, 佐藤守仁, 升田好樹, 七戸康夫, 北 飛鳥, 吉田英昭, 高橋典之, 浦 英樹, 浅井康文, 丸山征郎: 敗血症性ショック菌種別PMX昇圧効果の比較検討, エンドトキシン血症救命治療研究会誌, 5 (1), 150—157, 2001.
- 10) 萩原徳康, 藤広 茂, 青木明美, 石森政美, 岩田千夏, 海染佳記, 伏見由希子, 星川幸恵, 水野香織, 箕島靖丈, 鹿嶋智恵美: Urosepsisによる敗血症性ショックに対してエンドトキシン吸着療法を行った2例, 岐阜赤十字病院医学雑誌, 14(1), 19—23, 2002.
- 11) 山下友子, 古賀正啓, 朝長元輔, 八坂剛一, 富永正樹, 杉原 充, 藤田尚宏: 血中エンドトキシンが低値であったが, PMX-DHPが有効であったと考えられた症例に関する検討, エンドトキシン血症救命治療研究会誌, 8 (1), 220—225, 2004.
- 12) 安田峯次, 園田紀夫, 伴 覚, 森岡幹登, 阿部良悦, 萩 真: MRSA腹膜炎により発症した高齢

- 者の敗血症性ショックに対しPMX-DHPを施行し、救命した1例, エンドトキシン血症救命治療研究会誌, 8 (1), 130—135, 2004.
- 13) Kohro, S., Imaizumi, H., Yamakage, M., Masuda, Y., Namiki, A., Asai, Y., Maruyama, I: Anandamide absorption by direct hemoperfusion with polymixin B-immobilized fiber improves the prognosis and organ failure assessment score in patients with sepsis, *J Anesth*, 20, 11—16, 2006.
- 14) 三木隆弘, 櫛 英彦, 岡本一彦, 二藤部栄治, 中原 淳, 齊藤 豪, 矢崎誠治: Sepsis患者に対するPMX-DHPの導入時期, エンドトキシン血症救命治療研究会誌, 8 (1), 106—108, 2004.
- 15) 久場良也, 熊野健一, 我謝有左, 西原 実, 奥島憲彦, 照屋孝二: 敗血症性ショック(非手術症例)に対するPMX-DHPの適応の検討, エンドトキシン血症救命治療研究会誌, 8 (1), 100—105, 2004.

(2007年4月6日受付, 11月14日受理)