

症 例 報 告

慢性腎不全急性増悪を合併した敗血症性ショック
からの救命症例

—メチルプレドニゾロン持続投与の効果—

A Critical Patient Relieved from Septic Shock with Acute Exacerbation
of Chronic Renal Failure

—Effects of Continuous Infusion of Methylprednisolone—

柳 田 国 夫 伊 藤 樹 史 須 田 高 之 立 原 弘 章
白 石 修 史 福 留 健 之 和 気 陽 一 郎 清 水 あ さ み
更 級 元*

東京医科大学霞ヶ浦病院麻酔科・集中治療部

*東京医科大学内科学第5講座

【要旨】 慢性腎不全の急性増悪による心停止で搬送され集中治療管理により救命した一症例を経験した。症例は敗血症性ショックを呈していたが、メチルプレドニゾロン (MPS) の持続投与によるサイトカイン産生の抑制, 持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration, CHDF) による血液中からのサイトカイン除去, polymyxin B 固定化 fiber を用いた直接血液吸着 (PMX) によるエンドトキシンの吸着, そして洗浄による感染源の除去などにより救命できた。

当施設では, 1996年から敗血症ショック症例に対し, サイトカイン産生抑制効果を期待して MPS 持続投与を行っている。血液浄化法を同時期に施行していない6症例について検討したところ, 左室仕事係数 (LVSWI), 体血管抵抗係数 (SVRI), 心拍数, 平均動脈圧は投与後有意に改善した。敗血症性ショックに対しては, 原因感染創の洗浄と, 持続的血液濾過 (continuous hemofiltration, CHF)・CHDFや PMX などの血液浄化法の早期導入, MPS の持続投与の併用療法が有効である。

はじめに

今回, われわれは慢性腎不全急性増悪を合併した敗血症性ショック症例を経験した。心停止状態で搬送されたが, 原因感染創の洗浄と血液浄化法 (CHDF, PMX), MPS の持続投与の併用療法により救命できた。

治療法として施行した MPS 持続投与に関して, 敗血症性ショック患者6例に対する臨床効果について検討したので報告する。

症 例

症 例: 65歳, 男性。身長 165 cm, 体重 58 kg。
既往歴: 昭和 47 年に交通事故。左腎瘻・膀胱瘻

1998年4月28日受付, 1998年7月16日受理

キーワード: 敗血症, 敗血症性ショック, メチルプレドニゾロン持続投与

(別刷請求先: 〒300-0395 茨城県稲敷郡阿見町中央3-20-1 東京医科大学霞ヶ浦病院麻酔科・集中治療部 柳田国夫)

が増設された。腎機能は、BUN 50 mg/dl, Cre 5.5 mg/dl 前後で維持されていた。

現病歴：平成8年5月29日，早朝，自宅のベッド上で痙攣発作・意識低下を起こした。救急搬送途中に心肺停止状態となり，当院救急外来到着時には意識レベルは300（JCS）であった。心肺蘇生法を施行し心拍再開が認められたためICUに入室となった。患者は来院2週間前から感冒症状を呈し，食欲が低下し，数日前から発熱し臥位で生活する事が多かった。

家族歴：特記すべき事なし。

蘇生後経過：蘇生直後は末梢血液像で Hb 7.9 g/dl と貧血を，血液ガス所見は高度の代謝性アシドーシスを呈していた。凝固系検査では凝固亢進傾向が見られた。生化学検査では，BUN 129.9 mg/dl, Cre 16.08 mg/dl, K 7.0 mEq/l と腎不全・高K血症を呈していた（Table 1）。

来院時の腹部・骨盤内 CT（Fig. 1）では，左右の腎実質は被薄化し，左の腎盂・腎杯は拡張し不均一な density を呈していた。膀胱は萎縮し内部に貯留物は認めなかった。左腎瘻を洗浄した所，大量の黄色膿状物の貯留を認め，培養によりグラム陰性桿菌が同定された。連日腎瘻から洗浄を繰り返した。来院までの経過から，患者は慢性の腎機能低下があり，脱水により腎不全の急性増悪が起こり尿毒症か

Table 1 Laboratory data on admission

Peripheral blood		PaO ₂	142.6 mmHg
WBC	7400/ μ l	HCO ₃ ⁻	8.0 mmol/l
RBC	260 × 10 ⁴ / μ l	BE	-18.9 mmol/l
Hb	7.9 g/dl	O ₂ Sat	99.1 %
Ht	27.5 g/dl	Biochemistry	
Plt	36.6 × 10 ⁴ / μ l	TP	9.0 μ g/ml
Coagulation		Alb	2.8 μ g/ml
PT	11.0 sec (104%)	AST	15 U/l
APTT	37.3 sec	ALT	11 U/l
Fibg	610 mg/dl	ALP	551 U/l
ATIII	79 %	LAP	186 U/l
PLG	96 %	LDH	220 U/l
α_2 -PI	66 %	ChE	2.79 U/ml
FDP	25.9 μ g/ml	CK	54 U/l
D dimer	6.9 μ g/ml	AMY	252 U/l
Blood gas		BUN	129.9 mg/dl
pH	7.161	Cr	16.08 mg/dl
PaCO ₂	22.3 mmHg	Na	141 mEq/l
		K	7.0 mEq/l

ら痙攣発作・意識障害へと進行し，高K血症が心停止の引き金となったと考えられた。

入室時，APACHE（Acute Physiology and Chronic Health Evaluation）II スコアは43点，全身性炎症反応症候群（systemic inflammatory response syn-

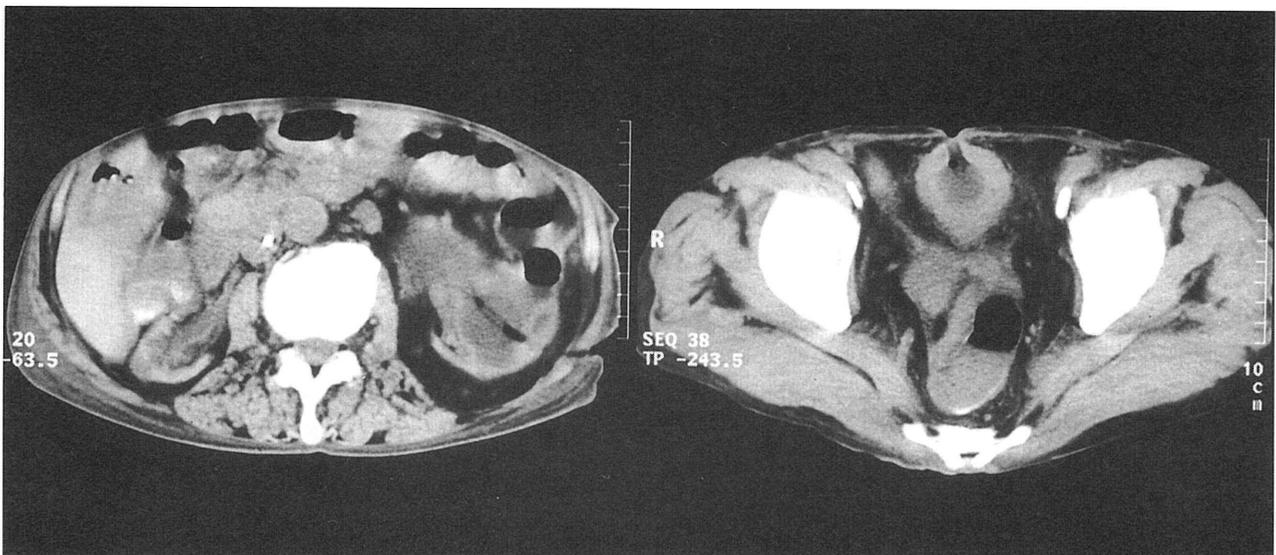


Fig. 1 Abdominal and pelvic CT on admission

drome, SIRS) の診断基準を満たしていた。収縮期血圧は 50~60 mmHg で dopamine 5 μ g/kg/min を開始すると共に、アルブミン製剤の投与、輸血、輸液により、fluid resuscitation に努めた。高K血症、腎不全に対しては直ちに CHDF (ダイアライザー：パンフロー APF-06D・旭メデイカル社製、QB：60~80ml/min、透析液：サブラッド B 500 ml/min) を開始した。CHDF 開始2時間程で収縮期血圧は上昇傾向を見せたが、循環動態は依然として不安定であった。第2病日、Swan-Ganz カテーテルを右鎖骨下静脈から挿入してモニタリングしたところ、hyperdynamic state を示した。第3病日には更に収縮期血圧、LVSWI も低下し、SIRS の診断基準4項目すべてを満たした。腎臓感染からの重症化 SIRS、敗血症性ショックと診断した。エンドトキシン血症を疑い PMX によるエンドトキシン吸着を行った。また、サイトカイン産生抑制効果を期待して MPS の持続投与を開始した。第4病日には CRP、白血球数もピークを過ぎ、第5病日には LVSWI、SVRI、心拍数は正常範囲に安定したため、人工呼吸器からのウィーニングを開始し、同日夜間には抜管できた。CHDF は第6病日に終了としたが、以後3日間は連日血液透析 (hemodialysis, HD) を行い、第9病日以降は隔日 HD とした。第7病日には SIRS の状態から脱却し、自尿も徐々に増え、第11病日には意識清明となったため一般病棟に転室した。その後2週間で HD も離脱できた (Fig. 2, 3)。

考 察

敗血症、敗血症性ショックでは、異常量のサイトカインが持続的に産生され、高サイトカインの状態にある¹⁾。そして、持続的な全身炎症反応の結果として多臓器不全などの不可逆的な病態を惹起する²⁾。高サイトカイン血症を軽減させる手段としては、次の3つが考えられる。即ち、過剰なサイトカインの産生を抑制する、血中からの除去、サイトカイン作用の減弱化である。近年、大量に産生されるサイトカイン産生を制御し病態の改善をはかる抑制性 biological response modifier (BRM) が提唱された。なかでも糖質コルチコイドの効果は強力であると言われている^{3, 4)}。

三浦らは、敗血症例で高サイトカイン血症が誘因となった臓器機能不全に対して、MPS の比較的少

量持続投与が有効な治療手段であると述べている⁵⁾。そして、MPS による抑制性 BRM の適応は、明らかな感染が誘因となった異常量の高サイトカイン血症が疑われる症例に適応すべきであるとしている⁵⁾。

当施設においてサイトカイン産生抑制効果を期待して MPS 持続投与を行った敗血症性ショック6症例について、循環動態と組織酸素代謝の変化を検討した (Table 2)。投与方法は初回投与量 5 mg/kg を60分で投与した後に 0.65 mg/kg/h を47時間持続投与する三浦ら⁵⁾の投与方法に準じた。MPS 投与に先立ち家族に説明と同意を得ている。また、いずれも MPS 持続投与開始時点では CHDF 或いは CHF、PMX によるエンドトキシンの吸着は行っていない。そして、6症例とも明らかな感染源を確認できていた。

結果は、LVSWI、SVRI、HR、MABP は有意に改善を認めた。しかし酸素消費量 (O_2 consumption; VO_2)、酸素運搬量 (O_2 delivery; DO_2)、酸素摂取率 (O_2 extraction ratio; O_2ER) に関しては有意差は認められなかった。MPS の持続投与は敗血症性ショックにおいて循環動態を有意に改善させた。組織酸素代謝に関しては、酸素摂取率、 VO_2 の改善を示唆することはできなかった。MPS の持続投与だけでは、ネットワークを形成した高サイトカイン血症の中で final mediator としての顆粒球エラスターゼや nitric oxide による細胞・臓器障害を回避することは不可能であったと推察できる。

CHDFに代表される持続的血液浄化法 (continuous blood purification, CBP) は、重症患者に対する renal replacement therapy としてその効果は確立されてきている。急性腎不全に対しては、原因物質としてのサイトカイン除去という目的で CBP を選択すべきであるという考え方もある⁶⁾。特に、多臓器不全の一誘因が急性腎不全の場合には、CBP を選択すべきである⁷⁾。CHDF は、病因物質である各種の humoral mediator を濾過・透析はもとより hemofilter 膜への吸着により血中から効率よく除去する⁸⁾と考えられている。

PMX は、エンドトキシンの除去・解毒に関して、現時点で唯一確立されている治療法である。PMX の作用機序や開始基準など不明確な点も多いが、PMX によるエンドトキシンの吸着も結果的には過剰な humoral mediator の産生を抑制する結果とし

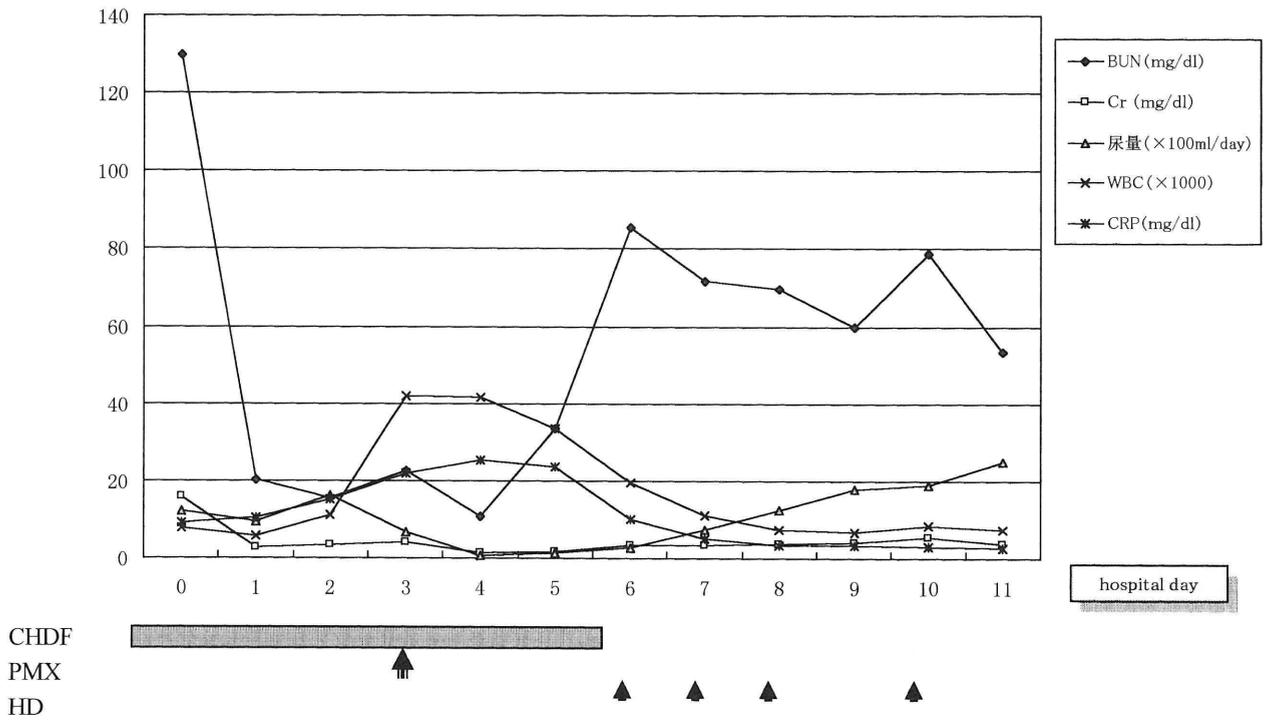


Fig. 2 Clinical course after admission

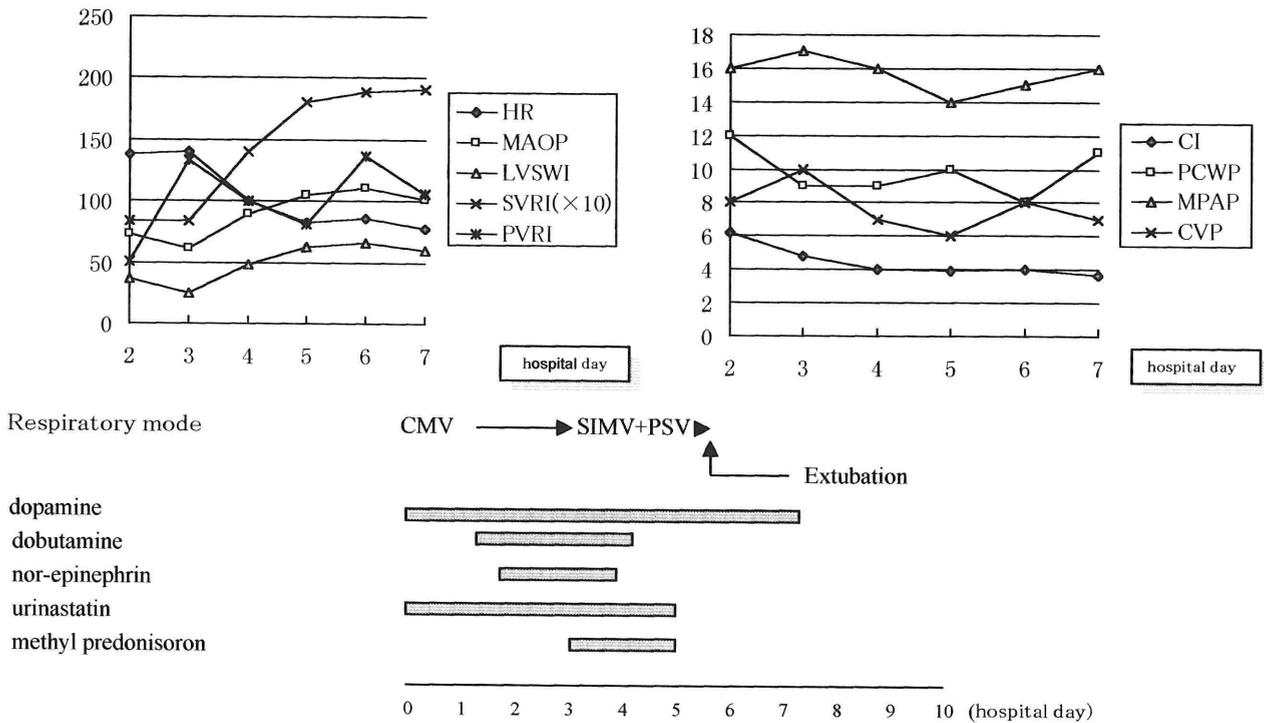


Fig. 3 Change in circulatory data

HR : bpm, MAOP : mmHg, LVSWI : g·m/m², SVRI : dynes·sec·cm⁻⁵·m², PVRI : dynes·sec·cm⁻⁵·m², CI : l/min/m², PCWP : mmHg, MPAP : mmHg, CVP : mmHg

Table 2 Change in circulatory data and the oxygen delivery-consumption relationship after continuous infusion of methylprednisolone.CI : l/min/m², LVSWI : g·m/m², HR : bpm, MAOP : mmHg,SVRI : dynes·sec·cm⁻⁵·m², O₂ delivery : ml/min·m²,O₂ consumption : ml/min·m², O₂ER : %. (N = 6, M ± SD)

	Before	After	t-test
CI	4.04 ± 1.56	3.94 ± 0.98	
LVSWI	22.8 ± 11.4	41.8 ± 14.0	P < 0.05
HR	127.5 ± 17.1	97.7 ± 14.4	P < 0.005
MAOP	64.5 ± 9.5	87.2 ± 13.8	P < 0.005
SVRI	1189.5 ± 387.3	1747.3 ± 577.5	P < 0.005
O ₂ delivery	561.2 ± 251.4	587.5 ± 173.3	
O ₂ consumption	156.2 ± 36.7	162.5 ± 60.6	
O ₂ ER	0.31 ± 0.11	0.27 ± 0.04	

て生体のホメオスターシスを回復させる⁹⁾.

この症例においては、MPSの持続投与によるサイトカイン産生の抑制、CHDFによる血液中からのサイトカイン除去、PMXによるエンドトキシンの吸着、そして洗浄による感染源の除去により、敗血症性ショックから救命できた。

ま と め

慢性腎不全急性増悪による心停止からの救命症例を経験した。原因は、腎臓からの感染による敗血症性ショックが考えられた。原因感染創の洗浄と、CHF/CHDFやPMXなどの血液浄化法の早期導入、MPSの微量持続投与の併用療法が有効であった。

文 献

- 1) 相川直樹：ショックと臓器障害の病態におけるサイトカインの役割。日救急医会誌 **5** : 641~654, 1994
- 2) 相川直樹：外科的侵襲と臓器不全。日外会誌 **97** : 1996
- 3) Alegre ML, Vandenaabeele P, Depierreux M, Florquin S, Dsschodt-Lanckman M, Flamand V, Moser M, Leo

O, Urbain J, Fiers W, and Goldman M : Cytokine release syndrome induced by the 145—2C11 anti-CD3 monoclonal antibody in mice : prevention by high dose of methylprednisolone. J Immunol **146** : 1184~1191, 1991

- 4) 若林 剛, 上田政和, 島津元秀, 北島政樹, 納賀克彦, Dinarello CA : ヒト単球からの炎症性サイトカインおよびその拮抗物質の産生—メチルプレドニゾロンの効果。消化器と免疫 **28** : 13~17, 1993
- 5) 三浦政直, 遠藤重厚, 稲田招捷, 伊藤彰師, 馬場瑛逸, 勝屋弘忠 : 敗血症性ショック症例における高サイトカイン血症に対するメチルプレドニゾロン持続投与の有効性。日臨麻誌 **16** : 150~156, 1996
- 6) Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV : Acute renal failure. N Engl J Med **334** : 1448~1460, 1996
- 7) Forni LG, Hilton PJ : Continuous hemofiltration in the treatment of acute renal failure. N Engl J Med **336** : 1303~1309, 1997
- 8) 平沢博之, 菅井桂雄, 織田成人, 志賀英敏, 松田兼一 : 高サイトカイン血症対策としての血液浄化法。臨外 **52** : 629~634, 1997
- 9) 平沢博之 : 敗血症性多臓器不全の病態に関する最近の知見とそれに立脚した治療。JJAAM **5** : 225~250, 1994