

経皮的心肺補助装置を用いた劇症型心筋炎の3症例：使用時の合併症対策

Fulminant Myocarditis Treated With Percutaneous Cardiopulmonary Support and Long-Term Complications: Three Case Reports

草場 哲郎
中原 祥文
松室 明義
中村 隆志
澤田 昌平

Tetsuro KUSABA, MD
Yoshifumi NAKAHARA, MD
Akiyoshi MATSUMURO, MD
Takashi NAKAMURA, MD
Shohei SAWADA, MD

Abstract

A 16-year-old female underwent percutaneous cardiopulmonary support (PCPS) for treatment-resistant ventricular tachycardia, but she could not be weaned from PCPS early without complications. A 44-year-old female underwent PCPS for low cardiac output syndrome with mainly heparin used for anticoagulation. With long-term PCPS, the activated clotting time became unstable, and she died due to fatal hemorrhagic complications in the acute stage. A 71-year-old female underwent PCPS for low cardiac output syndrome with mainly nafamostat mesilate used for anticoagulation. Despite long-term extracorporeal circulation, she was weaned from PCPS without hemorrhagic complications. However, she died of multiple organ failure and systemic cytomegalovirus infection in the chronic stage. Myocardial recovery was delayed in Cases 2 and 3, so long-term PCPS was required, which resulted in severe complications. To prevent hemorrhagic complications, nafamostat mesilate should be given and activated clotting time should be measured frequently. To prevent multiple organ failure, the appropriate initial PCPS flow should be established after the evaluation of urinary output, saturation of venous oxygen, and splanchnic circulation such as arterial ketone body ratio and gastric acid secretion.

J Cardiol 2004 Apr; 43(4): 185 - 191

Key Words

■Myocarditis (fulminant) ■Heart failure, treatment ■Complications
■Extracorporeal circulation (percutaneous cardiopulmonary support) ■Anticoagulants

はじめに

劇症型心筋炎は急性心筋炎の中でも急激に発症し、短時間のうちに、ポンプ失調や致死性不整脈をきたす疾患群と定義される。以前は死亡率も高く予後不良の疾患といわれていたが、近年は体外循環法の発達により、救命される例も増加している¹⁻³⁾。経皮的な心肺補助装置(percutaneous cardiopulmonary support: PCPS)を用いて加療した劇症型心筋炎については、2002年に我が国で52症例を集めた調査研究が報告されてい

る⁴⁾。

我々は、本院で最近2年間に経験したPCPSを加療に要した劇症型心筋炎3例について、全国統計の結果を踏まえ、PCPS離脱にかかわる要因と致死的合併症の予防・管理上の問題点について検討した。

症 例

症例1 16歳、女性 (Table 1, Fig. 1)

2001年4月11日、近医からの紹介で、感冒様症状後のショック・意識レベル低下のため緊急受診した。

濟生会滋賀県病院 循環器内科: 〒520-3046 滋賀県栗東市大橋4-2-1
Division of Cardiology, Saiseikai Shiga Hospital, Shiga

Address for correspondence: KUSABA T, MD, Division of Cardiology, Saiseikai Shiga Hospital, Ohashi 4-2-1, Ritto, Shiga 520-3046

Manuscript received August 25, 2003; revised October 24, 2003; accepted November 10, 2003

Table 1 Comparison of therapy between patients and national survey⁴⁾

	Case 1	Case 2	Case 3	National survey in Japan	
				Survivors	Non-survivors
PCPS management					
Period from admission to starting PCPS	Same day	2 days	4 days	0.9 day	
Administration time(hr)	45	185	285	187.2	
Indications	LTA	LOS	LOS	LOS : LTA = 27 : 23	
Initial PCPS flow(l/min, mean \pm SD)	5	3	2.5	2.89 \pm 0.7	2.39 \pm 0.8
Exchange of PCPS	(-)	3 times	3 times	3(n = 15)	7(n = 11)
Anticoagulants	Heparin	Heparin	Nafamostat mesilate		
Other extracorporeal circulation					
IABP	(-)	(+)	(+)		
CHDF	(+)	(+)	(+)	8(n = 24)	15(n = 21)
Temporary pacing	(-)	(-)	(+)	10(n = 16)	2(n = 11)
Plasma exchange	(-)	(-)	4 times		
Medication					
Catecholamine	(-)	(-)	(+)		
Steroid	(+)	(+)	(-)	6(n = 25)	10(n = 17)
Antibiotics	IPM/CS, MINO	IPM/CS, MINO	IPM/CS, MINO		
Gamma globulin	(+)	(+)	(+)		
Complications					
Hemorrhagic complications	(-)	Retroperitoneum, lung	Local hemorrhage		
Life threatening arrhythmia	Vf, cardiac arrest	(-)	CAVB, VF, AF		
Multiple organ failure	(-)	Lung, kidney	Lung, liver, kidney	0(n = 29)	13(n = 21)
Sequela	IRBBB	Death	Death	31(n = 52)	21(n = 52)
Parameters when weaned from PCPS					
Cardiac index(l/min/m ²)	2.2	1.8	2.6	> 2*	
Left ventricular ejection fraction(%)	33	42	57	Improvement(+)*	
Left ventricular ejection time(msec)	192	190	200	> 200*	
SvO ₂ (%)	66	63	55	> 60*	
Total bilirubin(mg/dl)	1.1	5.3	18.6	< 3.0*	
Acidosis	(-)	(-)	(-)	(-)*	
Urinary output	Good	Good	Poor	Good*	

Exchange of PCPS shows the number of times in our patients, and the number of patients requiring exchange in the national survey.

Not included in national survey in Japan⁴⁾. *Recommended criteria for weaning from PCPS in the national survey in Japan⁴⁾.

PCPS = percutaneous cardiopulmonary support; LTA = life threatening arrhythmia; LOS = low output syndrome; IABP = intraaortic balloon pumping; CHDF = continuous hemodiafiltration; IPM/CS = imipenem/cilastatin; MINO = minocycline hydrochloride; Vf = ventricular fibrillation; CAVB = complete atrioventricular block; VF = ventricular flutter; AF = atrial flutter; IRBBB = incomplete right bundle branch block; SvO₂ = saturation of venous oxygen.

収縮期血圧は70 mmHg台，血液検査における炎症反応および心筋逸脱酵素の上昇，心電図では心室頻拍，心エコー図法では左室び慢性壁運動の低下が認められた．直流通電を行ったが，その後，心停止へ移行した．臨床経過より劇症型心筋炎と診断した．ただちに心肺蘇生を開始し，約1時間後にPCPSを導入した．心停止後の中枢神経障害が懸念されたため34.5℃の軽度な低体温療法を併用し，グロブリン，ウリナスタチ

ン，抗生物質の投与，メチルプレドニゾロンパルス療法を行った．自己心拍はPCPS開始後より再開し，その後，心機能は著明に回復した．作動45時間でカテコールアミン併用下にPCPSからの離脱に成功した．第8病日には気管内挿管を抜管した．心臓リハビリテーションを行ったのち，心電図上の右脚ブロック以外に大きな後遺症はなく，第39病日に独歩退院した．なお，第23病日に行ったカテーテル検査では，冠動

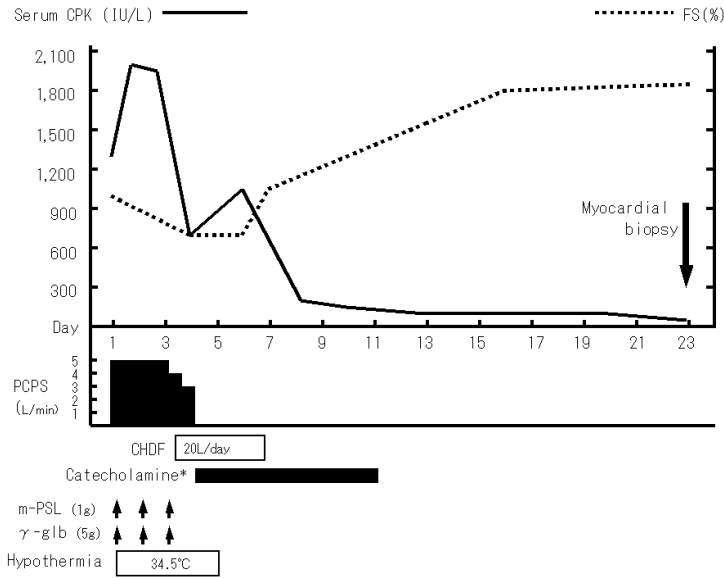


Fig. 1 Clinography of Case 1

* Administration of catecholamine (dopamine and/or dobutamine) was adjusted appropriately to maintain mean blood pressure above 80 mmHg. CPK = creatine phosphokinase; FS = fractional shortening by echocardiography; m-PSL = methylprednisolone; -glb = gamma globulin. Other abbreviations as in Table 1.

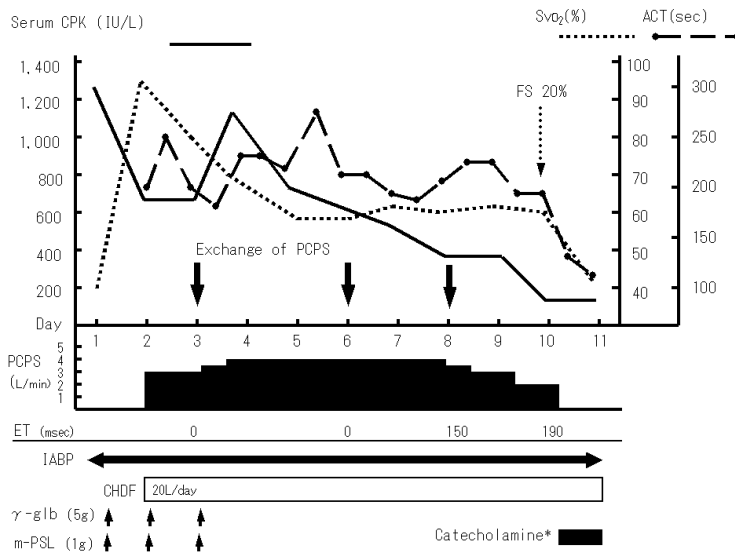


Fig. 2 Clinography of Case 2

ACT = activated clotting time; ET = left ventricular ejection time. Other abbreviations as in Table 1, Fig. 1.

脈の有意狭窄や左室壁運動異常は認められず、左室駆出率は67%であった。同時に施行した心筋生検では、心筋細胞の間にリンパ球浸潤を中心とした炎症所見が残存しており、組織学的にも心筋炎に合致する所見であった。

症例2 44歳，女性 (Table 1, Fig. 2)

2001年11月27日から感冒様症状が認められ、12月2日より呼吸困難・全身倦怠感が出現し、救急外来を受診した。収縮期血圧が80mmHg台、脈拍50/min台

でショック状態であった。心電図はQRS幅の増大と、完全房室ブロック、断層心エコー図法でび慢性の壁運動低下が認められた。先行感染が認められ、白血球数、クレアチンホスホキナーゼ値が上昇していた。冠動脈造影では有意狭窄はなく、左室駆出率は30%と低下しており、劇症型心筋炎による心原性ショックと診断した。

大動脈内バルーンポンピング (intraaortic balloon pumping: IABP)、一時ペーシングを作動のうえ、カテコールアミンを投与し、いったん集中治療室に入室

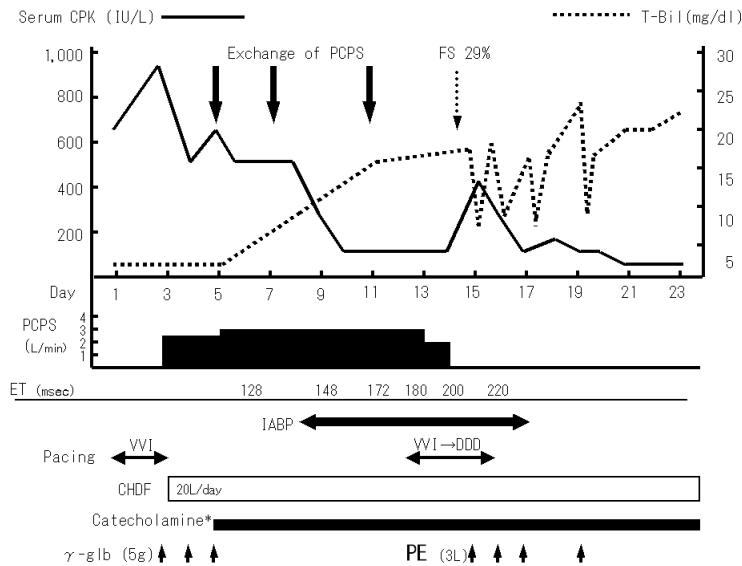


Fig. 3 Acute phase clinography of Case 3

T-Bil = total bilirubin ; PE = plasma exchange ; VVI and DDD = pacemaker setting mode. Other abbreviations as in Table 1, Figs. 1, 2.

した。しかし、徐々に血圧維持、尿量確保が困難となり、PCPS、持続的血液透析濾過を導入した。また、症例1と同様に グロブリン、ウリナスタチン、抗生物質の投与、メチルプレドニゾロンパルス療法を行った。心機能の回復は遷延し、大動脈弁の開放は第8病日まで認められず、早期のPCPS離脱は困難で、人工肺の交換を3回行った。体外循環への抗凝固療法として、PCPSに対してはヘパリン単剤で行い、透析回路にはメシル酸ナファモスタットを使用した。活性化凝固時間は200秒前後を目標としたが、播種性血管内凝固症候群を合併し、ヘパリンの単回投与時に予想以上の活性化凝固時間の延長を生じたことで、全身性出血が認められた。また、体外循環に伴う溶血も加わり、高度の貧血と血小板減少が認められ、多量の輸血を要した。出血コントロール不良で、離脱基準を十分に満たすものではなかったが、心機能は徐々に回復しており、作動185時間でPCPSから離脱した。離脱直後の心エコー図法では左室駆出率も42%であり、しばらく循環動態は落ち着いていたが、突然に高度の呼吸不全を生じ、最大限の呼吸管理にも不応で、離脱翌日に死亡した。剖検では巨大な後腹膜血腫と左右両肺に広範な肺出血が認められた。

剖検所見から両側中下葉全体に肺出血が認められ、換気可能な領域が上葉のみとなっていたことから、換気容積減少に伴う呼吸循環不全が直接死因と考えられた。また、剖検での心病変は左右両心室にわたる広範

な心筋壊死像、高度の炎症細胞浸潤が認められた。

症例3 71歳、女性 (Table 1, Fig. 3)

2002年12月21日、全身倦怠感を主訴に来院し、断層心エコー図法で壁運動は正常であったが、心電図上で完全房室ブロックを呈していた。緊急で一時ペースメーカーカテーテルを挿入し、同時に行った冠動脈造影では有意狭窄は認められなかった。しかし、第3病日に心原性ショックに陥り、心エコー図法でもび漫性の高度壁運動低下が出現したため、劇症型心筋炎と診断しPCPSを導入した。

グロブリン、ウリナスタチン、抗生物質の投与を行ったが、本症例ではメチルプレドニゾロンの投与は控えた。PCPSからの離脱は困難で、人工肺の交換を4回行った。また、カテコールアミン単独での離脱は困難で、第8病日にIABPを導入したが、離脱基準は満たされなかった。左心に比べて右心の回復が悪く、また完全房室ブロックも遷延したため、房室順次ペースメーカーへ変更したところ、心係数の著明な改善が認められ、作動時間285時間でPCPSから離脱した。本症例では、体外循環への抗凝固療法にメシル酸ナファモスタットのみを使用し、出血性合併症は軽度の穿刺部出血のみであった。しかし、PCPS作動中より尿量の低下とともにトランスアミナーゼの上昇を伴わないビリルビン値の上昇が出現し、血漿交換を計4回施行した。また、急性尿細管壊死に伴う無尿、急性腎不全の

ため持続血液透析濾過より離脱できず、第49病日に多臓器不全のため死亡した。

剖検では心臓、肺、肝臓を中心とした全身に巨細胞封入体の存在が認められ、サイトメガロウイルス感染症、多臓器不全が直接の死因と考えられた。冠動脈支配領域に一致しない散在性の左室心筋壊死が認められ、それは右室にも広範囲に及んでいた。

考 察

PCPSの離脱は既報の基準に従ったが⁴⁾、実際にすべての離脱基準を満足できるのは、症例1のように短期間で心機能が回復できた症例であると考えられる。しかし、離脱に最も難渋するのは心機能の回復が遅延し、PCPS装着後5日目以降に発症頻度の高くなるとされる出血性合併症、多臓器不全、難治性感染症を有する症例である。これらの症例では、すべての離脱基準を満たすのは困難であり、合併症の予防が重要である。

症例2ではPCPS使用が長期間にわたり、PCPSの抗凝固薬にヘパリンを用い、同薬の単回投与を行っていたため活性化凝固時間が予想以上に変動し、出血性合併症を抑止できなかった。本症例では、心機能だけに限ればPCPS離脱可能なレベルであったが、PCPS離脱後に肺出血を合併しており、それに伴うショックで死亡した。症例3では抗凝固薬として出血性合併症の頻度が少ないメシル酸ナファモスタット単独使用とし、1時間おきに活性化凝固時間を測定して150-200秒に厳密なコントロールを行ったところ、致死性出血性合併症は出現しなかった。多種および長期間にわたる体外循環装着時には、出血傾向が生じて凝固時間を正常化することができず、出血性合併症は、しばしば致命的となる。そのため予防がとくに重要で、PCPS作動時は最初からメシル酸ナファモスタットを単独使用し、頻回の凝固時間測定による厳密なコントロールを行う必要があると考えられる。

症例3では多臓器不全のため救命しえなかったが、全国統計でも多臓器不全発症例での生存例はなく、その発症が予後に大きく影響することが明らかである⁴⁾。多臓器不全の発症予測には各臓器の灌流を正確に評価する必要があり、アシドーシス、混合静脈血酸素飽和度、尿量、胃内pH⁵⁾、動脈血ケトン体比⁶⁾などが指標として挙げられる。前二者は全身、後三者は各臓器に

おける血液灌流、酸素化の指標と考えられる。子島ら^{6,7)}は動脈血ケトン体比をPCPS作動時の肝血流評価に用い、ある程度の適正流量を決定しようとしている。ただし、いずれも単一の指標で適正流量を決定しようものではない。症例3では、混合静脈血酸素飽和度やアシドーシスおよび平均体血圧は適正に維持されていたが、結局、多臓器不全が惹起された。また、胃内pHや動脈血ケトン体比などは、簡便かつ迅速に測定できる施設に限られており、現実的な指標とはいえない。そこで適正流量の決定には、多角的に各臓器および全身への血流評価を行うことが必要で、そのためにはさらなる簡便な指標もしくは測定機器の開発が望まれる。

全国統計によると、救命例での初期流量は死亡例よりも多く⁴⁾、そのことが多臓器不全予防に寄与していると考えられる。症例3ではPCPS導入時、循環動態が完全に破綻しておらず、またIABP併用により見かけ上、血圧が保たれていたことから補助流量の設定が低くなり、前述のように腹部臓器灌流が不十分であった可能性が示唆された。劇症型心筋炎に対してPCPSを駆動する際は、心収縮力低下に加え、PCPSによる前負荷軽減作用のため、大動脈弁の開放のない状態、すなわち、左心から前方への駆出がないことが重症例ではしばしば経験される。その際は全身の血液灌流はすべてPCPSに依存されるため、Forrester分類に則り、最低でも心係数で換算して2.2 l/min/m²以上となるように補助流量を設定すべきである。その後前述の循環動態の指標により不十分であれば、さらに流量を増やす必要がある。ただし、脱血不良に伴う溶血などの、高流量でPCPSを作動することによって生じる合併症を予防するために、十分な体液量の維持も併せて行う必要がある。また、心筋の収縮力が回復してくれば左室から前方への駆出が出現するが、PCPSから離脱可能なレベルまで回復していなければ、むしろ補助流量は減量せず十分な全身への血液灌流を行うほうが、多臓器不全発症を予防できると推察された。

体外循環以外の補助療法として、劇症型心筋炎を重症感染症との位置づけから、全症例で抗生物質の投与とグロブリン製剤⁸⁾の投与を行った。メチルプレドニゾロンパルス療法は、ステロイドの免疫能抑制作用によるウイルス感染に伴う心筋壊死を増加させるとの考え方がある⁹⁾。しかし一方では、その病態悪化に関

与するサイトカインをはじめとする炎症性物質の抑制や心筋の炎症性浮腫の改善効果は期待できることから、その有効性を支持する報告もある¹⁰⁾。現時点では感染と炎症性物質のいずれが病態悪化の主因かを急性期に判断するのは困難であり、我が国の52症例の検討でも同療法の効果は不明であるとしている。症例1では、心肺蘇生後という特殊な環境下で低酸素脳症に伴う脳浮腫予防目的¹¹⁾に用いており、症例2では進行性のショックに対する補助療法¹⁰⁾として同療法を施行した。症例2においてステロイド投与後も進行性に循環動態は悪化し、結果としてPCPS導入に至ったことから、ショックに対する有効性が実感されず、症例3においては同療法の施行を控えた。同療法の有効性の評価は困難で、いずれの症例も臨床経過への影響は不明である。現時点では自己免疫機序による劇症型心筋炎では著効すると報告されている¹²⁾が、急性期にその鑑別は容易ではなく、またその投与のタイミングの判断も困難である。疾患の性質上、前向きな検討は困難であるが、より多くの症例の蓄積が必要であると考えられる。

全症例で血清学的にウイルス抗体価の上昇は認めら

れなかった。心筋炎発症原因としてウイルス感染が強く疑われた例でも、病因が証明された例は30%前後にすぎず^{4,13)}、偽陰性例も多いとされている。いずれの症例も心原性ショックにいたるまでに先行感染症状があることから、ウイルス感染に伴う心筋炎と推察された。症例3で認められたサイトメガロウイルス感染症については、全経過を通じて異型リンパ球の上昇はなく、劇症型心筋炎の原因として関与していたかどうかは不明である。長期にわたるPCPS作動に伴う免疫能低下が、感染症発症と増悪に関与したと推測された。

劇症型心筋炎では原因からの根治治療に進歩は乏しく、いかなる治療にも不応例が存在する。現状では心筋収縮力の改善を主として自己回復力に期待するしかなく、急性期治療における補助循環の占める比重は高い。当科で経験した3症例の検討では、抗凝固薬の選択や補助流量の設定などが、PCPS使用に関して改善すべき点であったが、今後より多くの症例を集めてより細かい指標、PCPSの設定、左室補助人工心臓へ移行するタイミングなど、検討する必要があると考えられた。

要 約

症例1(16歳,女性)はショック・治療抵抗性心室頻拍により経皮的な心肺補助装置(PCPS)を導入したが、早期に離脱可能で独歩退院した。症例2(44歳,女性)は低心拍出量症候群によりPCPSを導入し、ヘパリンを中心に抗凝固療法を行ったが、長期間のPCPS作動に伴い活性化凝固時間が不安定となり、致死性出血性合併症を併発し急性期に死亡した。症例3(71歳,女性)も低心拍出量症によりPCPSを導入し、抗凝固薬としてメシル酸ナファモスタットを使用した。長時間の体外循環使用にもかかわらず、出血性合併症を生じることなくPCPSから離脱したが、多臓器不全、サイトメガロウイルスによる全身感染症を合併し慢性期に死亡した。症例2,3は心筋回復が遅延したためPCPS作動時間が長期にわたり、重篤な合併症を併発した。出血性合併症予防には抗凝固療法をメシル酸ナファモスタット単独で行い、頻回に凝固能を測定することが重要と考えられた。また、多臓器不全予防には、十分な尿量や混合静脈血酸素飽和度のみならず、各臓器灌流を評価したうえで初期補助流量を設定することが、今後改善すべき点と考えられた。

J Cardiol 2004 Apr; 43(4): 185 - 191

文 献

1) Kato S, Morimoto S, Hiramitsu S, Nomura M, Ito T, Hishida H: Use of percutaneous cardiopulmonary support of patients with fulminant myocarditis and cardiogenic shock for improving prognosis. *Am J Cardiol* 1999; **83**: 623 - 625, A10

2) Westaby S, Katsumata T, Pigott D, Jin XY, Saatvedt K, Horton M, Clark RE: Mechanical bridge to recovery in fulminant myocarditis. *Ann Thorac Surg* 2000; **70**: 278 - 283
3) Ueno K, Konishi T, Fukata M, Furukawa H, Usui H, Kato K: Fulminant myocarditis successfully treated with a left ventricular assist device: A case report. *J Cardiol* 2003; **41**: 249 - 254 (in Jpn with Eng abstr)

- 4) Aoyama N, Izumi T, Hiramori K, Isobe M, Kawana M, Hiroe M, Hishida H, Kitaura Y, Imaizumi T, Japanese Investigators of Fulminant Myocarditis: National survey of fulminant myocarditis in Japan: Therapeutic guidelines and long-term prognosis of using percutaneous cardiopulmonary support for fulminant myocarditis (special report from a scientific committee). *Circ J* 2002; **66**: 133 - 144
- 5) Masai T, Taniguchi K, Kuki S, Yokota T, Yoshida K, Yamamoto K, Matsuda H: Usefulness of continuous air tonometry for evaluation of splanchnic perfusion during cardiopulmonary bypass. *ASAIO J* 2003; **49**: 108 - 111
- 6) 子島 潤: 経皮の心肺補助法(PCPS)が心原性ショック時の脳血流と肝細胞機能に及ぼす影響. *J Cardiol* 1995; **26**(Suppl): 249(abstr)
- 7) 子島 潤: 心原性ショックに対する経皮の心肺補助法(PCPS)施行中の頸静脈酸素飽和度及び動脈血ケトン体比のモニターの有用性. *日集中治療医学会誌* 1996; **3**(Suppl): S138(abstr)
- 8) 岸本千晴, 塩路圭介, 木下 慎: 劇症型心筋炎と急性拡張型心筋症患者に対する免疫グロブリン療法. *Prog Med* 2000; **20**: 93 - 95
- 9) Tomioka N, Kishimoto C, Matsumori A, Kawai C: Effects of prednisolone on acute viral myocarditis in mice. *J Am Coll Cardiol* 1986; **7**: 868 - 872
- 10) 池田久雄: ステロイドと劇症型心筋炎. *循環器* 1998; **44**: 449
- 11) Kalayci O, Cataltepe S, Cataltepe O: The effect of bolus methylprednisolone in prevention of brain edema in hypoxic ischemic brain injury: An experimental study in 7-day-old rat pups. *Brain Res* 1992; **569**: 112 - 116
- 12) Kodama M, Okura Y, Hirono S, Hanawa H, Ogawa Y, Itoh M, Izumi T, Aizawa Y: A new scoring system to predict the efficacy of steroid therapy for patients with active myocarditis: A retrospective study. *Jpn Circ J* 1998; **62**: 715 - 720
- 13) 河村慧四郎, 北浦 泰, 森田 大, 病因分科会: ウィルス性あるいは特発性心筋炎に関する全国アンケート調査. *in* 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班昭和57年度研究報告書. 1983; pp 16 - 27