

septic cardiomyopathy を含む多臓器障害および播種性血管内凝固症候群を呈した septic shock の 1 例

楠 本 耕 平, 水 城 直 人, 北 村 太 郎
高 橋 怜, 田 邊 雄 大, 新 妻 創
横 山 未 央, 齋 藤 秀 憲, 佐 藤 亮
鈴 木 大, 曾 木 千 純, 鈴 木 力 生
近 岡 秀 二, 西 尾 利 之, 高 柳 勝
大 浦 敏 博, 大 竹 正 俊, 村 田 祐 二*

はじめに

septic shock においては体内で TNF- α および IL-1 β をはじめとした炎症性サイトカインが大量に放出される。その結果、循環器、呼吸器、血液凝固系、肝および腎など各種主要臓器が機能不全に陥り、多臓器不全 (multiple organ failure, MOF) を呈する¹⁾。septic cardiomyopathy とは高サイトカイン血症による心筋機能不全を指し、septic shock に伴う MOF の一症状のことである²⁾。septic cardiomyopathy はまだその病態が完全には解明されておらず、広く認知されていない。今回、我々は septic shock に伴う septic cardiomyopathy と考えられる病態を呈した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：22 歳 女性

主訴：意識障害

家族歴：特記事項なし

既往歴：在胎 39 週、生下時体重 2,630 g にて出生。日齢 2 より筋硬直著明でミオクロームスを認めた。日齢 4 より高ビリルビン血症を認め光線療法を施行した。日齢 21 に精査のため当科紹介入院となった。フェノバルビタール投与にて各

症状は改善したが、重度の精神発達遅滞を認め当科で経過観察した。6 歳時にてんかんを発症し、バルプロ酸の内服を継続した。巨大頭蓋あり、Sotos 症候群の疑いとして当科外来にて経過観察中であつた。乳幼児期には肺炎などの気道感染症を繰り返し当科で入院加療を要したが、最近数年間は異常なく経過していた。

現病歴：当科入院の 2 週間前から上気道症状があり、入院 3 日前から発熱がみられた。入院前日には解熱するも四肢末梢冷感が出現し、活気不良および歩行不能となり当科外来を受診し入院となった。

入院時身体所見：身長 164.8 cm、体重 62 kg、体温 36.2°C、脈拍数 137/分、血圧 83/70 mmHg、SpO₂ 88%。顔面蒼白で JCS 20~30 の意識障害を認めた。四肢末梢冷感著明であり、capillary refill は 3 秒であつた。心雑音はなく、胸部にラ音を聴取しなかつた。その他の所見は患者の協力が得られず正確な評価は困難であつた。

入院時検査所見 (表 1)：検血一般では白血球増多はなく、Hb 値の上昇および血小板数の低下を認め、CRP 値は軽度の上昇であつた。血液凝固検査では PT 値の延長、AT III 値の低下、FDP 値および D-dimer 値の上昇が認められ播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation, DIC) の合併と診断した。血液生化学検査では、AST、ALT、LDH、BUN、creatinine、CK、

仙台市立病院小児科

*同 救命救急部

表 1. 入院時検査所見

WBC	8,200/ μ l	AST	957 IU/l	pH	7.446
Band	3%	ALT	784 IU/l	PCO ₂	21.2 mmHg
Seg	65%	LDH	1,659 IU/l	PO ₂	109.7 mmHg
Mo	12%	T-Bil	1.0 mg/dl	HCO ₃ ⁻	14.7 mmol/l
Ly	19%	TP	7.0 g/dl	BE	-9.6 mmol/l
Aty Ly	1%	Alb	3.9 g/dl	Lac	9.5 mmol/l
RBC	547 $\times$ 10 ⁴ / μ l	BUN	39 mg/dl	IgG	1,665 mg/dl
Hb	17.0 g/dl	Cre	1.1 mg/dl	IgA	200 mg/dl
Ht	52.1%	UA	7.6 mg/dl	IgM	160 mg/dl
Plt	9.2 $\times$ 10 ⁴ / μ l	Na	131 mEq/l	C3c	92.3 mg/dl
CRP	4.39 mg/dl	K	4.8 mEq/l	C4	34.0 mg/dl
PT-PER	42.8%	Cl	95 mEq/l	CH50	50.2 U/ml
PT-INR	1.77	Ca	9.1 mg/dl	HBsAg	(-)
APTT	33.2 sec	IP	6.8 mg/dl	HCVAb	(-)
Fibg	270 mg/dl	CK	1,524 IU/l	HA-IgM	(-)
AT III	62%	Ferritin	1,097 ng/ml	EBV VCAIgM	(-)
FDP	25.9 μ g/ml	U- β_2 MG	3,159 μ g/l	EBNAIgG	(-)
D-dimer	40.29 μ g/ml	sIL-2R	828 U/ml	CMV IgM	(-)

ferritin 値の上昇および低 Na 血症が認められた。
酸素投与なしでの動脈血ガス分析では PO₂ の低下はなく重炭酸イオンの低下と乳酸値の上昇を認

めた。

入院後経過 (図 1)：血管内脱水による循環血液量減少性ショックに伴う DIC，肝機能障害およ

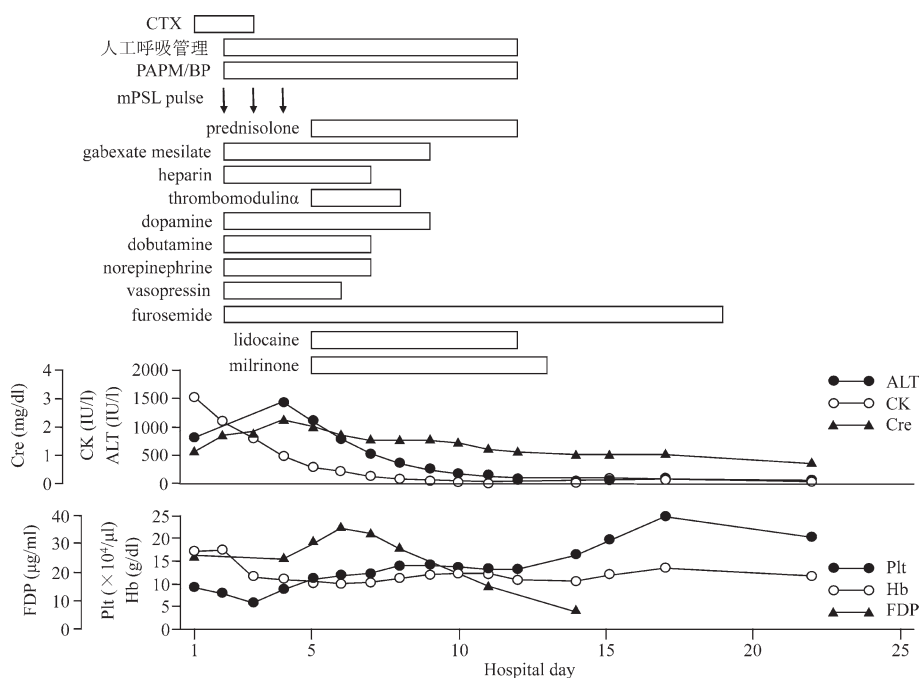


図 1. 入院後経過

CTX: cefotaxime, PAPM/BP: panipenem/betamipron

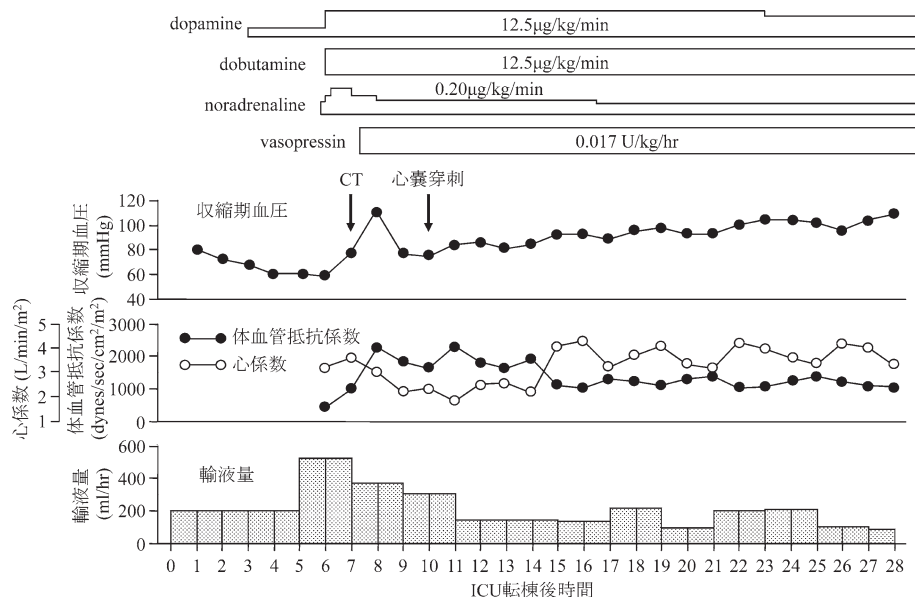


図 2. ICU 転棟後の臨床経過

び腎不全と診断し、大量補液、新鮮凍結血漿輸注、グリチルリチン配合剤および cefotaxime (CTX) の投与による治療を開始した。入院 2 日目に血圧は 60/40 mmHg、心拍数は 150/分と血圧低下および頻脈の増強を認め、10 l/分酸素投与下の SpO_2 は 70% に低下した。胸部 X 線像では心胸郭比は 60% であり、肺静脈陰影の増強を認めた。心エコー図において壁運動の明らかな低下は認めなかったが軽度の心嚢液貯留が疑われた。またピンク色の泡沫状喀痰を認め、聴診上湿性ラ音を聴取した。血小板は 7.6 万/ μl に低下し、BUN は 53 mg/dl、creatinine は 1.5 mg/dl に上昇した。多臓器不全を呈しており集中治療室に転棟して人工呼吸管理を開始し、カテコラミン投与と VIGILEO モニターによるモニタリングを開始した (図 2)。劇症肝炎の可能性も考慮し DIC 対策に加え、メチルプレドニゾロンパルス (mPSL pulse) 療法を行った。体血管抵抗の著減を認める一方、心係数は正常範囲に留まっていたが、収縮期血圧は低値であり大量補液とカテコラミンの投与でも血圧の安定を得られないことから septic shock と判断した。心エコー図では左室駆出率 (left ventricular ejection fraction, LVEF) は 24.8% と低下し (図 3-A)、心

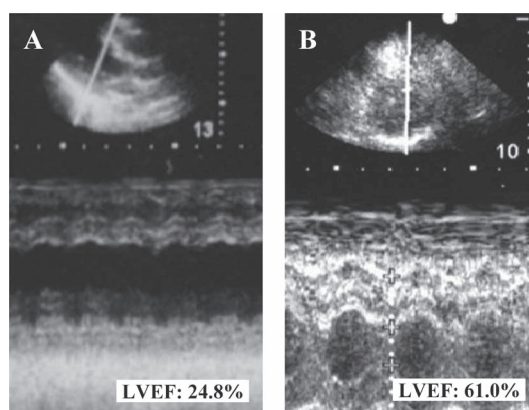


図 3. 心エコー図の経過

LVEF: left ventricular ejection fraction

A: 第 2 入院日 LVEF は 24.8% と低値を示した。

B: 第 23 入院日 LVEF は 61.0% と改善を認めた。

臓前壁に 0.99 cm の心嚢液貯留を認めた。心電図上も全般的に低電位を認め (図 4-A)、心エコー図所見と併せて全般的な心筋収縮障害と判断した。胸部 CT 検査では胸水貯留が見られ、軽度ながら心嚢液貯留も認められた。頭部 CT 像および腹部 CT 像に異常所見は認められなかった。バゾ

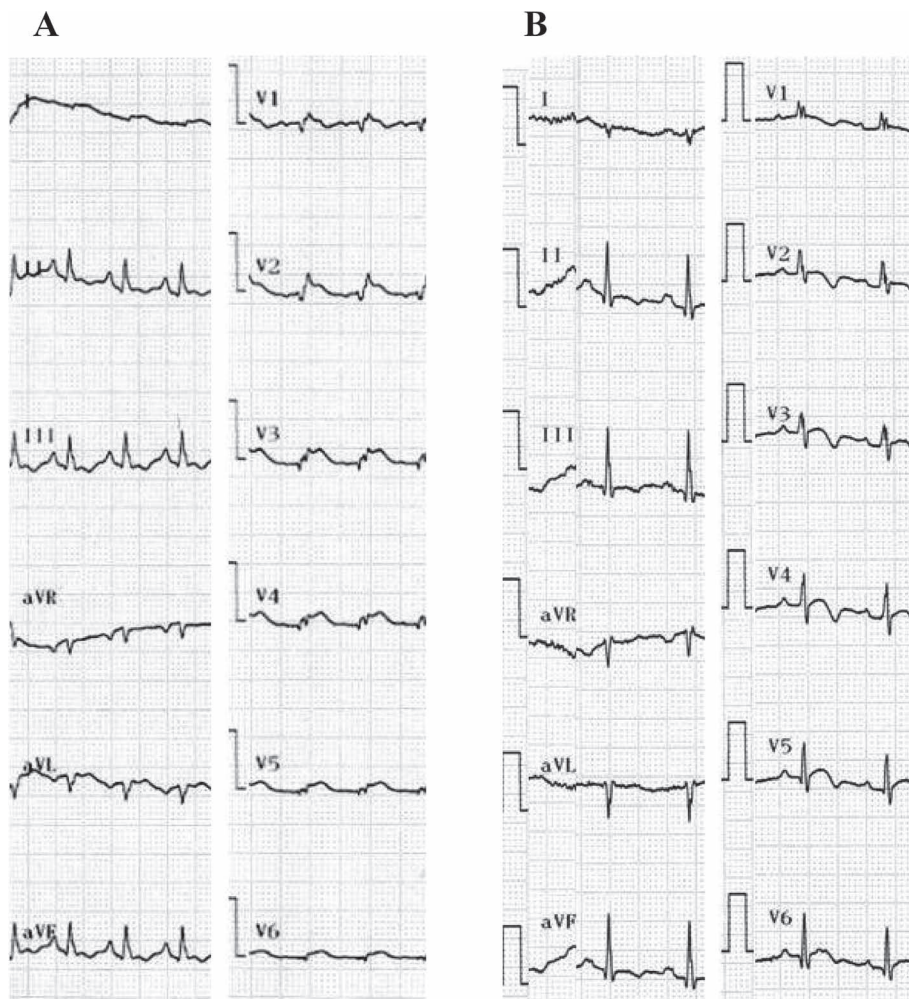


図 4. 心電図の経過

A: 第 2 入院日 全般性の低電位を示した。
B: 第 23 入院日 低電位の改善を認めた。

プレシンの持続投与を開始後に体血管抵抗係数の上昇，心係数の低下および収縮期血圧の上昇が得られた。noradrenaline の投与量を漸減するも以後の血圧は安定した。心タンポナーでの可能性もあり，ICU 転棟 10 時間後に当院循環器内科医師により心嚢穿刺が施行され，淡赤色透明の心嚢液約 80 ml が採取された。以後の経過は順調で入院 3 日目には dopamine の減量を開始した。入院 4 日目には LVEF は 38.0% と心機能の改善を認め，同日の ALT は 1,429 IU/l，BUN は 62mg/dl および creatinine は 2.2 mg/dl と悪化を認めたが，この日

をピークに改善傾向が得られた。入院 5 日目に心室性期外収縮（premature ventricular contraction, PVC）の散発に引き続いて 2 段脈，PVC short run を認めたため lidocaine の投与を開始し，心臓後負荷軽減目的に milrinone を併用した。入院 7 日目には LVEF は 57.0% と改善を認め，CK 値も 105 IU/l に低下した。同日の ALT は 529 IU/l と肝機能も急速に回復し，入院 8 日目には心電図上の低電位も改善した。

入院当初は急性ウイルス性心筋炎など心臓を primary とする疾患による septic shock と二次性

表 2. 入院時の血清サイトカイン値

		基準値
IL-6	763.8 pg/ml	<19.9
IL-4	<2.6 pg/ml	<15.0
IL-2	<2.6 pg/ml	<4.5
IFN- γ	<7.1 pg/ml	<42.9
TNF- α	<2.8 pg/ml	<11.1
IL-10	46.3 pg/ml	<14.2

の多臓器不全を考えて治療にあたった。しかし、心機能および肝機能の急速な回復がみられた点と入院時に心機能の明らかな異常が認められないにもかかわらず肝逸脱酵素の上昇がみられた点から、心臓を primary とする病態ではなく septic shock に引き続いて起こる二次性の多臓器障害の一つとしての心機能低下と判断した。入院 11 日目に人工呼吸器より離脱し、不整脈も PVC が散見されるのみのため lidocaine を中止とした。入院 12 日目には milrinone を中止し、furosemide は経口投与として継続した。入院 13 日目に一般病棟へ転棟し、入院 18 日目には furosemide を中止した。入院 23 日目の心エコー図では LVEF は 61.0% に改善し（図 3-B）、心電図上の低電位もなく（図 4-B）、また血液検査所見もすべて正常化し退院とした。

後日判明した山口大学小児科において測定していただいた入院時の血清サイトカイン値の結果では、IL-6 と IL-10 の増加が認められた（表 2）。

退院後経過：退院後は顔色優れず 37°C 台の微熱および軽度の咳嗽が持続した。退院後 27 日目に当科外来を受診し、胸部 X 線像で著明な心拡大（心胸郭比：80%）を認め、心エコー図で心嚢液の貯留を認め入院した。心嚢液は全周性に約 40 mm であった。入院時身体所見としては、体重 66 kg、体温 38.0°C、心拍数 142/分、血圧 131/84 mmHg、SpO₂ 98%、意識は清明であった。主な検査所見では、WBC 13,200/ μ l、AST 27 IU/l、ALT 44 IU/l、CRP 5.14 mg/dl、BNP 108.5 pg/ml および抗核抗体 40 倍未満であった。心嚢穿刺を施行し、黄色混濁の心嚢液 500 ml を採取した。心エコー図での心嚢液は最大でも 10 mm に減少し

た。cefazolin 投与で治療を開始したが、微熱は持続し翌日の心エコー図での心嚢液は全周性に最大 28 mm に増加した。入院 6 日目に全身の CT 検査を施行し、心外膜の肥厚と心嚢液貯留が認められたが、他の部位に異常所見は見られなかった。同日より prednisolone（PSL）40 mg/日を開始し、解熱が得られ、心エコー図での心嚢液貯留も漸減した。PSL は 1 週ずつ減量し 10 mg/日投与の状態で 20 日目に退院としたが、心嚢液貯留が持続した。

なお、心嚢液浮遊物の病理学的検討では、異型細胞の集塊が認められ、免疫染色の結果から中皮腫と診断された。専門医に紹介した結果、根本治療は外科的手術が必要であるが、家族の希望で東北大学病院循環器内科にて内科的治療を継続している。

考 察

1989 年に Bone ら³⁾ が sepsis syndrome の概念を発表して以降、全身性炎症反応症候群（systemic inflammatory response syndrome, SIRS）、severe sepsis および septic shock といった概念が誕生した。SIRS の病態は 3 段階のステージで進行する。まず、侵襲に対して局所でサイトカインが産生され炎症反応を惹起し、創治療と細網内皮系の活性化を促す。次に局所で産生されたサイトカインは循環血液中に放出され、これにより growth factor が刺激されマクロファージと血小板が産生される。この急性期の反応は炎症を惹起する因子と内因性の拮抗因子によって制御され、恒常性が維持されている。最後にこの制御機構が破綻し炎症が局所に留まらず全身へ波及した結果、サイトカインは生体の保護因子ではなくむしろ破壊因子として働き、多数のカスケードと細網内皮系が活性化され、循環動態が破綻して臓器障害を呈する³⁾。

sepsis は感染症によって生じた SIRS と定義され、severe sepsis は sepsis に臓器への低灌流や臓器障害を認めるものと定義されている。septic shock は生理食塩水 40~60 ml/kg を投与後、または肺毛細管楔入圧 12~20 mmHg にもかかわらず収縮期血圧が 60 mmHg 未満であること、かつ平

均動脈圧 (mean arterial pressure, MAP) を 60 mmHg 以上に維持するのに dopamine を 5 µg/kg/min 以上または noradrenaline ないし adrenaline を 0.25 µg/kg/min 以上が必要な場合と定義されている⁴⁾。septic shock および severe sepsis の患者では多臓器にわたる機能不全を呈し、これらの患者の 5 割程度に何らかの形で左室収縮機能障害があると報告されている⁵⁾。これまで左心不全は MOF の中には含まれないと考えられていた。これは sepsis 患者では心拍出量 (cardiac output, CO) が正常ないしは比較的増加するためである。しかし体血管抵抗 (systemic vascular resistance, SVR) との関係を検討すると sepsis による血管拡張によって SVR が 1/3~1/4 となるのに対し、本来なら CO が 3~4 倍となり血圧が安定するはずが十分に代償されないことがしばしばみられる。つまり血管拡張による後負荷の過剰な軽減を心拍出量の増加で十分に代償しきれていないということが sepsis 患者の心臓で起こっており、septic cardiomyopathy と呼ばれている³⁾。

本報告例では左心不全に先行して肝逸脱酵素上昇を認めた点から、ウイルス性心筋炎などの心臓を primary とした疾患からくる septic shock ではなく、左心不全は septic shock に引き続いて起こる 2 次性の病態と考えた。LVEF および心電図上の低電位の回復や肝逸脱酵素の正常化の経過も心臓を primary とする疾患の経過に比べ 1 週間前後と早く septic cardiomyopathy の特徴の 1 つである“心筋の冬眠”と呼ばれる病態³⁾を示唆していると考えられる。

septic cardiomyopathy の病態はまだ完全に解明されていない。認知度も低く有効な指標や biomarker についても議論の余地があり、更なる症例数の蓄積が必要である。

なお、本症例では退院後に著明な心嚢液の貯留が認められ、病理学的に中皮腫と診断されたが、septic cardiomyopathy との関連は不明である。

結 語

1) septic cardiomyopathy と考えられる病態を合併した septic shock の 1 例を報告した。

2) 人工呼吸管理、カテコラミンおよびバゾプレシンの投与により改善した。

3) 多臓器不全を伴う septic shock において、体血管抵抗の過剰な低下に相応な心拍出量増加が望めない一過性の病態が存在することがあり、注意が必要である。

稿を終えるにあたり、血清サイトカイン値の測定を行っていただきました山口大学大学院医学系研究科小児科学分野、市山高志先生に深謝いたします。

尚、本論文の要旨は、第 209 回日本小児科学会宮城地方会 (2010 年 6 月、仙台市) において発表した。

文 献

- 1) 松田直之: sepsis の病態生理総論. INTENSIVIST 1: 203-216, 2009
- 2) Müller-Werdan U et al: Septic cardiomyopathy-A not yet discovered cardiomyopathy? Exp Clin Cardiol 11: 226-236, 2006
- 3) Bone RC et al: Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. Crit Care Med 17: 389-393, 1989
- 4) 森澤健一郎 他: sepsis の定義. INTENSIVIST 1: 181-189, 2009
- 5) Charpentier J et al: Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. Crit Care Med 32: 660-665, 2004