

症例報告

緑膿菌市中肺炎に敗血症性ショックを合併し VA ECMO で救命した Fontan 術後の 1 例

佐藤 誠, 安孫子 雅之, 小田切 徹州, 松木 悠, 三井 哲夫
山形大学医学部小児科学講座

Successful Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Community-acquired Pneumonia and Septic Shock using Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation after the Fontan Procedure

Makoto Satoh, Masayuki Abiko, Tesshu Otagiri, Jun Matsuki, and Tetsuo Mitsui
Department of Pediatrics, Yamagata University Faculty of Medicine, Yamagata, Japan

The patient was a 33-year-old female who had undergone the Fontan procedure at 12 years for pulmonary atresia with a double-outlet right ventricle. She was working as a nurse at a medical office. She noticed general fatigue and dyspnea 2 days prior to admission. Although she took cefcapene pivoxil, she developed dyspnea and was admitted to Yamagata university hospital after a visit to the emergency unit at night. She was alert, and had a severe, productive cough. She was subsequently diagnosed with lobar pneumonia that required intensive care. She progressed to septic shock a few hours after admission. Although treatment for septic shock was initiated, her condition deteriorated because of arrhythmia, and she required mechanical ventilation. Three days after admission, venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA ECMO) was initiated for circulatory failure, which had been refractory to the escalation of inotropic support, fluid resuscitation, corticosteroids and inhaled nitric oxide. Both blood and sputum cultures revealed the presence of *Pseudomonas aeruginosa*, and she was diagnosed with *P. aeruginosa* community-acquired pneumonia and sepsis. With intensive treatment, her cardiac function gradually stabilized, and she was diagnosed with septic cardiomyopathy. She was decannulated from ECMO on day 14 after admission, and was discharged on day 54. Brain CT before discharge revealed no findings of hypoxia or hypoperfusion. This is the first report of the successful treatment of *P. aeruginosa* community-acquired pneumonia and septic shock using VA ECMO after previous Fontan procedure.

Keywords: Fontan, ECMO, septic shock, *Pseudomonas aeruginosa*, community-acquired pneumonia

症例は 33 歳女性。肺動脈閉鎖症、両大血管右室起始症で 12 歳時に Fontan 手術を受けた。経過良好でクリニック看護師として就労していた。入院 2 日前から易疲労感があり、呼吸困難感が増悪したため、入院当日の夜間に山形大学医学部附属病院へ救急搬送された。来院時の意識は概ね清明で、著明な湿性咳嗽を認めた。大葉性肺炎の診断で ICU に入室し、循環維持目的にドブタミン、カルペリチドで治療を開始した。数時間でショックになったため容量負荷、ノルアドレナリンで治療を行ったが、不整脈から意識障害をきたし、気管挿管を要した。昇圧剤、容量負荷、ステロイド静注、一酸化窒素吸入に反応しない低血圧が遷延し循環不全に陥ったため、入院 3 日目に VA ECMO を導入した。ECMO 導入後に入院時血液培養、喀痰培養の結果が判明し、緑膿菌市中肺炎、敗血症と診断した。心機能障害は徐々に改善し、敗血症性心筋症と診断した。入院 14 日目に ECMO を離脱し、入院 54 日目に退院した。退院前頭部 CT では、低酸素や虚血の影響を示唆する所見を認めなかった。本報告は、緑膿菌市中肺炎、敗血症性ショックをきたした Fontan 術後症例を救命し得た、初めての報告である。

2016 年 5 月 23 日受付, 2016 年 11 月 30 日受理

著者連絡先: 〒990-9585 山形県山形市飯田西 2-2-2 山形大学医学部小児科学講座 佐藤 誠

doi: 10.9794/jspccs.33.50

はじめに

免疫不全や慢性呼吸器疾患がない患者において、緑膿菌が市中肺炎の起因菌になることは稀である。しかし、緑膿菌市中肺炎を発症した場合、呼吸不全が急速に悪化し、その致死率は高いとされている¹⁾。Fontan術後は肺の血管床、肺血管抵抗が、循環の維持に大きな影響を与える。Fontan術後患者が肺炎に罹患した場合は、有効肺血管床の低下、肺血管抵抗の上昇、体静脈圧の上昇が起こり、その結果として、低酸素血症、体血流量の低下が引き起こされる可能性が高い。Fontan術後患者が健常者でも致死率の高い緑膿菌市中肺炎¹⁾を発症した場合、呼吸状態の急激な悪化から、前述したような循環の悪化が引き起こされ、さらに血液凝固異常も影響し、管理に難渋することが予想される。我々が検索した範囲では、これまでに緑膿菌市中肺炎を発症したFontan術後患者の報告はなく、救命し得たという症例報告もない。

今回我々は、緑膿菌市中肺炎を発症し、敗血症性ショックに至ったFontan術後症例に対して、venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA ECMO) を用いた集学的治療を行い救命し得た。これまでに報告のない貴重な症例であり、報告する。

症 例

症例：33歳、女性

主訴：呼吸困難

基礎疾患：肺動脈閉鎖症、両大血管右室起始症、遠位型心室中隔欠損症、不完全型房室中隔欠損症、右側大動脈弓

既往歴：左 original BT シャント術（日齢16）、Fontan手術（lateral tunnel法）（12歳）

出産（妊娠35週4日、胎児子宮内発育遅延のため選択的帝王切開）（29歳）

発症前全身状態、生活歴：クリニック看護師として通常の看護業務をこなし、New York Heart Association心機能分類I度相当。勤務先のクリニックの小児循環器医により不定期にフォローされており、血栓予防のためのアスピリンのほか、軽度から中等度の右側房室弁逆流に対してエナラブリルマレイン酸塩5mg/日を内服していた。普段のSpO₂は室内気で90%前半で、有症状の不整脈は認めなかった。喫煙歴はなく、複数回の公衆浴場利用歴（最終1週間前）があった。

現病歴：入院2日前から易疲労感を自覚した。入院前日体温測定は行わなかったが、倦怠感を認めたため、解熱鎮痛剤と抗生素（塩酸セフカペンピボキシル）を内服し、就労した。入院当日も就労したが、胸痛、呼吸困難を認めるようになり、夜間に救急車で山形大学医学部附属病院救急外来に搬送された。胸部X線で左上葉の大葉性肺炎を認め、Fontan術後という基礎疾患に加えて血液検査で腎機能障害、凝固障害も認めたため、状態の悪化、集中治療が必要になる可能性を考慮して、ICUに入室した。

入院時身体所見：身長162cm、体重59kg、Japan Coma Scale I-1、体温38.8°C、心拍数128 bpm、血圧99/44 mmHg、呼吸数36/min、SpO₂90%（室内気）。湿性咳嗽が著明で、左肺呼吸音は減弱し、左肺野優位に湿性ラ音を聴取した。心雜音や肝腫大、下肢浮腫は認めず、四肢末梢に冷感を認めた。

入院時検査所見：胸部X線、胸部単純CT（Fig. 1）では、左上葉の大葉性肺炎を認めた。肺の基礎疾患を疑う気管支拡張や囊胞は認めず、胸水貯留は認めなかった。心電図（Fig. 2）は洞調律でST-T変化を認めなかった。心エコー図では、右側房室弁逆流を中等度認めるが入院前と著変なく、心収縮も保たれ壁運動



Fig. 1 Chest X-ray and chest CT on admission

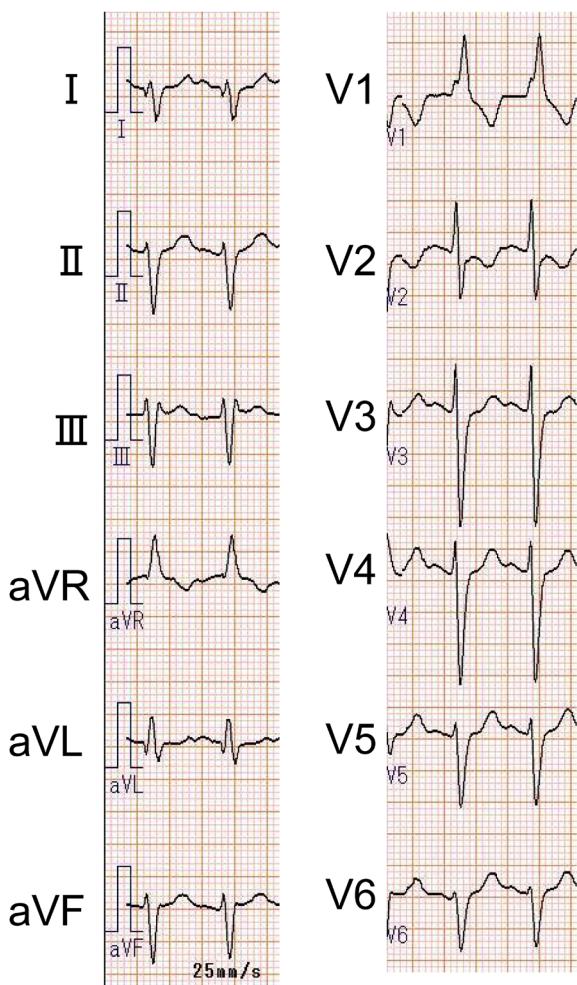


Fig. 2 Twelve-lead ECG on admission

異常は認めなかった。

血液検査 (Table 1) では、CRP が 29.82 mg/dL と高値であった。クレアチニン 2.27 mg/dL、カリウム 2.9 mmol/L と腎機能障害、電解質異常を認めた。BNP は 478.6 pg/mL と腎機能障害を考慮しても高値を示した。血小板数は 4.6 万/ μ L と減少し、PT-INR 1.81、FDP 22.3 μ g/mL と急性期 DIC 診断基準を満たした。IgG 896 mg/dL、HIV 抗体は陰性で、明らかな免疫不全を示唆するデータは認めなかった。細菌学的検査では、鼻腔、喀痰、動静脈血培養から緑膿菌が同定された。

入院後経過 (Figs. 4, 5): ICU 入室後、肺炎とそれに伴う潜在的心不全に対して、酸素投与、循環作動薬持続静注（ドブタミン、カルペリチド）を開始した。抗菌薬は、一般的市中肺炎の起因菌を想定し、スルバクタム/アンピシリンを選択した。入院数時間後に体温が 40 度まで上昇し、接合部頻拍が疑われる narrow QRS tachycardia を生じたが、プロカインアミド静注

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	$5.22 \times 10^3/\mu\text{L}$
Neut.	85.5%
Lymph.	10.0%
Mono.	3.0%
Baso.	1.5%
Hb	12.7 g/dL
Ht	38.0%
PLT	$46 \times 10^3/\mu\text{L}$
PT-INR	1.81
APTT	31.0 sec
Fibrinogen	485.0 mg/dL
FDP	22.3 μ g/mL
D-dimer	8.01 μ g/mL
ATIII	46%
TP	5.9 g/dL
Alb	2.9 g/dL
T.Bil	1.7 mg/dL
D.Bil	0.7 mg/dL
I.Bil	1.0 mg/dL
AST	28 U/L
ALT	39 U/L
LDH	196 U/L
ChE	140 U/L
γ GTP	53 U/L
CK	85 U/L
BUN	33 mg/dL
Cre	2.27 mg/dL
Na	134 mmol/L
K	2.9 mmol/L
Cl	101 mmol/L
Ca	8.6 mg/dL
CRP	29.82 mg/dL
Glu	97 mg/dL
CK-MB	1.0 ng/mL (0.0–3.7)
Troponin I	<10 pg/mL (0–26)
BNP	478.6 pg/mL
IgG	896 mg/dL
IgA	124 mg/dL
IgM	70 mg/dL
BGA (artery: O ₂ 10 L/min FM)	
pH	7.409
pCO ₂	26.5 mmHg
pO ₂	99.0 mmHg
HCO ₃ ⁻	16.4 mmol/L
BE	-6.7 mmol/L
Lac	4.57 mmol/L

で頓挫した。入院 2 日目未明には、末梢血管の拡張と共に収縮期血圧が 60 mmHg 台に低下したため、カルペリチドは中止し、容量負荷、ノルアドレナリン持続静注を開始した。敗血症性ショックと診断し、抗菌薬は、緑膿菌やマイコプラズマも想定して、メロペネ

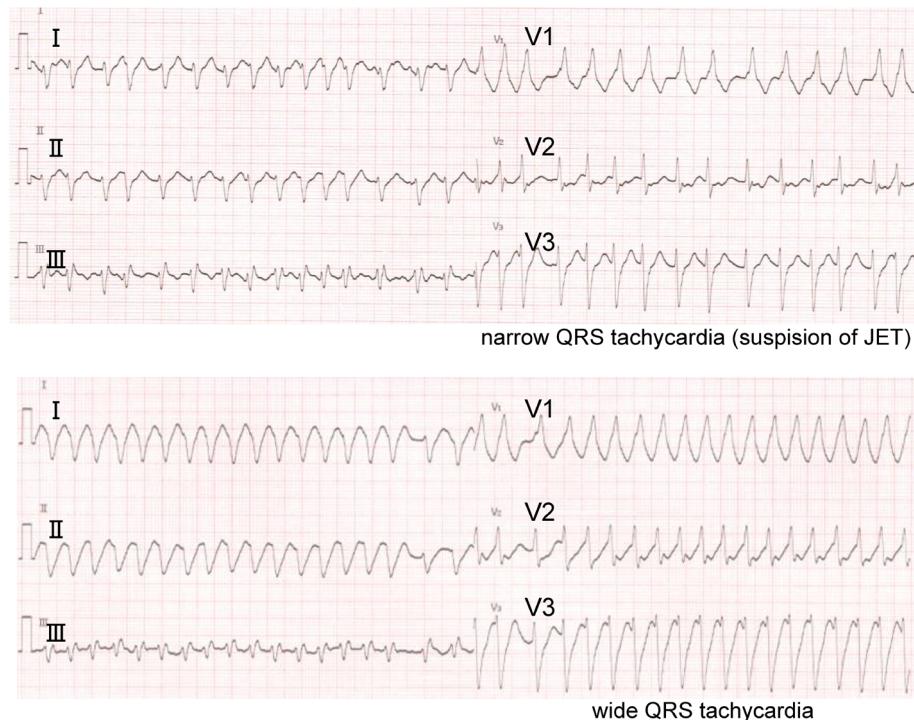


Fig. 3 ECG before intubation

JET: junctional ectopic tachycardia

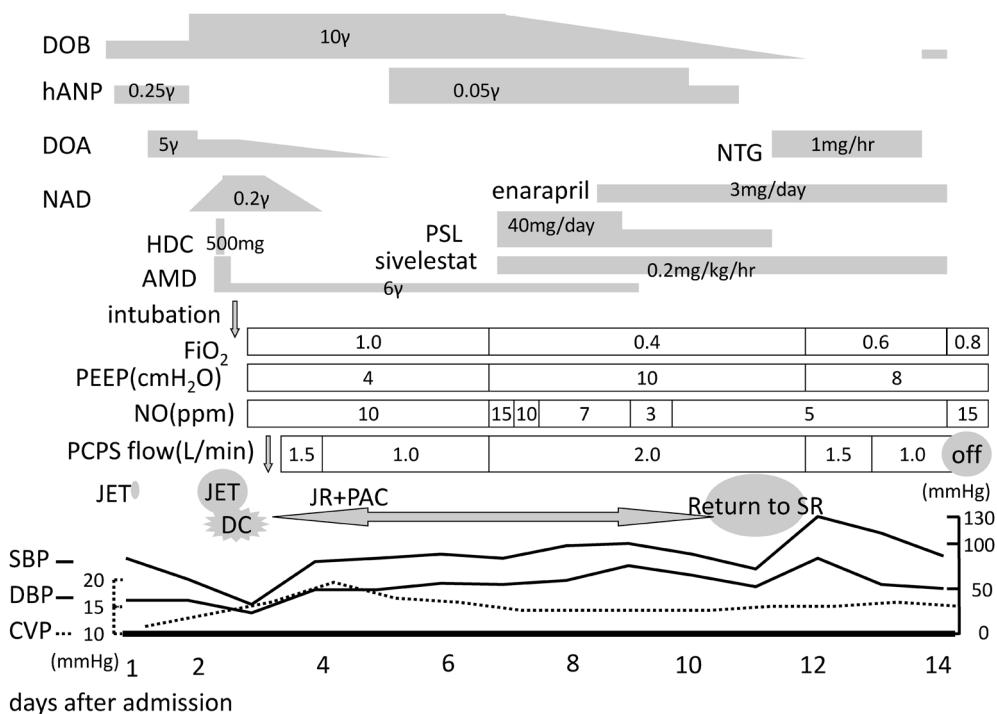


Fig. 4 Clinical course during the acute phase

DOB: dobutamine, hANP: carperitide, DOA: dopamine, NAD: noradrenaline, NTG: nitroglycerin, HDC: hydrocortisone, PSL: prednisolone, AMD: amiodarone, PEEP: positive end-expiratory pressure, NO: nitric oxide, PCPS: percutaneous cardiopulmonary support, JET: junctional ectopic tachycardia, JR: junctional rhythm, PAC: premature atrial contraction, SR: sinus rhythm, DC: cardioversion, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, CVP: central venous pressure

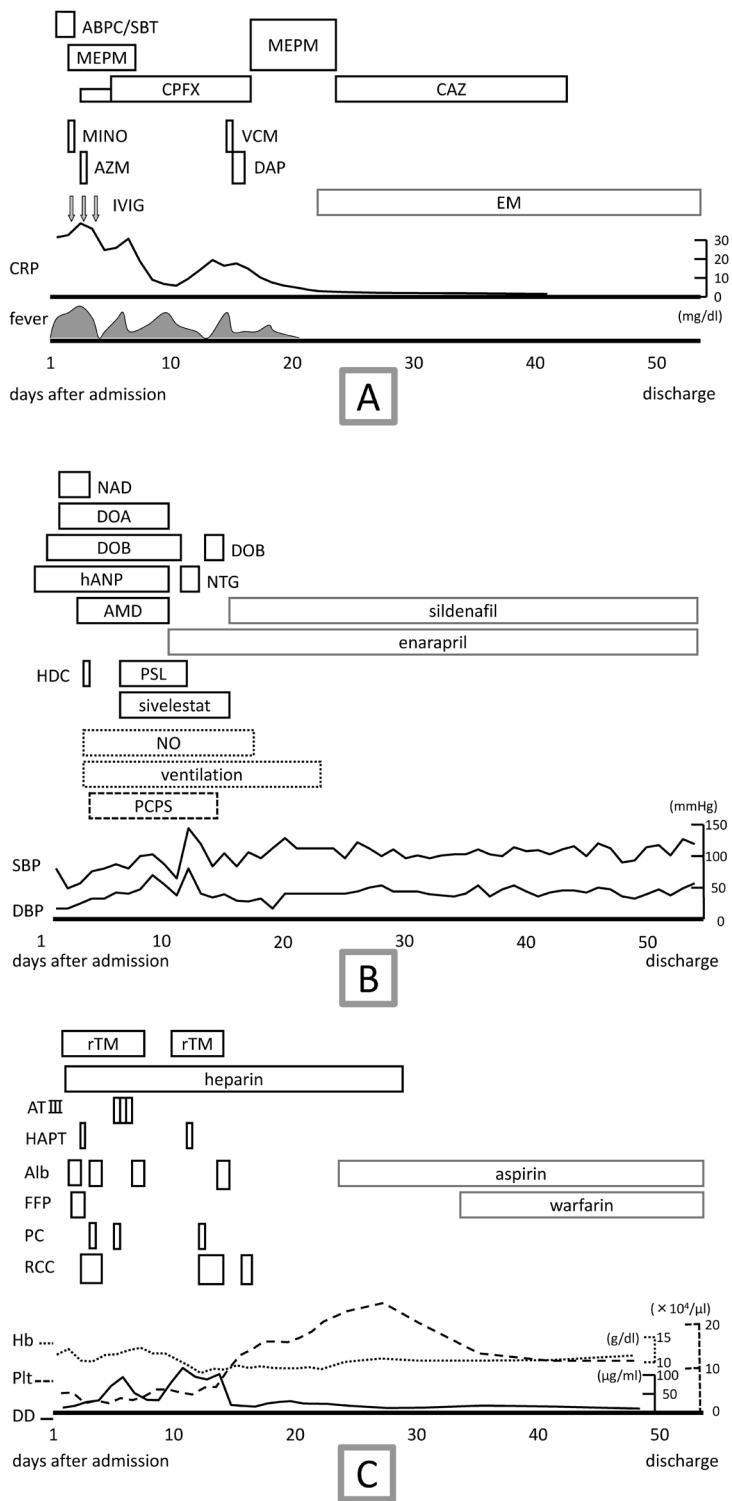


Fig. 5 Clinical course

(A) Antibiotic therapy. (B) Management of respiration, and circulation. (C) Management of DIC and anticoagulation.
 ABPC/SBT: sulbactam/ampicillin, MEPM: meropenem, CPFX: ciprofloxacin, CAZ: ceftazidime, MINO: minocycline, AZM: azithromycin, VCM: vancomycin, DAP: daptomycin, IVIG: intravenous immunoglobulin, EM: erythromycin, NAD: noradrenaline, DOA: dopamine, DOB: dobutamine, hANP: carperitide, NTG: nitroglycerin, AMD: amiodarone, HDC: hydrocortisone, PSL: prednisolone, NO: nitric oxide, PCPS: percutaneous cardiopulmonary support, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, DIC: disseminated intravascular coagulation, rTM: thrombomodulin alpha, HAPT: haptoglobin, Alb: albumin, FFP: fresh frozen plasma, PC: platelet concentrate, RCC: red cell concentrate, DD: D-dimer

ム及びアジスロマイシンに変更し、ガンマグロブリンの静注も併用した。一度血圧は上昇し安定したように思われたが、低カルシウム血症に対するカルシウム補充をきっかけに再度接合部頻拍と考えられる 180 bpm 程度の narrow QRS tachycardia が再燃した (Fig. 3)。プロカインアミド静注を行ったところ 210 bpm 台の wide QRS tachycardia に移行 (Fig. 3) したため、電気的除細動を行った。除細動後、再度 180 bpm 程度の narrow QRS tachycardia になり、アミオダロンの持続静注を開始したが、頻拍持続から意識障害が出現し、不穏状態となった。そこで鎮静を行い、気管挿管、人工呼吸管理を開始した。挿管管理後は接合部調律のまま心拍数は 120 bpm 程度にコントロール可能になったが、挿管時の鎮静と陽圧換気の影響から、右上肢の動脈ラインで収縮期血圧が 40 mmHg 以下となった。昇圧剤、容量負荷、ステロイド静注、一酸化窒素吸入に不応の低血圧が遷延し、重炭酸の持続静注を行っても酸塩基平衡が保てない状態となり、乳酸値も 7.31 mmol/L まで上昇した (Table 2)。そのため、入院 3 日目未明に、右鼠径動脈アプローチで、VA ECMO による循環補助を開始した。ECMO 導入の判断の際は、Fontan 術後患者でかつ重篤な肺炎からの敗血症、DIC を合併した状態であり、治療関連の重篤な合併症、重度の後遺障害を残す可能性をご家族に十分説明した上で、ご家族の意向もうけ、ECMO 導入を行った。1.5 L/分の低流量で ECMO を導入し、当初は自己の心拍出を認めていた。しかし、経過中自己の心拍出が途絶し、中心静脈圧も上昇した。脱血に問題はなかったが、順行血流を維持できる 1.0 L/分まで ECMO 流量を落としたところ、中心静脈圧も低下し、肺循環を維持できた。末梢循環に関しては、採血での酸塩基平衡や乳酸値、尿量などを指標に評価し、低流量でも末梢循環が維持できると判断した。ECMO 導入後の心エコー図では、左室短縮率は 10% 未満に低下していた (Video 1)。CPK は入院 6 日目に最高 36,652 U/L (CK-MB 261.0 ng/mL) まで上昇したが、AST, ALT はそれぞれ最高 723 U/L, 297 U/L までの上昇にとどまった。不整脈や心尖部を中心とした全周性の心収縮低下、心収縮が入院 6 日目から自然軽快傾向に転じた経過なども考慮して、一過性の敗血症性心筋症と診断した。ECMO 導入後に入院時の血液、喀痰培養から緑膿菌が同定されたため、入院 3 日目から抗菌薬はメロペネム及びシプロフロキサシンに変更した。入院 7 日目に、大腿動脈送血で上肢 SpO₂ は 80% 台から 70% 台に低下し、胸部 X 線上、一過性に呼吸窮迫症候群の所見を呈した。同時期

Table 2 Laboratory data 3 days after admission

WBC	$4.88 \times 10^3/\mu\text{L}$
Neut.	87.3%
Lymph.	8.0%
Mono.	3.9%
Baso.	0.8%
Hb	11.1 g/dL
Ht	32.2%
PLT	$19 \times 10^3/\mu\text{L}$
PT-INR	1.40
APTT	60.2 sec
Fibrinogen	546.0 mg/dL
FDP	47.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$
D-dimer	22.36 $\mu\text{g}/\text{mL}$
TP	5.1 g/dL
Alb	2.3 g/dL
T.Bil	2.0 mg/dL
AST	97 U/L
ALT	40 U/L
LDH	526 U/L
γ GTP	32 U/L
CK	2810 U/L
BUN	52 mg/dL
Cre	2.43 mg/dL
Na	141 mmol/L
K	3.0 mmol/L
Cl	100 mmol/L
Ca	6.8 mg/dL
CRP	32.58 mg/dL
CK-MB	24.5 ng/mL (0.0–3.7)
Troponin I	30 pg/mL (0–26)
BGA (artery: FiO ₂ 1.0)	
pH	7.209
pCO ₂	41.7 mmHg
pO ₂	71.2 mmHg
HCO ₃ ⁻	16.3 mmol/L
BE	-11.1 mmol/L
Lac	7.31 mmol/L

から心機能が改善傾向に転じていたため、ECMO 流量を增量しても自己心拍出が維持でき、ECMO 流量増量、rest lung の呼吸器条件への変更で対応が可能であった。心収縮は徐々に改善し、入院 11 日目には接合部調律から自然に洞調律へ復帰し、血圧も安定した。以降の経過は良好で、入院 14 日目に ECMO を離脱し、入院 22 日目に人工呼吸器を離脱し、入院 54 日目に在宅酸素療法を導入して、退院した。退院前胸部 X 線では、肺炎は改善し、心エコー図では、心収縮も入院前同等に回復していた (Video 2)。頭部 CT では、低酸素性虚血性脳症や治療に関連した血栓塞栓症による脳神経障害は認めなかった。治療関連の合併症

としては、右鼠径部カテーテル留置のため、同一体位保持による神経圧迫があり、右腓骨神経麻痺をきたした。腓骨神経麻痺による症状は、リハビリの継続で退院時には杖歩行が可能となり、その後外来観察中に独歩可能となった。退院後5か月で在宅酸素療法を中止し、退院6か月後に心臓カテーテル検査を行った。中心静脈圧6mmHg、平均肺動脈圧6mmHg、肺血管抵抗 $0.9\text{U}\cdot\text{m}^2$ 、心係数 $3.5\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ 、上行大動脈酸素飽和度98%、肺動脈静脈瘻なし、体静脈肺静脈短絡は軽度のみと良好な結果であった。その後、職場復帰している。

考 察

Fontan手術はFontanらにより1971年に初めて施行された右心バイパス手術である²⁾。近年Fontan手術は、手術方法や周術期管理の進歩もあり、単心室循環の機能的修復術として確立している。Fontan術後患者は心不全、不整脈、血栓症、蛋白漏出性胃腸症、肝障害など遠隔期に多くの問題を抱えるほか、肺循環を担う心室がないため、肺炎罹患時などは肺循環障害をきたしやすく、静脈還流の悪化から体循環への影響も大きくなる。Fontan術後患者の死亡原因は、心不全、不整脈などによる心臓突然死が多いとされている³⁾が、今後Fontan術後患者の増加、心不全管理の進歩によって、本症例のような重症肺炎症例も増加していく可能性がある。

緑膿菌市中肺炎の頻度は市中肺炎の0.1~2.0%とされ⁴⁾、健常者に発症することは稀である。しかし、発症した場合、進行が早くしばしば致死的になることが知られている¹⁾。無脾症などの免疫不全素因のないFontan術後患者が、緑膿菌感染のハイリスクであるという報告はない。本症例における緑膿菌感染リスクは、クリニック勤務であること、公衆浴場を日頃から利用していたことが挙げられる⁵⁾。近年、緑膿菌市中肺炎にvenovenous ECMOや血漿交換を用いた集学的治療を行って、救命したという症例報告がなされている^{6,7)}。しかし、Fontan術後に緑膿菌市中肺炎をきたし、ECMOで救命し得た症例は報告がない。特に本症例は、敗血症性ショック、敗血症性心筋症を合併し、VA ECMOを導入した重症例であり、報告意義が高い。

本症例を救命し得たポイントは、早期の適切な抗菌療法への切り替えと、VA ECMOの導入である。抗菌療法は、敗血症性ショックになった時点で、抗菌薬開始から24時間経過していなかったが、抗緑膿菌活

性をもつ薬剤に変更し、ガンマグロブリンの補充も開始した。また緑膿菌判明後には、緑膿菌の耐性獲得能力の高さを考慮し、抗緑膿菌活性のある薬剤を2剤に変更した(Fig. 5A)。

ECMOの管理に関しては、出血や血栓のリスクは通常より高いと考え、凝固因子は正常に近づけるように積極的補充を行い、血小板も3万/ μL 以上を保つように補充した。抗凝固療法は、ECMO管理中、活性化全血凝固時間(ACT)200秒程度を目安にヘパリンの持続静注を行ったほか、トロンボモデュリンアルファを併用した。Dダイマーは遠隔期まで高値を示したため、深部静脈血栓等も疑ったが、エコーで明らかな血栓は認めず、ワルファリンカリウム内服のみで改善した(Fig. 5C)。

ECMO流量は当初高流量を目指したが、順行血流を維持し心腔内血栓を予防するために、順行血流を維持できる最高流量である1.0L/分の低流量に設定した。低流量でのECMO補助になったため、呼吸器条件はrest lungの設定にできず、高濃度酸素や一酸化窒素の吸入を併用しながら、高い陽圧呼吸管理をしなければならなかつた。入院6日目に、胸部X線上、一過性に呼吸窮迫症候群の所見を呈したが、同時期から心機能が改善傾向に転じていたため、順行血流を維持しながらECMO流量增量、呼吸器条件の変更が可能となり、ECMOの補助は循環中心から呼吸中心にシフトできた(Fig. 4)。大腿動脈送血時の順行血流維持の評価は、正常な循環の場合では、上下肢のSpO₂の値や動脈圧モニターの脈圧で確認できるが、Fontan循環の場合は、自己心拍出の血液は肺静脈血に冠静脈血、体静脈肺静脈短絡の血流が混合されているため、上肢SpO₂の変化の解釈に注意を要する。また今回下大静脈からの脱血を行ったが、ECMOの使用が長期化した場合には肺動脈静脈瘻の発生も考慮しなければならない。また開窓Fontanの場合には、脱血管の位置や左心系血栓に、より注意が必要になる。前述のごとく、Fontan術後患者のVA ECMO管理には特有の注意点がある。今回の症例は長期化せず、開窓もないFontan循環ではあったが、二心室循環患者と大差なくECMOを管理し得た。本症例のようなFontan術後重症肺炎、敗血症性ショック症例に対しても、VA ECMOを含めた集学的治療を積極的に行うべきである。

結 語

致死率の高い緑膿菌市中肺炎を発症したFontan術後患者を救命した。Fontan術後患者が敗血症性ショック

クに陥った場合、病態に応じた早急な治療方針の切り替えが重要であり、補助循環を含めた集学的治療を適切に行うことで、脳に後遺症を残さず救命しうる。

利益相反

本論文について開示すべき利益相反 (COI) はない。

付 記

この論文の電子版にて動画を配信している。

引用文献

- 1) Fugitani S, Sun HY, Yu VL, et al: Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*: Part I: Epidemiology, clinical diagnosis, and source. Chest 2011; **139**: 909–919
- 2) Fontan F, Baudet E: Surgical repair of tricuspid atresia. Thorax 1971; **26**: 240–248
- 3) Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, et al: Survival prospects and circumstances of death in contemporary adult congenital heart disease patients under follow-up at a large tertiary centre. Circulation 2015; **132**: 2118–2125
- 4) File TM Jr: Community-acquired pneumonia. Lancet 2003; **362**: 1991–2001
- 5) Hatchette TF, Gupta R, Marrie TJ: *Pseudomonas aeruginosa* community-acquired pneumonia in previously healthy adults: Case report and review of the literature. Clin Infect Dis 2000; **31**: 1349–1356
- 6) Kinoshita T, Yamamoto K, Toyama S, et al: Case Report; A severe *Pseudomonas aeruginosa* community-acquired pneumonia treated by veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). Nippon Naika Gakkai Zasshi 2015; **104**: 107–109
- 7) Okamoto M, Yamaoka J, Chikayama S, et al: Successful treatment of a previously healthy woman with *Pseudomonas aeruginosa* community-acquired pneumonia with plasmapheresis. Intern Med 2012; **51**: 2809–2812