

●症 例

体外式膜型人工肺の早期導入で救命した重症インフルエンザウイルス肺炎の1例

下地 清史^a 小川 喬史^a 宮崎こずえ^a
 對馬 浩^b 村上 功^a

要旨：症例は53歳，女性．インフルエンザに急激な呼吸状態の悪化と血圧の低下を伴い，当院に搬送された．著明な低酸素血症とショック状態を呈しており，体外式膜型人工肺（extracorporeal membrane oxygenation：ECMO）を含む集学的治療を行い，後遺症なく退院した．季節性インフルエンザウイルスの感染を契機としてウイルス肺炎とたこつぼ心筋症を合併したまれな1例であった．患者背景や病態を的確に把握したうえでのECMOの早期の導入で，患者予後は改善する可能性がある．

キーワード：インフルエンザウイルス肺炎，たこつぼ心筋症，体外式膜型人工肺
 Influenza-related viral pneumonia, Takotsubo cardiomyopathy,
 Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)

緒 言

インフルエンザは主に冬季に流行する疾患であり，多くは自然軽快する．しかしまれに重症肺炎に進展したり¹⁾，心筋合併症を引き起こすことがある²⁾．A型インフルエンザウイルスH1N1によるパンデミック時には，急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome：ARDS）に対する体外式膜型人工肺（extracorporeal membrane oxygenation：ECMO）の有用性が報告されたが³⁾，臨床現場ではその導入に悩む場面は少なくない．今回我々は，季節性インフルエンザウイルスの感染を契機として急性呼吸不全とショックに至るも早期にECMOを導入し救命しえた1例を経験したため，報告する．

症 例

患者：53歳，女性．

主訴：発熱，呼吸困難感．

既往歴：25歳時に帝王切開後，シーハン症候群を発症し，ヒドロコルチゾン（hydrocortisone）15mg/日，レボチロキシン（levothyroxine）125μg/日を内服中であった．

生活歴：喫煙・飲酒歴なし，アレルギー歴なし．

現病歴：20XX年1月下旬に発熱と呼吸困難感があり近医を受診した．咽頭ぬぐい液の迅速抗原検査でA型インフルエンザと診断され，胸部X線写真では肺炎の合併を指摘された．急激な呼吸状態の悪化と血圧の低下を認め，同日当院に紹介され，救急搬送された．

入院時現症：身長158cm，体重58kg，意識レベルJapan coma scale (JCS) II-10，呼吸数24/min，血圧58/46mmHg，心拍数112/min，体温37.4℃，経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）86%（酸素10L/min，リザーバーマスク吸入下）．胸部聴診上は吸気時に両肺で水泡性ラ音を聴取し，心雑音は聴取しない．皮疹なし，四肢に浮腫なく，冷感あり．

入院時検査所見：血液検査では軽度の炎症反応の上昇を認め，心筋逸脱酵素が上昇していた（表1）．心電図は洞調律で四肢・胸部誘導は低電位であり，V1からV5に陰性T波を認めた．心エコーでは左室前壁は基部の一部のみ収縮し下壁は低収縮で，そのほかは無収縮であった．左室駆出分画は20%程度であり，有意な弁膜症はなかった．

画像所見（図1）：胸部X線写真では左肺全体に浸潤影および肺血管陰影の増強を認めた．胸部単純CTでは左肺に非区域性に拡大する浸潤影と両肺全体に小葉間隔壁の肥厚と気管支壁の肥厚を認めた．蜂窩肺や牽引性の気管支拡張はなかった．少量の胸水が貯留していたが，心陰影の拡大はなかった．

入院後臨床経過（図2）：動脈血液ガス分析および心エコーの結果から急性呼吸不全および急性左心不全の合併と診断し，人工呼吸管理〔assist/control，従量式，FiO₂ 1.0，呼気終末陽圧（positive end expiratory pressure：PEEP）10cmH₂O，1回換気量320mL，換気回数16/min〕

連絡先：下地 清史

〒739-0041 広島県東広島市西条町寺家513

^a 東広島医療センター呼吸器内科

^b 同 循環器内科

(E-mail: shimoji_kiyofumi@hiro-hosp.jp)

(Received 23 Jun 2017/Accepted 13 Nov 2017)

表1 入院時検査所見

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	10,800 / μ L	TP	6.2 g/dL	CRP	2.06 mg/dL
Neut	79.6 %	Alb	3.5 g/dL	CK-MB	6 U/L
Lym	14.1 %	BUN	20.9 mg/dL	Troponin I	17,842 pg/mL
Mon	3.6 %	Cr	1.56 mg/dL	BNP	181.6 pg/mL
Eos	1.7 %	CPK	648 U/L	FT ₃	1.59 pg/mL
RBC	412 \times 10 ⁴ / μ L	AST	150 U/L	FT ₄	0.51 ng/dL
Hb	12.6 g/dL	ALT	42 U/L	TSH	3.11 μ U/mL
Ht	37 %	LDH	284 U/L	KL-6	504 U/mL
Plt	28.4 \times 10 ⁴ / μ L	Na	135 mmol/L		
		K	3.8 mmol/L		
		Cl	103 mmol/L		
		HbA1c	5.4 %		
Urine		BALF (lt B ⁴ a)		Blood gas analysis	
<i>S. pneumoniae</i> Ag	(-)	Recovery	100/150 mL	(assist/control, 従量式, FiO ₂ 1.0,	
<i>Legionella</i> Ag	(-)	TCC	1.4 \times 10 ⁵ /mL	PEEP 10 cmH ₂ O, 1回換気量 320 mL,	
		Cell count		換気回数 16/min)	
Blood culture	negative	Neut	8 %	pH	7.363
		Lym	31 %	PaCO ₂	38.9 Torr
		Eos	2 %	PaO ₂	62.8 Torr
		M ϕ	59 %	HCO ₃ ⁻	22.1 mmol/L
		CD4/8	1.71	Lac	1.4 mmol/L
		Cytology	no malignancy		
		Culture	negative		
		RT-PCR	influenza H3N2 (+)		

S. pneumoniae : *Streptococcus pneumoniae*, PEEP : positive end expiratory pressure.

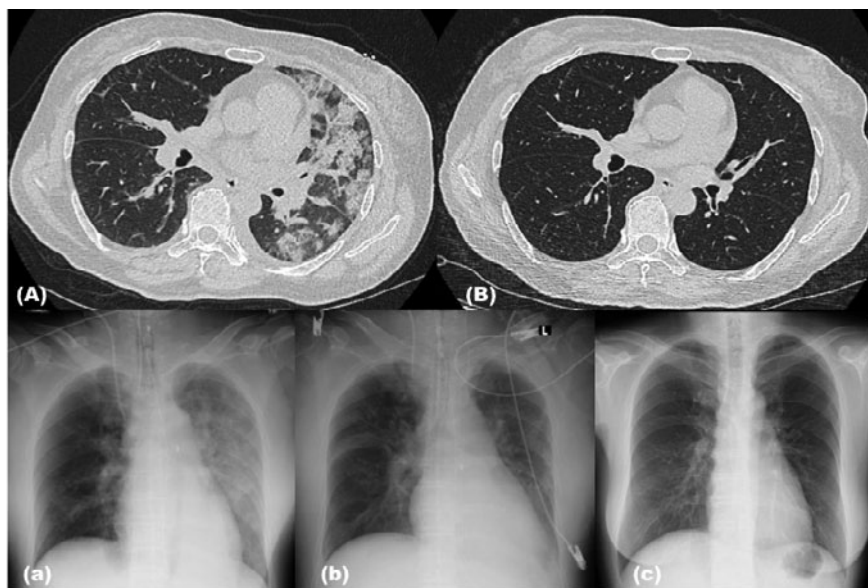


図1 胸部単純CT, 胸部X線所見. (A) 入院当日胸部単純CT. 左肺全体に非区域性に拡がる浸潤影と肺血管陰影の増強を認める. 両肺に小葉間隔壁の肥厚と気管支壁の肥厚を認める. 少量の胸水貯留があるが, 心拡大はない. (B) 第20病日胸部単純CT. 浸潤影や小葉間隔壁の肥厚, 気管支壁の肥厚は消退し, 肺血管陰影の増強や胸水の貯留も認めない. (a) 入院当日胸部X線, (b) 第5病日胸部X線, (c) 第26病日胸部X線. 肺浸潤影および肺血管陰影の増強は経時的に消退した.

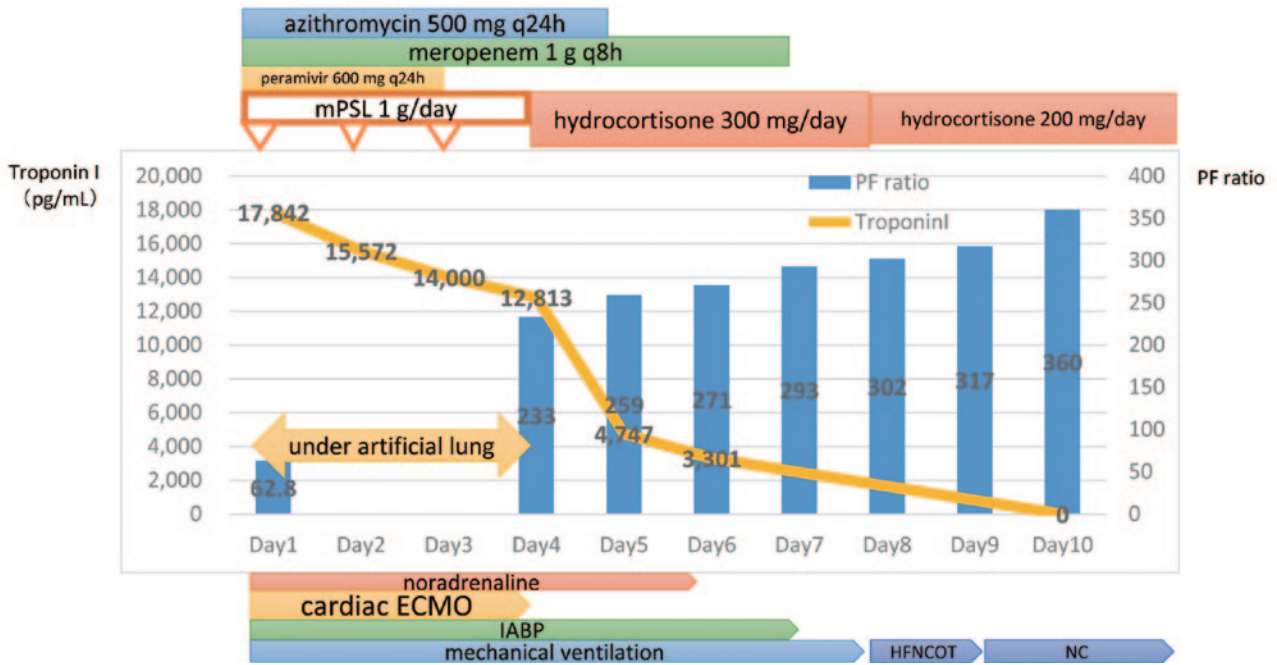


図2 入院後臨床経過。mPSL：methylprednisolone, cardiac ECMO：cardiac extracorporeal membrane oxygenation, IABP：intra-aortic balloon pumping, HFNCOT：high flow nasal cannula oxygen therapy, NC：nasal cannula.

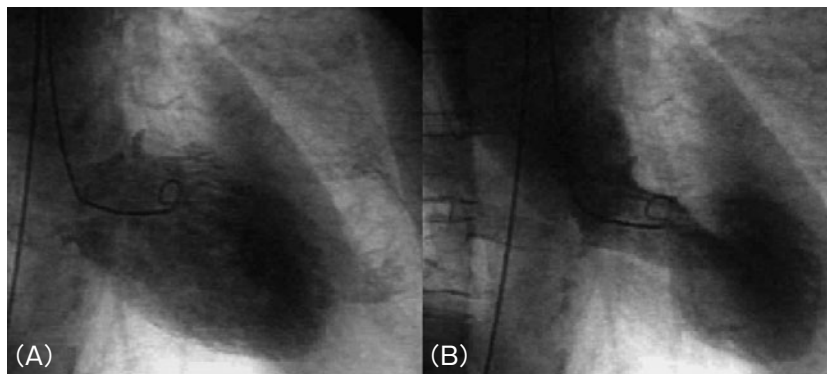


図3 左室造影検査。(A) 拡張期。(B) 収縮期。左室前壁は基部の一部のみ収縮し下壁は低収縮で、そのほかは無収縮である。

および大量補液とノルアドレナリンの持続静注を開始した。急性左心不全の原因の検索目的に冠動脈造影検査を行ったが有意な狭窄は指摘できず、左室造影検査の結果からたこつぼ心筋症と診断した(図3)。その後ノルアドレナリンの投与を最大で0.4 μ gまで増量し、大動脈内バルーン・パンピング(intra-aortic balloon pumping：IABP)も導入したがショックからの離脱はできず、酸素化の改善もなかった。現在の治療では生命維持困難と判断し、cardiac ECMO(静脈脱血—動脈返血)を導入した。導入後は血圧110/66mmHg、心拍数92/minと速やかにショックを離脱し、ノルアドレナリンの投与は0.05 μ gまで減量できた。人工呼吸はlung rest目的にbiphasic

positive airway pressureモード、FiO₂ 0.3、PEEP 10cmH₂O、吸気圧16cmH₂O、換気回数8/min、pressure support 8cmH₂Oとした。入院日よりノイラミニダーゼ阻害薬であるペラミビル(peramivir)に加えて、混合感染の可能性も考慮して抗菌薬はメロペネム(meropenem：MEPM)とアジスロマイシン(azithromycin：AZM)の投与を開始した。胸部単純CTの結果からは急性間質性肺炎の可能性も否定できず、ステロイドパルス療法を開始した。入院当日に左B⁴aより気管支肺胞洗浄(bronchoalveolar lavage：BAL)を行ったが、第3病日にBAL液の核酸解析(RT-PCR)にてA型インフルエンザウイルスH3N2が陽性であることが判明し、一般細菌

の培養は陰性であることから原発性インフルエンザウイルス肺炎と診断した。そのため急性間質性肺炎の可能性は否定的であり、ステロイドは第4病日から相対的副腎不全のリスクを考慮しヒドロコルチゾン300mg/日で投与した。肺浸潤影は消退傾向であり、心筋逸脱酵素と左室壁運動も改善傾向にあったため、第4病日にcardiac ECMOを離脱し、第6病日にノルアドレナリンは漸減し投与を終了した。第8病日に人工呼吸を離脱し、第28病日に後遺症なく退院した。その後社会復帰をはたしている。

考 察

2009年にパンデミックとして注目を集めたA型インフルエンザウイルスH1N1は、一部においてウイルス性肺炎および急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) を併発し、重篤化し死亡する症例が報告された⁴⁾。肺胞上皮細胞をはじめとする下気道を構成する細胞に親和性が高いことをその理由とする報告もある⁵⁾。本症例はBAL液で検出されたように季節性インフルエンザウイルスであるH3N2を契機としていたが、末梢下気道や肺胞領域にウイルスが存在したことで肺胞の強い障害や過剰な免疫反応を惹起した可能性がある。

インフルエンザウイルスによる心筋合併症の頻度は10%程度と報告されており⁶⁾、重症例としては心筋炎の合併が知られている⁷⁾。本症例は全身状態を鑑み心筋生検は行っておらず、厳密にはその鑑別はできていない。しかし誘因を伴っての特徴的な全周性の壁運動異常であり、数日間で速やかに正常化したことからたこつぼ心筋症と診断した⁸⁾。インフルエンザから重症ウイルス肺炎を発症したことでカテコラミン過剰状態となり、たこつぼ心筋症を合併したと考えられる⁹⁾¹⁰⁾。

本症例はシーハン症候群に対し内因性ホルモンの補充療法を受けていたが、そのほかの併存疾患はない。季節性インフルエンザウイルスを契機として、比較的健康的な中年女性に原発性インフルエンザウイルス肺炎とたこつぼ心筋症を発症し、急性呼吸不全と心原性ショックに至った重症例である。そのような合併例にECMOを導入した症例は報告がなく、貴重な1例であったと考えられる。

成人に対するECMOは2009年のCESAR trial¹¹⁾によって有効性が証明され、A型インフルエンザウイルスH1N1pdm2009のパンデミック時におけるARDSに対しても救命例が多数報告された³⁾。

ECMOは呼吸補助のみを目的としたpulmonary ECMO (静脈脱血—静脈返血) と心肺補助を目的としたcardiac ECMO (静脈脱血—動脈返血) に分かれる。前者は可逆性呼吸不全に対して従来の人工呼吸管理では生命が維持できない場合、後者は十分な容量負荷やカテコラミン投

与、IABPのサポートでもショックが持続する場合に適応となる¹²⁾。

ECMOは治療ではなく、生命を維持する非常に優れた支持療法といえる。重要なのは病態の根本的な原因を突きとめそれを治療することである。しかし臨床現場においてはECMO導入時に病態に改善の可能性があるかについての判断が困難なことが多い。ガイドラインに絶対的な禁忌はなく、ECMOの侵襲とコストに加えて患者やその家族の精神的負担も考慮すると導入に悩む場面は少なくない。その一方で、ECMOが導入された重症の急性呼吸不全をきたしたインフルエンザ患者においては、ECMOを導入するまでの人工呼吸期間のみが死亡率に相関しているとの報告があり、ECMOを早期に導入することの有用性が示唆されているというジレンマがある¹³⁾。

本症例は比較的健康的な中年女性であり、インフルエンザウイルスの感染を契機としての急激な発症であるといった臨床経過に加えて、不可逆的な肺障害を示唆する画像所見がなく、一般的に予後がよいとされるたこつぼ心筋症の合併と診断したことから、我々はECMOを導入することを決定した。結果として呼吸循環動態を早期に安定させ、根本的治療が奏効するまでの時間をかせぐことに成功した。それに加えてlung restとすることで人工呼吸関連肺障害を回避し、入院翌日からは経腸栄養を開始するとともに、ベッド上でのリハビリテーションから積極的に開始することができた。それにより後遺症なく早期の社会復帰につながったと考えられる。

ECMOは非常に優れた支持療法であり、早期に導入することで得られる利点は多く、患者の予後の改善につながる可能性がある。それを実現するのに最も重要なのは、患者背景や病態に関する情報を早期に可能な限り収集し把握したうえで、ECMOの適応を的確に判断することであると考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Bautista E, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1708-19.
- 2) Buzon J, et al. Takotsubo cardiomyopathy triggered by influenza A virus. *Intern Med* 2015; 54: 2017-9.
- 3) Noah MA, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A (H1N1). *JAMA* 2011; 306: 1659-68.

- 4) Perez-Padilla R, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361: 680-9.
- 5) Childs RA, et al. Receptor-binding specificity of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus determined by carbohydrate microarray. *Nat Biotechnol* 2009; 27: 797-9.
- 6) Mamas MA, et al. Cardiovascular manifestations associated with influenza virus infection. *Int J Cardiol* 2008; 130: 304-9.
- 7) Paddock CD, et al. Myocardial injury and bacterial pneumonia contribute to the pathogenesis of fatal influenza B virus infection. *J Infect Dis* 2012; 205: 895-905.
- 8) Lyon AR, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: A position statement from the taskforce on Takotsubo syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 8-27.
- 9) Guideri F, et al. Effects of dipyridamole and adenosine on vasoactive peptides calcitonin gene-related peptide and atrial natriuretic peptide in humans: Role of sympathetic activation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27: 676-9.
- 10) Nef HM, et al. Tako-tsubo cardiomyopathy: Intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery. *Eur Heart J* 2007; 28: 2456-64.
- 11) Peek GJ, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1351-63.
- 12) Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). General Guidelines for All ECLS Cases. 2013.
- 13) Sukhal S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe influenza infection with respiratory failure: A systematic review and meta-analysis. *Ann Card Anaesth* 2017; 20: 14-21.

Abstract

Severe influenza-related viral pneumonia treated with early extracorporeal membrane oxygenation: A case report

Kiyofumi Shimoji^a, Takashi Ogawa^a, Kozue Miyazaki^a,
Hiroshi Tsushima^b and Isao Murakami^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Higashihiroshima Medical Center

^bDepartment of Cardiology Medicine, Higashihiroshima Medical Center

A 53-year-old woman with influenza and a rapidly deteriorating respiratory status was admitted to our hospital. Examination revealed severe hypoxemia and shock. We performed mechanical ventilation and intra-aortic balloon pumping, and administered a large amount of fluids and vasopressors. However, her condition did not improve. We subsequently performed extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), upon which her respiratory and circulatory dynamics improved rapidly. She was discharged from the hospital without complications following medication treatment, rehabilitation, and nutritional therapy. She was diagnosed with primary influenza-related viral pneumonia and Takotsubo cardiomyopathy. ECMO may be an effective strategy for critically ill patients with acute respiratory failure when accompanied by early, careful, and accurate evaluation.