

猫咬傷後の敗血症に伴い急性腎不全となり腎生検にて尿細管間質性腎炎を認めた1症例

相原弘之 黒田 豊* 菅原養厚 鶴谷善夫
山田茂樹** 田部井 薫*

Tubulointerstitial nephritis in the case of acute renal failure from sepsis after a cat bite

Hiroyuki AIHARA, Yutaka KURODA*, Yoshitaka SUGAWARA, Yoshio TSURUYA,
Shigeki YAMADA**, and Kaoru Tabei*

Department of Integrated Medicine, *Department of Nephrology

** Department of Pathology, Omiya Medical Center, Jichi Medical School, Saitama, Japan

Acute tubulointerstitial nephritis is associated with a variety of causes, such as drug interaction, and infectious or immunological mechanisms. We describe a patient who suffered from sepsis, septic shock, disseminated intravascular coagulation (DIC), hepatic failure and renal failure after receiving a bite from her house cat. The causes of her acute renal failure were initially thought to be due to circulatory failure with hypotensive shock, decrease in renal blood flow with fibrin formation by DIC, or microangiopathy such as hemolytic uremic syndrome. However, the renal biopsy on the 60th hospital day indicated tubulointerstitial nephritis, which was recognized by the presence of patchy and focal mononuclear small cell infiltration with invasion to the tubular epithelium. We concluded that prolonged renal failure was caused by tubulointerstitial nephritis. The cause of tubulointerstitial nephritis was not identified. Tubulointerstitial nephritis should be taken into consideration when the recovery from acute renal failure is slow.

Jpn J Nephrol 2001 ; 43 : 362-366.

Key words : tubulointerstitial nephritis, sepsis, acute renal failure, renal biopsy

はじめに

急性尿細管間質性腎炎の原因としては、薬物性、感染性あるいは免疫機序によるものなどが考えられている¹⁾。今回われわれは、猫に咬まれたことをきっかけに、敗血症・ショックに引き続き、disseminated intravascular coagulation (DIC)、肝機能障害、腎不全が出現し多臓器不全となった症例を経験した。第60病日に行った腎生検にて、皮髄境界皮質側に特に目立つ円形細胞浸潤と尿細管炎の残存を認め、遷延した腎不全の原因として尿細管間質性腎炎の存在が考えられたので報告する。

症 例

患 者：51歳，女性

主 訴：下痢，腹痛，悪心，嘔吐，発熱

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：気管支喘息

現病歴：1998年7月19日，自宅の飼い猫に左指を咬まれ腫脹したが消毒のみで様子を見ていた。4日後の7月23日朝より39.6℃の発熱が生じ，水様下痢便，悪心も認めため近医受診。風邪と考えられ点滴・内服処方を受け帰宅。以後も軽快せず，経口摂取もほとんどできなくなったため，翌7月24日に再度近医受診し，腹部超音波上の膀胱

腫大の所見より急性脾炎疑いにて他院に紹介入院。しかし、他院入院後ショック状態となり、同日当センター集中治療室に緊急転院となった。

入院時現症：血圧 50/mmHg(触診)，脈拍 140/min(整)，呼吸数 28/min，体温 36.0°C，顔貌は苦悶状であったが意識は清明。

皮膚所見：両下肢にチアノーゼ，両上肢に点状出血斑，左手第一指基節部に猫による咬傷の硬結を認め，両下肢に猫の引掻き傷およびノミの刺し傷様の皮膚病変を認めた(Fig. 1)。

心肺所見：心雑音認めず，肺野にラ音も認めず。

腹部所見：上腹部および臍周囲に軽度の圧痛を認める以外には特記すべき所見なく，肝臓・脾臓も触知せず。

入院時検査所見：血小板数 1.4 万，プロトロンビン時間 100 秒(対照 10.5 秒)，部分トロンボプラスチン時間 220 秒(対照 38.0 秒)，フィブリノーゲン 50 mg/dl，D-dimer 64,000 ng/ml，FDP 296 μ g/ml，アンチトロンビンIII 55%，CRP 22.9 mg/dl，総ビリルビン 2.68 mg/dl，GOT 261 mU/ml，GPT 147 mU/ml，BUN 35 mg/dl，血清クレアチニン 2.7 mg/dl と，DIC，重症感染症，肝不全，腎不全の存在を示す所見であった(Table)。

入院後経過(Fig. 2)：入院時現症と検査所見より，何らかの細菌感染症から敗血症ショック，DIC，多臓器不全となったものと判断した。

直ちに多臓器不全を伴う腎不全の治療目的で continu-



Fig. 1. Skin lesion on admission

- a. Cat bite injury
b. Cat scratch injury and flea bite injury

Table. Laboratory findings on admission

Blood count		Biochemistry		Blood gas(O ₂ 15 L mask)	
WBC	4,030/ μ l	CRP	22.9 mg/dl	pH	7.258
band	35.0 %	TP	5.9 g/dl	pCO ₂	28.5 mmHg
seg	24.0 %	alb	2.9 g/dl	pO ₂	200.9 mmHg
lymph	6.0 %	T. bil	2.68 mg/dl	HCO ₃ ⁻	12.4 mEq/l
at-lym	1.0 %	GOT	261 mU/ml	Urinarysis	
myelo	17.0 %	GPT	147 mU/ml	specific gravity	1.020
meta	17.0 %	LDH	1,761 mU/ml	pH	5.5
RBC	548 × 10 ⁴ / μ l	Na	137 mEq/l	protein	2+
Hb	16.7 g/dl	K	4.0 mEq/l	sugar	—
Ht	51.7 %	Cl	99 mEq/l	aceton body	—
Plt	1.4 × 10 ⁴ / μ l	Ca	7.6 mg/dl	occult blood	2+
Coagulation		P	6.4 mg/dl		
PT	100.0(10.5)sec	BUN	35 mg/dl		
APTT	220.0(38.0)sec	Cr	2.7 mg/dl		
Fibrinogen	50 mg/dl	UA	7.2 mg/dl		
D-dimer	64,000 ng/ml				
FDP	296 μ g/ml				
AT III	55 %				

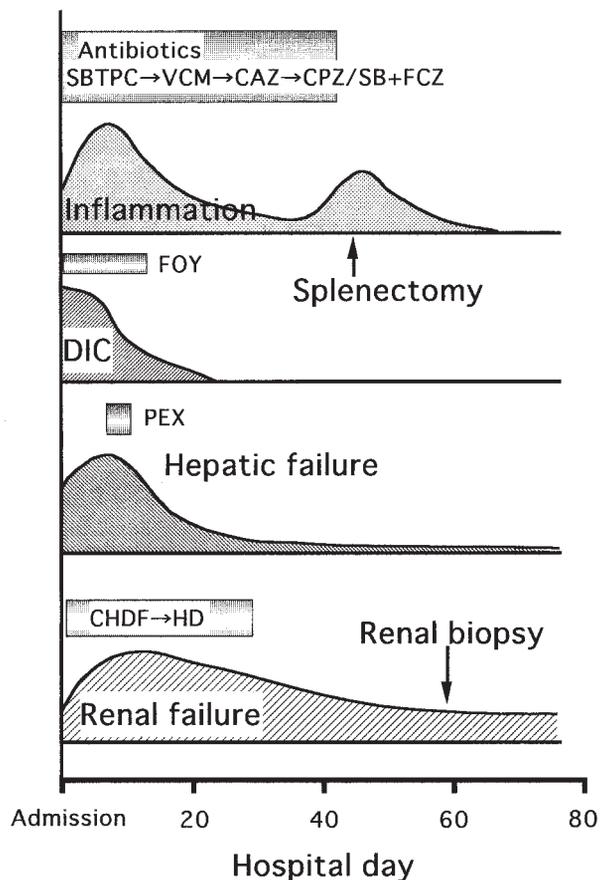


Fig. 2. Clinical course

ous hemodiafiltration(CHDF)を開始した。ショック状態に対しては昇圧剤投与を行い改善した。白血球数は第2病日に30,000, 第8病日に67,000まで上昇したが, 各種検体(血液, 尿, 痰など)の細菌培養を行うも有意菌は検出できず, 抗生物質を経験的に使用し感染の治療を行った。抗生物質は結果としてユナシン®(トシル酸スルタミシリン)3g 9日間→バンコマイシン500mg 1日→モダシン®(セフトジジム)0.5g 19日間→ジフルカン®(フルコナゾール)100mg 8日間+スルペラゾン®(スルバクタム・セフォペラゾン)1g 12日間を使用した。DICに対してFOY 1,500mg/日を投与しPT, FDP, fibrinogenは4日間で改善したが, 血小板減少が遷延化した。入院第6病日に破碎赤血球出現, 意識レベル低下, 貧血進行, LDH著増を認め, thrombocytopenic purpura(TTP)やhemolytic uremic syndrome(HUS)などのmicroangiopathic hemolysisの存在を疑い, 第9病日から3日間, 単純血漿交換を行った。これにより血小板数, 意識状態, 肝機能障害は改善した。しかし, 腎不全は改善せず続いたため, 入院当日より第15病日までCHDFを施行, その後は間欠的血液透析とし,

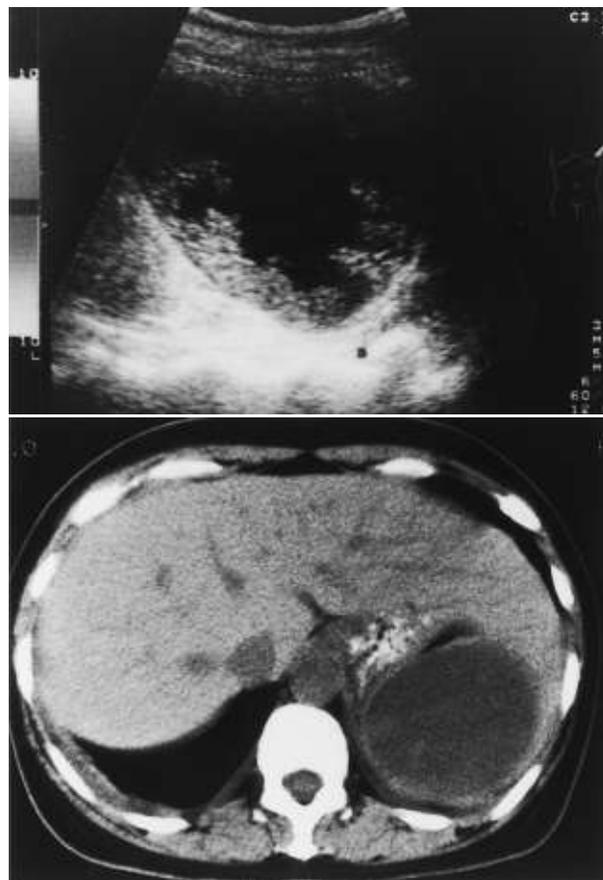


Fig. 3. Splenic abscess

- Color doppler ultrasonography : Echo-free space without any blood flow signals in spleen.
- Plain CT : Low density of almost all area with linear structure like membrane was seen in spleen.

最終的には第30病日に透析離脱するまで継続した。この間, CRPは徐々に低下しつつあったが, 第37病日に再び白血球増多, CRP上昇を認めた。腹部エコー, 腹部CTにて脾膿瘍と診断し(Fig. 3), 第40病日に脾摘を行った。摘出した脾臓の実質は粥状で壊死に陥り, 被膜は線維性に肥厚しており, 脾膿瘍と考えたが, 培養では長期の抗生物質使用後のためか菌は検出されなかった。脾摘後は抗生物質中止にても発熱はなく, 以後CRPの再上昇もみられなかった。血清クレアチニン値の改善が遅く遷延化するため, 第60病日, 血清クレアチニン値3.8mg/dlの時点で腎生検(経皮的針生検)を施行した。腎組織所見では, 糸球体にわずかな好中球浸潤を認めるもメサンギウム細胞の増生や基質の増加は認めず, 糸球体係蹄壁にも変化は認められなかった。血管系にも異常は認めなかった。皮髄境界領域を中心に, 間質には巣状に単球細胞浸潤を認め, 一部の尿細管基底膜は細胞浸潤により破壊されており, 尿細管間

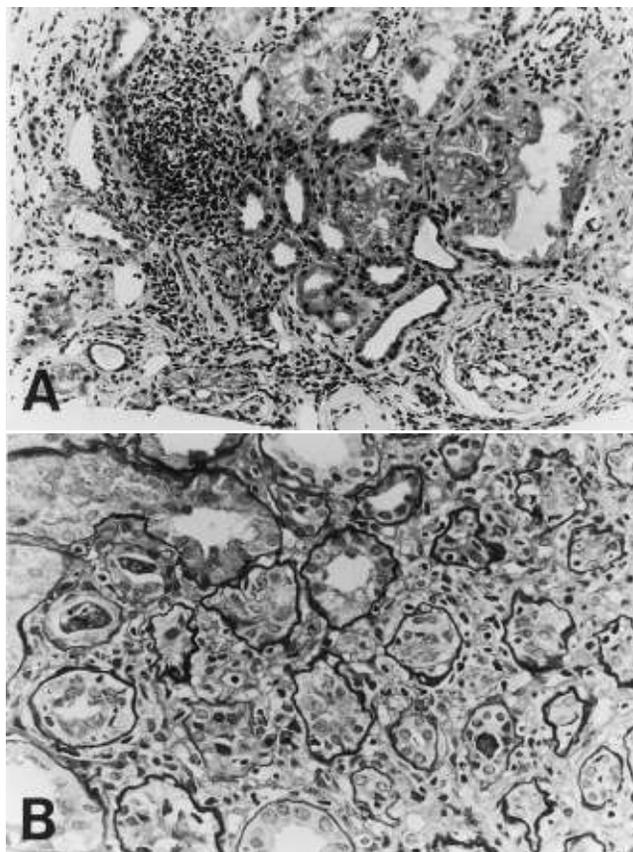


Fig. 4. Light microscopic findings of renal biopsy specimens

- A. Focal mononuclear inflammatory cell infiltration is seen in the interstitium. Glomerulus shows almost normal appearance with the area of few mononuclear inflammatory cell infiltration. (HE, $\times 200$)
- B. Inflammatory cells are seen between the tubular epithelial cells with destruction of tubular basement membrane. The interstitium also contains diffuse mononuclear inflammatory cell infiltration. (PAS, $\times 400$)

質性腎炎の所見であった (Fig. 4)。ステロイドをプレドニゾロン 30 mg/日の経口投与で開始し、血清クレアチニン値が 2.3 mg/dl まで低下した第 80 病日目に退院した。

後日、飼い猫の口腔内分泌物を培養したところ *Pasteurella multocida* が検出された。

外来にてステロイドを漸減しながら継続し約半年後に中止としたが、ステロイド中止の時点で血清クレアチニン 1.7 mg/dl まで低下していた。

考 察

本症例は病初期に敗血症ショックとなり、引き続き急性

腎不全に陥ったもので、急性腎不全の原因としては、ショックに伴う循環不全による腎前性の因子に加え、DIC により微小循環系にフィブリン血栓を形成し腎血量の低下を生じた可能性などが考えられた¹⁾。さらには HUS/TTP 様病態が起こった可能性を考慮し、新鮮凍結血症を用いた単純血漿交換を行ったが、意識障害などは改善したものの腎不全は改善せず、その後も CHDF を必要とした。HUS/TTP の確定診断は得られず、この時期の急性腎不全など一連の症候に関してはすべて DIC によるものかもしれない。しかし、残念ながらこの時期には腎生検が実施できずに急性腎不全の原因に関しては不明である。

急性尿細管壊死などの急性腎不全としては腎機能障害が遷延化するため、第 60 病日に腎生検を行い尿細管間質性腎炎の所見を得た。一般的に多くの急性尿細管間質性腎炎の原因としては、薬物性、感染性あるいは免疫機序によるものなどが考えられる²⁾。本症例の場合、脾摘を行うまで感染が終息せず、長期に数種類の抗生物質の投与を必要とした経過があり、感染性あるいは薬剤性の尿細管間質性腎炎の可能性を考えたい。感染性尿細管間質性腎炎の場合は初期に好中球の浸潤が見られるが、本症例の腎生検標本には好中球の浸潤はほとんど認められなかった。ただし、腎生検を行ったときにはすでに好中球から単核球に置き換わっていた可能性は否定できない。薬剤性の場合は単核球の浸潤が主で、初期に好酸球の浸潤を認めることがある。しかし、典型的症例を除いて薬剤性の間質性腎炎とその他の間質性腎炎の鑑別は困難とされており³⁾、特に本症例のように第 60 病日という遅い時期の腎生検像から鑑別することは困難と思われた。しかし、腎生検所見では Cr 1.7 mg/dl という腎機能障害を説明しうるような血管、糸球体病変がないこと、尿細管基底膜の破壊を伴い尿細管炎と思われる病変があることから、少なくとも腎機能障害の遷延化には間質性腎炎が深く関与しているものと考えた。

猫に咬まれた後に発症したことより猫咬傷による感染を考え、飼い猫の口腔内分泌物を培養したところ、*Pasteurella multocida* が検出された。同菌のヒトへの感染症では敗血症⁴⁾、脾膿瘍⁵⁾、脳膿瘍^{6,7)}、糸球体腎炎⁸⁾の報告があり、本症例も敗血症、脾膿瘍の存在から同菌による一連の病態と考えたいが、患者の検体より感染原因菌は検出できなかったため確定診断には至っていない。

本症例の場合、急性期には多彩な病態を呈しており、その時期の急性腎不全の原因に関しては腎組織所見がなく不明であるが、腎機能障害が遷延化した時期の腎生検にて尿細管間質性腎炎の像を確認した。腎生検時には感染は終息

し、抗生物質投与の必要性もなくなっており、尿細管間質性腎炎の治療目的にてステロイド剤を投与した。急性尿細管間質性腎炎に対するステロイドの効果に関しては、ステロイド治療により間質の線維化が軽減するとの報告がある^{9,10)}。本症例において腎機能の急速な改善は得られなかったが、外来治療中にも徐々に改善が観察され、ステロイド中止の時期には血清クレアチニン値 1.7 mg/dl まで低下し、間質の線維化を少なくできたと推測した。

急性尿細管間質性腎炎に対するステロイド治療においては、早期投与により効果的との報告があるが、投与時期が遅れると効果はないとの報告もある³⁾。本症例の場合、もっと早期に腎生検を行い組織像を得ておれば、早期にステロイド治療について検討することができた可能性があり反省すべき点と考えた。最近の報告によると、急性腎不全に対し腎生検を行う時期に関し、腎臓専門医の 20%が早期に、26%が1週間程度で、40%が4週間程度で考慮するとある¹¹⁾。また、60歳以上の急性腎不全に対する腎生検では約3割に臨床診断との不一致がみられ、腎生検で急性間質性腎炎と診断された例が18.9%であったとの報告もある¹²⁾。本症例のごとく急性腎不全からの回復が遅延する場合には、尿細管間質性腎炎も考慮すべきであり、腎生検を積極的に早期より行う必要があると考えここに報告した。

文 献

1. Khan RZ, Badr KF. Endotoxin and renal function : perspectives to the understanding of septic acute renal failure and toxic shock. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 814-8.
2. Rastegar A, Kashgarian M. The clinical spectrum of tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 1998 ; 54 : 313-27.
3. Grünfeld JP, Kleinknecht D, Droz D. Acute Interstitial Nephritis. In : Schrier RW, Gottschalk CW (eds) *Diseases of the Kidney*. Boston : Little, Brown and Company, 1993 : 1331-53.
4. Ruiz-Irastorza G, Garea C, Alonso JJ, Hernandez JL, Aguirrebengosa K, Alonso J, Auirre C. Septic shock due to *Pasteurella multocida* subspecies *multocida* in a previously healthy woman. *Clin Infect Dis* 1995 ; 21 : 232-4.
5. Talbodec N, Bottelin E, Boruchowicz A, Paris JC, Colombel JF. Splenic abscess associated with *Pasteurella multocida* in an immunocompetent patient. *J Clin Gastroenterol* 1995 ; 21 : 76.
6. Klein DM, Cohen ME. *Pasteurella mutocida* brain abscess following perforating cranial dog bite. *J Pediatr* 1978 ; 92 : 588-9.
7. Talan DA, Citron DM, Abrahamian FM, Moran GJ, Goldstein EJC. Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 85-92.
8. Salmon D, Fantin B, Bricaire F, Vilde JL, Pagon B, Ferand D. Endocarditis due to *Pasteurella multocisa* with glomerulonephritis. *Am J Med* 1989 ; 86 : 493.
9. Laberk HG, Bohle A. Acute interstitial nephritis : Correlations between clinical and morphological findings. *Clin Nephrol* 1980 ; 14 : 263-73.
10. Kida H, Abe T, Tomosugi N, Koshino Y, Yokoyama H, Hattori N. Prediction of long-term outcome in acute interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 1984 ; 22 : 55-60.
11. Fuiano G, Mazza G, Comi N, Caglioti A, De Nicola L, Iodice C, Andreucci M, Andreucci VE. Current indications for renal biopsy : a questionnaire-based survey. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 : 448-57.
12. Haas M, Spargo BH, Wit EJ, Meehan SM. Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults : a renal biopsy study of 259 cases. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 : 433-47.