

尿路感染症を契機に敗血症性ショックから ARDS を発症した 高齢生体腎移植レシピエントの 1 例

長崎大学病院泌尿器科・腎移植外科¹⁾ 長崎大学病院血液浄化療法部²⁾ 長崎大学病院腎臓内科³⁾

松田 剛^{*1)}・望月保志¹⁾²⁾・河田 賢¹⁾・郷野すずな¹⁾・迎 祐太¹⁾
中西裕美¹⁾・光成健輔¹⁾・松尾朋博¹⁾・大庭康司郎¹⁾・宮田康好¹⁾
酒井英樹¹⁾²⁾・山下鮎子³⁾・北村峰昭³⁾・西野友哉³⁾

(受付日:2020 年 10 月 26 日, 受理日:2020 年 11 月 29 日)

抄録:

症例は 78 歳, 男性。66 歳時に, 9 年間の血液透析を経て, 妻をドナーとする ABO 血液型適合生体腎移植を施行し, シクロスポリン, ミコフェノール酸モフェチル, メチルプレドニゾロンによる維持免疫抑制を行った。その後, 移植後発症糖尿病のためにインスリン導入となった。移植後 11 年目に神経因性膀胱のため自己導尿開始となった。認知機能に問題があり, 排尿管理は困難であった。導尿回数を増やし, 免疫抑制剤調整するものの移植腎盂腎炎を繰り返していた。重症尿路感染症から敗血症性ショック, 急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) を発症し, ICU 管理となった。昇圧剤・人工呼吸管理・持続的血液濾過透析による全身管理および抗生剤投与・ステロイド投与・エンドトキシン吸着療法を行った。入院 5 日目で全身状態の改善を認め, ICU 退室となり, 抗生剤継続・免疫抑制剤の調整・尿道カテーテル留置により入院 1 か月後に退院となった。高齢生体腎移植レシピエントは, 過剰免疫抑制による感染症の発症や重症化に注意する必要がある。また, 加齢による免疫学的変化・薬物代謝変化から免疫抑制剤による合併症が多いことが知られており, 感染症の発症・免疫抑制剤による合併症の回避が重要である。尿路感染症由来の敗血症から ARDS を発症したが, 集学的治療により救命し得た 1 例を経験したので報告する。

(西日泌尿. 82:601-604, 2021)

キーワード: 高齢生体腎移植レシピエント, ARDS, 免疫抑制剤

緒 言

高齢生体腎移植レシピエントは, 過剰免疫抑制による感染症の発症や重症化に注意する必要がある。加齢による免疫学的変化・薬物代謝変化から免疫抑制剤による合併症が多いことが知られている。敗血症性ショックから ARDS (acute respiratory distress syndrome) を発症したが, 集学的治療により救命し得た 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者 78 歳, 男性
主訴 意識障害, 呼吸苦
家族歴 特記事項なし

既往歴 高血圧症

現病歴 66 歳時に慢性糸球体腎炎を原疾患に血液透析導入となり, 9 年間の透析療法後に, 妻をドナーとする血液型適合生体腎移植を施行された。導入時はバシリキシマブ, シクロスポリン, ミコフェノール酸モフェチル, メチルプレドニゾロンを使用し, 以後, シクロスポリン (CsA) (目標最低血中濃度 50~100 ng/ml), ミコフェノール酸モフェチル (MMF) 1,000 mg 連日, メチルプレドニゾロン (MP) 4 mg 隔日投与で維持免疫抑制を行った。その後, 移植後発症糖尿病にてインスリン導入となった。移植後 11 年目に神経因性膀胱のため間欠的自己導尿開始となった。認知機能に問題があり, 排尿管理は困難であった。導尿回数を調節しつつ, 免疫抑制剤を調整するものの移植腎盂腎炎を繰り返しており, 適宜メロペネム等による抗菌化学療法にて対応を行っていた。数日前より意識レベルが低下し, 呼吸苦があるため, 当院へ来院した。

* 〒 852-8501 長崎市坂本 1-7-1
TEL 095-819-7340, FAX 095-819-7343

初診時現症 身長 164 cm, 体重 48 kg, BMI 17.8 kg/m², GCS E1V2M6, 体温 36.3 °C, 血圧 95/30 mmHg, 脈拍 56 回/分, SpO₂ 90% (マスク 5 L), 呼吸数 28 回/分, 両側前胸部に coarse crackles を聴取した。両下肢に圧痕性浮腫があり。

検査所見 血液検査: WBC $21.1 \times 10^3 / \mu\text{L}$, RBC $3.25 \times 10^6 / \mu\text{L}$, Hb 9.7 g/dL, Plt $210 \times 10^3 / \mu\text{L}$, TP 5.8 g/dL, Alb 3.1 g/dL, T-Bil 0.6 mg/dL, AST 42 U/L, ALT 23 U/L, LDH 202 U/L, γ -GTP 19 U/L, ALP 197 U/L, BUN 79 mg/dL, Cre 2.51 mg/dL, eGFR 20.30 ml/分/1.73 m², CRP 13.67 mg/dL, Glu 165 mg/dL, PT 81.0%, FDP 2.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$, NT-proBNP 15458.0 pg/mL, プロカルシトニン 12.50 ng/mL, シクロスポリン 50.0 ng/mL, pH 7.112, PaCO₂ 15.2 Torr, PaO₂ 65.1 Torr, HCO₃⁻ 4.6 mEq/L, BE -23.6 mEq/L

尿検査 RBC 1-4 /HPF, WBC > 100 /HPF

SOFA score 9 点

細菌学的検査 尿・血液培養: 陰性

画像所見 (Fig. 1) 胸部単純 X 線写真で両肺門部を主体としたすりガラス影の出現があった。単純 CT で両肺に広範なすりガラス影・浸潤影・網状影があった。

臨床経過 (Fig. 2) 腎移植術後退院時は CsA 90 mg/日, MMF 1,000 mg/日, MP 4 mg/日であった。高齢夫婦間での生体腎移植であったが, ABO 血液型適合生体

腎移植であったために, 緊急入院前の維持免疫抑制は CsA 50 mg, MMF 750 mg, MP 4 mg 隔日投与へ減量できていた。しかし, 尿路感染症由来の敗血症性ショックから ARDS を発症し, ICU 管理となった。昇圧剤・人工呼吸管理・持続的血液濾過透析による全身管理および抗生剤投与・ステロイド投与・エンドトキシン吸着療法を行った。入院 5 日目で全身状態の改善を認め, ICU 退室となった。一度誤嚥性肺炎を発症したが, 抗生剤加療で改善した。免疫抑制剤の調整を行い, 持続導尿で入院 1 か月後に退院となった。

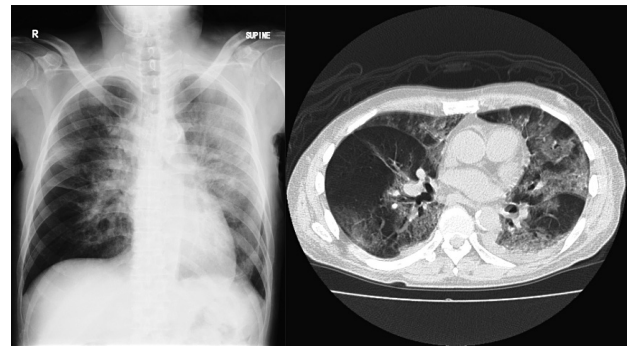


Fig. 1 Chest X-ray shows the appearance of ground glass shadows on both lungs. Plain CT shows the appearance of ground glass shadows, infiltration shadows and reticular shadows on both lungs.

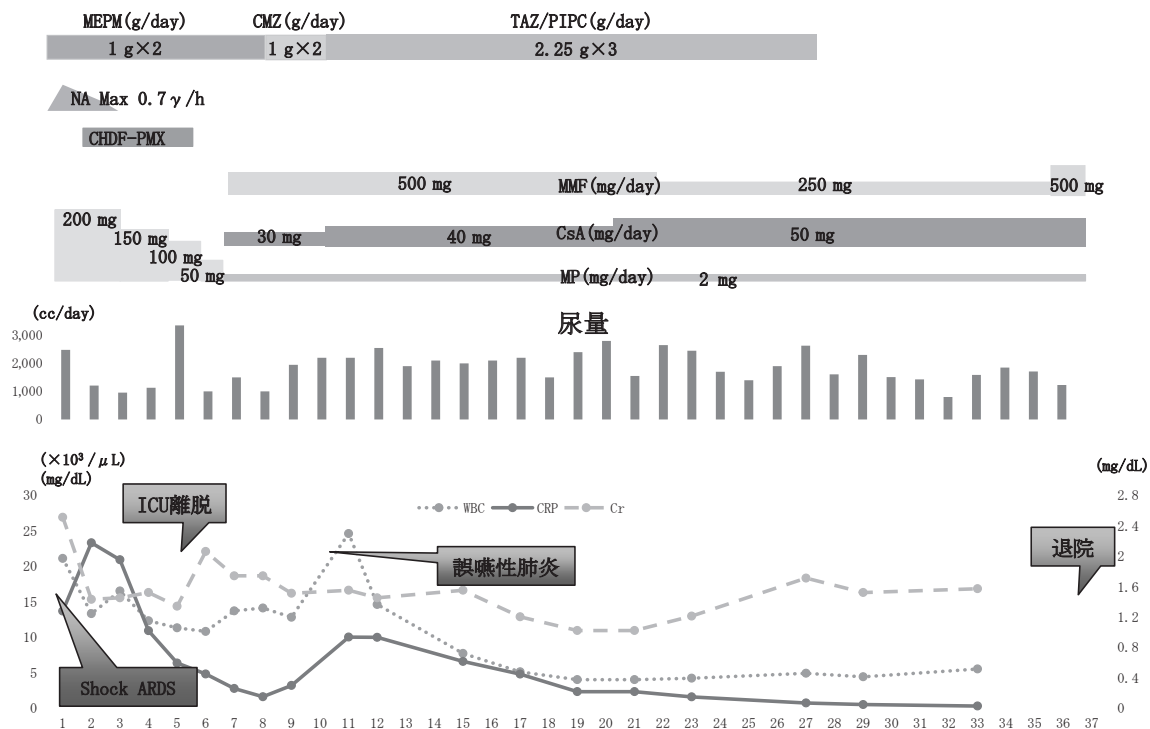


Fig. 2 Clinical course

考 察

近年、高齢レシピエントでの腎移植が普及してきている。2018 年の腎移植実施症例集計報告では、60 歳以上の生体腎移植は 1,527 例中 364 例 (23.8%) を占めていた¹⁾。腎移植における生着率・生存率は若年者と比較して高齢者では低下する。しかし、高齢者でも Death with functioning graft (DWFG) を減らすことで若年者と生着率に変わらないことが報告されている²⁾。グラフトロスリスク因子としては移植前の悪性腫瘍・血管系疾患・ドナー年齢・喫煙が挙げられる²⁾。

高齢生体腎移植では夫婦間移植が多く、ABO 血液型不適合生体腎移植となることも多い。そのため、免疫抑制が過剰となり、感染症・免疫抑制剤による合併症のリスクが増加する³⁾。一方で、急性拒絶反応の頻度は減少すると報告されており⁴⁾、加齢による免疫学的変化・薬物代謝変化があることが影響している^{5)~8)}。加齢変化により胸腺が退縮し、ナイーブ T 細胞と T・B 細胞受容体の多様性が減少することで、細胞性・液性免疫反応が低下する。その結果、感染症の発症率・死亡率が上昇する^{5)~7)}。また、加齢によって脂溶性薬物の体内分布変化による蓄積が増え、肝臓・腎臓からの薬物除去率が低下、低アルブミン血症に伴う蛋白結合率の低下の結果、カルシニューリン阻害薬が蓄積し、腎毒性を呈する⁸⁾。

本症例は、移植後 11 年目に新規糖尿病を発症し、神経因性膀胱を合併し、感染リスクを減らす目的で、間欠的自己導尿を余儀なくされた。しかし、認知症の進行もあり、自己導尿による排尿管理が困難となり、移植腎盂腎炎を繰り返した。免疫抑制剤の投与量を調整するものの改善なく、尿路感染症から敗血症性ショック・ARDS を生じた。集学的治療により敗血症性ショック・ARDS は改善したが簡潔的自己導尿による排尿管理は困難と判断し、尿道カテーテル留置による尿路管理となった。

高齢生体腎移植レシピエントでは、加齢による免疫力低下および薬物代謝能の低下を考慮し、免疫抑制剤を調節し、感染症発症を回避することが重要であると言える。

結 語

尿路感染症を契機に敗血症性ショックから ARDS を発症したが、集学的治療・免疫抑制剤の調整・排尿管理により救命し得た高齢生体腎移植レシピエントの 1 例を経験した。加齢による免疫学的変化・薬物代謝変化を考慮し、感染症の発症・免疫抑制剤による合併症の回避が治療成績の向上につながる可能性があると考えられた。

本論文の要旨は第 56 回日本移植学会総会にて発表した。利益相反自己申告：申告すべきものはなし。

文 献

- 1) 日本移植学会・日本臨床腎移植学会. 腎移植臨床登録集計報告 (2019) 2018 年実施症例の集計報告と追跡調査結果. 移植. **54**: 61-80, 2019.
- 2) Doyle, S. E. et al.: Predicting clinical outcome in the elderly renal transplant recipient. *Kidney International*. **57**: 2144-2150, 2000.
- 3) Meier-Kriesche, H. U. et al.: Increased immunosuppressive vulnerability in elderly renal transplant recipients. *Transplantation*. **69**: 885-889, 2000.
- 4) Tullius, S. G. et al.: Kidney allocation and the aging immune response. *N. Engl. J. Med.* **364**: 1369-1370, 2011.
- 5) Koch, S. et al.: Multiparameter flow cytometric analysis of CD4 and CD8 T cell subsets in young and old people. *Immun. Ageing*. **5**: 6, 2008.
- 6) Britanova, O. V. et al.: Age-related decrease in TCR repertoire diversity measured with deep and normalized sequence profiling. *J. Immunol.* **192**: 2689-2698, 2014.
- 7) Tabibian-Keissar, H. et al.: Aging affects B-cell antigen receptor repertoire diversity in primary and secondary lymphoid tissues. *Eur. J. Immunol.* **46**: 480-492, 2016.
- 8) Shi, Y. Y. et al.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of immunosuppressive drugs in elderly kidney transplant recipients. *Transplant. Rev. (Orlando)*. **29**: 224-230, 2015.

ELDERLY LIVING-DONOR KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENT DEVELOPED SEPTIC SHOCK AND ARDS DUE TO URINARY TRACT INFECTION : A CASE REPORT

TSUYOSHI MATSUDA, KEN KAWADA, SUZUNA GONO, YUTA MUKAE,
HIROMI NAKANISHI, KENSUKE MITSUNARI, TOMOHIRO MATSUO,
KOJIRO OHBA AND YASUYOSHI MIYATA

Department of Urology and Renal Transplantation, Nagasaki University Hospital, Nagasaki, Japan

YASUSHI MOCHIZUKI AND HIDEKI SAKAI

Department of Urology and Renal Transplantation, Nagasaki University Hospital, Nagasaki, Japan

Division of Blood Purification, Nagasaki University Hospital, Nagasaki, Japan

AYUKO YAMASHITA, MINEAKI KITAMURA AND TOMOYA NISHINO

Department of Nephrology, Nagasaki University Hospital, Nagasaki, Japan

Abstract:

We herein report the case of a 78-year-old male, who suffered from fatal sepsis originating from a urinary tract infection. At the age of 66, he had undergone an ABO-blood type-compatible kidney transplantation with his wife as living donor, nine years after the commencement of hemodialysis therapy for end-stage renal disease. He was followed up with maintenance immunosuppressive therapy, which consisted of cyclosporine, mycophenolate mofetil, and methylprednisolone. He developed new onset diabetes after the transplantation and this led to insulin therapy. Eleven years after the transplant, he needed clean intermittent catheterization (CIC) due to the occurrence of urinary dysfunction from neurogenic bladder caused by the diabetes mellitus. He had difficulty with the intermittent catheterization because of his mental condition of dementia. Although the immunosuppressive drugs were adjusted, he repeatedly suffered from bacterial febrile pyelonephritis of the transplanted kidney. Finally, he developed septic shock with acute respiratory distress syndrome (ARDS) that originated from a severe urinary tract infection and he needed to be admitted to the intensive care unit (ICU). He received various intensive therapies, consisting of ventilation management, continuous hemodiafiltration, widespread antibiotics, steroid administration, and endotoxin adsorption therapy. On the fifth day of hospitalization, the patient recovered from the lethal condition and was able to leave the ICU. Elderly kidney transplant recipients need to be carefully monitored in order to avoid the onset and severity of infections due to over-immunosuppression. In addition, there are many complications caused by immunosuppressive drugs due to the decreasing potential of both the immune system and drug metabolism. Treatment outcome such as graft survival may be improved by the avoidance of fatal infection with strict adjustment of immunosuppression. We report a case of acute respiratory distress syndrome (ARDS) arising from septic shock that was treated by various intensive treatments, followed by recovery of general condition and stable graft function. (Nishinohon J. Urol. **82** : 601-604, 2021)

key words : elderly living-donor kidney transplant recipient, acute respiratory distress syndrome (ARDS), immunosuppressant
