

JSEPTIC クイズ第7弾

(2018年2月実施)

J S E P T I C 症例クイズ

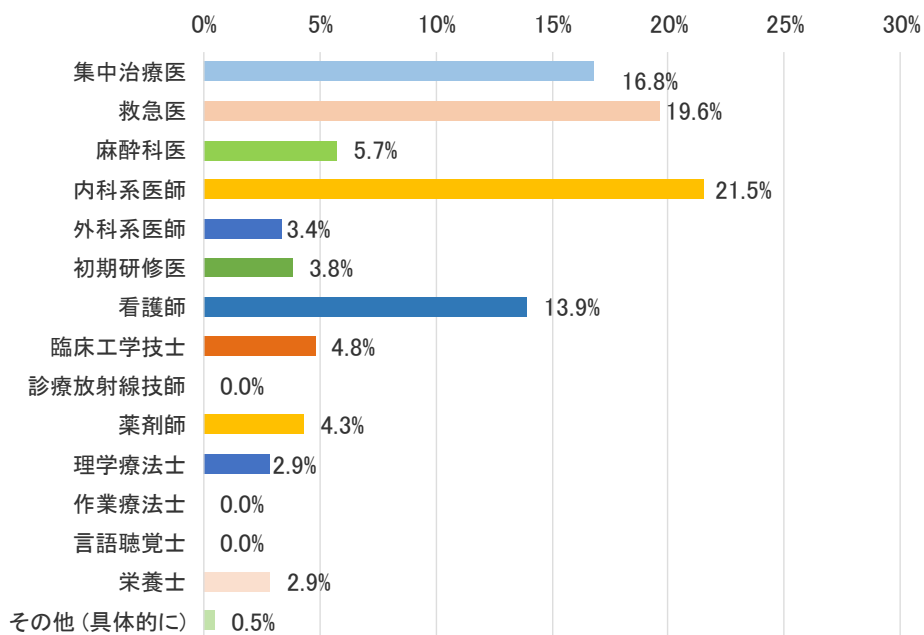
クイズ作成者

亀田総合病院集中治療科 安田英人

2018 年月 2 の問題の解答

今回は 2018 年 3 月 16 日の時点で 209 名の方が解答して下さいました。問題と皆様の答え、解答および解説を掲載したいと思います。

<回答者内訳>



※その他

●医学生

以下の症例についてのクイズに教えてください。

症例：38歳男性

数日前から血尿を認めていた。本日になり発熱を認め、意識が朦朧としてきたために救急車で来院した。

既往歴：尿路結石

生活歴：バリバリの営業マン、未婚、喫煙：10本/日×10年、飲酒：缶ビール1本/日、アレルギーなし

バイタルサイン：意識レベル GCS E4V4M6、血圧 60/35 mmHg、平均血圧 43mmHg、脈拍 130/分、呼吸数 28 回/分、体温 39.2°C、SpO2 98% (室内気)

検査所見：

WBC 20,100/ μ L (桿状核球 7%, 分葉核球 86%, リンパ球 4%, 単球 2%, 好酸球 1%), Hb16.3 g/dL, MCV 72fL, PLT 6.1 万/ μ L。PT-INR 1.90, APTT 62.2 sec, Fib 440 mg/dL、T-bil 1.0 mg/dL, D-bil 0.7 mg/dL, AST 52 IU/L, ALT 43 IU/L, LDH 716 IU/L, ALP 80 IU/L, CPK 309 IU/L, BUN 38 mg/dL, Cr 1.8 mg/dL, Na 142 mEq/L, K 4.8mEq/L, Ca 7.0mg/dL, P 4.4 mg/dL, Glu 78 mg/dL

胸部 X 線画像：特に異常なし、腹部超音波：右水腎症、腹部単純 CT：右腎盂拡張、右尿管結石、右腎周囲脂肪織濃度上昇右結石性腎盂腎炎による敗血症性ショック疑いで、大量輸液(救急外来から ICU 入室まで合計 6000ml)、ノルアドレナリン 0.4 μ g/kg/分にて循環動態安定。血液培養、尿培養採取後に TAZ/PIPC 2.25g Q6hr (CTX 1g Q8hr) で治療を開始。同時に泌尿器科にて尿管ステント留置術を施行され ICU 入室となった。

ICU 入室後も適宜輸液負荷を必要としたが、翌日朝までにはノルアドレナリンを 0.1 μ g/kg/分まで減量できていたが、まだ時折輸液負荷を必要としていた。ICU 入室当日の尿量は 0.1ml/kg/hr 程度であったが、尿量が徐々に増加し、翌日朝までには 2ml/kg/hr まで増加するに至った。むしろ輸液で尿量を追いかけなければ血管内容量低下をきたすようになった。

Q1 ICU 入室翌日には乏尿からむしろ多尿に至ったが、この多尿の原因の鑑別はどのようなことを考えますか？ 思いつく限りお答えください。

<皆様の回答>

- AKI 利尿
- AKI からの回復期における利尿
- ARC
- ATN、腎性尿崩症、中枢性尿崩症、浸透圧利尿
- augmented
- post obstructive diuresis AKI 後の利尿期
- postobstructive diuresis 尿管管壊死
- postobstructive uropathy
- refilling, ショック後の中枢性尿崩症、腎盂腎炎の腎性尿崩症
- siadh

- ・腎後性腎不全の解除後の反応性多尿・循環動態安定に伴う refilling・耐糖能の悪化による浸透圧利尿
- ・利尿期・強いストレス下での視床下部機能低下・閉塞解除による利尿・ネフローゼ症候群
- ・ステント留置により尿道が開通し溜まっていた尿がでた。ショックに対しての輸液負荷がリフィル期になって出るようになった。高浸透圧で一時的に利尿がついた。
感染により高血糖になって利尿がついたかも？
- ・過剰輸液負荷によるリフィーディング、感染が脳にまで波及した結果に伴う SIADH
- ・急性腎障害の利尿期、尿路閉塞の回復期、尿崩症、高血糖、副腎不全、SIADH
- ・急性腎不全の利尿期になった。血糖値が上昇した。右尿管の閉塞が解除された。
- ・血管内容量が保たれ、輸液過剰になった尿崩症結石が飛んだ
- ・血糖上昇による浸透圧利尿、AKI の回復過程での変化、post obstructive diuresis、
- ・高血糖、尿路閉塞・AKI の回復期、二次性尿崩症としての低 K 血症や高 Ca 血症、(基本と思われるが) 中枢性尿崩症
- ・初期大量輸液
- ・腎血流の上昇尿路結石の解除ホルモンの影響
- ・腎後性腎不全の改善に伴う利尿敗血症の改善
- ・腎後性腎不全解除後の多尿浸透圧利尿 (高血糖)
- ・腎不全からの回復期による尿量増加血糖値上昇による浸透圧利尿電解質異常からの腎性尿崩症
- ・腎不全利尿期
- ・中枢性・腎性尿崩症、早期リフィーリング、
- ・尿管ステント留置に伴う尿管狭窄解除→抗生剤投与による腎盂腎炎の沈静化→血管透過性の正常化→腎血流量増加による排尿促進
- ・尿管閉塞後多尿、尿崩症
- ・尿細管障害
- ・敗血症の利尿期 非乏尿性腎不全尿崩症
- ・閉塞性腎症に対して閉塞解除後の回復期。あるいは敗血症性ショックの回復期。
- ・輸液、尿崩症
- ・利尿期、下垂体機能不全、尿崩症

Q1 解答・解説

ICU では乏尿に遭遇することは多々あるが、多尿で困ることも実は多い。乏尿患者が多尿に以降すれば喜ばしいことではあるが、喜んでばかりはいられない時もある。ICU 入室後に新たに生じた多尿の鑑別として重要なものは、

1. 大量輸液後のリフィーリング
2. AKI 利尿期
3. 電解質異常による腎性尿崩症 (低 K 血症、高 Ca 血症)
4. 重症頭部外傷や脳炎などに伴う中枢性尿崩症
5. Augmented Renal Clearance (ARC)

である。もちろんこれが全てではないが、ICU入室後に新規に発症する多尿の鑑別はそれほど多いわけではない。乏尿の患者の尿量が増加することにより、臨床医は一安心するのだが、喜んでばかりではいけないことに注意を要する。リフィリング程度であればよいが、AKI 利尿期でも注意を要する場合がある。AKI の利尿期の中でも電解質異常、体液バランス異常をきたすタイプもあり、多尿をきたしている場合は脱水や電解質異常を来していないかどうかを常にモニタリングしておいた方がよい。

なお、筆者の臨床経験では、ARC によると考えられる多尿を認めることがある。その機序に関してはどの文献を見ても明確に記載されているものはないが、除外診断で ARC にその原因を委ねるしかない場合を経験する。本当に ARC において多尿をきたすかはまだ不明であるが、この領域はまだまだ機序などが解明されているわけではないので、多尿の鑑別の一つの鑑別と考えても良いのではないかと思う。

Q2 追加でどのような検査結果が必要ですか？理由とともにお答えください。

<皆様の回答>

- ・尿検査（尿比重、尿生化学）
- ・POD の病勢評価目的
- ・ADH
- ・エコーBNP. hANP
- ・バゾプレッシンや副腎皮質ホルモンなどの検査
- ・ホルモン検査・・・バゾプレッシン血清浸透圧・尿、血液電解質・・・Na、K、CL
- ・血液生化学（電解質・腎機能・血算）とともに尿電解質（Na）・尿浸透圧。
- ・血清 Cr, NA, K, CL, 浸透圧, 尿中 Na, K, CL, Cr, 浸透圧：上記鑑別
- ・血清及び尿中の電解質、浸透圧。電解質補正と血管内容量の補正のために、輸液組成と量を決めるのに必要な情報だから。
- ・血中クレアチニン値、好酸球数、IgE 尿中-たんぱく、白血球数など
- ・血糖測定 上記の理由
- ・血糖値、血中電解質、BUN、Cr
- ・思いつかない。
- ・腎機能検査
- ・生化学の再検。尿浸透圧、尿中 Cre, 尿中 Na など尿濃縮が可能かどうかの評価。内分泌検査は less likely のため現段階では精査せず、他に疑わしい所見（低血糖など含め）あれば精査する。
- ・蓄尿でのクレアチンクリアランス測定抗菌薬の血中濃度が低い可能性がある
- ・電解質フォロー、血液ガス
- ・特に追加検査なし。クレアチンクリアランスを調べてもいいかもしれない。
- ・尿ナトリウム
- ・尿一般検査、尿比重、尿生化学

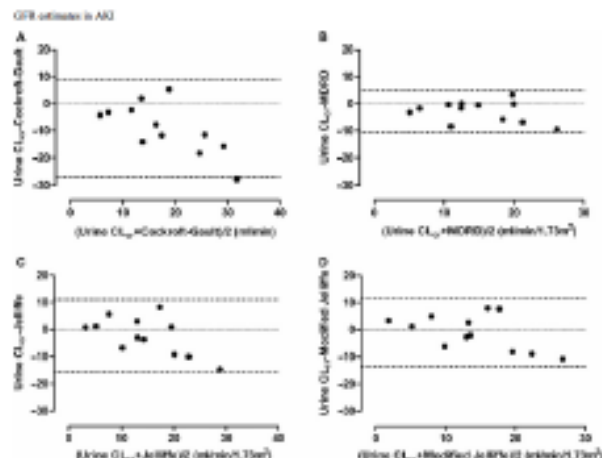
- ・尿検査
- ・尿検査（尿浸透圧、尿中 Na/尿酸など）
- ・尿検査→蛋白血液検査→総蛋白、脂質異常症などバソプレシン濃度
- ・尿浸透圧、尿ナトリウム濃度、尿中クレアチニン、
- ・尿生化
- ・尿生化（Na, K, BUN, Cre, 浸透圧）：実測腎機能の評価、SIADH の鑑別
- ・血清浸透圧
- ・血糖（高血糖の有無の評価）
- ・コルチゾール, アルドステロン, ADH, レニン活性（副腎不全, SIADH の評価）
- ・尿生化学(2)
- ・尿中検査
- ・尿中浸透圧、ADH 負荷試験
- ・尿中電解質 尿中 Na チェック $\beta 2$ ミクログロブリンなど
- ・尿電解質 ナトリウム 浸透圧
- ・尿糖、尿浸透圧、血清浸透圧
- ・尿糖、尿中電解質、尿比重、尿浸透圧
- ・尿比重、尿浸透圧、血清浸透圧、尿中 Na、尿糖、尿中尿素尿が希釈尿なのかどうかを見たい。
浸透圧利尿ならば何が高浸透圧物質なのかみたい。

Q2 解答・解説

Q2 で示した原因を鑑別することは容易ではない。頻度として多いのは大量輸液後のリフィリングであるが、リフィリングの診断は検査というよりは臨床経過である。また、AKI の利尿期も同様であり、尿生化、尿沈渣の所見をみても鑑別を行うことは難しい。臨床経過を参考にしながら常に ARC を念頭に置いておいた方が良い。ARC を鑑別するためには GFR を算出する必要がある。GFR は簡単に算出できる E-GFR もあるが集中治療領域ではその有用性は低い (PMID 19679558)。

eGFR測定方法による違い

Comparison of methods for estimating glomerular filtration rate in critically ill patients with acute kidney injury *Nephrol Dial Transplant* (2019) 25: 102–107

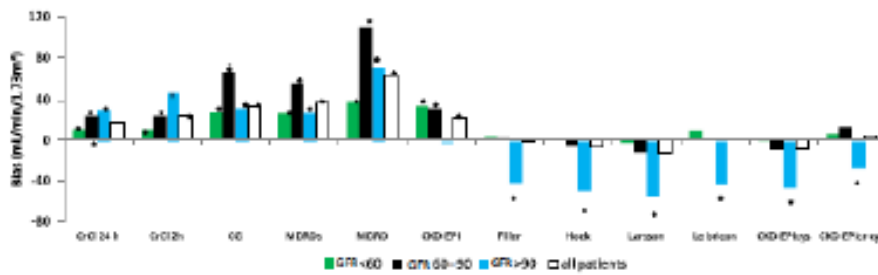


その他にも様々な種類の予測方法が検討されてきた。GFR の値ごとに検討した文献もあり、その文献によると、畜尿によるクリアチニンクリアランスが最も正しくイヌリンクリアランス=GFR を予測できると報告している (PMID 25619485)。

Comparison of different equations to assess glomerular filtration in critically ill patients

Intensive Care Med (2015) 41:427-435

イヌリンクリアランス vs. 各種クリアランス計算方法



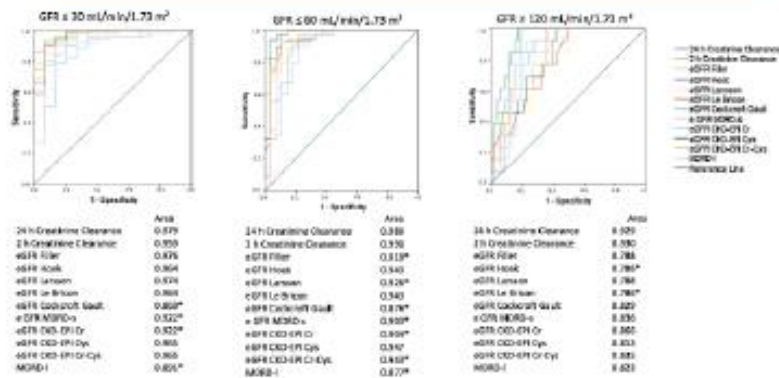
Cystatin C がイヌリンによるGFRを的確に予測できる

CrCLが他の予測方法よりもイヌリンによるGFRをより予測できる

Comparison of different equations to assess glomerular filtration in critically ill patients

Intensive Care Med (2015) 41:427-435

イヌリンクリアランス vs. 各種クリアランス計算方法



重症患者においても、GFRを2 hもひくは24 hのCreatinine Clearanceで評価可能

かつ、これまでは24時間蓄尿が必要とされてきたが、集中治療領域では24時間内でクレアチンクリアランスは常に変動することから24時間では過大評価にも過小評価にも繋がるのが危惧される。そんな中で近年では4-8時間の蓄尿で十分であるという報告がされており、短時間で評価できことが示唆されている (PMID 25619485, 12169932)。

8時間蓄尿によるCCr評価

The Journal of TRAUMA® Injury, Infection, and Critical Care

Accuracy of Short-Duration Creatinine Clearance Determinations in Predicting 24-Hour Creatinine Clearance in Critically Ill and Injured Patients

J Trauma. 2002;53:267-271.

Table 2 Correlation Percentages (r^2) for Linear Regression Compared Against $CrCl_{24hrs}$ ^a

	$CrCl_2$	$CrCl_6$	$CrCl_8$	$CrCl_{16}$	$CrCl_{24hr}$
All	0.648	0.777	0.852	0.960	0.721
Trauma	0.597	0.760	0.815	0.958	0.670
Nontrauma	0.516	0.693	0.807	0.946	0.649

^a Correlations for urine collections less than 6 hours in duration are sufficiently low (<0.80) to suggest a lack of clinical utility.

重症患者においては、血清クレアチニンからe-GFRを計算するよりは4時間蓄尿から計算したクレアチンクリアランスの方が有用である
Critical Care 2012, 16: R107

症例の続き

追加検査の結果：

BUN 32 mg/dL, Cr 2.0 mg/dL, Na 152 mEq/L, K 3.2 mEq/L, Ca 8.2mg/dL, P 1.8mg/dL, CCr 170ml/min/1.73m²

Q3 最終診断は？

<皆様の回答>

- AKI 回復期
- ARC (3)
- augmented renal function
- POD (post obstructive diuresis) (4)
- stone pyelonephritis

- post-obstructive uropathy
- UTI
- 急性腎障害の利尿期
- 結石解除にともなう利尿
- 高張性脱水
- 腎障害からの回復期における利尿
- 腎性尿崩症(3)
- 腎不全
- 脱水による急性腎不全
- 脱水症
- 利尿期？
- 電解質異常からの尿崩症
- 尿管閉塞後多尿 or 尿崩症
- 尿細管障害
- 尿崩症 (4)
- 非乏尿際腎不全(2)
- 分かりません

Q3 解答・解説

A: Augmented Renal Clearance (ARC)

ARC は必ずしも多尿になるわけではなく、正しい定義はクレアチニンクリアランスの増加である。このクレアチニンクリアランスの増加が電解質異常をきたし、主には電解質異常がメインとなる。その上で ARC のタイプの中には多尿をきたすものもあり、ICU 管理における多尿の鑑別には常に念頭に置いておいた方が良い。

ARC の定義で定まったものはない。色々と報告されているが、クレアチニンクリアランスが正常の 2 倍くらいまで増加している、という点では共通している。

Augmented Renal Clearance (ARC) -定義-

重症患者の一部では急性期に腎排泄能が増加する現象

①GFRs > 130ml/min/1.73m²

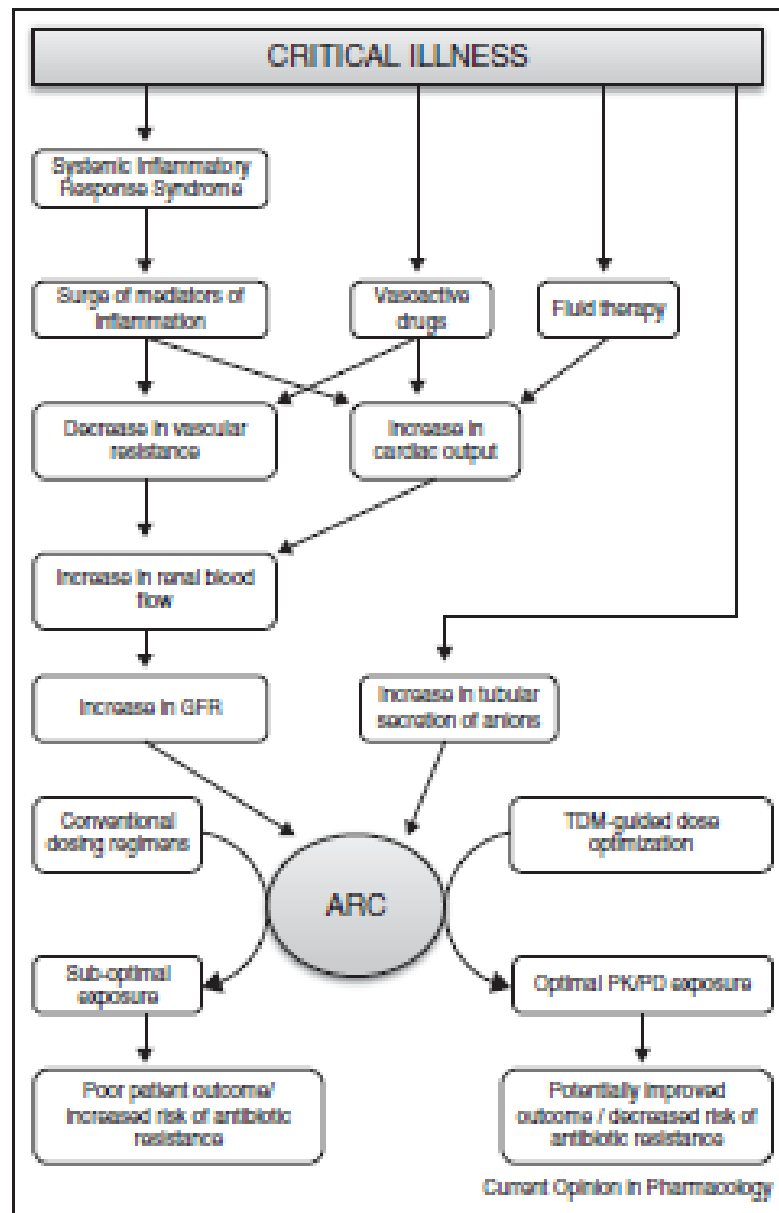
Chest 2012, 142: 30-39

②GFRs > 160ml/min/1.73m²(男性)

> 150ml/min/1.73m²(女性)

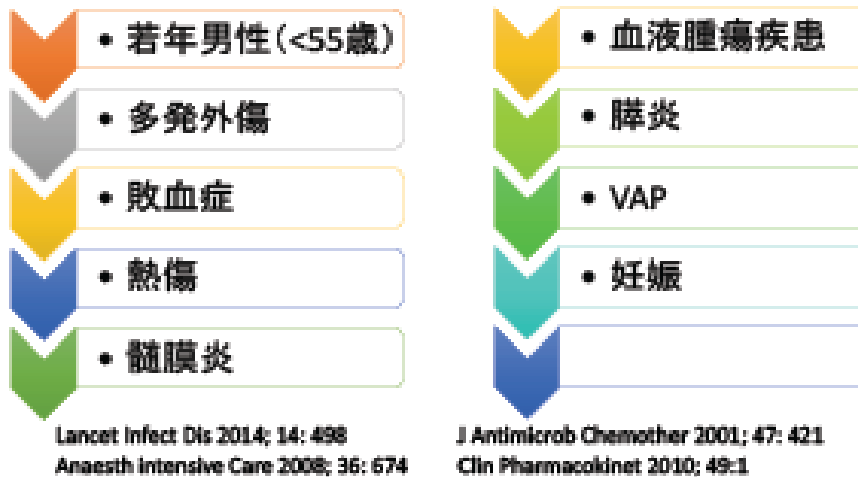
Clin Pharmacokinet 2010; 49: 1

このARCが生じる機序も現在のところは下記のようなフローで生じると考えられている (PMID 26119486)。リフィリングともAKIの利尿期とも共通するところがあり、上記で解説したが、この3者を鑑別することが困難な理由もうなずける。

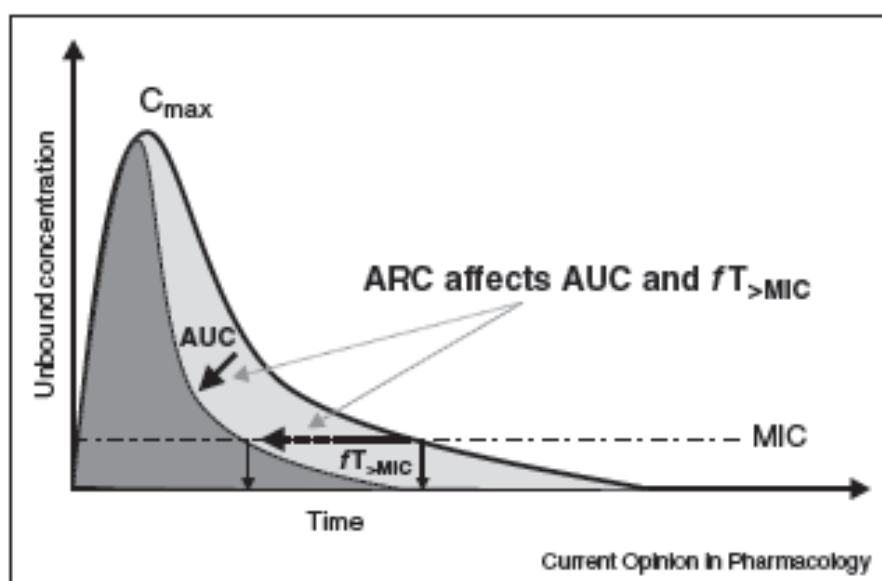


どのような患者に ARC が起きやすいのか、つまり ARC を引き起こすリスク因子は様々であり、ICU 入室するような患者すべてにそのリスクが伴うと考えても間違いではない。そのような中でより強い因子であると考えられているのが外傷患者、熱傷患者、敗血症、若年、男性、である。つまり、今回の症例のような若年男性の敗血症性ショックでは ARC を引き起こす可能性が高くなり、AKI 後の多尿、大量輸液後の多尿と区別をつけることができない場合も多い。実は、ARC をしっかりと診断することはそれほど重要というわけではなく、多尿の中には放っておいてはいけない多尿もある、その中に ARC が鑑別に上がるということを認識しておけば良い。どの道、火事が収まるのを待つしかないの、尿量、電解質をチェックしながら対処療法をおこなっておくことが必要となる。

Augmented Renal Clearance (ARC) -リスク因子-



ARC で一番気にかけておく必要があるのは薬剤投与量であろう。ARC の基本病態は溶質のクリアランスが増加していることである。クリアランスされては困るものまでクリアランスされてしまう。その一つが電解質であるが、より重要なのは抗菌薬を初めとする治療薬の血中濃度が低下してしまうことにある。



抗菌薬治療Failureに対するARCに影響

Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy^{☆☆☆}

Journal of Critical Care (2013) 28, 695–700

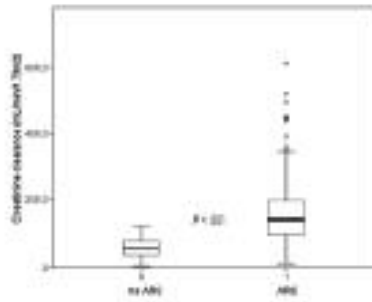


Table 2 Drug therapeutic failure rates between ARC and non-ARC patients for often used antimicrobials

	No ARC	ARC
No. of patients with failure	8/62 (12.9%)	18/66 (27.3%)
n failures in patients on selected antimicrobial therapy (54)		
Anticoagulant	1/54 (1.8)	8/25 (32.0)
citric acid		
Cefuroxime	2/11 (18.1)	5/23 (21.7)
Piperacillin/	2/17 (11.8)	6/19 (31.6)
tazobactam		
Moxifloxacin	2/7 (28.6)	2/8 (25.0)

ARC: Augmented renal clearance is a 24-hour urinary creatinine clearance > 120 mL/min per 1.73 m².

ARC群では抗菌薬治療に失敗する割合が多い

ARC患者に対してどれくらいの抗菌薬投与量が良いのか、という疑問に関して明確に答えられる文献報告はないが、TDMを行うというのが一番の解決策かと思われる。しかし頻繁に使用されるβラクタム系抗菌薬のTDMは本邦において一般的に行える選択肢ではないために、ARCを認める患者においては最大量の抗菌薬投与を心がける、ということしかないかもしれない。

上記で用いた図などは以下のreviewから引用しており、とてもまとまったreviewであるので是非とも一度は目を通しておくと良いかと思う。

Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implications for beta-lactam dose optimization.

Curr Opin Pharmacol. 2015 Oct;24:1-6.

PMID: 26119486

以上