

# エンドトキシン吸着療法が著効した急性閉塞性化膿性 胆管炎による敗血症性ショックの1例

奈良県立医科大学救急医学教室

増井一弘, 植田史朗, 相澤茂幸, 植山徹,  
福島英賢, 畑倫明, 村尾佳則, 奥地一夫,  
宮本誠司

奈良県立医科大学第3内科学教室

栗山茂樹, 竹内洋司, 菊池英亮, 中山雅樹,  
松村雅彦, 福井博

町立榛原病院小児科

西尾健治

## A CASE OF SEPTIC SHOCK BY ACUTE OBSTRUCTIVE SUPPURATIVE CHOLANGITIS TREATED SUCCESSFULLY WITH ENDOTOXIN ABSORPTION THERAPY

KAZUHIRO MASUI, SHIRO UEDA, SHIGEYUKI AIZAWA, TOHRU UHEYAMA,  
HIDETADA FUKUSHIMA, MICHIAKI HATA, YOSHINORI MURAO,  
KAZUO OKUCHI and SEIJI MIYAMOTO

*Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nara Medical University*

SHIGEKI KURIYAMA, YOUJI TAKEUCHI, EIRYOU KIKUCHI, MASAKI NAKAYAMA,  
MASAHIKO MATSUMURA and HIROSHI FUKUI

*Third Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

KENJI NISHIO

*Department of Pediatrics, Haibara Municipal Hospital*

Received June 19, 2000

*Abstract:* We present here a case of septic shock caused by acute obstructive suppurative cholangitis treated successfully with endotoxin adsorption therapy. A 75-year-old man was admitted to our hospital due to high-grade fever and right hypochondralgia. His consciousness was not alert and incontinence was observed. Abdominal ultrasonography revealed that the stone was incarcerated into the common bile duct. Furthermore, he exhibited the Reynolds pentad. He was, therefore, diagnosed as having acute obstructive suppurative cholangitis. Although he was treated with endoscopic naso-biliary drainage, he did not recover from septic shock. Therefore, endotoxin adsorption therapy using a column

containing polymyxin B immobilized fiber (PMX) was applied. Serum levels of endotoxin and inflammation-related mediators, such as interleukin-6 (IL-6), IL-8, IL-10, tumor necrosis factor- $\alpha$ , plasminogen activator inhibitor and adrenomedullin, were decreased markedly at the completion of the PMX treatment. Furthermore, hemodynamics were also improved markedly by the PMX treatment. Our experience indicates that endotoxin adsorption therapy using PMX is useful for the treatment of septic shock caused by acute obstructive suppurative cholangitis. (奈医誌. J. Nara Med. Ass. 51, 250~255, 2000)

**Key words** : septic shock, endotoxin absorption therapy, acute obstructive suppurative cholangitis, cytokine

### はじめに

急性閉塞性化膿性胆管炎(Acute obstructive suppurative cholangitis: AOSC)は、黄疸、発熱、右上腹部痛、意識障害、敗血症性ショックの Reynolds の5徴を初発症状とし、診断および治療に遅れると多臓器不全から死に至る重症の胆道感染症であり、腹部救急疾患のなかで、最も緊急性を要する疾患の一つである。AOSC の原疾患としては総胆管結石の嵌頓が最も多く、胆道閉塞による胆道内圧の上昇と肝網内系の破壊により、胆汁中細菌やエンドトキシンが肝臓から肝静脈を経て全身性に逆流し、敗血症性ショックから多臓器不全に陥る<sup>2)</sup>。したがって、早期に胆道減圧術を行い閉塞状態を回避し、感染胆汁をドレナージすることが不可欠である。

今回我々は、Reynolds の5徴を呈した AOSC に対して、可及的に内視鏡的経鼻胆道ドレナージ(Endoscopic naso-biliary drainage: ENBD)を施行するも、高エンドトキシン血症と高サイトカイン血症による敗血症性ショックが遷延したため、エンドトキシン吸着療法を併用し、血漿中エンドトキシンおよび各種メディエーターの低下と著明な循環状態の改善を認めた症例を経験したので報告する。

### 症 例

症例：75歳，男性。

家族歴：父親が食道癌。

既往歴：74歳，胆石にて胆嚢摘出術。

現病歴：平成10年9月30日夕刻より右恠肋部痛が出現し、10月1日午前11時頃には意識障害と便失禁を認めため、午後0時45分当科来院となった。

現症：身長155cm，体重55kg，体温40.0℃，意識状態JCS 1-1，血圧80/46mmHg，脈拍120回/分，結膜に軽度の貧血，強膜に軽度の黄疸を認めた。表在リンパ節を触知せず，胸部に異常なし。腹部は平坦，軟であったが、

右恠肋部に圧痛を認めた。

入院時検査所見(Table 1)：末梢血では、赤血球数、白血球数、血小板数の低下を認めた。生化学検査では、総ビリルビン3.5mg/dl，AST 491IU/l，ALT 276IU/l，LDH 834IU/l，ALP 718IU/l， $\gamma$ -GPT 162IU/l，アマラーゼ464IU/lと上昇を認めた。また、総蛋白4.6g/dl，アルブミン2.8g/dlと低下しており、CRP 6.9mg/dlの上昇を認めた。また、BUN 30mg/dl，クレアチニン1.9mg/dlと腎機能障害を認め、止血検査では、PT活性46%と低下し、FDP 54.7 $\mu$ g/mlと上昇し、アンチトロンビン-III 62%と低下しており、DICスコアは9点で、APACHE-II SCORE<sup>3)</sup>は28点と高値を示した。胆汁培養は陰性であったが、血液培養にて*Escherichia coli*と*Klebsiella pneumoniae*が検出された。

腹部超音波検査：肝門部胆管に径8mm大の高エコーで音響陰影を伴う結石像を認めた(Fig. 1)。

Table 1. Laboratory data on admission

	Hematology	TG	78 mg/dl
WBC	2200 / $\mu$ l	T-cho	135 mg/dl
RBC	305 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	BUN	30 mg/dl
Hb	9.4 g/dl	Cre	1.9 mg/dl
Ht	28.4 %	FBS	62 mg/dl
Plt	4.5 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	Na	142 mEq/l
	Biochemistry	K	2.7 mEq/l
T-Bil	3.5 mg/dl	Cl	106 mEq/l
ALP	718 IU/l	CRP	6.9 mg/dl
AST	491 IU/l		Hemostasis
ALT	276 IU/l	PT activity	46 %
LDH	834 IU/l	Fibrinogen	344 mg/dl
CHE	192 IU/l	FDP	54.7 $\mu$ g/ml
$\gamma$ -GTP	162 IU/l	AT-III	62 %
AMY	464 IU/l		Bacteriology
TP	4.6 g/dl	Blood	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>
Alb	2.8 g/dl	胆汁	(-)

内視鏡的逆行性胆管造影検査(ERC)：肝門部胆管に径 10 mm 大の結石陰影と肝内胆管の拡張を認め(Fig. 2-A)，肝内胆管結石の嵌頓と診断し，結石上部の肝左葉胆管に 5Fr の ENBD チューブを留置した(Fig. 2-B)。

臨床経過(Fig. 3)：来院時の血液検査および腹部超音波検査より肝内胆管結石による AOSC と診断し，緊急 ERC 検査を施行した後に，ENBD チューブを留置した。来院時より血圧低下と尿量の減少を認めたため，塩酸ドパミン(DoA)の投与を開始し，その後塩酸ドブタミン(DoB)の追加投与を行った。それぞれ，15  $\gamma$  と 6  $\gamma$  まで増量し，ENBD を施行したが，その後も血圧は 55/34 mmHg と低下し，時間尿量も 0~40 ml と減少を認めたため，輸液負荷の上，カテコラミンを DoA 18  $\gamma$ ，DoB 15  $\gamma$  まで増量し，さらにノルアドレナリンを 90/1000  $\gamma$  で追加投与した。しかし，心拍数 108 回/分，血圧 84/46 mmHg，乏尿などの敗血症性ショックが遷延したため，polymyxin B 固定化繊維カラム(トレミキシン PMX-20 R，東レ社)を用いたエンドトキシン吸着療法(PMX)を 2 クール施行した。PMX 1 クール終了時には，脈拍数は 116 回/分，血圧は 90/46 mmHg であったが，時間尿量

は 130 ml と増加を認め，2 クール終了時には，脈拍数 110 回/分，血圧 120/82 mmHg，時間尿量 100 ml と循環動態の改善を認め，ノルアドレナリンの減量さらに中止が可能となった。また，血中エンドトキシン濃度は，PMX 施行前はトキシカラー(HS)法で 101.3 pg/ml，エンドス

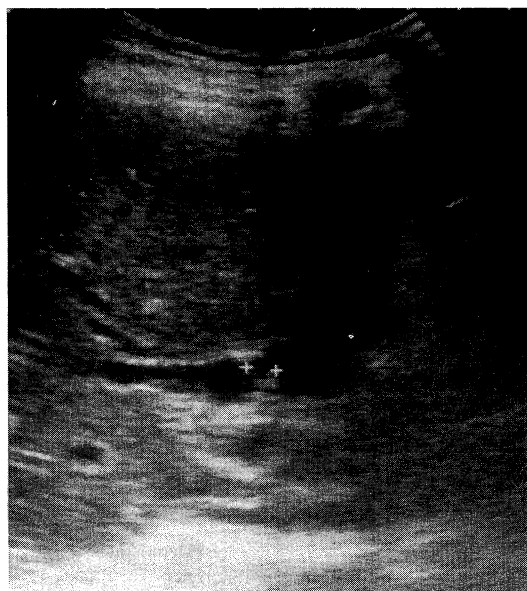


Fig. 1. Abdominal ultrasonography revealed a stone with acoustic shadow in the common bile duct.

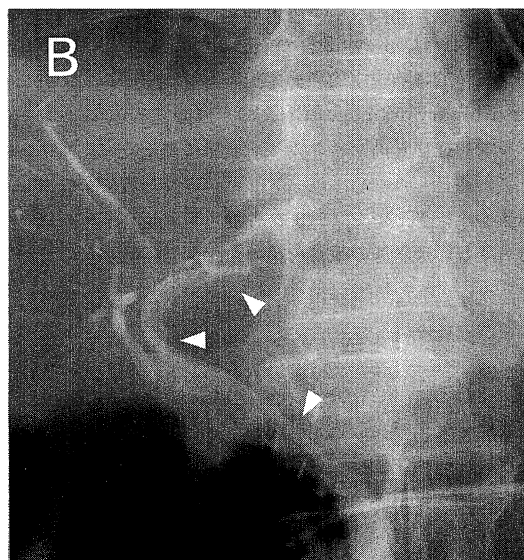
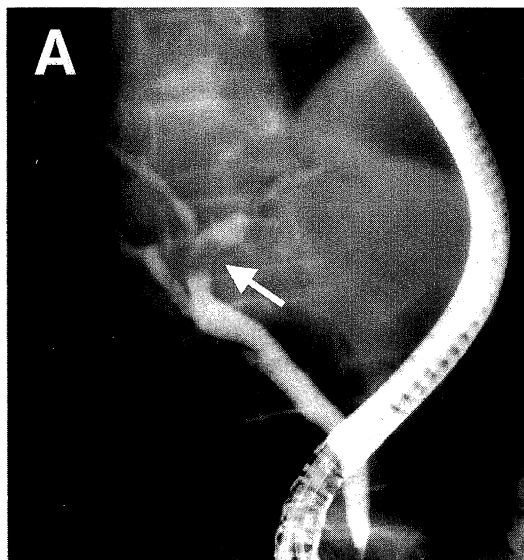


Fig. 2. ERC revealed a stone (arrow) with a diameter of 10 mm in the common bile duct (A). ENBD tube (arrowhead) was inserted into the left intrahepatic bile duct (B).

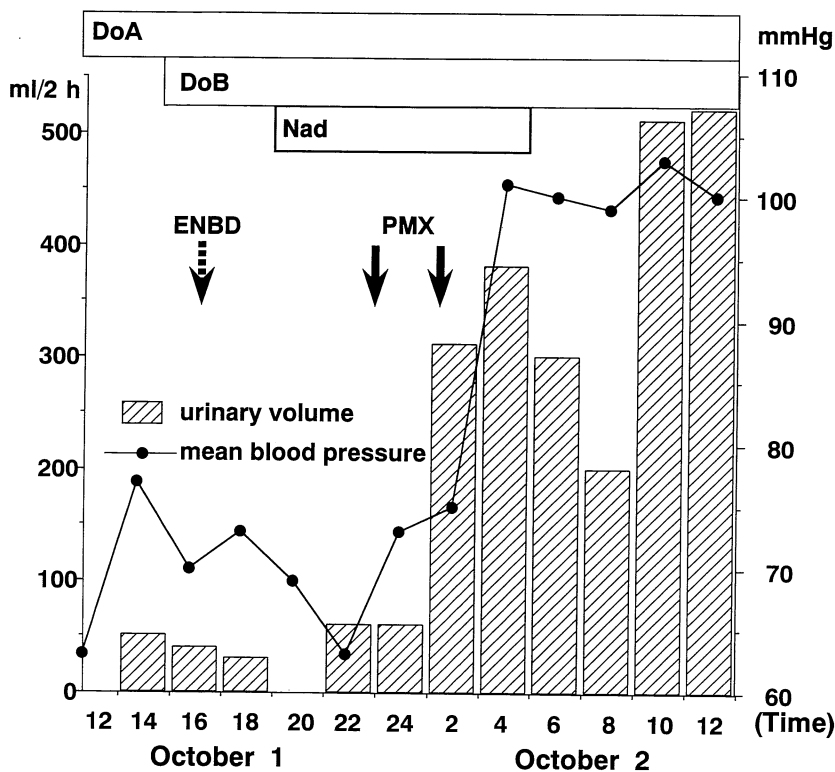


Fig. 3. Clinical course.

ペシー(ES)法で93.8 pg/mlであったが、PMX 2クール後には、それぞれ44.8、26.6 pg/mlと著明に低下し、4日後には、HS法およびES法ともに10.0 pg/ml未満であった(Table 2)。また、各種サイトカインと液性因子について検討したところ、PMX前、1回施行後、2回施行後において、IL-6は31900、5000、1550 pg/ml、IL-8は835、120、113 pg/ml、IL-10は3010、290、91 pg/mlといずれも著明な低下を認めた。また、TNF- $\alpha$ は11、10、5 pg/ml未満であり、低下を認めた。plasminogen activator inhibitor (PAI)-1に関しても、1790、625、579 ng/mlと著明な低下を認め、アドレノメデュリン(AM)に関しても、総AMが443、329、277 fmol/ml、活性型AMが38.8、20.5、20.6 fmol/mlと低下を認めた。また、血行動態のパラメーターについても、PMX前と2回施行後のノルアドレナリン投与を中止した時点において、心係数が4.01から5.53 l/min/m<sup>2</sup>、左室1回仕事量が25.8から72.6 g $\cdot$ m、体血管抵抗係数が844から1027 dynes $\cdot$ sec $\cdot$ m<sup>2</sup>/cm<sup>5</sup>と hyperdynamic stateの著明

な改善を認めた。

さらに、DoAおよびDoBの漸減も可能となり、入院後4日目にはDoBを、6日目にはDoAを中止することができた。また、AOSCに対しては、 $\gamma$ -グロブリン、スル

Table 2. Serum level of endotoxin and cytokines before and after PMX

	PMX			4 days later
	(-)	Once	Twice	
Et (HS) pg/ml	101.3		44.8	<10
Et (ES) pg/ml	93.8		26.6	<10
IL-6 pg/ml	31900	5000	1550	
IL-8 pg/ml	835	120	113	
IL-10 pg/ml	3010	290	91	
TNF- $\alpha$ pg/ml	11	10	<5	
PAI-1 ng/ml	1790	625	579	
Total-AM fmol/ml	443	329	277	
Mature-AM fmol/ml	38.8	20.5	20.6	

バクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム、リン酸クリンダマイシン、イミペネム・シラスタチンナトリウム、アンピシリン・クロキサシリンナトリウムを投与し、炎症反応が改善した10月20日に内視鏡的乳頭拡張術を施行し、バスケット鉗子にて結石を摘出した。結石の成分分析では、ビリルビンカルシウムが95%、コレステロールが5%であった。1週間後の10月27日に再度ERCを施行したが遺残結石を認めず、10月28日に退院となった。

## 考 察

AOSCは予後不良の胆道感染症であり、診断および治療が遅れると、胆道内細菌やエンドトキシンが血中へ移行し、多臓器不全を惹起する<sup>1)</sup>。したがって、救命には早期の胆汁ドレナージ、強力な抗菌療法、抗ショック対策が不可欠である。本症例は、敗血症性ショックを呈して当科を救急受診し、直ちに肝門部胆管結石嵌頓によるAOSCと診断され、ENBDチューブによる胆汁ドレナージを施行された。ENBDの際に問題となる施行時間に関しては、約20分間と短時間で終了し、ENBD処置による循環動態への影響を認めなかった。しかし、ENBDチューブによる胆汁ドレナージ施行後も、ショック状態が遷延し、Swan-Ganzカテーテルのデータでは、著明なhyperdynamic stateであったため、全身性炎症反応症候群<sup>2)</sup>の概念の中で提唱されている敗血症性ショックと診断した。また、血中エンドトキシン濃度が高値であったため、高エンドトキシン血症が敗血症性ショックに大きく関与していると判断し、PMXを施行した。PMX開始直後は血圧は不安定で、尿量の増加を認めなかったが、1クール終了前より尿量の増加を認めため、引き続き2クール目を施行した。PMX2クール目の途中より、血圧の上昇を認めため、ノルエピネフリンの投与量を減量し、終了時にはノルエピネフリン投与を中止することができた。また、PMX2クール終了時の血中エンドトキシン濃度は、施行前値より著明に低下していた。

AOSCなどの腹腔内重症感染症では、エンドトキシンなどの侵襲によりTNF- $\alpha$ が産生され、引き続いてIL-6、IL-8などの二次的炎症性サイトカインが上昇する。さらに、生体内では炎症を終結させるために、IL-10などの抗炎症性サイトカインの産生が誘導されることが報告されている<sup>3)</sup>。本症例においても、PMX施行前には、IL-6、IL-8、IL-10などのサイトカインは著明な高値を示したが、PMXを施行することにより、これらのサイトカインは著明に低下した。また、敗血症性ショック時の末梢血管拡張にはAMが強く関与していることが報告され

ている<sup>4)</sup>。そこで、PMX前後における血漿中AM濃度の検討したところ、PMX施行により、総AMさらに活性型AMともに低下を認め、このAM低下がSwan-Ganzカテーテル検査における末梢血管抵抗の増加を惹起した可能性が示唆された。

PAI-1は、血管内皮下などの細胞外マトリックスの構成要素で、血管内皮細胞や肝で産生されるtissue-plasminogen activatorの阻害物質で、エンドトキシンやTNF- $\alpha$ 、IL-1等のサイトカインなどの刺激に対する急性反応物質として産生される<sup>5)</sup>。本症例においても、PMX施行前には高値を示したが、PMX施行後にはTNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8などの低下に伴い、急速な低下を認めた。また、APACHE-II SCOREもPMX施行により、28点から14点に低下した。

## 結 語

我々は、AOSCにより重度のショック状態を呈した患者に、エンドトキシンと種々の液性因子の除去を目的として、PMXという体外循環を躊躇なく行い良好な結果を得た。したがって、循環動態が不安定な敗血症患者に対しても、機を逸することなくPMXを施行する事が重要であると考えられた。今後、敗血症性ショック症例に対するPMXの施行経験の増加より、エンドトキシンや各種サイトカインの病態および予後への関与が、より詳細に解明されるものとする。

## 文 献

- 1) 初瀬一夫, 小野 聡, 玉熊正悦: 急性閉塞性化膿性胆管炎の定義: 胆と膵 16: 597-601, 1995.
- 2) Hultborn A, et al: Cholangiovenous reflex during cholangiography: An experimental and clinical study. Acta Chir. Scand. 123: 111-124, 1962.
- 3) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE-II: A severity of disease classification system. Crit. Care. Med. 13: 818-829, 1985.
- 4) American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit. Care. Med. 20: 864-874, 1992.
- 5) 池田寿昭, 池田一美, 宮田和人, 岡田容子, 松野直徒, 長尾 桓, 小玉正智, 谷 徹: 腹腔内感染症に対するエンドトキシン吸着療法の効果: エンドトキシン血症治療研究会誌 1: 27-32, 1997.

- 6) Nishio, K., Akai, Y., Doi, N., Ueda, S., Tabuse, H., Miyamoto, S., Doi, K., Minamino, N., Shoji, H., Kitamura, K., Kangawa, K. and Matsuo, H.: Increased plasma concentrations of adrenomedullin correlate with relaxation of vascular tone in patients with septic shock. *Crit. Care Med.* 25 : 953-957, 1997.