

腎盂腎炎による敗血症に対して，エンドトキシン吸着療法が有効であった2型糖尿病の1例

町立大淀病院内科

山路 國弘, 川野 貴弘, 山本 純子,
的場 和枝, 中川 陽子, 京田 有輔,
団野 大介, 丸山 直樹, 西浦 公章

A CASE OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS TREATED SUCCESSFULLY BY ENDOTOXIN ADSORPTION THERAPY FOR SEPSIS CAUSED BY PYELONEPHRITIS

KUNIHIRO YAMAJI, TAKAHIRO KAWANO, JUNKO YAMAMOTO,
KAZUE MATOBA, YOKO NAKAGAWA, YUSUKE KYODA,
DAISUKE DANNO, NAOKI MARUYAMA, and KIMIYAKI NISHIURA

Department of Internal Medicine, Oyodo Municipal Hospital

Received February 13, 2004

Abstract : A case of type 2 diabetes mellitus treated successfully by endotoxin adsorption therapy for sepsis caused by pyelonephritis is reported. The patient was a 56-year-old woman, referring to our hospital for type 2 diabetes mellitus and essential hypertension. On January 31, 2001, she was admitted to our hospital because of left lateroabdominal pain and frequent vomiting. Physical examination revealed blood pressure 130/80mmHg, heart rate 84/min, and body temperature 36.9°C. There was tenderness of the left flank and percussion pain of the left back. Blood examination revealed 8,000 white blood cells/ μ L, a CRP level of 0.2mg/dL, and 108,000 platelets/ μ L. Urinary sediment revealed a white blood cell count of 30-49/HPF and bacteria positive. Abdominal CT on admission showed huge myoma uteri and dilation of the left renal pelvis. Therefore the case was diagnosed as hydronephrosis due to obstruction of the urinary tract and treated with antibiotics. But on the second hospital day, body temperature rose to 40°C and *Escherichia coli* was detected by blood culture. On the 6th hospital day, blood examination revealed 38,000 white blood cells/ μ L, a CRP level of 13.9 mg/dL, and 16,000 platelets/ μ L, so the case was diagnosed as sepsis caused by acute pyelonephritis with disseminated intravascular coagulation (DIC) and treated by endotoxin adsorption therapy twice. Fever was diminishing after the 8th hospital day and on the 10th hospital day blood examination revealed 7,200 white blood cells/ μ L, a CRP level of 3.5mg/dL, and 112,000 platelets/ μ L. After that the clinical course was good, so she was discharged on the 40th hospital day.

Key words : diabetes mellitus, pyelonephritis, sepsis, endotoxin adsorption therapy

はじめに

エンドトキシンはグラム陰性菌の細胞壁成分で、gram-negative bacteremia において強い生体への障害をもたらす自然界で最も強力な毒素として知られており、敗血症や多臓器不全に陥らせる中心的役割を果たしていると考えられる^{1,2)}。一方、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³⁾。今回著者らは、腎盂腎炎による敗血症に対して、エンドトキシン吸着療法が有効であった 2 型糖尿病の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者：56 歳，女性

主 訴：左側腹部痛と頻回の嘔吐

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

現病歴：2 型糖尿病と高血圧症のために当科に通院していた。平成 13 年 1 月 31 日の早朝から左側腹部痛を自覚し、頻回の嘔吐が出現したために当科に入院した。

入院時身体所見：身長 154cm，体重 52kg。血圧 130/80 mmHg，脈拍 84/分・整，体温 36.9℃。結膜に貧血・黄染を認めない。表在リンパ節を触知しない。心音は純で、

心雑音を聴取しない。呼吸音は正常肺音で、副雑音を聴取しない。腹部は平坦・軟で、肝・脾を触知しないが、左側腹部に叩打痛を認める。下腿に浮腫を認めない。神経学的所見に異常を認めない。

入院時検査成績：検尿では、蛋白(－)，糖(2+)，ケトン体(+/-)，潜血(1+)，沈渣では、赤血球 10-19/HPF，白血球 30-49/HPF，細菌(+)であった。赤沈は、1 時間値が 12mm であり、軽度に促進していた。血液学検査では、白血球数は 8,000/ μ L と正常範囲内であったが、血小板数が 10.8 万/ μ L と軽度に減少していた。血液生化学検査では、肝機能、腎機能、膵機能、および電解質は正常範囲内であったが、空腹時血糖が 263mg/dL，HbA1c が 7.5% と高値であった。免疫血清学検査では、CRP が 0.2mg/dL と正常範囲内であった。眼底検査は、DMR B_i(P)(M)であった(Table 1)。

腹部単純 CT(入院時，2001 年 1 月 31 日)：左腎盂の拡張と左腎周囲脂肪組織の濃度の上昇が認められる(Fig. 1A)。また、骨盤内を占拠する巨大な腫瘍が認められ、粗大な石灰化を伴っている。子宮筋腫が疑われる(Fig. 1B)。

第 4 病日の検査成績(Table 2)：血液学検査では、白血球数は 10,500/ μ L と増多し、血小板数が 3.6 万/ μ L と高度に減少していた。免疫血清学検査では、CRP が 31.1

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis			
pH	7.0	ALP	237IU/L
Protein	(-)	CHE	315IU/L
Glucose	(2+)	LDH	179IU/L
Ketone body	(+/-)	γ -GTP	21IU/L
Occult blood	(1+)	T-bil	0.83mg/dL
Urobilinogen	normal range	CPK	34IU/L
		S-AMY	138IU/L
Urinary sediment		BUN	13.4mg/dL
RBC	10-19/HPF	Scr	0.5mg/dL
WBC	30-49/HPF	Na	138mEq/L
Bacteria	(+)	K	4.2mEq/L
		Cl	99mEq/L
ESR	12mm/1h	Ca	9.3mg/dL
		FPG	263mg/dL
Hematology		Urinary biochemistry	
WBC	8,000/ μ L	U-AMY	269IU/L
RBC	481×10^4 / μ L	Endocrinology	
Hb	13.9 g/dL	HbA1c	7.5%
Ht	43.0%	Hemostatic test	
Platelet	10.8×10^4 / μ L	Bleeding time	1.5min
Serology		Coagulation time	8.0min
CRP	0.2mg/dL	PT	11.6sec
Blood biochemistry		Eyegrounds	
TP	7.8g/dL	DMR B _i (P)(M)	
Alb	4.8g/dL		
AST	12IU/L		
ALT	8IU/L		

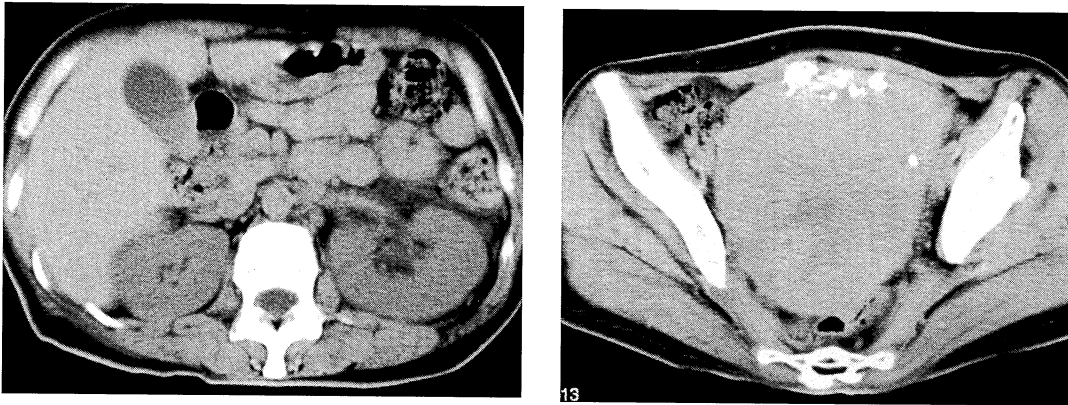


Fig. 1. Plain abdominal CT on admission shows dilation of the left renal pelvis and rise of the density of the adipose tissue surrounding the left kidney (A). And it shows huge tumor that occupies the pelvic cavity and accompanies the rough calcifications, suspecting of myoma uteri (B).

Table 2. Laboratory data on the 4th day after admission

Hematology		Blood culture (venous blood)
WBC	10,500/ μ L	<i>Escherichia coli</i> positive
RBC	426×10^4 / μ L	
Hb	12.4 g/dL	Endotoxin < 10pg/mL
Ht	38.0%	Urinary culture
Platelet	3.6×10^4 / μ L	<i>Escherichia coli</i> > 10^5 /mL
Blood biochemistry		Urinary cytodiagnosis
TP	6.1g/dL	Class II
Alb	3.5g/dL	
BUN	48.2mg/dL	
Scr	1.2mg/dL	
Na	131mEq/L	
K	3.4mEq/L	
Cl	93mEq/L	
Ca	7.9mg/dL	
Serology		
CRP	31.1mg/dL	
Hemostatic test		
Fibrinogen	563.8mg/dL	
S-FDP	23.6 μ g/mL	

mg/dLに上昇していた。凝固検査では、フィブリノーゲンは563.8mg/dL、血清FDP値は23.6 μ g/mLに上昇していた。また、血中のエンドトキシンは陰性であったが、血液培養および尿培養で*Escherichia coli*が検出された。

腹部造影CT(第16病日、2001年2月15日):左腎実質にくし状の多発性低吸収域が認められるが、左腎盂の拡張は認めない(Fig. 2)。

入院後経過(Fig. 3):入院時、発熱が認められること、尿沈渣で白血球および細菌が認められること、左側腹部に叩打痛を認めること、および腹部単純CTで左腎盂の拡張と左腎周囲脂肪組織の濃度の上昇が認められること

などから左腎盂腎炎と診断し、piperacillin sodium (PIPC) 2g/日の投与を開始した。第2病日から40℃の発熱が出現した。第4病日の血液検査で、白血球数は10,500/ μ Lに増多し、血小板数が3.6万/ μ Lに減少しており、CRPが31.1mg/dLに上昇していた。そのため、抗生物質をcefoperazone sodium・sulbactam sodium (SBT/CPZ) 2g/日の投与に変更した。しかし、第6病日の血液検査で、白血球数は38,500/ μ Lとさらに増多し、血小板数が1.6万/ μ Lとさらに減少していた。また、凝固検査では、血清FDP値は23.6 μ g/mLに上昇していた。さらに、血液培養と尿培養で*Escherichia coli*が検出された。

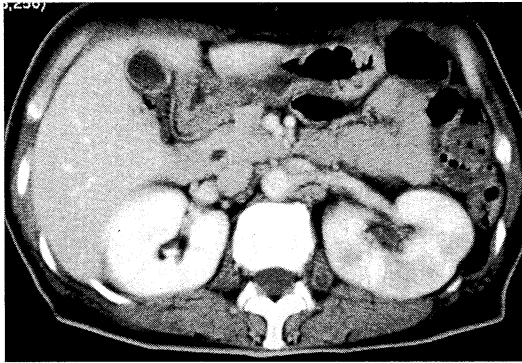


Fig. 2. Enhanced abdominal CT on the sixteenth day after admission shows pectinate multiple low-density areas of the left kidney, but no dilation of the left renal pelvis.

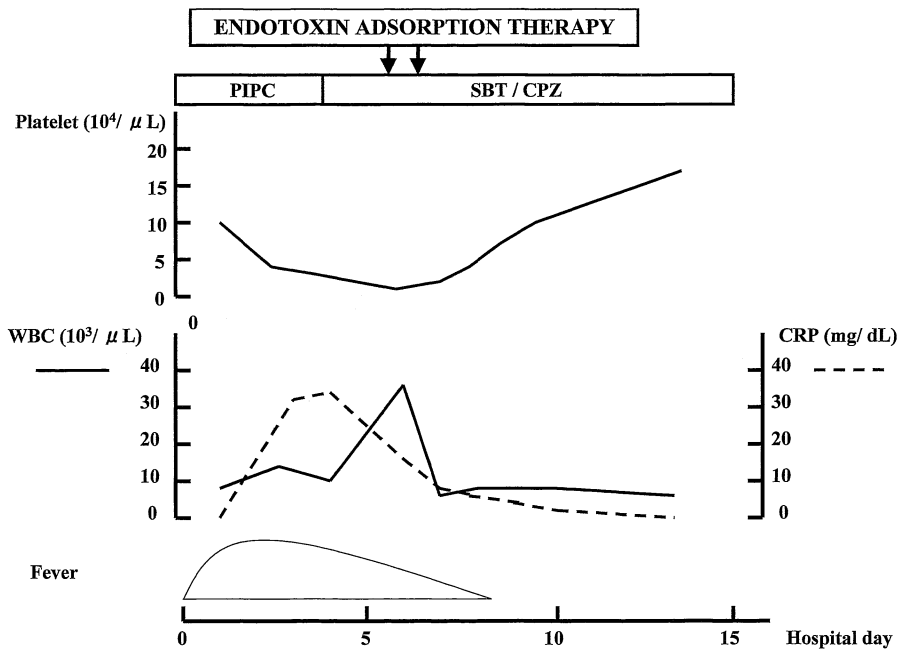


Fig. 3. Clinical course.

以上より急性腎盂腎炎による敗血症にDICが合併したと診断し、第6および第7病日にエンドトキシンの除去を目的にエンドトキシン吸着カラム(東レ社製、以下PMXと略す)を用いてエンドトキシン吸着療法を施行した。第8病日から解熱し、第10病日の血液検査で、白血球数は7,200/μL、血小板数が11.2万/μL、CRPが3.5mg/dLに改善した。第13病日の血液検査で、白血球数は6,000/μL、血小板数が16.2万/μL、CRPが0.1mg/dLとほぼ正常化した。また、第17病日に施行されたDIPで、巨大な子宮筋腫によると思われる左尿管の圧排が認められた。その後の経過は良好で、第30病日に当院産婦

人科にて子宮全摘出術および両付属器摘出術が施行され、第40病日に退院した。

考 察

1. 糖尿病と尿路感染症

近年のインスリン治療や抗菌薬治療の進歩に伴い、致死的感染症の合併は減少したが、糖尿病患者の死因の一つとして、感染症は重要な要因である^{4,5)}。糖尿病患者に併発した感染症は、非糖尿病患者に比較して重篤化および遷延化しやすい。また、自覚症状の欠如などに伴い感染症の診断が遅れることもあり、これが治療開始の遅れ

にもつながる。

尿路感染症は糖尿病患者に高頻度に合併する^{6,7)}。糖尿病の女性患者は、健康な女性に比較して細菌尿の頻度が高いことが報告されている⁷⁾。多くの場合、慢性に経過し、自覚症状に乏しいことから見逃されやすいが、腎盂腎炎など上行性感染症を惹起する恐れがあるため、繰り返す細菌尿であれば無症状であっても抗菌薬治療を検討しなければならない^{8,9)}。起炎菌の約90%がグラム陰性桿菌であり、その多くは *Escherichia coli* である¹⁰⁾。この傾向は健康者と大差はないようである⁴⁾。

急性腎盂腎炎の治療は、基本的に非糖尿病患者と同様であり¹¹⁾、十分な補液と抗菌薬治療である。本例においても piperacillin sodium (PIPC) 2g/日の投与を開始したが、治療効果が十分ではなかったため、抗菌薬を cefoperazone sodium・sulbactam sodium (SBT/CPZ) 2g/日の投与に変更した。しかし、それでも十分な治療効果が得られなかったために、第6および第7病日にエンドトキシン吸着療法を施行した。

2. 尿路感染症による敗血症

Gram-negative bacteremia の原因として、最も頻度が高いものは尿路感染症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、septic shock を伴うものもある。Kreger らによれば、shock を伴わない gram-negative bacteremia の死亡率は7%であるのに対して、shock を伴ったものは49%であった¹²⁾。Urosepsis は、循環不全、凝固異常、腎不全、およびARDSなどを合併し、治療に苦慮することが多い¹³⁾。Proca ら¹⁴⁾は192症例の検討で、Urosepsis の危険因子として高齢者、尿毒症、糖尿病、低栄養、および広範な手術をあげている。本例では、2型糖尿病に罹患していたことがurosepsis へと悪化した大きな要因と考えられる。

Gram-negative bacteremia の起炎菌として、*Escherichia coli* が約30%、*Klebsiella-Enterobacter-Serratia* family が約20%、*Pseudomonas*、*Proteus-Providencia*、嫌気性菌がそれぞれ約10%を占めるといわれる¹³⁾。本例では、血液培養および尿培養で *Escherichia coli* が検出された。

グラム陰性菌による敗血症は、細菌の細胞膜の構成成分であるリポ多糖(エンドトキシン)が引き金になると考えられている。エンドトキシンの毒性は、マクロファージを介して産生される伝達物質であるインターロイキン-1や腫瘍壊死因子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敗血症性ショックの動物や人の血液中に増加している¹⁵⁾。

従来敗血症性ショックの治療として、原因となる感染

巣の外科的治療や強力な抗生物質などに重点が置かれていた。しかし、敗血症性ショックの生存率はいまだに低く¹⁶⁾、最近ではショックや多臓器不全の原因となるエンドトキシンを直接解毒しようとする試みがなされている。一つはエンドトキシンに対する免疫療法で、Ziegler ら¹⁷⁾は突然変異株のJ5 *E. coli* のリポ多糖に対するモノクローナルIgM抗体(HA-1A)を、ショックの合併の有無にかかわらず gram-negative bacteremia の症例に投与して、コントロールに比して有意に死亡率を減少させたと報告した。しかし、死亡率に差はないとする報告もある¹⁸⁾。さらにインターロイキン-1受容体拮抗薬が開発され、動物においてエンドトキシンによって誘発されたショックを抑制することが示された¹⁹⁾。Bone は、HA-1A と腫瘍壊死因子 α に対するモノクローナル抗体とインターロイキン-1受容体拮抗薬の併用療法が最良の治療方法であると述べている²⁰⁾。一方では、血液浄化によるエンドトキシンの除去の試みがなされている。

3. 血液浄化によるエンドトキシンの除去

ポリミキシンBが、エンドトキシンの生物学的活性部分のリピドAと結合することを利用して、エンドトキシン吸着カラムがわが国で実用化された²¹⁾。PMXは、ポリミキシンBを化学的に固定化した繊維(PMX-F)を充填した血液浄化器であるが、PMX-Fを用いた直流血流灌流療法は、エンドトキシンにより惹起される種々の症状を改善し、敗血症性ショックに対して効果および安全性がともに確立された治療法である^{22,23)}。その作用機序としてはエンドトキシンもしくはその二次性伝達物質である内因性マリファナ(cannabinoid)の吸着が想定されている^{24,25)}。本例において、急性腎盂腎炎による敗血症にDICが合併したと診断し、第6および第7病日にPMX-Fを用いてエンドトキシン吸着療法を施行し、良好な結果を得ることができた。したがって、本例のようなグラム陰性菌による敗血症の症例は、早期にエンドトキシン吸着療法の施行を考慮すべきであると思われる^{26,27)}。

ま と め

腎盂腎炎による敗血症に対して、エンドトキシン吸着療法が有効であった2型糖尿病の1例を経験したので報告した。

本論文の要旨は、第38回日本糖尿病学会近畿地方会(2001年11月、大阪)で発表した。

文 献

- 1) **van Deventer, S. J., Buller, H. R., ten Cate, J. W., Sturk, A. and Pauw, W.** : Endotoxaemia: an early predictor of septicaemia in febrile patients. *Lancet* **1** : 605-609, 1988.
- 2) **Ziegler, E. J., McCutchan, J. A., Fierer, J., Glauser, M. P., Sadoff, J. C., Douglas, H. and Braude, A. I.** : Treatment of gram-negative bacteremia and shock with human antiserum to a mutant *Escherichia coli*. *N. Engl. J. Med.* **307** : 1225-1230, 1982.
- 3) **Bahnon, R. R.** : Urosepsis: *Urol. Clin. North. Am.* **13** : 627-635, 1986.
- 4) 曾山雅樹・齋藤 厚 : 新時代の糖尿病学 4 - 病因・診断・治療研究の進歩一. 糖尿病における急性感染症とその特徴. *日本臨牀* **60** 増刊号 **10** : 140-146, 2002.
- 5) **Shah, B. R. and Hux, J. E.** : Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care* **26** : 510-513, 2003.
- 6) **Stapleton, A.** : Urinary tract infections in patients with diabetes. *Am. J. Med.* **113** Suppl 1A: 80S-84S, 2002.
- 7) **Balasoïu, D., van Kessel, K. C., van Kats-Renaud, H. J., Collet, T. J. and Hoepelman, A. J.** : Granulocyte function in women with diabetes and asymptomatic bacteriuria. *Diabetes Care* **20** : 392-395, 1997.
- 8) **Valiquette, L.** : Urinary tract infections in women. *Can. J. Urol.* **8** Suppl **1** : 6-12, 2001.
- 9) **Geerlings, S. E., Stolk, R. P., Camps, M. J., Netten, P. M., Collet, J. T., Schneeberger, P. M. and Hoepelman, A. I.** : Consequences of asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* **161** : 1421-1427, 2001.
- 10) **Bonadio, M., Meini, M., Spitaleri, P. and Gigli, C.** : Current microbiological and clinical aspects of urinary tract infections. *Eur. Urol.* **40** : 439-444, 2001.
- 11) **Meiland, R., Geerlings, S. E. and Hoepelman, A. I.** : Management of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus. *Drugs* **62** : 1859-1868, 2002.
- 12) **Kreger, B. E., Craven, D. E., Carling, P. C. and McCabe, W. R.** : Gram-negative bacteremia. III. Reassessment of etiology, epidemiology and ecology in 612 patients. *Am. J. Med.* **68** : 332-343, 1980.
- 13) 三木正也・大竹伸明・蓮見 勝・鈴木和浩・岡村桂吾・栗田 晋・宮本重人 : Septic shock を伴う Urosepsis 6 例の臨牀的検討. *泌尿紀要*. **44** : 795-800, 1998.
- 14) **Proca, E., Radulescu, R., Calin, C., Calomfirescu, N., Nasaudean, J. and Natu, A.** : Clinical comments on management of urosepsis in a general urological department. *Acta. Urol. Belg.* **60** : 41-56, 1992.
- 15) **Cannon, J. G., Tompkins, R. G., Gelfand, J. A., Michie, H. R., Stanford, G. G., van der Meer, J. W., Endres, S., Lonnemann, G., Corsetti, J. and Chernow, B.** : Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever. *J. Infect. Dis.* **161** : 79-84, 1990.
- 16) **Periti, P. and Mazzei, T.** : New criteria for selecting the proper antimicrobial chemotherapy for severe sepsis and septic shock. *Int. J. Antimicrob. Agents* **12** : 97-105, 1999.
- 17) **Ziegler, E. J., Fisher, C. J. Jr., Sprung, C. L., Straube, R. C., Sadoff, J. C., Foulke, G. E., Wortel, C. H., Fink, M. P., Dellinger, R. P. and Teng, N. N.** : Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The HA-1A Sepsis Study Group. *N. Engl. J. Med.* **324** : 429-436, 1991.
- 18) **Bone, R. C., Balk, R. A., Fein, A. M., Perl, T. M., Wenzel, R. P., Reines, H. D., Quenzer, R. W., Iberti, T. J., Macintyre, N. and Schein, R. M.** : A second large controlled clinical study of E5, a monoclonal antibody to endotoxin: results of a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. The E5 Sepsis Study Group. *Crit. Care. Med.* **23** : 994-1006, 1995.
- 19) **Ohlsson, K., Bjork, P., Bergenfeldt, M., Hageman, R. and Thompson, R. C.** : Interleukin-1 receptor antagonist reduces mortality from endotoxin shock. *Nature* **348** : 550-552, 1990.

- 20) **Bone, R. C.** : A critical evaluation of new agents for the treatment of sepsis. *J. A. M. A.* **266** : 1686-1691, 1991.
- 21) **小玉正智** 編著：エンドトキシン吸着療法—基礎と臨床—。自然科学社，東京，pp 9-18, 1999.
- 22) **Aoki, H., Kodama, M., Tani, T. and Hanasawa, K.** : Treatment of sepsis by extracorporeal elimination of endotoxin using polymyxin B-immobilized fiber. *Am. J. Surg.* **167** : 412-417, 1994.
- 23) **小玉正智・谷 徹・前川和彦・平澤博之・大塚敏文・高橋愛樹・金子正光**：重症敗血症に対する流血中エンドトキシン除去治療—ポリミキシン固定化カラムによる血流灌流療法—。日外会誌 **96** : 277-285, 1995.
- 24) **Varga, K., Wagner, J. A., Bridgen, D. T. and Kunos, G.** : Platelet- and macrophage-derived endogenous cannabinoids are involved in endotoxin-induced hypotension. *F. A. S. E. B. J.* **12** : 1035-1044, 1998.
- 25) **Wang, Y., Liu, Y., Sarker, K. P., Nakashima, M., Serizawa, T., Kishida, A., Akashi, M., Nakata, M., Kitajima, I. and Maruyama, I.** : Polymyxin B binds to anandamide and inhibits its cytotoxic effect. *F. E. B. S. Lett.* **470** : 151-155, 2000.
- 26) **Uriu, K., Osajima, A., Hiroshige, K., Watanabe, H., Aibara, K., Inada, Y., Segawa, K., Anai, H., Takagi, I., Ito, A., Kamochi, M. and Kaizu, K.** : Endotoxin removal by direct hemoperfusion with an adsorbent column using polymyxin B-immobilized fiber ameliorates systemic circulatory disturbance in patients with septic shock. *Am. J. Kidney. Dis.* **39** : 937-947, 2002.
- 27) **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効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.