

Streptococcal toxic shock syndromeに敗血症性心筋症を合併し機械的循環補助を用いて救命した一例

定本 圭弘*¹ 岩永 航*² 中泉 貴之*¹ 喜久山 紘太*¹
北原 佑介*¹ 福井 英人*¹ 那須 道高*¹

要約：敗血症性心筋症 (sepsis-induced cardiomyopathy, SICM) は、敗血症に伴う可逆的な心筋障害とされ、敗血症時の循環動態破綻の一因となっており、死亡率の増加と関連している。症例は既往のない35歳、男性。溶血レンサ球菌性毒素原性ショック症候群による敗血症と診断し入院加療を開始したが、SICMを合併し高用量の昇圧薬に加えて強心薬を投与するも、循環動態を維持できなかったため、veno arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) と intra-aortic balloon pumping を導入した。徐々に心機能の改善を認め、機械的循環補助から離脱でき、その後、心臓超音波で異常所見を認めなくなるまで心機能は改善した。SICMは可逆性であり、薬物療法で循環動態の維持が困難な際には、強心薬よりもVA-ECMOが有効となる可能性が示唆された。

Key words: ① sepsis-induced cardiomyopathy, ② streptococcal toxic shock syndrome

はじめに

敗血症性心筋症 (sepsis-induced cardiomyopathy, SICM) は、敗血症に伴う可逆的な心筋障害とされるが明確な定義は存在せず、機序や治療に関して一定した見解は得られていない。また、敗血症患者の40%ほどに合併するとされ、敗血症時の循環動態破綻の一因となっており、死亡率の増加と関連している。

機械的循環補助が必要となる重症SICMの報告は少なく、今回我々は溶血レンサ球菌 (溶連菌) 性毒素による重度なSICMを合併し、機械的循環補助を行い良好な経過を得た症例を経験したので報告する。

症 例

35歳、男性。既往歴なし。入院5日前から悪寒戦慄を伴う39℃の発熱を認め、近医で臨床的にインフルエンザと診断されラニナミビルが処方された。入院3日前から体幹に癒合した小紅斑を認め、その後も発熱が続き入院2日前に当院救急外来へ紹介された。咽頭痛と咽頭発赤以外に明らかな感染を疑う所見を認めず、採血検査では炎症反応の上昇を認めた。血液培養2

セット採取後、帰宅経過観察した。その後も解熱せず咽頭痛の増悪、下痢、嘔吐が新たに出現し当院を再受診され、インフルエンザ陰性、咽頭溶連菌迅速検査が陽性、WBC 12,600/ μ L、CRP 29.3 mg/dLと炎症反応のさらなる上昇と軽度の肝機能障害、腎機能障害を認めた (Table 1)。溶連菌性咽頭炎の診断でアンピシリン (ampicillin, ABPC) 投与を開始し、入院加療とした。入院2日目に徐々に血圧が低下し、血圧76/30 mmHg、心拍数122 /min、乳酸値3.1 mmol/Lとショックとなった。輸液負荷とノルアドレナリン (noradrenaline, NAD) 投与に反応せず、バソプレシン (arginine vasopressin, AVP) とヒドロコルチゾン200 mg/dayの持続投与も開始した。溶連菌性咽頭炎、多臓器不全、皮疹からstreptococcal toxic shock syndrome (STSS) と判断しクリンダマイシン (clindamycin, CLDM) とヒト免疫グロブリン製剤の投与を開始し、ICUへ入室とした。ICU入室時のSOFA scoreは11、APACHE II scoreは25であった。ICU入室後も昇圧薬に反応なく循環動態は悪化傾向であり、血圧72/45 mmHg、心拍数122 /min、乳酸値4.5 mmol/Lとなり、入院3日目の心臓超音波でleft

*¹ 浦添総合病院救急集中治療部 (〒901-2132 沖縄県浦添市伊祖4-16-1)

*² 奈良県総合医療センター救命救急センター (〒630-8581 奈良県奈良市七条西町2-897-5)

受付日 2018年10月2日

採択日 2019年2月12日

Table 1 Laboratory data on admission

| | | | | | |
|--------------|------------|------|------------------|-------------------------------|-------------|
| T-Bil | 0.8 mg/dL | CRP | 29.3 mg/dL | Venous blood gas | |
| AST | 157 U/L | Lac | 3.1 mmol/L | pH | 7.400 |
| ALT | 79 U/L | WBC | 12,600 / μ L | PaCO ₂ | 51.0 mmHg |
| γ -GT | 145 U/L | Hb | 15.8 g/dL | PaO ₂ | 29.9 mmHg |
| ALP | 210 U/L | Plt | 92,000 / μ L | HCO ₃ ⁻ | 31.6 mmol/L |
| LDH | 453 U/L | PT | 86.0 % | BE | 5.3 mmol/L |
| CK | 252 U/L | APTT | 38.8 | | |
| BUN | 12.8 mg/dL | FDP | 62.2 | | |
| Cr | 1.17 mg/dL | Fib | 720 mg/dL | | |
| Na | 129 mmol/L | PCT | 132 ng/mL | | |
| K | 3.9 mmol/L | ET | < 1.6 | | |
| Cl | 87 mmol/L | | | | |

ET, endotoxin; Fib, fibrinogen; Lac, lactate; PCT, procalcitonin; γ -GT, γ -glutamyltransferase.

ventricular ejection fraction (LVEF) 11.2%とびまん性壁運動低下を認めためドブタミン (dobutamine, DOB) を開始した。NAD 0.4 μ g/kg/min, AVP 3 units/hr, DOB 8 μ g/kg/min投与下でも循環動態は悪化し、乳酸値は7.0 mmol/Lまで上昇し、P/F比が110まで低下する心原性肺水腫を認めた。急激な心機能低下と心室拡大している超音波所見よりSICMを疑い、血管作動薬不応性であったため、veno arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) を導入した。内頸静脈経右房脱血 (HLSカニューレ 23 Fr, 38 cm; マッケ・ジャパン), 右大腿動脈送血 (OptiSite 18 Fr, 24 cm; エドワーズライフサイエンス) にて、ECMO流量4.3 L/minの機械的循環補助を開始した。ECMO導入後はDOBとAVPを中止し、NADを0.05 μ g/kg/minまで漸減するも血圧を維持でき、乳酸値の改善を認めた。単純CTで咽頭後壁に膿瘍を疑う低吸収領域を認めたため、ドレナージ目的に切開を行ったが排膿はなく、後日浸出液の培養検査からは *a-Streptococcus* のみが検出された。STSSに対してABPCからペニシリン (benzylpenicillin G, PCG) へと変更し、全身状態の悪化傾向のため嫌気性菌と methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) をカバー目的にメロペネム (meropenem, MEPM) とバンコマイシン (vancomycin, VCM) も併用とした。入院4日目の心臓超音波では僧帽弁輪運動速波形拡張早期波 (early diastolic velocity of mitral annulus, e') 7.5 cm/secと拡張障害は残存するも、LVEF 15.2%とわずかな改善を認めた (Fig. 1)。しかし大動脈弁開口が不十分と判断し、後負荷軽減目的にintra-aortic balloon pumping (IABP) を開始した。入院6日目にはLVEF 20.6%, e' 10 cm/secと心機能は改善傾向で、乳酸値も2 mmol/L未満で経過しNADを中止した。

入院9日目の心臓超音波ではLVEF 48.1%, e' 10.9 cm/secと心機能の改善を認め、VA-ECMOを離脱し、入院11日目にIABP補助を終了した。血液培養では起因菌の検出を認めなかったが、治療経過は良好であったためMEPMとVCMを終了し、PCGとCLDMを14日間継続した。入院21日頃にはSTSSで見られる両手掌の膜様落屑を認めていた。心臓超音波では異常所見は認めず、リハビリテーション後、入院31日目に独歩で自宅退院となった。

考 察

本症例は、溶連菌感染を起因としたSICMにより心原性ショックを合併し、薬物療法では循環動態を維持できずに機械的循環補助を導入し救命することができた症例である。

SICMは、1984年にParkerらによって敗血症に伴う可逆的な心筋障害と報告され¹⁾、敗血症時の循環動態破綻の一因であり、適切な治療が行われないと多臓器障害へと発展し、死亡率は2~3倍増加するとされている^{2,3)}。また敗血症に合併する心筋障害の予後予測として、血中トロポニンIは冠動脈病変と関係なく上昇し心筋障害のマーカーとなり、その上昇は予後不良因子であることが報告されている⁴⁾。他にも予後不良因子としては、収縮能や拡張能の低下、循環作動薬に対する不応性などが報告されている^{5)~7)}。本症例では、トロポニンIは8,475 pg/mLと著明に上昇し、LVEF 11.2%とe' 7.5 cm/secと収縮障害および拡張障害を認め、十分な薬物療法を行うも循環動態はむしろ増悪する経過であり、これら予後予測因子からも非常に救命率が低い状態であったことが言える。ただし拡張障害については、SICMの予後との関連の報告があるものの^{8,9)}、本症例では詳細な経時的評価をできて

溶血レンサ球菌感染による敗血症性心筋症

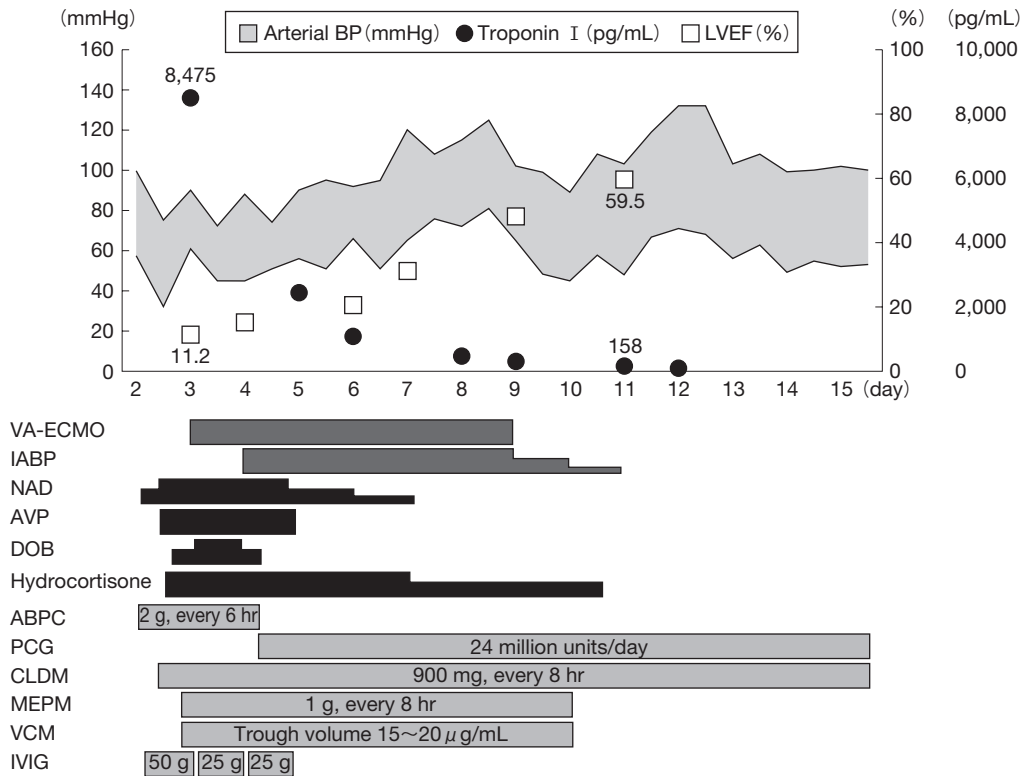


Fig. 1 Clinical course after admission
 Cardiac function fully recovered in few days.
 ABPC, ampicillin; AVP, arginine vasopressin; CLDM, clindamycin; DOB, dobutamine; IABP, intra-aortic balloon pumping; IVIG, intravenous immunoglobulin; LVEF, left ventricular ejection fraction; MEPM, meropenem; NAD, noradrenaline; PCG, benzylpenicillin G; VA-ECMO, veno arterial extracorporeal membrane oxygenation; VCM, vancomycin.

いなかった。

敗血症時の急性心筋障害の鑑別として、SICM、虚血性心疾患、ストレス性心筋症（たこつぼ型心筋症）、劇症型心筋炎が挙がる。心筋生検を施行することは困難な時もあり、心臓超音波所見や心電図所見が鑑別に重要である。本症例では、心臓超音波からストレス性心筋症は否定的であり、心電図では不整脈、wide QRS complex、ST変化といった所見は見られなかったため虚血性心疾患と心筋炎は除外された。

SICMは可逆性であることから、その治療は敗血症の原因に対する根本的治療に加えて、適切な補液や循環作動薬による薬物療法が基本となる。日本版敗血症診療ガイドラインでは、心機能が低下している敗血症性ショックに対して十分な補液とNAD投与による循環動態の維持が困難な場合には、DOB投与が弱いながらも推奨されている¹⁰⁾。しかし、レボシメンタンも含め強心薬による予後改善を示した大規模な臨床研究はこれまでになく、その有用性は懐疑的である。SICMにおける心筋障害の詳しい機序はわかっていないが、過剰な炎症性サイトカインによる心筋細胞の機

能的ないしは構造的変化や、心筋微小循環障害によるものと考えられている^{2),3)}。心臓MRIにて心筋細胞の浮腫と代謝の変化を認めており、「hibernating state」であることが示唆されており^{11)~13)}、そのことが可逆性の病態と強心薬に対する不応性であると考えられる。

敗血症に対するECMOについては、新生児や幼児では有用性が示されているが、成人敗血症へのECMOは確立したエビデンスが得られていない。むしろ成人敗血症に対するECMOの成績は、本邦の多施設後ろ向き観察研究では生存退院率20%と報告され¹⁴⁾、患者背景の異なるBréchetらの報告¹⁵⁾を除くと他の報告も同等であり^{16)~19)}、予後不良と考えられている。症例では、高用量のDOBを投与するも循環動態が維持できず、頻脈の増悪からそれ以上NADを追加投与しても改善は期待できないと判断した。そして循環動態の破綻の主要因が可逆的なSICMを疑ったことから、心筋障害の回復までの循環補助とカテコラミン減量による心筋保護目的でECMO導入に至った。敗血症でECMO補助が有用となる条件として、循環動態の破綻原因が少なくとも可逆的な心原性ショックに起因して

いることが重要であると我々は考えている。

今後SICMに対する機械的循環補助の有効性を検討すべく、さらなる症例集積、臨床研究が必要である。

結 語

溶連菌性毒素によるカテコラミン不応性SICMに対し機械的循環補助を導入し救命した。SICMは可逆性であり、薬物療法で循環動態の維持が困難な際にはVA-ECMOが有効となる可能性が示唆された。

本稿の全ての著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984;100:483-90.
- 2) Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, et al. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management. *J Intensive Care* 2016;4:22.
- 3) Zanotti-Cavazzoni SL, Hollenberg SM. Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2009;15:392-7.
- 4) Mehta NJ, Khan IA, Gupta V, et al. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock. *Int J Cardiol* 2004;95:13-7.
- 5) Vieillard-Baron A. Septic cardiomyopathy. *Ann Intensive Care* 2011;1:6.
- 6) Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur Heart J* 2012;33:895-903.
- 7) Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, et al. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med* 1990;113:227-42.
- 8) Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, et al. Diastolic

dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2015;41:1004-13.

- 9) Sanfilippo F, Corredor C, Arcadipane A, et al. Tissue Doppler assessment of diastolic function and relationship with mortality in critically ill septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2017;119:583-94.
- 10) 西田 修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他; 日本版敗血症診療ガイドライン2016作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン2016. *日救急医学会誌* 2017;28:S1-4.
- 11) Siddiqui Y, Crouser ED, Raman SV. Nonischemic myocardial changes detected by cardiac magnetic resonance in critical care patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1037-9.
- 12) Levy RJ, Piel DA, Acton PD, et al. Evidence of myocardial hibernation in the septic heart. *Crit Care Med* 2005;33:2752-6.
- 13) Hunter JD, Doddi M. Sepsis and the heart. *Br J Anaesth* 2010;104:3-11.
- 14) 高氏修平, 早川峰司, 大野浩太, 他. 成人敗血症ショックに対するV-A ECMOについての後ろ向き研究. *日救急医学会誌* 2017;28:904-9.
- 15) Bréchet N, Luyt CE, Schmidt M, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiovascular dysfunction during severe bacterial septic shock. *Crit Care Med* 2013;41:1616-26.
- 16) Huang CT, Tsai YJ, Tsai PR, et al. Extracorporeal membrane oxygenation resuscitation in adult patients with refractory septic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146:1041-6.
- 17) Park TK, Yang JH, Jeon K, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in adults. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;47:e68-74.
- 18) Choi MJ, Ha SO, Kim HS, et al. The Simplified Acute Physiology Score II as a Predictor of Mortality in Patients Who Underwent Extracorporeal Membrane Oxygenation for Septic Shock. *Ann Thorac Surg* 2017;103:1246-53.
- 19) Cheng A, Sun HY, Tsai MS, et al. Predictors of survival in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation with severe infections. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;152:1526-36.

Abstract

A case of severe sepsis-induced cardiomyopathy caused by streptococcal toxic shock syndrome

Yoshihiro Sadamoto*¹, Wataru Iwanaga*², Takayuki Nakaizumi*¹, Kota Kikuyama*¹,
Yusuke Kitahara*¹, Hideto Fukui*¹, Michitaka Nasu*¹

*¹Department of Emergency and Critical Care Medicine, Urasoe General Hospital

*²Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nara Prefecture General Medical Center

*¹4-16-1 Iso, Urasoe, Okinawa 901-2132, Japan

*²2-897-5 Nishi-machi, Shichijo, Nara, Nara 630-8581, Japan

Severe sepsis-induced cardiomyopathy (SICM) is a reversible cardiac dysfunction, but can increase the rate of mortality. A 35-year-old man with sepsis caused by streptococcal toxic shock syndrome developed multi-organ failure. SICM with subsequent cardiogenic shock resulted in hemodynamic instability that was unresponsive to conservative medical treatment. We decided to initiate veno arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) and intra-aortic balloon pumping. Cardiac function gradually improved and the patient was eventually weaned from mechanical support. Over time, his cardiac function normalized. For patients with severe SICM, VA-ECMO may be an effective bridge to recovery.

Key words: ① sepsis-induced cardiomyopathy, ② streptococcal toxic shock syndrome

J Jpn Soc Intensive Care Med 2019;26:391-5.