繰り返すグラム陰性桿菌敗血症の 多発性嚢胞腎透析患者の1例

内山 葉子¹ 橋本 修²
神田クリニック¹ 細江クリニック²

キーワード：反復性敗血症，ADPKD，維持血液透析

〈要旨〉

常染色体優性多発嚢胞腎（ADPKD）により血液透析導入した72歳女性が，感染巣が限定できない，前兆のない突然発症の敗血症を5年間で合計11回繰り返した．原因の1つとして，腎嚢胞内感染を疑われたが，画像診断や自覚症状からは原因となる嚢胞内の感染源を同定できなかったが，さらに繰り返したため両側腎臓摘出術を行った．その後も，半年間でさらに大腸菌起因の敗血症を2回繰り返した．原因はその他肝嚢胞内感染などが疑われたが確定診断を得ることができなかった．今後再発した場合には，嚢胞内感染の診断に有効といわれているMRIや核医学検査を行い，診断を確かなものにしていく必要があると思われる．また，鑑別診断として，憩室炎やbacterial translocationなども考えられた．

A case of recurrent bacteremia in a patient undergoing hemodialysis due to autosomal dominant polycystic kidney disease

Yoko Uchiyama¹ and Osamu Hashimoto²
Kanda Clinic¹ ; Hosoe Clinic²

Key words : recurrent bacteremia, autosomal dominant polycystic kidney disease, chronic hemodialysis

〈Abstract〉

We report a 72-year-old female with 11 episodes of recurrent gram-negative bacteremia during a 5-year period since initiating hemodialysis due to autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). Even after bilatered nephrectomy, the patient demonstrated recurrent bacteremia due to *Escherichia coli*. The patient never showed any symptoms other than sudden onset of high fever due to bacteremia. When patients on hemodialysis develop a high temperature, physicians should always to perform a blood culture. Moreover, ADPKD patients should undergo magnetic resonance imaging or scintigraphy for the differential diagnosis of infection in the cysts. This case suggests that physicians need to pay attention to recurrent bacteremia in ADPKD patients receiving hemodialysis.

緒 言

常染色体優性多発嚢胞腎（ADPKD）では，しばしば反復性感染を認めることが知られている．原因としては，通常嚢胞内感染が最も考えやすいが，明らかに感染部位が特定されることが困難なことも多い．今回繰り返す突然発症の敗血症をきたしたADPKDからの維持血液透析の症例を経験したので，文献的考察を加

え報告する．

I. 症 例

症例：72歳，女性．

主訴：発熱．

既往歴：44歳：子宮筋腫のため子宮全摘術．60歳：タコイボびらん．

内山 葉子 現 葉子クリニック 〒805-0016 福岡県北九州市八幡東区高見 3-3-13

Yoko Uchiyama Tel : 093-651-0880 Fax : 093-651-0881 E-mail : yoko-uchiyoama-tanaka@yoko-clinic.net

〔受付日：2008年6月25日，受理日：2009年7月2日〕

表 1 Laboratory findings

WBC	7,600×10 ³ /μL	UN	36.4 mg/dL (Kt/V 1.31, PCR 0.54)
Neu	78.8 %	Cr	7.64 mg/dL
Lymp	11.2 %	Na	134.7 mEq/L
RBC	345 万/μL	K	3.77 mEq/L
Hb	11.8 g/dL	Cl	102.2 mEq/L
Ht	36 %	Ca	9 mEq/L
Plt	11.1 万/μL	P	5.1 mEq/L
		Intact PTH	499 pg/dL
Alb	2.4 g/dL (TP 5.4 g/dL 4/2)	Blood culture	<i>Escherichia coli</i>
GOT	10 IU/L	β-D galcan	7.5 pg/mL (normal<20)
GPT	6 IU/L	便潜血	陽性
CPK	19 IU/L	尿所見	自尿
CRP	11.48 mg/dL (max 24.57)		0 mL/day

出産：1人：経膣分娩。

家族歴：父：高血圧。姉：多発性嚢胞腎で血液透析中。

嗜好：喫煙せず，アルコール飲用せず。

現病歴：33歳に多発性嚢胞腎を指摘され，60歳時他院にて血液透析導入となる。2001年12月に敗血症（起因菌不明）にて同院に入院し，抗生物質の点滴などで，2002年1月に軽快し退院後，通院の都合で当院に転院となる。以後2002年9月，2003年5月・12月，2004年4月・8月・12月，2005年3月・5月・6月・7月に前兆なしで，敗血症を発症する。毎回2週間から3週間継続して抗生物質（イミペネム・シラスチンナトリウム，商品名チエナム[®]）を投与し，CRPの陰性化を確認後終了した。疑わしい感染巣は検査しえた範囲ではなかった。しかし，その原因が腎臓の嚢胞内感染がある可能性を考え，バイオプシーで腎嚢胞内液の培養を行うも陰性であった。月に1度のペースでおこる敗血症に対して，嚢胞も多数あり嚢胞内感染が完全には除外できず，頻回であったため，患者と相談の上10月に両側腎臓摘出術を施行した。その後約1年間は落ち着いていた。しかし，2006年12月，2007年4月に敗血症を発症した。最後の2回は大腸菌によるものであった。

2007年4月敗血症発症時の現症：体温37.2℃（HDF中39.4度に上昇），血圧140/60 mmHg（透析終了時），脈拍83/分，身長155 cm，ドライウエイト54 kg（BMI 22.5），心肺所見：異常なし，腹部所見：手術痕のみで他特記すべきことなし。右前腕：内シャント，顔面：蒼白，表在リンパ節腫大なし。

入院時透析前血液検査：表1参照。WBC 7,600×10³/μL，Neu 78.8%，Lymp 11.2%，RBC 345 万/μL，Hb 11.8 g/dL，Plt 11.1 万/μL，Na 134.7 mEq/L，K 3.77 mEq/L，Ca 9 mEq/L，P 5.1 mEq/L，（intact

PTH 499 pg/dL），CPK 19 IU/L，UN 36.4 mg/dL，Cr 7.64 mg/dL，（Kt/V 1.31，PCR 0.54），Alb 2.4 g/dL，CRP 11.48 mg/dL（max 24.57），GOT 10 IU/L，GPT 6 IU/L，血液培養検査 *Escherichia coli*，β-D galcan 7.5 pg/mL（正常値20以下），便潜血：陽性，尿所見：腎全摘のため尿は出ず。腹部CT所見（図2a，b）では，明らかに感染源と思われる所見はなし。

2007年10月摘出腎肉眼的所見：はっきりとした感染は認めず。腎組織所見：悪性所見は認めず。また，肉芽の形成や多核球の浸潤もなし。2006年12月の大腸透視と大腸ファイバーで大腸憩室を認める。

経過：今回入院までの敗血症を発症した経過を図1に示す。今回入院後抗生物質投与（チエナム培養後感受性試験でsensitivityを確認済み）で解熱し，3日後に退院した。退院後は外来で同抗生物質を1週間継続し，その後内服薬でレボフロキサラン（商品名クラビット[®]）に変更し，10日間処方された。CRPは0.74 mg/dLまで低下した時点で抗生物質は中止し，その後の定期採血で6月4日CRP 0.17 mg/dL，7月2日CRP 0.09 mg/dLであった。その後2007年10月の時点で半年間敗血症発症は認めていない。この時点の血液培養では，検出菌なし。（以下発熱なしの時点での検査）エンドトキシン濃度0.8 pg/mL以下，CRP 0.4 mg/dL，高感度CRP 799 ng/mL（150～200），IL-6 2.4 pg/mL（4以下）。便培養では，腸管内病原菌は陰性。喀痰培養ではA群溶血性連鎖球菌3+，*Klebsiella pneumoniae* 2+が検出された。尿培養は，自尿0 mL/日のため試行できず。また，門脈圧亢進を示す所見も認めていない。また，肝嚢胞については，造影CT（図2a）を施行しているが，均一のものばかりで，小さい嚢胞が多く，ひとつだけ4 cm大のものがあるが，増大傾向は全くなく，両側腎臓の摘出後も腹部症状はなく，CRPが完全に陰性化しており，完全に否定はでき

図 1 Clinical course of recurrent bacteremia

図 2 a : Enhanced computed tomography findings of liver cysts before nephrectomy.
 b : Enhanced computed tomography findings of kidney cysts before nephrectomy.

ないが、肝嚢胞が敗血症の原因と考えられたが、感染の原因となる嚢胞の同定は得られなかった。潜在性の肝嚢胞内感染の鑑別のため MRI 拡散強調画像が有効との報告¹⁾があったため改めて施行したが、認められなかった (図 3a, b)。

II. 考 察

維持血液透析患者であることは、免疫能の低下に加え、透析膜や回路に接することで生じるサイトカインの変化が血管の透過性に加え、腸管粘膜の透過性も亢進する可能性があり、非 ADPKD 透析患者での繰り返す敗血症の症例も報告されている²⁾。

一方、ADPKD 患者では難治性反復性感染を認める

ことがあり、原因は嚢胞内感染が最も多い。また、Fick ら³⁾の報告では、抗生物質等の発達した 1975 年以降の調査において ADPKD の死亡原因は 1 位は心疾患 (36%) に変わったが、依然感染症は 24% と高い割合を占めている。しかも 94% が敗血症の形をとり、腎移植の割合など日本と背景は異なる報告だが、バスキュラーアクセスに関係するものがわずかに 3% に対して、ADPKD に直接関わるもの (腎嚢胞感染、尿路感染、肝嚢胞、胆管炎、憩室破裂) はそのうち 47% と半数を占めており、注意を払うべきである。しかし、嚢胞内感染の場合には MRI での拡散強調画像での評価や¹¹¹In 白血球シンチグラフィーなどで感染性嚢胞の局在が明らかになることが多い⁴⁾とされているが、時にそれらでも明らかな異常所見がみつからない場合

図3 a : Magnetic resonance imaging could not detect infection of liver cysts with high intensity on T1-weighted imaging.
b : Magnetic resonance imaging with high intensity on T2-weighted imaging.

もある。ドレナージや抗生物質治療抵抗性の場合に腎臓内の嚢胞が感染原因である場合腎臓摘出が施行されてきたが、肝臓内嚢胞が原因の場合はドナーがみつければ肝臓移植も選択肢の1つとなる。

今回、1. 両側腎臓摘出後もさらに反復敗血症を発症していること。2. 前兆全くなく、突然の発熱であること。3. 血液中から13回中8回も細菌の検出があり、グラム陰性桿菌がほとんどの原因菌であること。4. 限定できる感染巣がはっきりしないこと。5. 血液透析患者（免疫不全・体液過剰・低ALB血症）であること。6. 慢性的に便秘症であること。7. プロトンポンプ阻害薬（PPI）を長期間服用していたこと。8. 腹腔内臓器手術後であること、などにより、ほかの鑑別診断としてあげるべきものとして、大腸憩室が存在するため憩室炎よりの敗血症とも考えられるが憩室炎を確定することは、症状もなく診断は困難である。Fickら³⁾の調査によれば、ADPKDの患者の21%に大腸憩室を認めるとされる。さらにScheff⁶⁾も高率に大腸憩室を合併し、敗血症を含め死に至る原因となりやすいとある。そのほか bacterial translocation も考えられた。Bacterial translocation は腸管内細菌が腸上皮細胞を突破し、粘膜固有層に translocate し、細菌そのもの、もしくはエンドトキシンが粘膜層に散在している血管内に侵入し、敗血症、多臓器不全にいたることがある現象である⁶⁾。発見当初は熱傷や多発外傷で報告されていた^{7,8)}。最近では、門脈圧亢進症・肝硬変、抗精神薬常用の便秘の患者、長期腸管栄養中・腸閉塞および免疫不全患者や健康人の腸炎後、などでも報告されている^{8~12)}。

ADPKD において NO 合成の上昇がヒト¹³⁾でも動物実験レベル¹⁴⁾でも報告されている。細胞外マトリクス

の異常の報告がみられる¹⁵⁾。よって、血管の透過性の亢進や膜の脆弱化が考えられる。Bacterial translocation をおこしやすい病態として、腸管粘膜の脆弱化、宿主免疫能の低下、腸管細菌叢の変化のうち少なくとも1つが関与するとされている。つまり、ADPKD 患者では、腸管粘膜の脆弱化、また、宿主免疫能については、年齢、前述したように維持血液透析患者のため低下していると考えられた。また、腸内細菌叢の乱れを助長することとして、慢性便秘、唾液量の減少、胃液酸度の低下、分泌型IgAの低下、蠕動運動の低下によりおこることが明らかとなっている^{16~22)}。慢性腎不全の状態でも bacterial translocation との関連を示唆する報告もあり、考察には潜在している水バランスの不均衡を原因の1つとしている²³⁾。

今後の対応策として、便秘を回避する。栄養・ダイアライザー等も含め低アルブミン血症を是正し、胃液酸度の低下からくる腸内 pH 低下を防ぐため2002年タコイボびらの診断以来漫然と処方されていたプロトンポンプ阻害薬の中止を行った。ドライウエイトの適正化や定期的な CRP は今後も行っていく。それでも発症する場合は Selective Digestive Decontamination などのプロバイオティクスなど^{19,20)}も考慮すべきかもしれない。また、この症例に関してはエンドトキシンなどの測定も定期的に行っていくことを検討していきたい。

結 論

今回原因がはっきりしなかった反復性敗血症を発症した ADPKD 患者の症例を経験した。敗血症での起因菌検出率は約40%であった。嚢胞内感染を常時念

頭に置きながら、有用な MRI 等の画像診断を積極的に行うことが必要と思われた。また、他の鑑別診断として憩室炎や bacterial translocation 等をあげる必要があると思われた。そして、原疾患にかかわらず、便秘の回避や適正体重の常時の見直しと生活習慣の指導、蔓延と制酸剤の使用を避けることが大切であると思われた。

文献

- 1) 小河秀郎, 近藤基之, 平田邦夫, 金崎めぐみ, 山田衆, 坂本 力: 拡散強調 MRI 画像が肝嚢胞内の感染巣の同定に有用であった維持透析多発性嚢胞腎患者の1例. 透析会誌 40 : 435-440, 2007
- 2) Sorlin P, Vandamme P, Nortier J, Hoste B, Rossi C, Pavlof S, Struelens MJ : Recurrent "*Flexispiria rappini*" bacteremia in an adult patient undergoing hemodialysis : case report. J Clin Microbiol 37 : 1319-1323, 1999
- 3) Fick GM, Johnson AM, Hammond WS, Gabow PA : Cause of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 5 : 2048-2056, 1995
- 4) Telenti A, Torres VE, Gross JB Jr, Van scovy RE, Brown ML, Hattery RR : Hepatic cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. Mayo Clin Proc 65 : 933-942, 1990
- 5) Scheff RT, Zuckerman G, Harter H, Delmez J, Koehler R : Diverticular disease in patients with chronic renal failure due to polycystic kidney disease. Ann Intern Med 92 : 202-204, 1980
- 6) Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF, Gianotti L, Peck MD, Dunn DL, Pyles T, Childress CP, Ash SK : The process of microbial translocation. Ann Surg 212 : 496-512, 1990
- 7) Berg RD, Garlington AW : Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. Infect Immun 23 : 403-411, 1979
- 8) 長嶺敬彦 : 敗血症の原因としての bacterial translocation. 日本医事新報 4073 : 544-552, 1996
- 9) 大曾根康夫, 小花光夫, 小井戸則彦, 秋月哲史, 松岡康夫, 小林芳夫 : 健康な成人に発症し, bacterial translocation の関与が想定された敗血症の1例. 感染症雑誌 78 : 283-287, 2004
- 10) Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G, Patch D, Soriano G, Hoefs J, Navasa M : Sepsis in cirrhosis : report on the 7th meeting of the international ascites club. Gut 54 : 718-725, 2005
- 11) Garcia-Tsao G, Lee FY, Barden GE, Cartun R, West B : Bacterial translocation to mesenteric lymph nodes is increased in cirrhotic rats with ascites. Gastroenterology 108 : 1835-1841, 1995
- 12) Ciera I, Bauer TM, Navasa M, Vila J, Grande L, Taura P, Fuster J, Garcia-Valdecasas JC, Lacy A, Suarez MJ, Rimola A, Rodes J : Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. J Hepatol 34 : 32-37, 2001
- 13) Al-Nimri MA, Komers R, Oyama TT, Subramanya AR, Lindsley JN, Anderson S : Endothelial-derived vasoactive mediators in polycystic kidney disease. Kidney Int 63 : 1776-1784, 2003
- 14) Wang D, Braendstrup O, Larsen S, Horn T, Strandgaard S : The expression and activity of renal nitric oxide synthase and circulating nitric oxide in polycystic kidney disease rats. APMIS 112 : 358-368, 2004
- 15) Ebihara I, Nakamura T, Takahashi T, Yamamoto M, Tomino Y, Nagano S, Takahashi H, Koide H : Altered extracellular matrix component gene expression in murine polycystic kidney. Renal Physiol Biochem 18 : 73-80, 1995
- 16) Purohit V, Bode JC, Bode C, Brenner DA, Choudhry MA, Hamilton F, Kang YJ, Keshavarzian A, Rao R, Sartor RB, Swanson C, Turner JR : Alcohol, intestinal bacterial growth, intestinal permeability to endotoxin, and medical consequences : summary of a symposium. Alcohol 42 : 349-361, 2008
- 17) Geddes K, Philpott DJ : A new role for intestinal alkaline phosphatase in gut barrier maintenance. Gastroenterology 135 : 8-12, 2008
- 18) Selkirk GA, McLellan TM, Wright HE, Rhind SG : Mild endotoxemia, NF-kappa B translocation, and cytokine increase during exertional heat stress in trained and untrained individuals. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 295 : R611-623, 2008
- 19) Celebi F, Ozturk G, Kizilkaya M : The effects of combined use of glutamine and growth hormone on the bacterial translocation associated with obstructive jaundice. Saudi Med J 29 : 989-993, 2008
- 20) 深柄和彦, 齊藤英昭, 福島亮二 : Bacterial translocation. 総合臨牀 45 : 2431-2432, 1996
- 21) 竹山宜典 : 急性膵炎の診療【update】治療 急性膵炎における SDD の理論と実際. 医薬の門 47 : 595-600, 2007
- 22) Silva E, DeBacker D, Creteur J, Vincent JL : Effects of vasoactive drugs on gastric intramucosal PH. Crit Care Med 26 : 1749-1758, 1998
- 23) Goncalves S, Pecoits-Filho R, Perreto S, Barberato SH, Stinghen AEM, Lima EGA, Fuerbringer R, Sauthier SM, Riella MC : Associations between renal function, volume status and endotoxaemia in chronic kidney disease patients. Nephrol Dial Transplant 21 : 2788-2794, 2006