

〔シンポジウム ARDS〕

重症血液疾患に合併した急性呼吸不全について

窪田 達也* 神林 隆元* 福家 伸夫*

米沢 一也* 三浦 恭定**

はじめに

重症血液疾患に合併する急性呼吸不全の原因を大別すると、白血病の急性期にみられる hyper leukocytic syndrome（白血球過剰症候群）による肺障害と、抗癌剤治療による cytoreduction（汎血球減少）の時期に肺炎を併発し、敗血症様症状を呈し呼吸不全に陥いる場合とがある¹⁾²⁾。いずれの原因による呼吸不全でも致死的合併症であり、重大である³⁾⁴⁾。とくに最近問題となっているのは後者の症例で、各種抗癌剤の開発と治療方法の進歩により、白血病患者でも完全寛解（complete remission）を得る症例が増加しつつある一方、Skipper らの total cell kill の概念に基づく抗癌剤治療のため、cytoreduction による免疫不全状態がある期間続き、その間に肺合併症を併発して呼吸不全に陥いる症例が増えていることである。

われわれはこれらの呼吸不全に対し、PEEP を含む呼吸管理とともに大量メチルプレドニゾロン FOY、ヘパリンの三者併用療法を試み、著明な改善を認め、全例呼吸不全を治療し得たので、代表的症例の臨床経過を呈示するとともに、当疾患群に発症した急性呼吸不全の特徴、誘因、治療薬剤、とくにステロイド投与の有効性について検討を加えたので報告する。

症例報告

症例 1 30 歳、女性

診断名：急性骨髓性白血病（AML）

主訴：ショックおよび呼吸困難

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：昭和 59 年 6 月、AML の診断の下に自

治医大血液科に入院、BHAC-AMP (Behenoyl Ara-C, Aclacinomycin, 6 MP, Prednisolone) の投与による寛解導入療法 (induction therapy) により、完全寛解 (complete remission) が得られた。その後地固め療法 (consolidation therapy) を施行し、状態良好のため 10 月に退院し、通院加療とした。この際薬剤によると思われる中等度肝障害を認めた。その後、患者が加療を拒否したため治療は中断された。60 年 1 月 10 日頃より 38°C の発熱を認め、1 月 26 日に某病院に入院した。その際の血液所見は WBC 256,000/mm³, RBC 164 × 10⁶/mm³, Plat. 5.8 × 10⁴/mm³, Hb 7.0 g/dl であり、進行性に病態が悪化し、1 月 30 日呼吸困難およびショックに陥り、当血液科に緊急入院した。

入院時現症：血圧 80/50, 脈拍 110/分、発熱 38°C、呼吸数 30～40/分、意識レベルの低下を認め、ショック症状を呈していた。血液所見は WBC 280,000/mm³, RBC 145 × 10⁶/mm³, Plat. 6.8 × 10⁴/mm³, Hb 3.8 g/dl、胸部 x-p で両肺野にび漫性の顆粒状陰影と、右中肺野末梢に梗塞を思わせる異常陰影を認めた（図 2-a）。血液ガス所見は pH 7.451, PaO₂ 40.5 torr, PCO₂ 44.8 torr (room air) と高度低酸素血症を呈していた。

入院後経過：入院時所見から AML の再燃による白血球過剰症候群と診断した。呼吸不全はそれに随伴する合併症と考え、leukopheresis の適応を考えたが、低血圧のため施行できなかった。その後、O₂ 吸入下 (FIO₂ 60%) でも PaO₂ 46.6 torr と呼吸不全は進行し、高熱 (39.4°C), 頻呼吸 (40/分) と病態がさらに悪化したため、1 月 31 日 ICU に入室した。図 1 は入院後の治療とその経過を示したものである。ICU 入室後、PEEP 14 cmH₂O による呼吸管理とともに大量メチルプレドニゾロ

* 自治医科大学附属病院集中治療部

** 自治医科大学血液科

Case T.T. 30 y.o. F Acute Myelocytic Leukemia

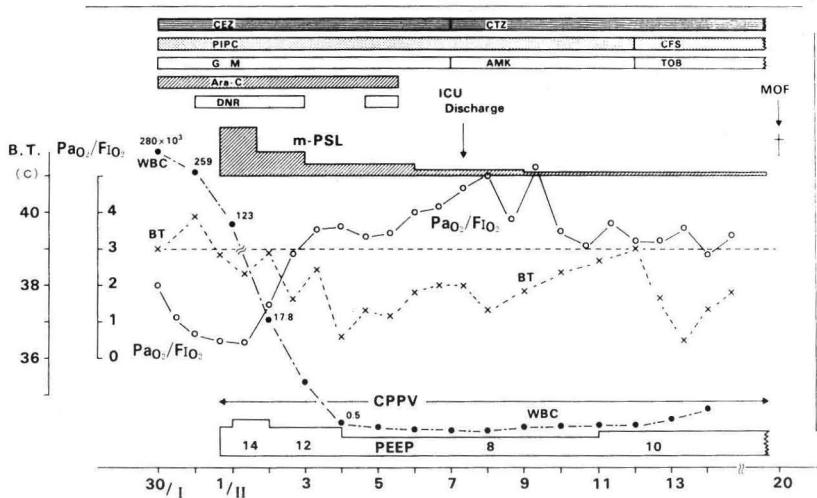


図 1

ン (MPSL) 療法を開始し、同時に FOY (1.5 mg/kg/hr), ヘパリン ($100 \mu\text{t}/\text{kg/day}$) を投与した。低血圧に対してはドバミン、ドブタミンにより血圧をコントロールした。呼吸管理開始時の血液ガス所見は PEEP 下で FlO_2 100% で PaO_2 65.5 torr ($\text{PaO}_2/\text{FlO}_2$ ratio 0.65) と高度の低酸素血症を呈した。治療開始後 15 時間頃まではまったく改善傾向を認めなかつたが、その後はしだいに回復し、入院第 3 病日には FlO_2 40% で PaO_2 149.4 torr ($\text{PaO}_2/\text{FlO}_2$ ratio 3.75) まで改善した。その後も血液ガス所見は良好で、肺機能予備力も改善し、第 8 病日には FlO_2 30% で PaO_2 157.1 torr ($\text{PaO}_2/\text{FlO}_2$ ratio 5.3) と抜管可能な状態となつたが、この頃より肝障害、腎障害が顕在化し意識障害を伴つたため引き続き呼吸管理を継続した。胸部 x-p 所見は図 2, 3 に示す如く、治療経過中 (第 3~6 病日) あたかも粟粒結核様の雲状顆粒状陰影を呈したが (図 2-b, 図 3-a), その後著明な改善を認め、第 9 病日目にはまったく異常陰影を認めないまでに回復した (図 3-b)。白血球数は Daunomycin, Ara-C の投与により $280,000/\text{mm}^3$ より 123,000 (第 2 病日), 17,800 (第 3 病日), $500/\text{mm}^3$ (第 5 病日) と急速に低下した。同時に血小板数も急激に低下し出血傾向が認められた。呼吸不全自体はすでに述べた如く治療し得たが、以前より併存していた肝障害が悪化し肝不全

となり、腎不全も併發して多臓器障害にて入院第 21 日目に死亡した。なお、補体系 (C_3 , C_4 , C_5 , CH_{50}) およびプロスタグランдин系 (TxB_2 , 6keto PGF_{1α}) の変動は表 1 の如くで、発症初期には補体は賦活化され、classical および alternative の両系が動員されている。また 6keto-PGF_{1α} は正常範囲内に留まっていたにもかかわらず、 TxB_2 は異常高値を示し、その後しだいに正常化した。このことから発症初期 (入院時) は生体への侵襲 (敗血症状態) が高度なものであったことが疑がわれた。

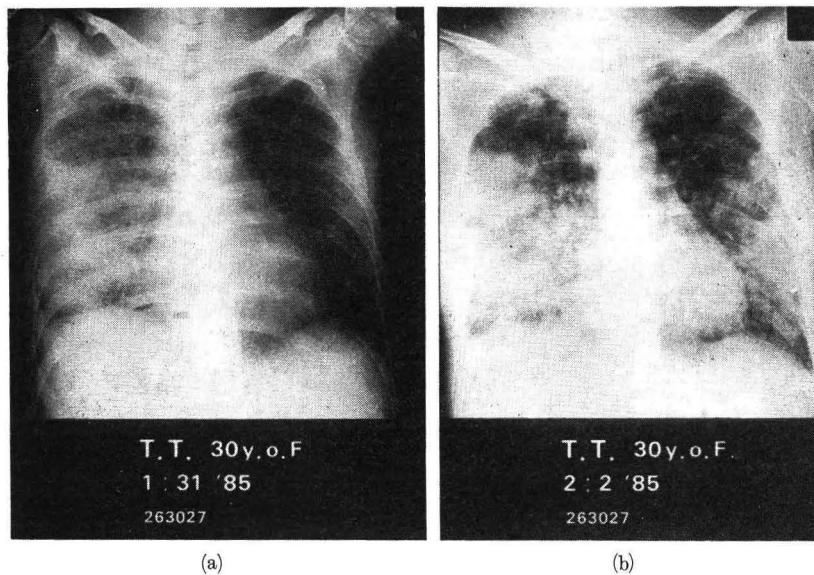
症例 2 60 歳、女性

診断名：急性リンパ性白血病 (ALL)

主訴：高熱、呼吸困難、高度低酸素血症

家族歴：特記すべきことなし

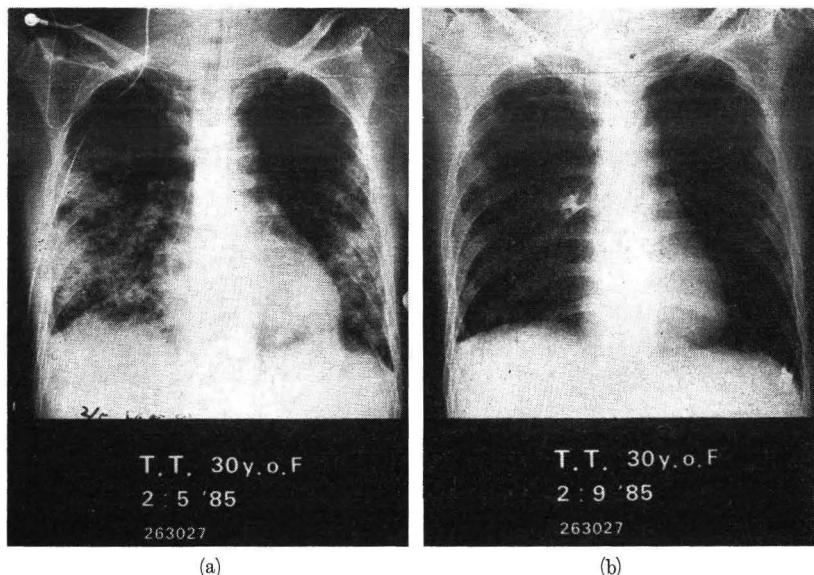
現病歴：昭和 59 年 8 月 27 日、ALL の疑いで自治医大血液科に入院、ただちに寛解導入療法 (ADM, VCR, PSL) が開始された。治療は有効であり完全寛解が得られ、10 月 5 日より地固め療法が開始された。この時の白血球数は $500 \sim 100/\text{mm}^3$ と完全な cytoreduction の時期であった。10 月 22 日頃より発熱、感染徵候を認め、25 日頃より 40°C の高熱となり肺炎として加療されたが、29 日には軽度呼吸困難、低酸素血症を認め肺炎として加療されたが、急速に悪化し 31 日には呼吸困難はさらに増悪し、高度低酸素血症を示したた



(a)

(b)

図 2



(a)

(b)

図 3

表 1 補体およびプロスタグランдин系の変動

	C ₃ (51~95)	C ₄ (17~49)	C ₅ (7.0~14.2)	CH ₅₀ (25~40)	TxB ₂ (21~260)	6keto PGF _{1α} (100 以下)
31/I (治療前)	32	16	7.0	17.7	2050	92
1/II (第2病日)	33	18	9.5	26.4	1760	88
2/II (第3病日)	35	19	10.0	27.4	928	101
4/II (第5病日)	53	25	18.5	48.4	223	41
7/II (第8病日)	64	30	21.5	49.7	196	49

() 内は正常値を示し、単位は以下の通り。

C₃, C₄, C₅ : mg/dl CH₅₀ : U/ml TxB₂, 6keto PGF_{1α} : pg/ml

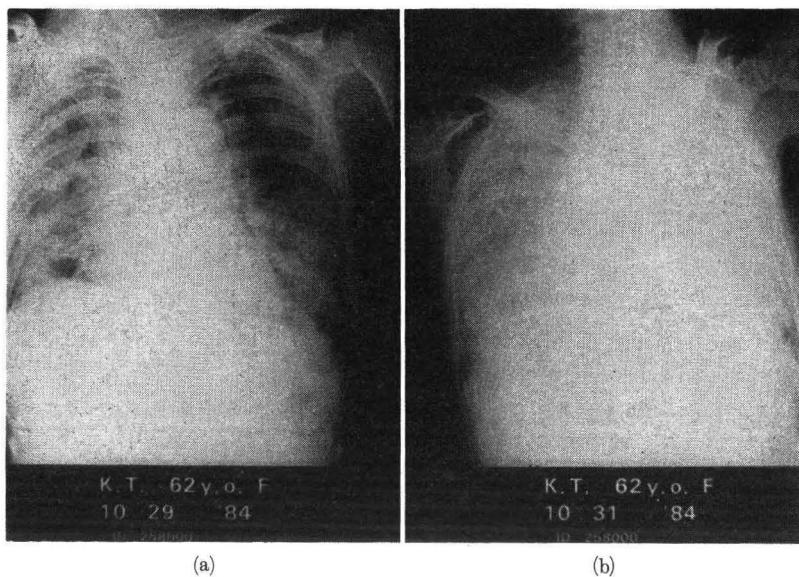


図 4

Case K.T. 62 y.o. F Acute Lymphocytic Leukemia + C.R.

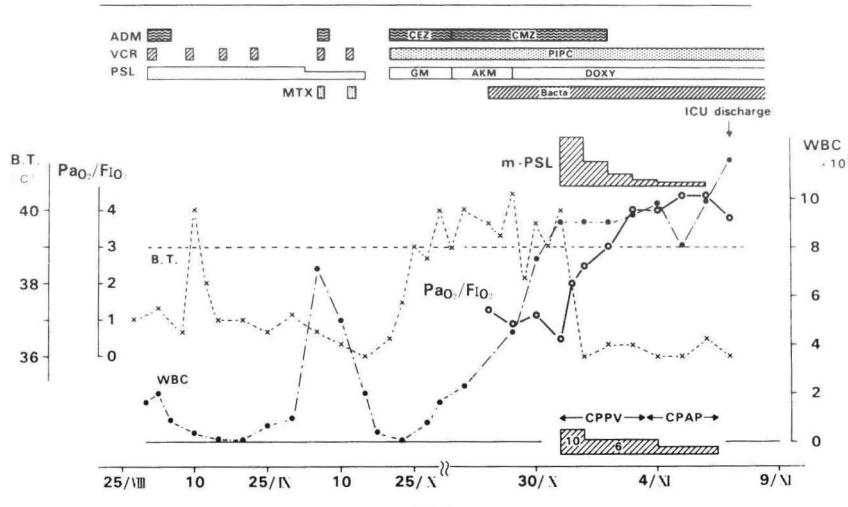


図 5

め ICU 入室となった。

ICU 入室時現症および経過：頻呼吸（60～70回/分）で呼吸困難、チアノーゼを認め、聴診上湿性ラ音は認めず両側肺野に捻髪音様ラ音を認めた。血液ガス所見は $\text{FiO}_2 100\%$ で $\text{pH} 7.332$, $\text{Paco}_2 51.1$, $\text{PaO}_2 46.4 \text{ torr}$ と高炭酸ガス血症、高度低酸素血症を認めた。ただちに PEEP 10 cm H₂O による呼吸管理を開始すると同時に大量メチルプレドニゾロン (MPSL) および FOY, ヘパリ

ンの三者併用療法を開始した。低血圧に対してはドバミン、ドブタミンにて循環系の維持を計った。胸部 X-p 所見は 29 日には全肺野にシリガラス様陰影を認めたが（図 4-a），ICU 入室時にはまったく含氣を認めない肺水腫所見を呈していた（図 4-b）。図 5 は当症例の全経過表であるが、ICU 入室 1 週間前より続いた 40°C の高熱はステロイド投与とともに下熱し、全身状態の改善を認めた。酸素化能の指標である $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio は ICU 入

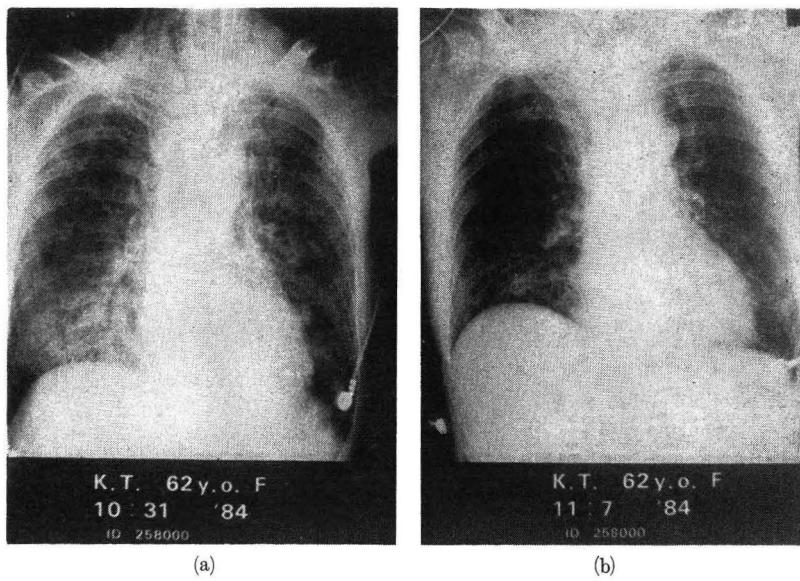


図 6

表 2 重症血液疾患に合併した呼吸不全への大量ステロイド療法（メチルプレドニゾロン）

患者名	年齢 性	原 疾 患	呼吸不全時所見				人工呼吸管理(日)	ステロイド療法(日)	転 帰(合併症)
			WBC(cumm)	DIC	Fever(°C)	Pao ₂ /FIO ₂			
佐○静○	31 女	家族性細網症 免疫不全症	2500	(一)	39.0	0.5	8	158	回復，退院
井○勝○	17 男	急性骨髓性白血病 完全覚解	5300 (回復期)	(+)	40.6	0.8	28	75	回復，退院 (気胸)
小○正○	36 女	慢性骨髓性白血病 急性転化	300~0 (顆粒球輸血)	(+)	39.3	1.0	(一)	16	回復後 死亡(脳出血)
小○聖○	58 男	多発性骨腫瘍	300 (顆粒球輸血)	(一)	38.0	1.0	8	7	回復後 死亡(腎不全)
山○ア○	62 女	急性リンパ性白血病 完全覚解	11200	(一)	39.0	1.5	4	6	回復，退院
柿○ト○	62 女	急性リンパ性白血病 完全覚解	6500 (回復期)	(+)	39.4	0.7	8	6	回復後 死亡(肺炎)
柄○知○	30 女	急性骨髓性白血病	259000	(一)	39.8	0.6	17	17	回復後 死亡(MOF)

室時 0.46 と高度低酸素血症を示したが、治療開始とともに著明な改善を認め、ICU 入室 7 日目には weaning を完了し退室した。ICU での治療中の胸部 x-p 所見は急速に改善傾向を示し、まったく限局性病変を残さず治癒している(図 6-a, b)。偶然の一一致とも考えられるが、呼吸不全発症時期と白血球の急速な増加期とが一致していることは興味ある所見である。

7 例の症例検討

表 2 は今までに大量ステロイド (MPSL) 療法および FOY, ヘパリンの三者併用療法を試みた 7 症例の成績である。全症例とも急性呼吸不全からは回復し、多臓器不全 (MOF) に陥った 1 例を除き、人工呼吸器からの離脱に成功している。人工呼吸器を使用せず大量ステロイド療法のみで呼

表 3 重症血液疾患に合併する急性呼吸不全の成因 …Pentimone F, et al (1983)

- (1) 肺血管内 leukostasis (白血球過剰症候群)
→inflammatory mediator の放出
- (2) 抗癌剤の direct toxic effect
- (3) 抗癌剤の indirect toxic effect
白血球破壊による inflammatory mediator の放出
- (4) 敗血症 (グラム陰性桿菌, その他)
- (5) Plasmapheresis (leukopheresis) + 敗血症

吸不全を治療し得た症例もあり、また、呼吸不全治療後ステロイドを中止すると血液ガスと胸部 x-ray 上の悪化を認め、再びにわたりステロイド投与を必要とした症例（合計 158 日間投与）もあり、ステロイド投与の効果は注目すべき点である。

呼吸不全発症時に全症例に共通する症状は高熱と頻呼吸、高度低酸素血症であり、DIC は 7 例中 3 例に認められ、必ずしも必須条件とはなっていない。今回示した 2 症例を含めいずれの症例も熱型、CRP の高値化、臨床経過から考えて肺感染症が基礎疾患として存在し敗血症状態にあったと考えられる。そして抗生素治療が無効で、ステロイド投与によりただちに 36~37°C に下熱し、呼吸および全身状態の著明な改善をみたことは、ステロイドが各種 inflammatory mediator の放出を何らかの機序により抑制する抗炎症効果によるものと考えられる。いずれの症例も敗血症状態にあり、それに何らかの誘因が加わって呼吸不全に発展したと考えるべきであろう。興味ある所見として、7 症例中 2 例が呼吸不全発症直前に顆粒球輸血を受けていたこと、3 例が白血球上昇期あるいは過剰状態にあったことである。

以上、PEEP を含む呼吸管理の重要性はいうまでもないが、治療経過からみてステロイド療法が有効であったことは間違いない所である。とくに抗生素を含め他薬剤がまったく無効な場合、救命的効果を示すことは注目すべき点である。最終的予後は 3 例が軽快退院、残り 4 例は脳内出血、腎不全、肺炎、MOF でそれぞれ死亡しており、必ずしも満足する結果ではないが、白血病の合併症に関する諸家の報告³⁾⁴⁾と比較して予想以上の成績ではないかと考えられる。

考 案

われわれの治療対象となった 7 症例の呼吸不全の特徴は (1) 高熱、CRP の陽性化、臨床経過などから考えて肺感染症（肺炎）があり、(2) その経過がきわめて短期間に重症化すること（進行性の呼吸困難および低酸素血症）、(3) 病変が局在化せず、両側び漫性であること、(4) 強力な各種抗生素投与に反応せず、従来の治療法では数時間以内に呼吸不全で死亡する可能性があり、(5) PEEP を含む呼吸管理および大量ステロイド投与に反応し、比較的短期間に改善傾向を示すなどいくつかの共通する特徴を持っている。このことから単なる細菌性の重症肺炎とは異なる。

何故、肺炎が基礎疾患として存在するにもかかわらず、ステロイド療法が有効なのかについては、現時点での明確な結論は出しえないが、当疾患群の特徴を肺炎に由来する敗血症状態と考え、呼吸不全を過大な全身的な侵襲に対する肺の病的反応と考えるならば、ステロイドの有効性を説明できるかもしれない⁵⁾。すなわち、本疾患群の呼吸不全を ARDS と同一病態⁶⁾⁷⁾と考えて、治療を行うべきではないかと考える。

重症血液疾患に合併する呼吸不全の成因として (1) 白血球過剰症候群における肺血管内 leukostasis、(2) 抗癌剤の直接肺障害作用、(3) 抗癌剤による白血球破壊に伴う各種 inflammatory mediator の放出、(4) 肺炎などが原因となる敗血症状態など⁸⁾、いくつかの因子が挙げられている（表 3）。この内抗癌剤の直接作用を除けば、肺内の白血球凝集・沈着（leukocyte aggregation and sequestration）が呼吸不全の原因として何らかの形で関与しており、白血球凝集物からの各種 mediator (Protease, Oxygen free radical, vasoactive substance など) の放出による肺障害の可能性が高いように思われる。

症例 1 では白血球過剰による肺内での物理的 leukostasis によるものとも考えられ得るが⁹⁾、本症例ではまず感染の徵候があり、データ上も補体の賦活化と TXA₂ の上昇を認め、当症例は補体の賦活化—白血球凝集という機序で説明することも可能である。これとは逆に白血球減少状態では一

般に呼吸不全 (ARDS) は発症しにくいと報告されており、高度の cytoreduction (白血球 300~0/mm³) の時期の呼吸不全の成因をどのように解釈するかが 1 つの問題として残る。cytoreduction の時期は免疫不全状態で敗血症に陥っており、細網内皮系の貪食能低下により引き起される spillover 現象が呼吸不全の原因となっているのかかもしれない¹⁰⁾。また、偶然の一一致の可能性もあるが、顆粒球輸血や白血病回復期の白血球上昇が呼吸不全発症と一致していたことは呼吸不全の機序を考える上で興味ある所見である¹¹⁾。

ARDS におけるステロイド大量投与に関しては議論の多いところであり、いまだ結論を得るにいたっていない¹²⁾。臨床検討の結果では Schumer ら¹³⁾、Sladen ら¹⁴⁾、Sibbald ら⁵⁾がステロイド大量療法の有効性を報告しており、とくに Schumer らは免疫抑制療法や化学療法を受けている患者でステロイドの有効性がもっとも顕著であると報告している。これらの報告に対する批判は対象患者の病態がばらついて一定でなく、randomized prospective controlled study でない点であり、動物実験では予防的ないし初期投与の場合のみ有効で、いったんでき上った呼吸不全には無効であると報告されていることなどである。最近、Sprung ら¹⁵⁾は septic shock 患者を対象とし、大量ステロイド療法の有効性を prospective controlled study 下で検討した結果、最終的予後（約 25 日後）には投与群と非投与群との間に差を認めなかつたが、発症初期（治療開始より 1 週間頃まで）における死亡率は有意に低下することを報告し、初期投与の有効性を認めている。また、たとえ最終的予後に差がないとしても肺損傷の原因となる病態に対して何らかの対策を講じる時間的余裕が得られるならば、それも臨床上意義のあることとしている。一方、ステロイド大量投与の問題点は宿主防御能（免疫能）の抑制で、とくに肺炎が基礎疾患として存在する場合、肺炎をさらに増悪させる危険性が高く、このことを強調した論文も少なくない¹⁶⁾¹⁷⁾。

しかし、実際の治療の現場で致死的状態にある重症呼吸不全患者を一時的にせよ全例救命し、呼吸不全から回復させたことは事実であり、その内

表 4 大量ステロイド療法プロトコール
(メチルプレドニゾロン MPSL)

	初回量 (30 mg/kg)	2 g IV	
1 日目	3 時間後	1 g IV	
	12 時間後	1 g IV	
	24 時間後	1 g IV	5 g
2 日目	36 時間後	500 mg	
	48 時間後	500 mg	1 g
3 日目	60 時間後	500 mg	
	72 時間後	500 mg	1 g
4 日目			必要に応じて漸減
6 日目			

(自治医大 ICU プロトコール)

3 例が回復退院したこと、また死亡例においても 1 例を除いて、死因は他臓器の障害によるものであることなどを考慮すると、重症血液疾患に合併する重症呼吸不全に対しては強力な抗生素投与下での大量ステロイド療法の適応は十分考え得るものである。

本症例群では大量ステロイドとともに FOY、ヘパリンの併用療法を行っており、FOY の protease inhibitor としての作用、FOY、ヘパリンの抗凝固作用（抗 DIC 作用）も敗血症に起因する ARDS に対してはきわめて重要な治療薬剤であり、治療成績向上に役立っているものと考えている¹⁸⁾¹⁹⁾。なお、大量ステロイド療法のプロトコールは表 4 に示した。

まとめ

1) 重症血液疾患に合併する急性重症呼吸不全の 7 症例に対し、大量ステロイド投与（メチルプレドニゾロン）および FOY、ヘパリンの三者併用療法を行い、全例呼吸不全を治療し得たので、症例報告を含めて当疾患群の急性呼吸不全の特徴、誘因、成因について検討するとともに、とくにステロイド投与の有効性について言及した。

2) 重症血液疾患に合併する急性呼吸不全には白血球過剰症候群に由来するものと、抗癌剤の治療により生ずる cytoreduction の時期の免疫不全による肺炎に由来する場合とがあるが、恐らく同一のメカニズムで説明できるのではないかと推論した。

3) 本疾患群の成因を敗血症状態（補体の賦活化）に白血球増加（顆粒球輸血、白血病の回復期、白血球過剰症候群）が関係し、白血球凝集・沈着が起り inflammatory mediator の放出により肺障害が起こるという仮説で説明した。

4) 三者併用療法の有効性、とくにステロイド大量投与の有効性は上記のメカニズムおよびARDSの基本的病態である“過大な全身的侵襲に対する肺の病的反応”すなわち“炎症の過剰反応”という概念に照らして十分説明し得るものと考えた。

5) 上記の仮説の是非にかかわらず、PEEP を含む呼吸管理と大量ステロイド療法により、重症呼吸不全の致死的状態を救命することができ、その内3例が社会復帰したことはその臨床的意義は大きい。

文 献

- 1) Sickles EA, Young VM, Greene WH, et al : Pneumonia in acute leukemia. Ann Intern Med 79 : 528, 1973
- 2) Myers TJ, Cole SR, Klastsky AU, et al : Respiratory failure due to pulmonary leukostasis following chemotherapy of acute nonlymphocytic leukemia. Cancer 51 : 1808, 1983
- 3) Estopa R, Marti AT, Kastanos N, et al : Acute respiratory failure in severe hematologic disorders. Crit Care Med 12 : 26, 1984
- 4) Schuster DP, Marion JM : Precedents for meaningful recovery during treatment in a medical intensive care unit: Outcome in patients with hematologic malignancy. Am J Med 75 : 402, 1983
- 5) Sibbald WJ, Driedger AA, Finley RJ, et al : High-dose corticosteroids in the treatment of pulmonary microvascular injury. Ann NY Acad Sci 384 : 496, 1982
- 6) Malik Am & Staub NC (Ed) : Mechanisms of lung microvascular injury. Ann NY Acad Sci 384 : 1-562, 1982
- 7) Rinaldo JE & Rogers RM : Adult respiratory distress syndrome. Changing concepts of lung injury and repair. N Engl J Med 306 : 900, 1982
- 8) Pentimone F, Cini G, Meola N, et al : Acute respiratory distress syndrome in an adult patient with a myelodysplastic disorder. Acta Haemat 69 : 208, 1983
- 9) Bloom R, Taveira da Silva AM, Brancey A : Reversible respiratory failure due to intravascular leukostasis in chronic myelogenous leukemia ; Relationship of oxygen transfer to leukocyte count. Am J Med 67 : 679, 1979
- 10) 平沢博之, 織田成久, 小林弘忠ほか : ARDS と補体系・細網内皮系. 最新医学 40 : 1138, 1985
- 11) Wright DG, Robichand KJ, Pizzo PA, et al : Lethal pulmonary reactions associated with the combined use of amphotericin B and leukocyte transfusions. N Engl J Med 304 : 1185, 1981
- 12) Flick MR & Murray JF : High-dose corticosteroid therapy in the adult respiratory distress syndrome. JAMA 251 : 1054, 1984
- 13) Schumer W : Steroids in the treatment of clinical septic shock. Ann Surg 184 : 333, 1976
- 14) Sladen A : Methylprednisolone : Pharmacologic doses in shock lung syndrome. J Thorac Cardiovasc Surg 71 : 800, 1976
- 15) Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, et al : The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock : A prospective controlled study. N Engl J Med 311 : 1137, 1984
- 16) Kehrer JP, Klein-Szanto AJ, Sorensen, EMB et al : Enhanced acute lung damage following corticosteroid treatment. Am Rev Respir Dis 130 : 256, 1984
- 17) Weigelt JA, Norcross JF, Borman KR, et al : Early steroid therapy for respiratory failure. Arch Surg 120 : 536, 1985
- 18) 窪田達也 : ARDS と DIC : 特に ARDS の成因に関する最近の知見から. 呼吸と循環 30 : 1003, 1982
- 19) 窪田達也, 神林隆元, 櫻谷憲彦 : ARDS (shock lung) 症例への methylprednisolone, FOY, heparin の三者併用療法の研究. 救急医学 7 : 867, 1983