

●症例報告●

先天性角化不全症乳児のサイトメガロウイルス肺炎に対して
肺保護換気を行った1例寺田雄紀¹⁾・竹内宗之²⁾・橘 一也³⁾・清水義之²⁾・錦戸知喜⁴⁾

キーワード：肺保護換気，経肺圧，先天性角化不全症

要 旨

3カ月女児。原因不明の間質性肺炎のため、低酸素をきたし、ICU入室となった。非侵襲的陽圧換気（noninvasive positive pressure ventilation：NPPV）を行いつつ、ステロイド・抗ウイルス薬などを投与したが状態は悪化し、日齢134に気管挿管を行った。気管挿管後に食道内圧測定を行い、経肺圧を低く保つように持続筋弛緩薬投与を行い、高二酸化炭素血症を許容して管理した。気管切開術後、最大経肺圧が危険域に上昇しないことを確認したうえで、挿管16日目に自発呼吸管理へ移行し、挿管77日目にICUを退室した。後日、遺伝子検査にて先天性角化不全症と診断した。本症例において、我々は経肺圧測定により筋弛緩薬を使用すべきかどうかを判断した。食道内圧を利用した肺保護換気が有用であった可能性がある。

I. はじめに

我々は先天性角化不全症に合併した乳児期発症の間質性肺炎で、低酸素血症、高二酸化炭素血症、強い吸気努力から生じる胸郭変形を伴う重篤な呼吸不全を認めた症例を経験した。経肺圧や肺コンプライアンスを参考にしながら持続筋弛緩薬投与下に長期間肺保護換気を行い、肺合併症を悪化させず生存退院させることができたので報告する。

II. 症 例

患児は満期出生（在胎40週0日、2,736g）、3カ月の女児、体重3.7kg。1カ月健診で体重増加不良を指摘され当院受診し外来での経過観察となった。2カ月の再診時に肝逸脱酵素の上昇を認めたため、精査したところサイトメガロウイルスIgMの上昇を認め、ガンシク

ロピルを開始した。その時の胸部X線写真では明らかな異常所見を認めなかった。しかしその後、感冒様の咳き込みと頻呼吸が出現し、日齢86に行った胸部CT撮影では、右中下葉、左下葉の浸潤影と左上葉に多房性の空気嚢胞を多数認めた（Fig. 1A）。その後、努力呼吸が出現し日齢115にICU入室し鼻CPAP（continuous positive airway pressure：持続気道陽圧）を施行した。ICU入室以降の経過をFig. 2に示す。入室後のPaCO₂は67mmHgであり、CTで無気肺の増悪と間質気腫の悪化を認めた。喀痰のサイトメガロウイルスPCR検査は陰性であったが、ガンシクロピルは継続した。呼吸悪化の原因は不明であり、抗菌薬や抗真菌薬も用い、日齢123より間質性肺炎としてプレドニゾロン2mg/kg/日を開始した。日齢127に非侵襲的陽圧換気（noninvasive positive pressure ventilation：NPPV）に変更した。Inspiratory positive airway pressure（IPAP）8cmH₂O、Expiratory positive airway pressure（EPAP）4cmH₂O、FiO₂ 0.9でPaO₂ 187mmHg、PaCO₂ 80mmHg、呼吸回数60回/分であった。日齢134の胸部CTでは胸郭の陥凹変形の悪化と無気肺とプ

1) 奈良県立医科大学 麻酔科学教室

2) 大阪府立母子保健総合医療センター 集中治療科

3) 同 麻酔科

4) 同 呼吸器・アレルギー科

[受付日：2016年6月20日 採択日：2016年12月5日]

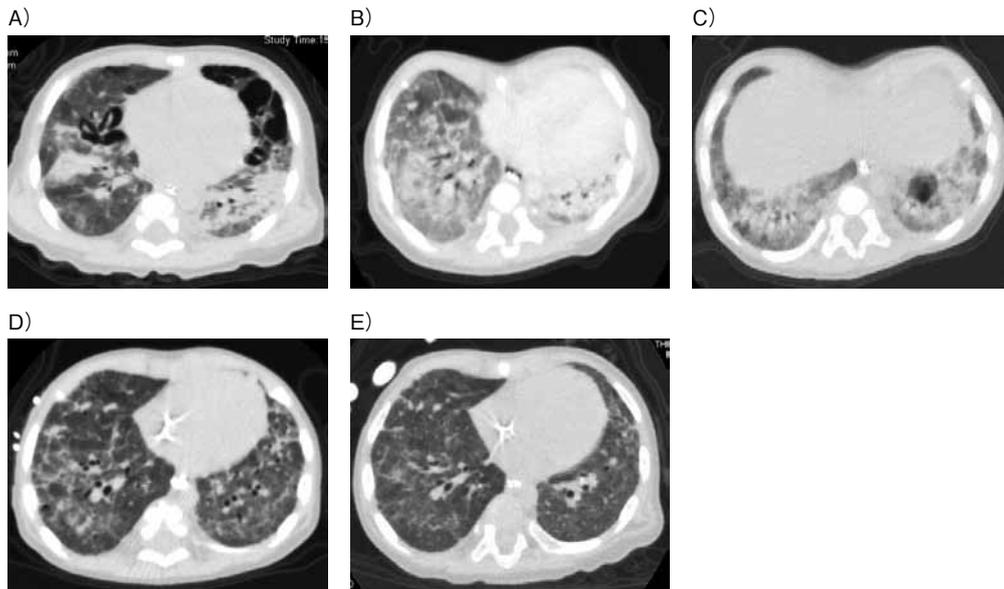


Fig. 1 Change of chest CT in nearly same level

- A) Initial chest CT (day 86)
 B) Just before tracheal intubation (day 134)
 C) Large bulla was seen in dependent lung at day 134
 D) The 23th day after tracheal intubation (day156)
 E) Just before discharge from our PICU (day 204)

ラの混在を認め (Fig. 1B・1C)、NPPV、IPAP/EPAP 8/4cmH₂O、FiO₂ 0.6 で動脈血ガス分析は pH 7.36、PaO₂ 101mmHg、PaCO₂ 79mmHg、呼吸回数 42 回/分と陥没呼吸の悪化が止められなかったため、気管挿管した。血中 KL-6 は日齢 88 で 1,255U/mL、ICU 入室直後の日齢 119 で 3,354U/mL、気管挿管直前の日齢 130 で 3,579 U/mL と上昇していた。

本症例では気管挿管後も大きな呼吸努力により高い経肺圧が生じることが予測されたため、気管挿管後に食道内圧測定用バルーンカテーテルを留置し食道内圧測定と経肺圧の計算を開始した¹⁾。食道バルーンは IMI 社製 AVEA 人工呼吸器食道内圧測定用チューブ小児用 (6Fr) を用い、鼻から挿入し、空気を 0.3mL 注入した。胸部 X 線写真でバルーンが下部食道にあることを確認するとともに、気道閉塞法により食道内圧が胸腔内圧に近似していることを確認した。Fig. 3A・3B に示すような方法で食道バルーンの圧波形を生体情報モニター (日本光電工業) に表示させた。モニター画面をカメラで静止画保存し、食道内圧変化値 (mmHg) を計測した後、単位を cmH₂O に変換 (1mmHg=1.36 cmH₂O) した。経肺圧に関するパラメータは Grasso らによる方法²⁾、つまり食道内圧の絶対値を用いず、強

制換気による変化値を利用し、さらに胸郭と肺のコンプライアンス比が、肺容量にかかわらず一定であると仮定する方法を参考にして、また呼気終末経肺圧は筋弛緩下でも自発呼吸下でも同じであると仮定して、最大経肺圧を以下のように計算し、経肺圧 25～27cmH₂O 以下での管理を目指した^{2,3,4)}。

$$\Delta \text{経肺圧} = (\text{プラトー圧} - \text{PEEP}) - \Delta \text{食道内圧}$$

$$(\text{筋弛緩薬使用下での}) \text{最大経肺圧} = \text{プラトー圧} \times \Delta \text{経肺圧} / (\text{プラトー圧} - \text{PEEP})$$

$$\text{呼気終末経肺圧} = \text{最大経肺圧} - \Delta \text{経肺圧}$$

PEEP (positive end-expiratory pressure : 呼気終末陽圧)

気管挿管直後の人工呼吸器設定は、筋弛緩薬投与下の圧規定換気 (pressure control ventilation : PCV) で最大吸気圧 (peak inspiratory pressure : PIP) 25cmH₂O、PEEP 7cmH₂O、FiO₂ 0.8、呼吸回数 50 回/分で、動脈血ガス分析は pH 7.17、PaO₂ 99mmHg、PaCO₂ 116mmHg、一回換気量 4.9mL/kg、最大経肺圧 21cmH₂O であった。筋弛緩薬を中止すると麻薬を使用していたにもかかわらず、努力性の自発呼吸 (65～70 回/分) が出現し一回換気量は 6.2mL/kg へ上昇し、最大経肺圧は 27cmH₂O

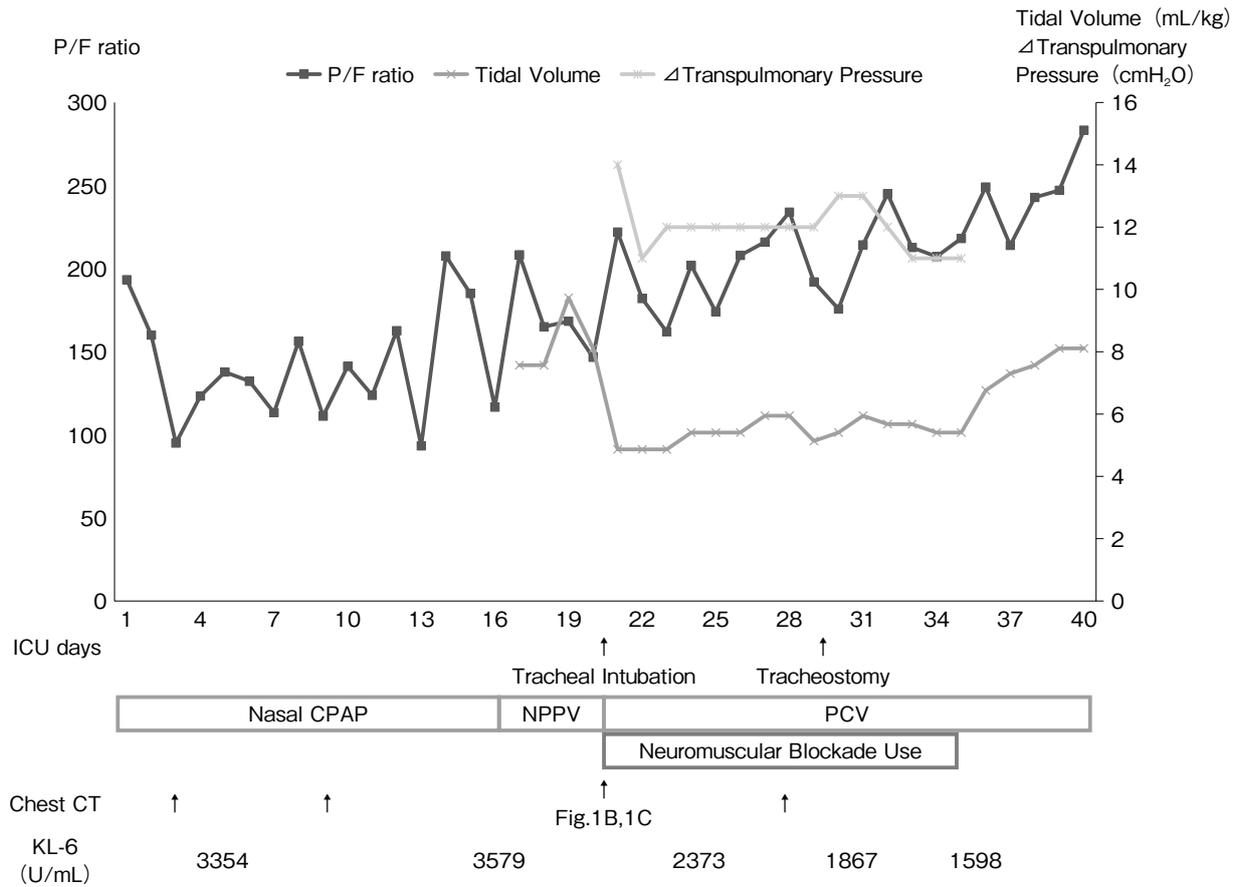
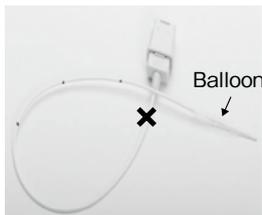


Fig. 2 Progress in intensive care unit until removed arterial line cannula

CPAP : continuous positive airway pressure, NPPV : noninvasive positive pressure ventilation, PCV : pressure control ventilation

A) Preparation of esophageal balloon catheter



B) Set up of the monitoring system using bedside monitor

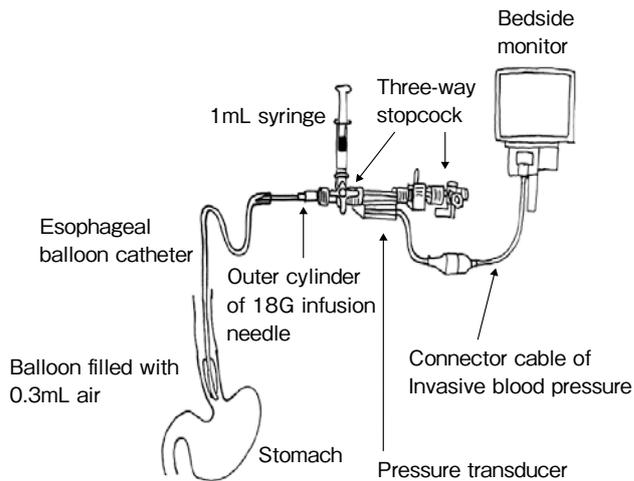


Fig. 3 Our monitoring system of esophageal pressure measuring

A) Preparation of esophageal balloon catheter

Cut commercially available esophageal catheter at (X) and connect to outer cylinder of 18G infusion needle

B) Set up of the monitoring system using bedside monitor

Esophageal balloon catheter is connected to pressure transducer

(Δ 食道内圧が $-7\text{cmH}_2\text{O}$)へ上昇したため、持続筋弛緩薬の投与が必要と判断した。翌日の経肺圧測定でも筋弛緩下では最大経肺圧は $19\text{cmH}_2\text{O}$ であったが、筋弛緩薬を中断すると Δ 食道内圧が $-10\text{cmH}_2\text{O}$ 、 $32\text{cmH}_2\text{O}$ に上昇したため、筋弛緩を継続することにした。食道内圧測定に基づいて計算する肺コンプライアンスは、気管挿管初日が $0.35\text{mL}/\text{cmH}_2\text{O}/\text{kg}$ 、5日目で $0.45\text{mL}/\text{cmH}_2\text{O}/\text{kg}$ 、8日目で $0.50\text{mL}/\text{cmH}_2\text{O}/\text{kg}$ まで改善したが、それ以上の改善は認めなかった。しかし、KL-6は挿管4日目で $2,373\text{U}/\text{mL}$ 、11日目で $1,867\text{U}/\text{mL}$ に低下した。肺コンプライアンスの十分な改善が認められなかったため、長期化を予想し挿管10日目(日齢143)に気管切開術を行った。その前後で PaCO_2 は 93mmHg から 69mmHg へ低下し、挿管16日目(日齢149)に筋弛緩薬を終了すると、自発呼吸出現後の一回換気量は $7.0\text{mL}/\text{kg}$ になったが最大経肺圧 $23\text{cmH}_2\text{O}$ (Δ 食道内圧 $-3\text{cmH}_2\text{O}$)と上昇なく(PCVモード、 FiO_2 0.55、呼吸回数60回/分、PIP/PEEP $21/7\text{cmH}_2\text{O}$)比較的穏やかな呼吸が得られた。動脈血ガス分析も pH 7.45、 PaO_2 137mmHg 、 PaCO_2 54mmHg と改善を認めた。筋弛緩最終日の挿管16日目ではKL-6も $1,598\text{U}/\text{mL}$ に低下し、挿管23日目と退室直前の胸部CTは間質の嚢胞性病変は進行なく、無気肺の減少、含気肺の増加、胸郭変形の改善を認めた(Fig. 1D・1E)。挿管77日目(日齢210)にSIMVモード、 FiO_2 0.3、PIP $15\text{cmH}_2\text{O}$ 、PEEP $4\text{cmH}_2\text{O}$ 、設定呼吸回数4回/分(自発呼吸回数40~50回/分)、プレッシャーサポート(PS) $9\text{cmH}_2\text{O}$ の呼吸器設定下にICUを退室できた。

原因不明のまま治療が行われていたが、血球減少は認めないものの発達遅延、頭髪の喪失、網状色素沈着を認めたために、生後13カ月で行った遺伝子検査の結果から先天性角化不全症と診断した。生後19カ月(日齢589)に酸素追加投与 $0.25\text{L}/\text{分}$ 、PEEP $4\text{cmH}_2\text{O}$ 、PS $9\text{cmH}_2\text{O}$ の呼吸器設定下に、呼吸回数45回/分で生存退院した。ICU退室直前のKL-6は $2,150\text{U}/\text{mL}$ 、退院直前では $690\text{U}/\text{mL}$ であった。

Ⅲ. 考 察

我々は先天性角化不全症に合併した重篤な呼吸障害を認めた乳児において、人工呼吸によるさらなる肺傷害の進行を防ぐために、食道バルーンを挿入し、経肺圧や肺コンプライアンスを参考にしながら持続筋弛緩

薬を用いて管理し、生存退院させることができた。

一般的には呼吸管理における食道内圧測定の目的は、経肺圧の測定とそれに基づく適切な換気の設定、呼吸仕事量の評価、人工呼吸器と患者の同調性の改善、呼吸メカニクスの測定であるが¹⁾、本症例では経肺圧の測定、特に自発呼吸時の経肺圧の測定、および胸郭を除いた肺コンプライアンスの経時的評価を行うことが有用であった。

先天性角化不全症は成人では肺病変を伴うことが知られるが、我々の調べる限り、小児期発症の報告はあるが⁵⁾、乳児期発症の報告はなく、本症例の呼吸不全との関連は不明である。しかし、先天性角化不全症では、細胞のDNA保護に関わるテロメアが短く、そのため細胞の老化が起りやすいと考えられている⁶⁾。本症例ではサイトメガロウイルス感染がきっかけになり、努力呼吸による経肺圧の増大や、繰り返す無気肺などにより、細胞寿命の短い先天性角化不全症の肺が急速に破壊された可能性がある。

気管挿管するまでに強い胸郭変形と、肺の気腫様変化が起っていた。また、血管透過性の指標の1つである⁷⁾KL-6の上昇も認めた。自発呼吸が肺傷害を進行させる可能性に関しては、プラトー圧を $30\text{cmH}_2\text{O}$ 未満に制限したとしても強い吸気努力によって生じた高い経肺圧は肺傷害を増悪しうること⁸⁾、強い自発呼吸では、計測された経肺圧以上に大きなストレスが肺にかかること⁹⁾が報告されている。本症例では挿管以前の経肺圧は不明であるが、強い吸気努力による胸郭変形を認めていることから、挿管前より高い経肺圧を生じており、肺には大きなストレスがかかっていたと考えることもできる。日齢134の挿管直前のCTでは、背側に大きなブラが認められたが、急性呼吸促進症候群(acute respiratory distress syndrome: ARDS)では過剰な自発呼吸がある時、局所の経肺圧は背側でより大きくなるというYoshidaらの実験結果と関連しているのかもしれない⁹⁾。傷害肺における筋弛緩薬投与の是非に関しては、筋弛緩状態は高い経肺圧を避けることで重度傷害肺にとってはより保護的である可能性¹⁰⁾が示されている。重篤なARDS患者(P/F比 $\leq 150\text{mmHg}$ かつPEEP $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$)に対する発症早期48時間の筋弛緩薬使用が90日後生存率を改善したという報告¹¹⁾もある。本症例では経肺圧が上昇しなくなるまで筋弛緩薬を使用したため、投与期間は計16日間という長期

に及んだ。その間に酸素化の改善、画像の改善、KL-6の低下を認めており、肺保護換気には一定の効果があったと考える。しかし、筋弛緩薬の長期投与による筋力低下をきたしていた可能性は否定できない。筋弛緩薬の長期投与による有害性には十分注意が必要である。本症例では効果的でなかったが、麻薬や適切な PEEP により少しでも呼吸努力を抑制する工夫は重要であると考ええる。

本症例の経肺圧の計算には、食道内圧の絶対値ではなく変化値を用いる Grasso らの方法²⁾を用いた。食道内圧の絶対値を利用する方法では、その値が食道バルーンのパルン量や食道コンプライアンスの影響を受けやすく¹²⁾、手作りの測定システムを用いた我々の方法では誤差が大きいと考えたからである。しかし、変化値を用いたこの方法でも、筋弛緩下と自発呼吸下の呼気経肺圧が等しく、胸郭と肺コンプライアンスの比が常に一定であることなどを仮定しており、ある程度の誤差があることを考慮する必要がある。

我々は文献を参考にし、経肺圧の安全上限圧を 25 ~ 27cmH₂O と考え^{2,3,4,13)}、それをガイドに管理を行ったが、その値は絶対安全域ではない。肺嚢胞などがあり、肺の状態や含気が不均一な場合は食道内圧が胸腔内圧を正しく反映していない可能性がある。一方、経肺圧の測定において、本症例のように呼吸数が早い場合は、気道内圧と肺胞内圧が吸気終末でも一致しない可能性があり、最大経肺圧が過大評価されていた可能性もある。

IV. 結 語

原因不明の重篤な呼吸不全から強い呼吸努力を伴い肺傷害が増悪した先天性角化不全症の乳児症例を経験した。増悪する肺傷害を防ぐために、経肺圧を測定しながら持続筋弛緩薬を用いて管理した。経肺圧測定は肺保護換気を行う指標の1つとして有用であると考えられる。

本論文の要旨は、第36回日本呼吸療法医学会学術総会(2014年、秋田)において発表した。

全著者のCOIとして共著の竹内宗之に米国 covidien 社より研究費の該当あり。その他の著者には規定されたCOIはない。

参考文献

- 1) Akoumianaki E, Maggiore SM, Valenza F, et al : The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 ; 189 : 520-31.
- 2) Grasso S, Terragni P, Birocco A, et al : ECMO criteria for influenza A (H1N1) -associated ARDS : role of transpulmonary pressure. *Intensive Care Med.* 2012 ; 38 : 395-403.
- 3) Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, et al : Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 ; 178 : 346-55.
- 4) Protti A, Cressoni M, Santini A, et al : Lung stress and strain during mechanical ventilation : any safe threshold? *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 ; 183 : 1354-62.
- 5) Kilic S, Kose H, Ozturk H : Pulmonary involvement in a patient with dyskeratosis congenita. *Pediatr Int.* 2003 ; 45 : 740-2.
- 6) Walne AJ, Dokal I : Advances in the understanding of dyskeratosis congenita. *Br J Haematol.* 2009 ; 145 : 164-72.
- 7) 岩田亮一 : 間質性肺炎のマーカー KL-6 について. *生物試料分析.* 2014 ; 37 : 346-53.
- 8) Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, et al : Spontaneous breathing during lung-protective ventilation in an experimental acute lung injury model : high transpulmonary pressure associated with strong spontaneous breathing effort may worsen lung injury. *Crit Care Med.* 2012 ; 40 : 1578-85.
- 9) Yoshida T, Torsani V, Gomes S, et al : Spontaneous effort causes occult pendelluft during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 ; 188 : 1420-7.
- 10) Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, et al : The comparison of spontaneous breathing and muscle paralysis in two different severities of experimental lung injury. *Crit Care Med.* 2013 ; 41 : 536-45.
- 11) Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al : Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010 ; 363 : 1107-16.
- 12) Mojoli F, Iotti GA, Torriglia F, et al : In vivo calibration of esophageal pressure in the mechanically ventilated patient makes measurements reliable. *Crit Care.* 2016 ; 20 : 98.
- 13) Takeuchi M, Tachibana K : Mechanical ventilation for ARDS patients--for a better understanding of the 2012 Surviving Sepsis Campaign Guidelines. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2015 ; 15 : 41-5.

Lung protective ventilation using esophageal pressure for respiratory failure in an infant with dyskeratosis congenita

Yuki TERADA¹⁾, Muneyuki TAKEUCHI²⁾, Kazuya TACHIBANA³⁾, Yoshiyuki SHIMIZU²⁾, Tomoki NISHIKIDO⁴⁾

¹⁾ Department of Anesthesiology, Nara Medical University

²⁾ Department of Intensive Care Medicine, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health

³⁾ Department of Anesthesiology, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health

⁴⁾ Department of Respiratory and Allergy Medicine, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health

Corresponding author : Yuki TERADA

Department of Anesthesiology, Nara Medical University

840 Shijo-Cho, Kashihara, Nara, 634-8521, Japan

Key words : lung protective strategy, transpulmonary pressure, dyskeratosis congenita

Abstract

A 3-month-old girl was presented with severe respiratory failure. She showed strong inspiratory effort and developed hypoxia on day 134 after birth, we determined the need for tracheal intubation. Following tracheal intubation, we started to measure esophageal pressure and to calculate transpulmonary pressure. We permitted hypercapnia while continuously using a neuromuscular blocker. When we temporarily stopped the neuromuscular blocker, she commenced arduous spontaneous breathing and maximum transpulmonary pressure increased, contraindicating the cessation of the neuromuscular blocker. After tracheostomy, hypercapnia gradually improved. When we withdrew the neuromuscular blocker again, maximum transpulmonary pressure did not increase, indicating that it was now safe not to resume the neuromuscular blocker. She was discharged from the intensive care unit on day 77 after tracheal intubation under mechanical ventilation. She was finally diagnosed as dyskeratosis congenital after she discharged from ICU. We found transpulmonary pressure measurement to be useful for respiratory management in this case.

Received Jun 20, 2016

Accepted December 5, 2016