

## 僧帽弁置換術後に発症したマイコプラズマ肺炎に対する シベレスタットナトリウムの使用経験

<sup>1</sup>医療法人社団成和会西新井病院心臓血管外科

<sup>2</sup>東京女子医科大学東医療センター心臓血管外科

コウノ コウジ アmano ヒロシ カワイ ヤスシ  
河野 康治<sup>1,2</sup>・天野 宏<sup>1</sup>・河合 靖<sup>1,2</sup>

(受理 平成19年1月30日)

### Sivelestat Sodium Hydrate is Effective against *Mycoplasma pneumoniae* after Mitral Valve Replacement

Koji KOHNO<sup>1,2</sup>, Hiroshi AMANO<sup>1</sup> and Yasushi KAWAI<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiovascular Surgery, Nishiarai Hospital

<sup>2</sup>Department of Cardiovascular Surgery, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

A 71-year-old female patient received a replacement of mitral valve to treat valvular regurgitation. Her post-operative course was good. However, on day 3 after surgery, she developed respiratory dysfunction and her chest X-ray demonstrated ground glass opacity in both lungs. She remained intubated. We diagnosed respiratory distress associated with systemic inflammatory response syndrome caused by surgical invasion, and administered sivelestat sodium hydrate. On day 7 of drug treatment chest X-ray and respiratory function started improving, and she was extubated on day 19. Subsequent tests showed mycoplasma antibodies and elevated cold agglutination titers, which suggested acute interstitial pneumonitis caused by mycoplasma. We believe that early treatment with sivelestat sodium hydrate was effective against mycoplasma interstitial pneumonitis after mitral valve replacement.

**Key words:** sivelestat sodium hydrate, mycoplasma, systemic inflammatory response syndrome

#### 緒 言

体外循環を用いた、心臓手術ではインターロイキンなどの炎症性サイトカインの過剰な反応により全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) が生じ、SIRS に伴う急性肺障害 (acute lung injury: ALI) が起こることがある。このメカニズムには好中球エラスターゼが重要な役割を果たしていることが報告されている。近年、SIRS に伴う ALI に対し、好中球エラスターゼの特異的阻害薬であるシベレスタットナトリウムの有用性が報告され、臨床の場で使用されている。

今回、我々は心臓手術、直後のマイコプラズマによる間質性肺炎に対しシベレスタットナトリウムを使用し、良好な結果を得たので報告する。

#### 症 例

患者：71歳、女性。

主訴：労作時呼苦。

家族歴：特記事項はない。

既往歴：心房細動。

現病歴：平成17年6月上旬より労作時呼吸苦が出現し、6月末入院した。心臓超音波検査、心臓カテテル検査を施行し、僧帽弁閉鎖不全症の診断で手術の方針となった。

入院時現症：身長144.5cm、体重43kg、貧血、黄疸は認めず、胸腹部所見に明らかな異常は認めなかった。聴診上、II/VIの心尖部に収縮期逆流性雑音を聴取した。呼吸音は清であった。

入院時検査所見：血算、生化学検査では、明らかな異常所見は認めない。胸部X線はCTR 66%、心電図は66回/分、心房細動、呼吸機能は%VC 90%、%FEV1.0 72.6%、血液ガス pH 7.41、PCO<sub>2</sub> 41 mmHg、PaO<sub>2</sub> 95 mmHg、HCO<sub>3</sub> 26.0 mmHg、Osat<sub>2</sub>

97%.

**心臓超音波検査：**EF 61%，MR(sever)，AR(-)，TR (mild)，thrombus (-)，LAD 61mm，LVDd 51mm，LVDS 34mm，M弁：肥厚，検索短縮あり，弁可動性ほぼなし。MVA：2.41m<sup>2</sup>。

**心臓カテーテル検査：**冠動脈に有意な狭窄はない。

**入院後経過：**7月中旬，体外循環下に僧帽弁置換術を施行した。人工心肺からの離脱はスムーズで術後経過は良好であった。3病日目より，胸部レントゲン，CT上，両肺野にスリガラス状陰影を認め(図)，呼吸機能が悪化し抜管困難となった。FiO<sub>2</sub> 0.8，PaO<sub>2</sub> 60mmHgまで悪化した。期間中38度台の発熱を認め，CRPは10~20mg/dl，白血球数は10,000~15,000/mlで推移した。

手術の侵襲による全身性炎症反応症候群に伴う肺障害と診断し，3病日目よりシベレスタットナトリウム(0.2μg/kg/h)の持続投与を開始し，同時に抗生剤(イミペナム1g/day)を投与した。開始7病日目よりレントゲン所見，呼吸機能の改善を認め，19病日に抜管することができた。シベレスタットナトリウムの投与期間は10日間であった。術後12目と30日目の補体結合反応(CF法)を用いたペア血清で4倍以上のマイコプラズマ抗体価の上昇を認めた。また寒冷凝集反応は12日目で256倍と上昇，30日目で8倍と陰性化した。

以上より，マイコプラズマによる急性の間質性肺炎であったと考えられた。

### 考 察

体外循環を用いた，心臓手術では，虚血—再灌流障害などの影響により，interleukin(IL)-1β，IL-6，IL-8，tumor necrosis factor α(TNFα)などの炎症性サイトカインによって活性化された好中球が肺に集積し，放出する好中球エラスターゼにより肺の血管内皮細胞，肺胞上皮細胞を障害し，肺血管透過性亢進に伴う肺水腫などの急性肺障害を惹起することがある<sup>1)2)</sup>。Milotら<sup>3)</sup>によると，心臓手術後，急性の肺障害を併発した場合の死亡率は15%であったとしている。

シベレスタットナトリウムは好中球エラスターゼ阻害剤であり，肺障害モデルで肺機能を改善することが明らかにされ，臨床の場でも有用性が確認されている<sup>4)</sup>。長谷川ら<sup>5)</sup>は心臓大血管手術後の肺障害に用い，早期人工呼吸器離脱の有用性を報告しており，また，山田ら<sup>6)</sup>は心臓大血管手術後の早期人工呼吸器

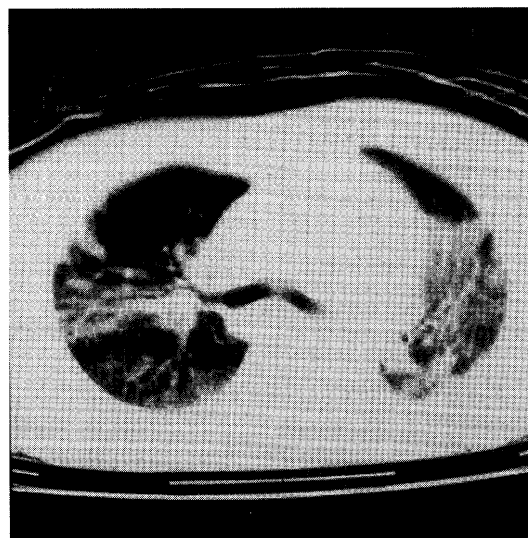


図 両肺野に網状，スリガラス影を広範囲に認めた。

離脱の有用性加え，血小板数減少を防ぐ可能性を報告している。さらにシベレスタットナトリウムはエラスターゼ活性を阻害するだけでなく，サイトカイン産生や血管内皮細胞の接着因子の発現を抑制し肺障害を予防することが報告されている。

石坂<sup>7)</sup>はALI発症3日以内，早期投与の有用性を報告しており，本症例に関しても，呼吸機能の悪化以前の胸部レントゲンで両側性にびまん性の浸潤影が現れた直後に開始し，今回の良好な結果に結びついた可能性が示唆された。

マイコプラズマの診断は血清中の特異抗体の検出および寒冷凝集反応がある。血清中の特異抗体の有意な上昇は確定診断とされるが，寒冷凝集反応は非特異的の反応であり，診断の補助として用いられ10日前後で現れ，4~6週で陰性化する。本症例は主にIgGを測定する補体結合反応(CF法)を用いて行った。発症2~3週で陽性となり，3~4週でピークに達するとされている<sup>8)</sup>。

臨床的意義としてペア血清で4倍以上の上昇がみられれば，血清学的確定診断となる。本症例においては，急性期および回復期のペア血清で4倍以上の抗体価の上昇を認め，マイコプラズマの診断を得た。また，マイコプラズマは細胞壁がない原核微生物であり，市中肺炎における重要な病原体である。

潜伏期は約3週間とされており，本症例は入院前に感染していたものと考えられた。また重篤化した原因としては，人工心肺による免疫系の変動が影響していると考えられた。

## 結 語

僧帽弁置換術後に発症したマイコプラズマ肺炎に対し、シベレスタットナトリウムを早期に投与し良好な結果を得た。発症直後はマイコプラズマによる間質性肺炎の診断はできていなかったが、ALIに準じた治療を早期に行ったことが幸いしたと思われ、診断に対しての多方面からのアプローチと早期治療の大切さを再確認した症例であった。

## 文 献

- 1) **Wan S, Yim APC, Arifi AA et al:** Can cardioplegia management influence cytokine responses during clinical cardiopulmonary bypass? *Ann Thorac Cardiovasc Surg* **5**: 81-85, 1999
- 2) **Mollhoff T, Loick HM, Aken HV et al:** Milrinone modulates endotoxemia, systemic inflammation, and subsequent acute phase response after cardiopulmonary bypass (CPB). *Anesthesiology* **90**: 72-80, 1999
- 3) **Milot J, Perron J, Lacosse Y et al:** Incidence and predictors of ARDS after cardiac surgery. *Chest* **119**: 884-888, 2001
- 4) **玉熊正悦, 柴 忠明, 平澤博之ほか:** 好中球エラストラーゼ阻害薬; ONO-5046.Na の全身性炎症反応症候群に伴う肺障害に対する有効性と安全性の検討—第 III 相二重盲検試験比較. *臨床医療* **14**: 289-318, 1998
- 5) **長谷川輝, 後藤孝治, 日高正剛ほか:** 心臓大血管手術後急性肺障害に対するシベレスタットナトリウム水和物の有効性. *新薬と臨* **53**: 555-559, 2004
- 6) **山田 陽, 中西克彦, 中村雅則ほか:** 心臓血管外科術後呼吸管理におけるシベレスタットナトリウム (エラスポール) の使用経験. *新薬と臨* **53**: 1017-1023, 2004
- 7) **石坂彰敏:** SIRS に伴う急性肺障害/急性呼吸窮迫症候群 (ALI/ARDS) の新たなる治療—好中球エラストラーゼ阻害薬・シベレスタットナトリウム (エラスポール). *Prog Med* **23**: 409, 2003
- 8) **宮崎治子, 上平 憲, 河野 茂:** VIII. 免疫学的検査, マイコプラズマ. *日臨* **57**: 204-206, 1999