

●症 例

間質性肺疾患が疑われた重症呼吸不全に対して 体外式膜型人工肺を使用し救命できた1例

片平 雄之 濱田 直樹 山本 悠造
緒方 彩子 松元幸一郎 中西 洋一

要旨：症例は46歳，男性．肺炎の診断で前医入院となり，各種抗菌薬を投与されたが，呼吸状態悪化し当院転院となった．第1病日にPaO₂/FiO₂比60未満となり，体外式膜型人工肺（extracorporeal membrane oxygenation：ECMO）を導入した．入院後の検査でリウマトイド因子，抗CCP抗体が陽性であった．2回のステロイドパルス，シクロホスファミド間欠静注療法で呼吸状態は改善し，第13病日にECMOを離脱した．間質性肺疾患はECMOの適応となるかどうかの判断が難しい．今回，ECMOを導入し救命できた症例を経験した．

キーワード：体外式膜型人工肺，重症呼吸不全，間質性肺疾患

Extracorporeal membrane oxygenation, Severe respiratory failure, Interstitial lung disease

緒 言

成人の急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome：ARDS）における体外式膜型人工肺（extracorporeal membrane oxygenation：ECMO）の有用性は2009年に発表されたCESAR研究¹⁾で初めて証明された．その後ARDSを含めた重症呼吸不全に対してECMOの使用は考慮されてきているが，その適応判断は難しいことも多い．今回我々は，ECMO導入により救命できた間質性肺疾患が疑われた重症呼吸不全症例を経験したため，報告する．

症 例

患者：46歳，男性．

主訴：発熱，呼吸困難．

既往歴：3年前に原因不明の腸炎で1週間入院治療．

生活歴：喫煙・飲酒歴なし，アレルギー歴なし，常用薬なし．

現病歴：X年8月中旬に発熱，咳嗽が出現し近医でレボフロキサシン（levofloxacin：LVFX）を処方された．症状改善なく，肺炎の診断で8月26日に前医入院となっ

た．入院後各種抗菌薬を投与されるも呼吸状態悪化を認め（図1），9月9日に気管内挿管，人工呼吸管理となり，精査加療目的に10日に転院となった．

入院時現症：身長169cm，体重70.0kg，体温37.8℃，血圧106/78mmHg，脈拍92/min，呼吸数22回/min，経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）92% [SIMVモード，従圧式，FiO₂1.0，呼気終末陽圧（positive end expiratory pressure：PEEP）8，圧規定（pressure control：PC）18，圧支持（pressure support：PS）10]．両肺野で吸気時に水泡性ラ音を聴取．皮疹なし，表在リンパ節触知せず．下肢浮腫なし．

入院時検査所見（表1A）：白血球20,910/μl，C反応性蛋白（CRP）32.2mg/dlと上昇していた．KL-6は正常範囲内で，SP-Aは102.2ng/mlと上昇していた．免疫学的検査ではリウマトイド因子（RF）115IU/ml，抗シトルリン化ペプチド（CCP）抗体13.1U/mlと上昇がみられ，後日保存血清で測定したIgG型リウマトイド因子（IgG-RF）も2.2と上昇していた．BNP値の上昇がみられたが，心エコー上左室収縮能は保たれていた．

画像所見：胸部X線写真では右全肺野，左上肺野に浸潤影を認め（図2），前医の単純CTでは気管支透亮像を伴う浸潤陰影が非区域性に拡大する，という経時的変化を認めた（図3）．

入院後経過：各種抗菌薬に反応なく，臨床および画像経過から間質性肺疾患，特に重症の器質化肺炎の可能性を考え，メチルプレドニゾロン（methylprednisolone：mPSL）によるステロイドパルス療法を開始した．転院

連絡先：片平 雄之

〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1

九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設

(E-mail: kata-k@kokyu.med.kyushu-u.ac.jp)

(Received 29 Jan 2016/Accepted 29 Aug 2016)

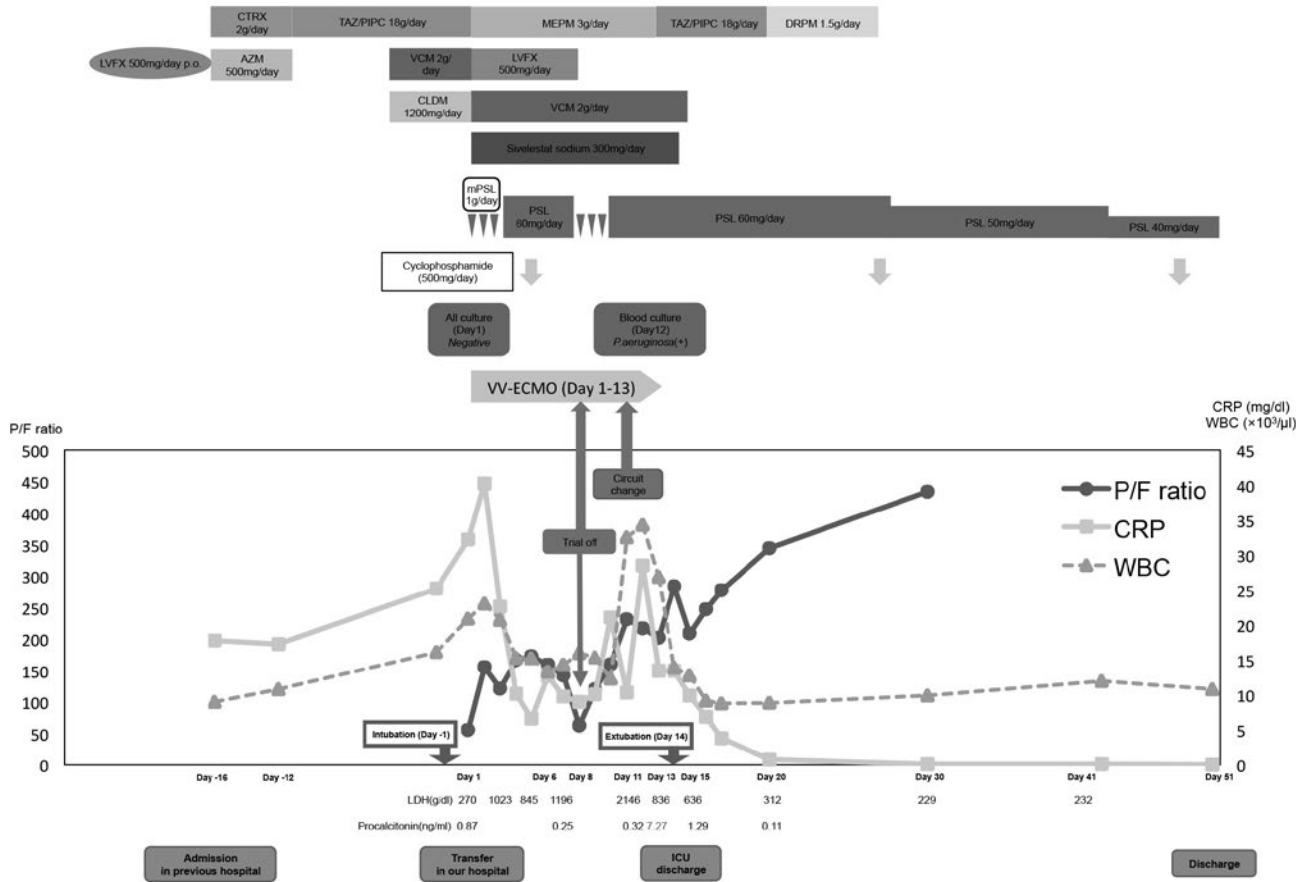


図1 臨床経過.

後数時間でPEEPを含め吸気圧を30 cmH₂Oまで上げるなど呼吸器設定を調整するも、pH 7.156、PCO₂ 82.6 Torr、PaO₂/FiO₂ (P/F比) 60.6と非代償性の高二酸化炭素血症を呈した。ECMOの相対的除外基準²⁾は該当しておらず(表2)、Murrayスコア3.25(胸部X線:3点、P/F比:4点、PEEP:4点、コンプライアンス:2点)と3点以上で可逆的な呼吸不全である可能性を考え、静脈脱血-静脈返血(veno-venous)ECMOの適応であると判断した。実際にECMO導入を決定し、ECMOが開始となるまで1時間程度であったが、この間にSpO₂は60%台まで低下し、ECMOなしでは生命維持困難であった。ECMO開始後はlung restを目的に人工呼吸器設定をBiventモード、FiO₂ 0.4、PEEP_{high} 20、PEEP_{low} 8とした。第2病日に気管支内視鏡検査を行い、膿性痰はみられず、右B4bより気管支肺胞洗浄(bronchoalveolar lavage: BAL)を施行した。BAL液は徐々に血性となったが、ヘモジレリン貪食マクロファージはみられず、手技後に血痰は増加したがその後消失したため、肺胞出血というよりは体外循環に伴う影響と考えた。

第4病日よりプレドニゾロン(prednisolone: PSL) 60 mg/日で維持していたが炎症所見の悪化があり、関節リウマチ(rheumatoid arthritis: RA)関連の抗体価の上昇を認め、呼吸状態の改善もないことから第6病日にシクロホスファミド間歇静注療法(intravenous cyclophosphamide: IVCY)を施行した(図1)。第8病日にECMO回路を一度中止したが、P/F比61でありECMOは継続とした。第9病日より2回目のステロイドパルス療法を施行した。呼吸状態は徐々に改善を認め、第13病日にECMOを中止し、翌日人工呼吸管理を離脱した。ECMOの副反応として第11病日にLDHの急激な増加およびビリルビン尿がみられ、回路内血栓がありECMOの膜交換を施行した。第15病日にICUを退室し、IVCYは2週間ごとに計3回施行した。PSLは40 mg/日まで漸減し、第51病日に独歩で他院転院となった。X+1年1月より当院外来通院となり、3月にPSLの投与を中止した。現在は社会復帰しており、肺病変の再発や膠原病の発症は認められていない。

表 1 入院時検査所見 (A) およびステロイド中止 2ヶ月後の検査所見 (B)

A. 入院時検査所見

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	20,910/ μ l	TP	5.3 g/dl	CRP	32.2 mg/dl
Neut	93.1%	Alb	1.6 g/dl	IgG	931 mg/dl
Lym	2.5%	BUN	17 mg/dl	IgA	370 U/ml
Mon	2.1%	Cr	1.02 mg/dl	IgM	90 mg/dl
Eos	1.6%	CPK	37 U/L	C3	165 mg/dl
RBC	350×10^4 / μ l	Aldolase	9.9 U/L	C4	29 mg/dl
Hb	10.4 g/dl	AST	19 U/L	CH50	60 > U/ml
Ht	32%	ALT	50 U/L	RF	115 IU/ml
Plt	42.2×10^4 / μ l	ALP	602 U/L	RAPA	640 titer
		γ -GTP	87 U/L	Anti-CCP Ab	13.1 U/ml
		LDH	270 U/L	IgG-RF	2.2 C.O.I.
Coagulation		Na	140 mmol/L	ANA	(-)
PT	58%	K	4.3 mmol/L	Anti-Jo-1 Ab	(-)
INR	1.34	Cl	104 mmol/L	Anti-CADM-140 Ab	(-)
APTT	38.6 s	HbA1c	6.2%	MPO-ANCA	<1.0 U/ml
Fib	871 mg/dl			PR3-ANCA	<1.0 U/ml
FDP	12.4 μ g/ml	BALF (rt B4b)		Anti-ARS Ab	(-)
D-dimer	5.4 μ g/ml	Recovery	70 ml	Anti-GBM Ab	(-)
		TCC	not countable due to bleeding	Anti-cardiolipin Ab	16 U/ml
Blood gas analysis (FiO ₂ 1.0)		Cell count		β -D-Glucan	<2.54 pg/ml
pH	7.454	Neut	23.6%	Endotoxin	<1.94 pg/ml
PCO ₂	36.9 Torr	Lym	48.8%	C7-HRP	(-)
PO ₂	55.3 Torr	Eos	18.7%	KL-6	137 U/ml
HCO ₃ ⁻	26.1 mmol/L	M ϕ	8.9%	SP-D	55.3 ng/ml
		CD4/8	1.18	SP-A	102.2 ng/ml
Urine		Cytology	no malignancy	sIL-2R	2,161 U/ml
<i>S. pneumoniae</i> Ag	(-)	Culture	negative	PCT	0.87 ng/ml
<i>Legionella</i> Ag	(-)			BNP	276.2 pg/ml

S. pneumoniae : *Streptococcus pneumoniae*.

B. ステロイド中止 2ヶ月後の検査所見

Serology					
CRP	0.09 mg/dl	C3	112 mg/dl	RF	16 IU/ml
IgG	739 mg/dl	C4	34 mg/dl	RAPA	40 titer
IgA	152 U/ml	CH50	52.8 U/ml	Anti-CCP Ab	4.8 U/ml
IgM	88 mg/dl			IgG-RF	0.6 C.O.I.



図 2 胸部 X 線では両肺野 (右 > 左) に浸潤影を認めた。

考 察

成人における ECMO の成功例は 1972 年に Hill らによって初めて報告³⁾された。その後の CESAR 研究¹⁾発表以降、導入例や成功例の報告が増えてきている。

成人の呼吸不全に対する ECMO の導入基準²⁾では ECMO 自体の死亡リスクを 50% と考え、死亡率がそれを上回る場合に ECMO 導入を考慮し、絶対的な除外基準はない。本症例は P/F 比 55.3 で Murray スコア 3.25 と死亡率 80% 以上と想定され、人工呼吸期間も短く、重篤な免疫不全や中枢神経系の出血もないことから、相対的除外基準は該当しなかった (表 2)。前医の画像所見は器質性肺炎様であり、入院時の検査所見および BAL 液の

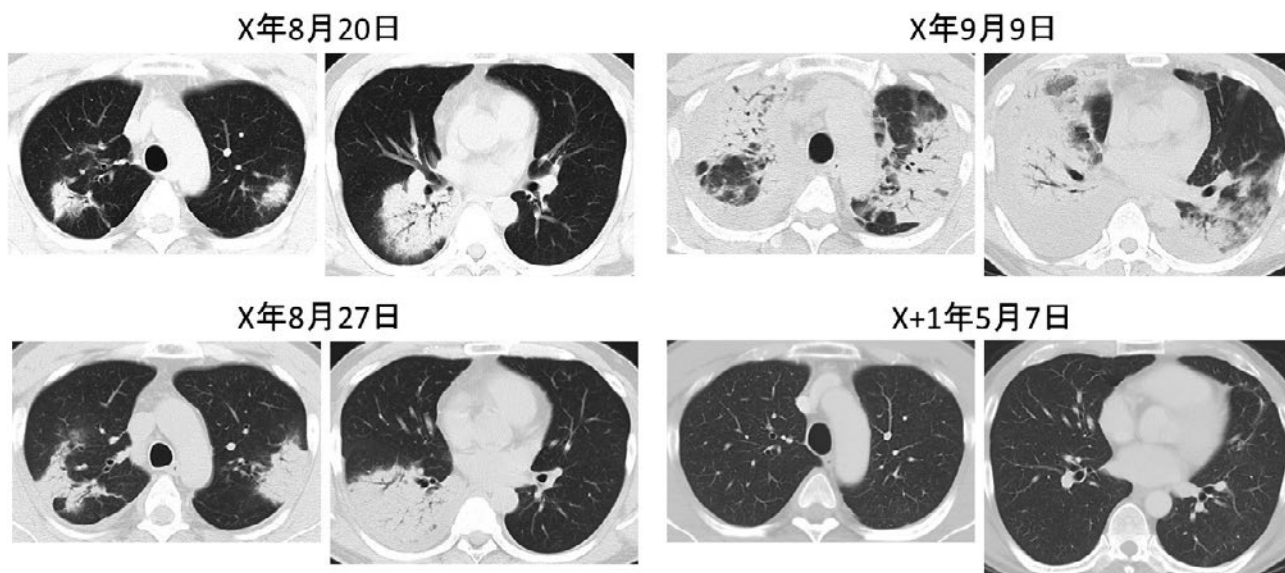


図3 胸部単純 CT. 両肺散在性に区域性的ない浸潤影を認め、経時的に悪化を認めた。両側胸水（右>左）も出現した。明らかな蜂巣肺はみられなかった。退院後の単純 CT ではわずかに索状影を残すのみであった。

表2 ELSO ガイドラインにおける ECMO の導入・除外基準

導入基準	人工呼吸器による治療に反応しない可逆性の急性呼吸不全。詳細は以下に示す。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 低酸素性呼吸不全 ECMOを導入しない場合の死亡率が50%以上で導入を考慮する。具体的には (a) の場合に導入を考慮し、(b) の場合にはその時点で適応とする (a) $FiO_2 > 90\%$にて $PaO_2/FiO_2 < 150$ または Murray スコア 2~3 であれば、死亡率 50%以上と想定される (b) $FiO_2 > 90\%$にて $PaO_2/FiO_2 < 80$ かつ Murray スコア 3~4 であれば、死亡率は 80%以上と想定される 2. 非代償性高二酸化炭素血症 吸気圧を 30 cmH₂O 以上としても $PaCO_2 > 80$ Torr が持続する 3. 重度のエアリーク症候群 (air leak syndrome)
除外基準	ECMOの絶対的除外基準はなく、個々の患者においてリスクと利点との観点から客観的に評価する。しかし、以下に示すような状況では、ECMOを行っても予後改善が乏しいと想定され、相対的な除外基準となる。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 人工呼吸器が高い設定 ($FiO_2 > 0.9$, 吸気圧 > 30 cmH₂O) で7日間以上行われている場合 2. 薬物による重度の免疫不全 (好中球数 $< 400/ml^3$) 3. 最近または増悪傾向の中樞神経系の出血

文献2) より引用。

細胞分画でリンパ球優位 (48.8%) の上昇がみられ、各種培養検査が陰性であったことから、感染症よりも急性肺障害が原因と考えた。慢性線維化進行性の間質性肺炎は ECMO の適応疾患とはならないと考えたが、明らかな蜂巣肺や網状影もなく、ステロイド反応性の可逆性の呼吸不全であると考え、ECMO の適応であると判断し、継続した。

その後ステロイドのみでは呼吸状態改善に乏しく、検査結果より膠原病に伴う (肺病変先行型) diffuse alveolar damage (DAD) パターンの肺病変の可能性も考え、IVCY を追加し呼吸状態は改善した。本症例に類似した症例として、RA を含めた膠原病関連間質性肺疾患で、DAD と組織診断された 9 例の報告⁵⁾があり、その中で RA

に関連した 5 例中、生存例が 1 例報告されている。その生存例は発症前の肺病変もなく、DAD 発症後に RA と診断されていた。本症例はステロイド中止後に一度陰性となった抗 CCP 抗体価が再度陽転化しており (表 1B)、膠原病発症に留意しながら経過観察中である。

間質性肺疾患は ECMO の適応となるかどうかの判断が難しい。症例報告ではあるが血管炎症候群に伴う肺胞出血に関して ECMO を使用し救命された報告^{6)~10)}があり、ステロイドの反応性が良好な疾患であれば ECMO 導入も考慮されるとしている。さらに本症例のようにシクロホスファミド (cyclophosphamide) も使用し救命された報告は上記に加え検索した範囲内では他に 3 編^{11)~13)}あり、薬剤性肺炎が疑われた 1 例以外は血管炎症候群であ

る。また、致死的な間質性肺炎を伴うことの多い clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) に関しては、ECMOを使用した死亡例の報告がある¹⁴⁾。海外では、ステロイドの効果が乏しい特発性肺線維症でも肺移植までのつなぎとして ECMO が使用されている¹⁵⁾。

臨床現場においては ECMO 導入時に原疾患の確定が困難なことが多いと予想される。しかし薬剤性肺炎が疑われた 1 例¹³⁾ や間質性肺疾患が疑われた本症例のように、臨床判断として間質性肺疾患を想定した急性肺障害による重症呼吸不全に関しても ECMO を含めた集学的治療により救命可能となる可能性があり、今後の症例集積が望まれる。

謝辞：抗 CADM-140 抗体を測定していただいた金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学教室 濱口儒人先生、竹原和彦先生に深謝いたします。

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) Peek GJ, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilator support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1351-63.
- 2) Extracorporeal Life Support Organization. ELSO Adult Respiratory Failure Supplement to the ELSO General Guidelines, Version 1.3. December 2013: 1-10. <https://www.else.org/Portals/0/IGD/Archive/FileManager/989d4d4d14usersshyerdokumentselfguidelinesforadultrespiratoryfailure1.3.pdf>
- 3) Hill JD, et al. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med* 1972; 286: 629-34.
- 4) Brodie D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med* 2011; 365: 1905-14.
- 5) Parambil JG, et al. Diffuse alveolar damage: uncommon manifestation of pulmonary involvement in patients with connective tissue disease. *Chest* 2006; 130: 553-8.
- 6) Ahmed S, et al. Use of extracorporeal membrane oxygenation in a patient with diffuse alveolar hemorrhage. *Chest* 2004; 126: 305-9.
- 7) Barnes SL, et al. Extracorporeal membrane oxygenation with plasma exchange in a patient with alveolar haemorrhage secondary to Wegener's granulomatosis. *Intern Med J* 2012; 42: 341-2.
- 8) Herbert DG, et al. Prolonged venovenous extracorporeal membrane oxygenation without anticoagulation: a case of Goodpasture syndrome-related pulmonary haemorrhage. *Crit Care Resusc* 2014; 16: 69-72.
- 9) Balke L, et al. Severe adult respiratory distress syndrome from Goodpasture syndrome. Survival using extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 228-9.
- 10) Hohenforst-Schmidt W, et al. Successful application of extracorporeal membrane oxygenation due to pulmonary hemorrhage secondary to granulomatosis with polyangiitis. *Drug Des Devel Ther* 2013; 7: 627-33.
- 11) Matsumoto T, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for the management of respiratory failure due to ANCA-associated vasculitis. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 195-7.
- 12) Hartmann A, et al. Successful use of artificial lung (ECMO) and kidney in the treatment of a 20-year-old female with Wegener's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 316-9.
- 13) 築家直樹, 他. 体外式膜型人工肺使用下に集学的治療を行い救命しえた柴朴湯が原因と考えられた薬剤性肺炎. *日呼吸会誌* 2013; 6: 799-803.
- 14) Górka J, et al. Rapidly progressive interstitial lung fibrosis in a patient with amyopathic dermatomyositis and anti-MDA5 antibodies. *Pol Arch Med Wewn* 2015; 125: 685-6.
- 15) Lehr CJ, et al. Ambulatory extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation: walking while waiting. *Chest* 2015; 147: 1213-8.

Abstract**Successful treatment of severe respiratory failure caused by interstitial lung disease using extracorporeal membrane oxygenation**

Katsuyuki Katahira, Naoki Hamada, Yuzo Yamamoto,
Saiko Ogata, Koichiro Matsumoto and Yoichi Nakanishi

Research Institute for Diseases of the Chest, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

A 46-year-old man was admitted to a neighboring hospital because of pneumonia and treated with various antibiotics. However, his respiratory condition worsened after admission, and he was intubated and put on mechanical ventilation. He was transferred to our hospital for intensive examination and treatment. Within several hours, the hypoxemia seriously worsened and the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (P/F) ratio was <60 . The patient was then treated with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), after which the hypoxemia improved. Rheumatoid factor (RF), anti-CCP antibody and IgG-RF in the serum were elevated. We considered that the cause of his severe respiratory failure was a result of acute lung injury associated with connective tissue disease, such as rheumatoid arthritis. After treatment with steroid pulse and intravenous cyclophosphamide, his respiratory condition was improved. This case suggests that ECMO may be an effective therapy for patients with severe respiratory failure because of acute lung injury associated with connective tissue disease, particularly in cases that have a possibility to respond to immunosuppressive agents.