症例報告

エンドトキシン吸着療法を施行した新生児胃破裂の1例

木原 裕貴^{*1}・大田 敏之^{*2}・福原 里恵^{*1}・藤原 信^{*1}
 岩永甲午郎^{*1}・中田久美子^{*1}・本田 茜^{*1}・古田 靖彦^{*3}
 大津 一弘^{*3}・亀井 尚美^{*3}・花見 亮治^{*4}

(受付日:平成19年1月25日 採用日:平成19年2月28日)

要 旨

症例は日齢3の男児。血性嘔吐、腹部膨満、腹腔内遊離ガスを主訴とし、著明な高アンモニア血症、高エンドトキシン血症を認めた。持続的血液濾過透析を施行し、アンモニア値は減少傾向となったが、低血圧は改善しなかった。エンドトキシン吸着療法を施行したところ、血圧の上昇とともに、全身状態は改善し、根治術へつなげることができた。開腹所見は胃破裂であった。体外循環に伴う問題はなく、安全に施行することができた。成人領域においては、本治療法は広く行われているが、新生児では普及するにいたっていない。本症例において有効であったエンドトキシン吸着療法について、その機序と今後の適応基準を考察した。

序 言

成人領域においては、エンドトキシン吸着療法

^{*1}県立広島病院 新生児科

(〒734 8530 広島市南区宇品神田1 5 54)

^{*2}同 小児腎臓科

^{*3}同 小児外科

^{*4}同 看護部 ME 室

A case of neonatal gastric rupture undergoing PMX-DHP

Hirota Kihara^{*1}, Toshiyuki Ohta^{*2}, Rie Fukuhara^{*1},
 Shin Fujiwara^{*1}, Kougoro Iwanaga^{*1}, Kumiko Nakata^{*1},
 Akane Honda^{*1}, Yasuhiko Furuta^{*3}, Kazuhiro Ohtsu^{*3},
 Naomi Kamei^{*3}, Ryoji Hanami^{*4}

^{*1}Department of Neonatology, Hiroshima Prefectural Hospital

^{*2}Department of Pediatric Nephrology, Hiroshima Prefectural Hospital

^{*3}Department of Pediatric Surgery, Hiroshima Prefectural Hospital

^{*4}Department of Nursing Care, Hiroshima Prefectural Hospital

(polymyxin-B immobilized column direct hemoperfusion, 以下, PMX-DHP) は、敗血症性ショック時の循環動態改善に有効とされ広く行われているが、新生児ではブラッドアクセスなどの問題から普及するにいたっていない。今回われわれは、胃破裂からの敗血症、高エンドトキシン (endotoxin, 以下, ET) 血症、高アンモニア血症に対し、持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration, 以下, CHDF) と PMX-DHP を施行した新生児例を経験した。治療によって循環動態が改善し、手術へつなげることができた。若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例: 日齢3, 男児。

家族歴: 特記すべきことなし。

妊娠分娩歴: 母2経妊1経産で、妊娠経過に特記すべきことなし。在胎38週5日、近医産婦人科にて自然経膈分娩で出生した。Apgar Score 10/10 (1分/5分)。出生体重3,215g。

現病歴: 生後6時間頃より、血性嘔吐を繰り返し、徐々に活気低下、腹部膨満増悪したため、日齢3に近くの総合病院 NICU に紹介入院となった。腹部レントゲンにて腹腔内遊離ガス像を認められたため、同日当院へ搬送入院となった。

入院時現症: 体重2,824g, 心拍数160/分, 呼吸数82/分, 体温37.6, 血圧59/47mmHg であった。活動性は著明に低下し、刺激に対する反応ほとんどなかった。皮膚は乾燥し、皮膚色は不良であった。心音, 呼吸音には

Key words: 新生児

エンドトキシン吸着療法

持続的血液濾過透析

敗血症性ショック

表1 入院時検査所見

血液一般		血液生化学	
WBC	5,400/ μ l	GOT	35 IU/l
Hb	23.1g/dl	GPT	7 IU/l
Plt	11.4×10^4 / μ l	LDH	620 IU/l
動脈血ガス分析		CPK	175 IU/l
pH	7.184	BUN	23.9mg/dl
pO ₂	81.1mmHg	Cre	1.1mg/dl
pCO ₂	30.2mmHg	TP	4.2g/dl
HCO ₃ ⁻	10.9mmol/l	Alb	2.8g/dl
BE	-17.5mmol/l	Na	133mEq/l
Lac	10.2mmol/l	K	4.1mEq/l
新生児マススクリーニング		Cl	104mEq/l
(後日提出。タンデム含む)		T-bil	10.7mg/dl
腹水, 血液, 胃液培養		U-bil	1.06 μ g/dl
血中アミノ酸分析		CRP	2.2mg/dl
		アンモニア	1,030 μ g/dl
		エンドトキシン	3,623pg/ml

異常はなかった。腹部は著明に膨満し、腸雑音は弱く、ほとんど聴取できなかった。

入院時検査所見(表1): 白血球数は5,400/ μ lであったが、CRPは2.2mg/dlと上昇していた。血液ガス所見では代謝性アシドーシスを認めた。アンモニアは1,030 μ g/dlと著明に上昇しており、入院後6時間で測定したETは3,623pg/mlと著明に上昇していた。動脈血、胃液、腹水の培養より大腸菌が検出された。血漿アミノ酸分析、新生児マススクリーニング検査(タンデム質量分析含む)では異常は認めなかった。

胸腹部レントゲン所見(図1): 腹腔内遊離ガス像を認めた。

入院後経過(図2): 血圧は入院後すぐに低下傾向となった。心エコー上、左室の駆出率は65~75%と良好であったが、左室拡張末期径は14.2mmと小さく、低血圧は血管内ボリューム不足によるものと考え、カテコラミンは使用せず、生理食塩水、新鮮凍結血漿による容量負荷を行った。しかし、低血圧は改善しなかった。低血圧、活動性の低下など、一般状態が極めて不良なため、一般状態の回復後に開腹手術をすることとし、腹腔ドレナージを行った。高アンモニア血症に対し、CHDFを行った(図3)。CHDFは脱血ラインを橈骨動脈、返血ラインを大伏在静脈とし、体温低下を予防する目的で回路を、加温したNexcare™にて加熱し、閉鎖式保育器を使用した。回路はU-525MC、ヘモフィルターはAPF-01D(旭メディカル)を使用し、プライミングボリューム52mlとし、コンソールはTR-525(東レ)を使用した。あらかじめMAP血を用いて回路内充填をし、MAP内の

図1 入院時胸腹部レントゲン
腹腔内遊離ガス像を認める。

クエン酸、カリウムを除去する目的でバイパス透析を施行した後CHDFを開始した。抗凝固薬は、メシル酸ナファモスタットを使用した。CHDF開始後アンモニア値の減少は見られたが、低血圧は持続し、著明な高ET血

圖 2 入院後經過

症が判明したため、CHDF 4 時間20分施行後、PMX-DHP に変更した。吸着カラムは PMX 05R（東レ）を使用した。プライミングボリュームは80ml であり、CHDF と同様に MAP 血で回路内充填を行った。PMX-DHP 施行後、ET 値はむしろ上昇したが、収縮期血圧の上昇が得られ、全身状態は改善した。PMX-DHP を 3 時間施行した後、再び CHDF を11時間行い、日齢 4 に開腹手術を行った。CHDF、PMX-DHP とともに体外循環開始直後の血圧低下などの問題なく施行できた。開腹所見は胃破裂であり、胃破裂に伴う腹膜炎、敗血症性ショックと診断した。術中の循環動態の悪化はなく胃破裂根治術を行うことができた。

術直後に肝左葉の出血があり、再手術を要したが、術後 ET は減少傾向となり、全身状態は安定した。アンモニアも順調に低下し、再上昇は見られなかった。抗生剤、抗 DIC 療法を継続し、日齢 9 に ET は正常化した。日齢 18 に腸管蠕動不良のため注腸造影を施行し、腸回転異常症と診断した。日齢 30 に経腸栄養を開始したが、通過不良であったため、日齢 52 に腸回転異常症に対し、Ladd 手術を施行した。術後経腸栄養を順調に進めることができ、日齢 87 に軽快退院となった。退院前に行った頭部 MRI、脳波、聴覚スクリーニング検査では異常は認められなかった。

考 察

敗血症性ショックにおいては(図4), ETによって惹起される2 arachidonylglycerol (以下, 2 AG), anandamide (以下, ANA) のもつ血管拡張作用によって,

図3 本症例に用いた持続的血液濾過透析の方法

低血圧となり¹⁾、その後 high mobility group 1 protein (以下、HMG 1) 産生によって細胞障害を来す²⁾と考えられている。また、グラム陽性菌の細胞壁成分である peptidoglycan も Toll-like receptor 2 を介して ANA 産生を促す³⁾。PMX-DHP は ET のみならず、ANA、2 AG も吸着することが分かっており、そのため起炎菌の種類に関わらず、昇圧効果が多く報告されている⁵⁾⁻⁹⁾。ANA、2 AG は早期メディエーター、HMG 1 は後期メディエーターであり、HMG 1 は PMX-DHP にても吸着されず、予後不良症例において HMG 1 高値の報告もあることから、HMG 1 産生に至る前に PMX-DHP を導入することが大切である¹⁰⁾⁻¹⁴⁾。PMX-DHP の ET 吸着以外の効果として

図4 敗血症性ショックの病態(文献13を改変)

は酸素化の改善, 血管内皮細胞活性化の抑制, 敗血症時に発現亢進するCD16陽性単球の減少, などが言われているが⁵⁾¹⁵⁾, いまだ不明の点も多い。

敗血症性ショックの治療として, PMX-DHPの有効性は報告されているが, 新生児における使用経験は非常に少なく⁸⁾¹³⁾, 使用例はECMOを必要とする最重症症例での報告がほとんどである^{16)~18)}。

新生児症例に体外循環を行う際, プライミングボリュームが体重に対して大きいこと, 体温調節が困難であること, ブラッドアクセスの確保が困難であること, 回路内凝血を来しやすいことなどの問題点があるが, 近年, 新生児症例における体外循環療法の適応は徐々に拡大しており, 当院においても数例CHDを経験している¹⁹⁾²⁰⁾。本症例のプライミングボリュームは, CHDFが52ml, PMX-DHPが80mlであり, 体重に比して多量であったため, あらかじめMAP血で回路内充填を行った。その結果, 血圧低下などの循環動態の急激な変動は見られなかった。体温の保持には閉鎖式保育器の使用や, 回路の保温に注意することによって, 問題なく施行できた。ブラッドアクセス, 回路内凝固の問題は見られなかったが, まだ画一的な方法は確立されておらず, これらは今後症例が増加するとともに, 改善されていくことが期待される。

PMX-DHPの適応は成人においては, エンドトキシン血症であるもの, またはグラム陰性桿菌性感染が疑われるもの, 次の()~()のうち2項目以上を同時に

満たすもの, ()体温38℃以上または36℃未満, ()心拍数90回/分以上, ()呼吸数20回/分以上またはPaCO₂が32mmHg未満, ()白血球数が12,000/μl以上もしくは4,000/μl未満または桿状核好中球が10%以上, 昇圧剤を必要とする敗血症性ショックであるもの, と提唱されている⁵⁾。このうち()は全身性炎症性反応症候群(systemic inflammatory response syndrome, 以下, SIRS)の診断基準と同一である。一方, 新生児においては, 敗血症の原因菌が同定される前に早期治療を行わなければならないことが多く¹⁴⁾, 新生児におけるSIRSの診断基準の確立が望まれる。治療の遅れが生命予後を左右することも多く, 敗血症性ショックの場合, 起炎菌の種類に関わらずPMX-DHPの有効性が報告されていることから, できるだけ速やかに治療を開始するべきと思われる。

本症例は当初, CRP値は低く, 著明な高アンモニア血症が目立ち, 全身状態不良の原因は主に高アンモニア血症と思われた。その後いったん改善した後にアンモニアの再上昇が見られなかったこと, 尿素サイクル異常症などの代謝性疾患が否定的であったことより, 敗血症に伴う一過性のアンモニアの上昇と考えた。しかし, 高アンモニア血症においては, 原因の如何に関わらず持続時間が中枢神経予後を左右する²⁰⁾ため, 早期にCHDFを導入した。一方, 敗血症性ショック時においても, 過剰産生されたサイトカイン除去に対してCHDFの有用性もいわれており⁵⁾¹⁴⁾, CHDFとPMX-DHPの併用は有効で

あったと思われる。本症例ではそれぞれを単独で使ったが、今後はCHDFとPMX-DHPの同時使用も治療戦略の1つとなりうるであろう。

PMX-DHPの効果としてはETの減少があげられるが、本症例ではむしろ増加した。これは胃破裂の原病巣が治療されておらず、ET産生の勢いが強すぎたためと思われる。しかし、PMX-DHPからCHDFに変更後ETの増加速度が増し、PMX-DHP中にはアンモニアの減少速度が緩やかになったことは、これらの体外循環法の除去物質の違いを表すものと考えられ、興味深い結果となった。臨床的にはこれまでの報告同様に昇圧効果が得られ、全身状態が改善した。ETの減少には原病巣の手術が必須であったが、全身状態不良のために入院当初は躊躇された開腹手術を、PMX-DHPを行うことによって施行できたことは、本症例において大変有益であった。

結 語

生後早期に発症した、胃破裂にともなう敗血症性ショックに対し、CHDFに加えPMX-DHPを施行した。MAP血による回路内充填、体温管理の工夫により、3kgの新生児においても安全に体外循環を施行できた。PMX-DHPにより血圧が上昇し、全身状態が改善したことによって根治術が可能となった。本症例においてはPMX-DHPは有効な治療法であった。今後も症例の蓄積が望まれる。

本論文の要旨は第149回日本小児科学会広島地方会(2006年12月、広島市)にて口演した。

文 献

- 1) Varga K., Wagner J. A., Bridgen D. T. and Kunos G.: Platelet- and macrophage-derived endogenous cannabinoids are involved in endotoxin-induced hypotension. *FASEBS J.* 12: 1035-1044, 1998.
- 2) Wang H., Bloom O., Zhang M., Vishnubhakat J. M., Ombrellino M., Che J., Frazier A., Yang H., Iyanova S., Borovikova L., Manogue K. R., Faist E., Abraham E., Andersson J., Andersson U., Monina P. E., Abumrad N. N., Sama A. and Tracey K. J.: HMG-1 as a late mediator of Endotoxin lethality in mice. *Science* 9: 248-251, 1999.
- 3) Takeuchi O., Hoshino K., Kawai T., Sanjo H., Takada H., Ogawa T., Takeda K. and Akira S.: Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of Gram-Negative and Gram-Positive bacterial cell wall components. *Immunity* 11: 443-451, 1999.
- 4) 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. *FEBS Lett* 470: 151-155, 2000.
- 5) 上野琢哉: 敗血症治療の変遷 日本におけるエンドトキシン吸着療法10年間の経緯. *Prog. Med.* 26: 1639-1646, 2006.
- 6) 小林誠人, 藤井千穂, 斎藤憲輝, 石部裕一, 辻谷俊一, 貝原信明, 丸山征郎: エンドトキシン吸着療法(PMX-DHP)における生体内反応の検討. *エンドトキシン血症救命治療研究会誌* 6: 91-100, 2002.
- 7) 池田寿昭, 池田一美, 大島一太, 松野直徒: エンドトキシン吸着療法. *ICUとCCU* 26: 461-465, 2002.
- 8) 池田昌弘, 本田雅敬: 小児敗血症に対するエンドトキシン吸着療法(PMX-DHP)の効果. *ICUとCCU* 29別: s82-s84, 2005.
- 9) 今泉 均, 住田臣造, 升田好樹, 丸山征郎, 浅井康文, 並木昭義: 血液吸着 敗血症性ショックに対するPMX-DHP療法. *ICUとCCU* 25: 555-563, 2001.
- 10) 丸山征郎: エンドトキシンショックにおけるパラダイムシフト 早期メディエータ: アナンドマイドと後期メディエータ: HMG-1. *臨床麻酔* 24: 1477-1485, 2000.
- 11) 柳澤敦広, 関根裕司, 北山浩嗣, 稲垣徹史, 和田尚弘, 高荷理子, 五十嵐健康, 吉田篤史, 長谷川史郎: 持続的血液浄化にエンドトキシン吸着療法を組み合わせる施行した体重1.8kg, 3kgの低体重児の2例. *エンドトキシン血症救命治療研究会誌* 7: 85-90, 2003.
- 12) 黒田浩光, 住田臣造, 小林 巖, 南波 仁, 升田好樹, 今泉均: 敗血症性ショックに対するエンドトキシン吸着療法の昇圧効果に關する因子の検討. *ICUとCCU* 29: 1059-1063, 2005.
- 13) 池山由紀, 邊見勇人, 中山 淳, 加藤英子, 安田彩子, 鬼頭修, 鈴木千鶴子: エンドトキシン吸着療法が著効したと考えられる新生児早発性緑膿菌感染症の1例. *エンドトキシン血症救命治療研究会誌* 9: 72-76, 2005.
- 14) 浅野 仁, 茨 聡: 血液持続濾過, エンドトキシン除去. *Neona Care* 10: 904-915, 1997.
- 15) 堀田 修: エンドトキシン吸着による免疫担当細胞への影響. *ICUとCCU* 24: 875-880, 2000.
- 16) 柳澤敦広, 関根裕司, 北山浩嗣, 稲垣徹史, 和田尚弘, 高荷理子, 五十嵐健康: 持続的血液濾過にエンドトキシン吸着療法を組み合わせる施行した低体重児の1例. *日小児腎不全会誌* 23: 169-171, 2003.
- 17) 浅野 仁, 茨 聡, 池ノ上克, 丸山英樹, 丸山有子, 前田隆嗣: エンドトキシン吸着療法(PMX療法)を施行した新生児症例の検討. *日集中治療医会誌* 6 suppl: 143, 1999.
- 18) 鳥飼源史: エンドトキシン吸着とV-V ECMOを施行した新生児回腸穿孔の1例. *日小外会誌* 32: 999, 1996.
- 19) 大田敏之, 坂野 堯, 金子高太郎, 木下義久, 藤井 寛, 多田昌弘, 大津一弘, 古田靖彦, 福原里恵, 藤原 信, 木原裕貴, 花見亮治, 香川直樹, 田中一誠, 石原 晋: 県立広島病院における小児急性血液浄化療法の経験. *広島医学* 57: 679-681, 2004.
- 20) 木原裕貴, 福原里恵, 藤原 信, 古川 亮, 中村朱里, 岩永甲午郎: 一過性高アンモニア血症に対し持続的血液透析を施行した極低出生体重児の1例. *日未熟児新生児会誌* 17: 83-88, 2005.

A case of neonatal gastric rupture undergoing PMX-DHP

*¹Department of Neonatology, Hiroshima Prefectural Hospital

*²Department of Pediatric Nephrology, Hiroshima Prefectural Hospital

*³Department of Pediatric Surgery, Hiroshima Prefectural Hospital

*⁴Department of Nursing Care, Hiroshima Prefectural Hospital

Hirohisa Kihara^{*1}, Toshiyuki Ohta^{*2}, Rie Fukuhara^{*1}, Shin Fujiwara^{*1},
Kougoro Iwanaga^{*1}, Kumiko Nakata^{*1}, Akane Honda^{*1}, Yasuhiko Furuta^{*3},
Kazuhiro Ohtsu^{*3}, Naomi Kamei^{*3}, and Ryoji Hanami^{*4}

We report a case of neonatal septic shock due to gastric rupture treated with PMX-direct hemoperfusion (PMX-DHP). A healthy G2P1 mother delivered a 3,215g male neonate at 38 weeks gestation. He was admitted to our hospital because of frequent vomiting of bloody gastric juice, abdominal distension, and free air of abdominal cavity. He was in bad condition and revealed significant hyperammonemia and high endotoxin concentration. He underwent continuous hemodiafiltration (CHDF) leading to mild decrease of plasma ammonia level, but the low blood pressure was not improved. There was a significant increase in blood pressure immediately after initial of PMX-DHP and his clinical condition improved remarkably. No complication was observed with this therapy. At laparotomy, spontaneous gastric rupture was confirmed and repaired. The effectiveness of PMX-DHP in clinical experience was reported in adults, but few in neonatal cases. We consider PMX-DHP to be an effective therapeutic option for infants with severe sepsis.

Key words : neonate, PMX-DHP, continuous hemodiafiltration, septic shock