

症例報告

経肺圧を指標とした PEEP 設定により, 致死的低酸素血症から改善した神経芽細胞腫に伴う腹部コンパートメント症候群の一乳児症例

中野 勇 希¹⁾, 佐藤 功 志¹⁾, 佐藤 裕 紀¹⁾, 百田 和 貴¹⁾, 秋本 雄 祐¹⁾,
布村 俊 幸³⁾, 新井 悠 太³⁾, 石原 学¹⁾, 上野 義 豊¹⁾, 田根 なつ紀²⁾,
板垣 大 雅³⁾, 大藤 純²⁾

¹⁾徳島大学病院救急集中治療部

²⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部救急集中治療医学分野

³⁾徳島大学病院 ER・災害医療診療部

(令和4年6月27日受付) (令和4年8月25日受理)

小児神経芽細胞腫は, 副腎髄質や交感神経幹由来の頭蓋外固形腫瘍で, 肝転移を伴う Stage4S の場合, 急激な肝腫大や腹水貯留により呼吸不全をきたす可能性がある。症例は2ヵ月女児。身長 63 cm, 体重 10 kg。神経芽細胞腫の多発肝転移と腹水貯留による腹部コンパートメント症候群から拘束性換気障害となり, 気管挿管, 人工呼吸管理を開始した。駆動圧 22 cmH₂O, 呼気終末持続陽圧 (Positive End-Expiratory Pressure : PEEP) 8 cmH₂O, 吸入酸素濃度 (Fraction of Inspiratory Oxygen : F_IO₂) 1.0 で管理したが, P_aO₂/F_IO₂ 55 mmHg と重篤な低酸素血症を呈した。食道内圧センサーを挿入し, 食道内圧から計測した経肺圧を指標に PEEP 設定を行い, 酸素化 (P_aO₂/F_IO₂ : 55→178 mmHg) および呼吸器コンプライアンス (1.4→3.0 mL/cmH₂O) は劇的に改善した。また, 腹水穿刺による腹圧軽減と放射線療法による経時的な腫瘍縮小から, 呼吸・循環動態は安定化し, ICU 入室25日目に抜管した。小児神経芽細胞腫は予後良好な疾患とされるが, Stage4S では急性期の呼吸管理を含めた包括的な全身管理が予後改善に寄与する。

はじめに

小児神経芽細胞腫は, 神経堤由来の交感神経系組織である副腎髄質や交感神経幹に発生する比較的予後良好な頭蓋外固形腫瘍である¹⁾。ただし, 肝転移や骨髄転移を伴う Stage4S では, 急激な肝腫大や腹水貯留から, 腹

部コンパートメント症候群 (Abdominal Compartment Syndrome : ACS) を発症し, 重篤な呼吸不全を呈することが報告されている^{2,3)}。一般的に呼吸器コンプライアンスが低下する病態では, 呼気終末持続陽圧 (Positive End-Expiratory Pressure : PEEP) を適切に設定して, 肺虚脱を防ぎ, 機能的残気量を維持することが重要である⁴⁾。また, 周期的な肺胞の虚脱・再開放による肺障害 (無気肺損傷) を回避し, 人工呼吸器誘発性肺障害 (ventilator-induced lung injury : VILI) を予防する上でも, 適切な PEEP 設定は重要である^{5,6)}。近年, 成人急性呼吸窮迫症候群 (Acute Respiratory Distress Syndrome : ARDS) 患者に対する経肺圧を指標とした PEEP 設定が, 患者予後改善に有用との報告がある⁷⁾。経肺圧とは, 肺胞を膨張させる際に, 直接肺胞にかかる圧 (ストレス) であり, 陽圧換気中においては, 気道内圧と胸腔内圧との圧較差と定義されている。ただし, 胸腔内圧を直接測定することは困難であり, 食道内圧 (esophageal pressure : Pes) で代用される⁶⁾。今回, 食道内圧を用いた経肺圧を指標に PEEP 設定を行うことで, 神経芽細胞腫に伴う ACS から重篤な低酸素血症に陥った小児症例の救命に成功したため報告する。

症 例

患者 : 2ヵ月, 女児。

妊娠出産歴 : 在胎39週6日, 体重 3,415 g で仮死なく出

生。

現病歴：ICU入室1ヵ月前に腹部膨満を指摘され小児科を受診した。腹部造影CT（図1）では、肝内に淡い造影効果を伴う結節影を多数認め、腫瘍マーカーは α -フェトプロテイン(AFP)113 ng/mL、神経特異エノラーゼ(NSE)437 ng/mLと高値であった。病理組織学的検査所見では、N/C比の高い類円形細胞の集簇を認め、NSEは陽性であった(図2)。これらより、神経芽細胞腫、多発肝転移、骨髄転移と診断した。化学療法や放射線照射が行ったが奏功せず、腫瘍の増大とともに、腹水貯留や乏尿による体液過剰が増悪した。その後、重篤な呼吸困難と低酸素血症を呈し、腫瘍増大に伴うACSおよび重症呼吸不全の診断でICUに入室した。

家族歴：特記事項なし。

入室時現症：身長63 cm、体重9,960 g(入院時+3,010 g)、腹囲59 cm。脈拍180回/min、血圧133/86 mmHg、SpO₂80%（オープンフェイスマスク10 L/min）、呼吸回数50回/min、体温38.7℃。顔面蒼白で、腹部は膨満。肝臓を右側腹部から臍下部まで触知し、両側下腿を中心に著明な全身性浮腫を認めた(図3)。

入室時血液検査：WBC 400 / μ L、Hb 4.9 g/dL、Plt 5,000 / μ L、C-反応性蛋白4.5 mg/dL、PT-INR 2.98、APTT 70.0 sec、AST 138 U/L、ALT 17 U/L、 γ -GTP 66 U/L、T-Bil 1.0 mg/dL

ICU入室後経過：入室後、気管挿管下に人工呼吸管理を開始した。VILIを回避すべく肺保護戦略に即した人工呼吸器設定を念頭に、Assist/controlled (A/C) mode、プラトー圧30 cmH₂O、駆動圧22 cmH₂O、PEEP 8 cmH₂O、F_IO₂ 1.0で管理したが、一回換気量3.2 mL/kg、P_aCO₂ 67 mmHg、P_aO₂/F_IO₂ 55 mmHgと高度な換気不全と低酸素血症を認めた。低酸素血症の原因は、入院時より体重は3 kg増加しており、体液貯留による溢水や胸壁コンプライアンスの低下、肝腫大や腹水貯留に伴う腹腔内圧増加による高度な無気肺および肺水腫と考えられた。VILIを回避する上で推奨されるプラトー圧の上限ではあったが、胸壁コンプライアンスや腹圧による拘束性換気障害であり、気道内圧は高くても、経肺圧は肺傷害的なレベルではないことも推測された。そこで、入室2日目に食道内圧を測定し、経肺圧を指標としたPEEP設定を行った。人工呼吸器設定がプラトー圧30 cmH₂O、駆動圧20 cmH₂O、PEEP 10 cmH₂O、F_IO₂ 1.0において吸気終末食道内圧17 cmH₂O、呼気終末食道内圧15 cmH₂Oであった。そのため、吸気終末経肺



図1：ICU入室前の腹部造影CT
左副腎に2.5 cm程度の嚢胞性病変を認める。肝内は淡い造影効果を伴う結節影を多数認める。

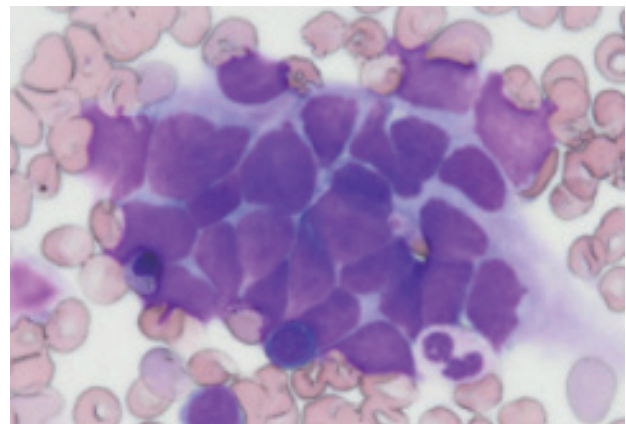


図2：病理組織学的検査所見（肝生検/骨髄生検）
N/C比の高い類円形細胞の集簇を認め、ロゼット構造を認める。NSE, Synaptophysinは陽性。腫瘍細胞は全有核細胞の10%未満。



図3：ICU入室時の腹部所見
腹部は緊満し、肝臓を広範囲で触知する。両側下腿を中心に全身性浮腫は著明である。

圧 13 cmH₂O, 呼気終末経肺圧 -5 cmH₂O と推測された。呼気終末経肺圧がマイナスであることから、呼気終末に肺胞が虚脱していることが示唆された。そこで、呼気終末経肺圧を 0~5 cmH₂O となるように、PEEP を 15 cmH₂O とした (図 4) とし、一回換気量は 3.2 から 5.5 mL/kg へ、P_aCO₂ は 67 から 41 mmHg へ、P_aO₂/F_IO₂ は 55 から 178 mmHg へそれぞれ改善した (図 5)。入室 5 日目に再度食道内圧を測定した。人工呼吸器設定がプラトー圧 33 cmH₂O, 駆動圧 18 cmH₂O, PEEP 15 cmH₂O, F_IO₂ 0.35 において吸気終末食道内圧 15 cmH₂O, 呼気終末食道内圧 14 cmH₂O であり、吸気終末経肺圧 18 cmH₂O, 呼気終末経肺圧 1 cmH₂O と推測されたため、PEEP 15 cmH₂O で維持した。また、入室前の化学療法に加え、入室 1 日目に緊急放射線療法と入室 2 日目から 5 日目まで連日腹水穿刺を施行し、経時的な腫瘍サイズの縮小と腹腔ドレナージにより腹圧の軽減が得られた (図 6)。全身性浮腫に対して、入室 1 日目よりフロセミド使用下でも乏尿から無尿の状態が続いていたが、腹圧低下に伴う静脈還流圧の低下により腎機能は改善し、入室 7 日目以降、良好な利尿が得られた。体液バランスの調整が進み、それらに伴い呼吸器設定を漸減することができ、入室 25 日目に人工呼吸器を離脱し、入室 27 日目に ICU を退室した。

考 察

小児神経芽細胞腫は、交感神経系に沿って発生する神経堤細胞を起源とする腫瘍で、発症年齢、病期、生物学的特性などが予後に影響する因子として挙げられる^{1,2)}。小児神経芽細胞腫 Stage4S の患者の多くは、治療を必要とせず、自然退縮も見込めるなど比較的予後は良好とされるが、肝転移による進行性肝腫大を伴う場合は、臨床的に急激な増悪をきたすことがある²⁾。小児神経芽細胞腫 Stage4S で予後不良因子を有する患者を対象とした試験では、3 年全生存率は 81.4 % であり、死亡例の 55 % が急速に進行する肝腫大に伴う ACS に関連していた³⁾。ACS は腹腔内圧の上昇による臓器虚血から、多臓器不全に進展する可能性がある⁸⁾。本症例では、身体所見や画像検査から腹腔内圧の上昇が示唆され、急性腎障害や、呼吸不全を呈するなどの多臓器障害を認めることから ACS と判断した。また、ACS による拘束性換気障害が呼吸不全の原因と考えられた。Talmor らは、成人 ARDS 患者を対象に、呼気終末経肺圧を 0~5 cmH₂O

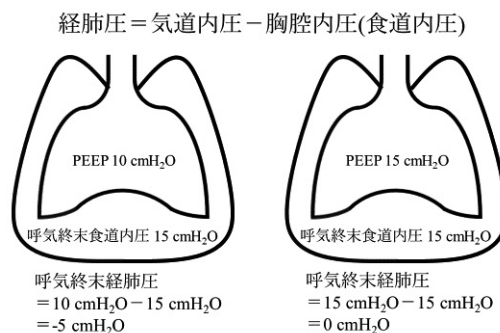


図 4 : 経肺圧を指標とした PEEP 設定
呼気終末経肺圧がマイナスであることから、呼気終末に肺胞が虚脱していることが示唆された (左)。呼気終末経肺圧を 0~5 cmH₂O となるように PEEP を設定した (右)。

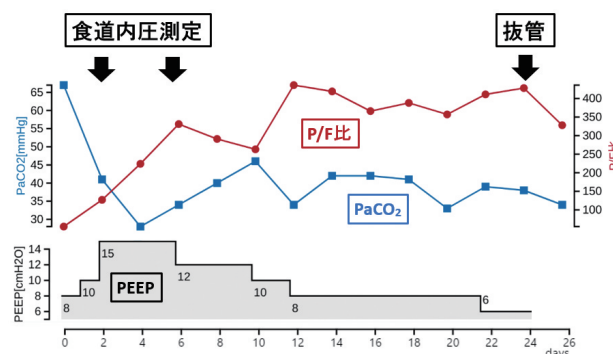


図 5 : 臨床経過図
食道内圧を測定し、経肺圧を指標とした PEEP 設定により、酸素化 (P_aO₂/F_IO₂ : 55→178 mmHg) および換気 (P_aCO₂ : 67→41 mmHg) は著明に改善した。

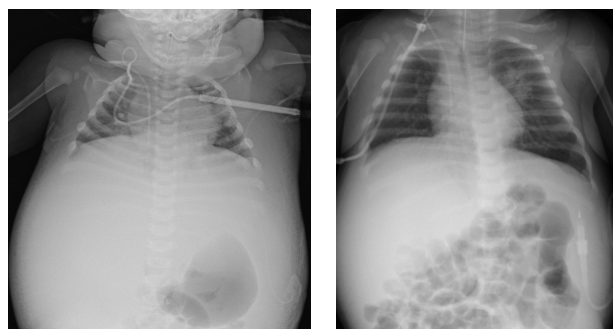


図 6 : 胸部エックス線写真
気管挿管直後 (左)、抜管直前 (右)

となる PEEP 設定を行うことで、酸素化や呼吸器コンプライアンスが改善したと報告している⁹⁾。また、小児 ARDS 患者に対しても、食道内圧モニタリングによる経肺圧を指標とした PEEP 設定が酸素化の改善に有用である可能性がある^{10,11)}。ただし、小児 ARDS 患者での報告数は少なく、エビデンスは確立していないこと、また、持続的なモニタリングを実施する場合、食道内圧センサーのカテーテル位置のずれ、バルーンの空気充填量の減少、患者の体位、などにより、容易に測定値が影響を受けることには注意が必要である¹²⁾。本症例では、食道内圧モニタリングの専用機器による煩雑さや持続的食道内圧モニタリングの正確性を考慮し、単回での食道内圧モニタリングによる経肺圧測定を行った。測定毎に、食道カテーテルの位置調整や空気充填量の確認、圧の校正などを行うことで、食道内圧の正確性を担保した。本症例は小児非 ARDS 患者であるが、胸壁コンプライアンスの低下や腹腔内圧の上昇による肺虚脱が主な病態であり、従来の気道内圧を指標とした換気設定では、実際に肺胞にかかるストレスである経肺圧を推定するのは困難であった。そこで、間欠的に食道内圧を測定して経肺圧を推定し、ガス交換に効率的かつ肺障害を予防する PEEP 設定を試みた。現在、肺保護換気戦略として換気時 Δ 経肺圧 (吸気終末経肺圧と呼気終末経肺圧の差: 肺胞の歪みによる傷害の指標) を 10~12 cmH₂O 以下、吸気終末経肺圧を 20~25 cmH₂O 以下、呼気終末経肺圧を 0~5 cmH₂O に保つことが推奨されている¹³⁾。本症例でもこれらを参考に、人工呼吸器設定を行うことで酸素化および呼吸器コンプライアンスは改善し、経過中に循環抑制や気胸などの有害事象は発生しなかった。また、著明な肝腫大をきたす小児神経芽細胞腫 Stage4S の急性期に、早期の放射線療法を施行することで速やかな肝転移巣の縮小が得られたとの症例報告があり、腹腔ドレナージや外科的減圧術を併用することも考慮される^{14,15)}。本症例では、急性期における呼吸管理を含めた全身管理と並行して、放射線療法と腹水穿刺を施行することで、腹腔内圧をコントロールし、救命に成功したと考えられる。

結 語

経肺圧を指標とした PEEP 設定が有効であった乳児神経芽細胞腫に伴う ACS による呼吸不全症例を経験した。神経芽細胞腫 Stage4S は治療反応性が良く、自然退

縮も見込める予後良好な疾患であるため、急性期の呼吸管理を含めた全身管理が予後改善に寄与する可能性がある。

文 献

- 1) Swift, C. C., Eklund, M. J., Kraveka, J. M., Alazraki, A. L., *et al.*: Updates in Diagnosis, Management, and Treatment of Neuroblastoma. *Radiographics.*, **38**(2) : 566-580, 2018 doi : 10.1148/rg.2018170132
- 2) Tas, M. L., Nagtegaal, M., Kraal, K. C., Tytgat, G. A., *et al.*: Neuroblastoma stage 4S : Tumor regression rate and risk factors of progressive disease. *Pediatr Blood Cancer.*, **67**(4) : e28061, 2020 doi : 10.1002/pbc.28061
- 3) Twist, C. J., Naranjo, A., Schmidt, M. L., Tenney, S. C., *et al.*: Defining Risk Factors for Chemotherapeutic Intervention in Infants With Stage4s Neuroblastoma. *J Clin Oncol.*, **37**(2) : 115-124, 2019 doi : 10.1200/JCO.18.00419
- 4) Marco, F. D., Devaquet, J., Lyazidi, A., Galia, F., *et al.*: Positive end-expiratory pressure induced functional recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.*, **38**(1) : 127-32, 2010 doi : 10.1097/CCM.0b013e3181b4a7e7
- 5) Biehl, M., Kashiouris, M. G., Gajic, O.: Ventilator-induced lung injury : minimizing its impact in patients with or at risk for ARDS. *Respir Care.*, **58**(6) : 927-37, 2013 doi : 10.4187/respcare.02347
- 6) Akoumianaki, E., Maggiore, S. M., Valenza, F., Bellani, G., *et al.*: The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.*, **189**(5) : 520-31, 2014 doi : 10.1164/rccm.201312-2193CI
- 7) Beitler, J. R., Sarge, T., Banner-Goodspeed, V. M., Gong, M. N., *et al.*: Effect of Titrating Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) With an Esophageal Pressure-Guided Strategy vs an Empirical High PEEP-F_IO₂ Strategy on Death and Days Free From Mechanical Ventilation Among Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA.*, **321**(9) : 846-857, 2019 doi : 10.1001/jama.2019.0555
- 8) Lewis, M., Benjamin, E. R., Demetriades, D.: In-

- tra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *Curr Probl Surg.*, **58**(11) : 100971, 2021 doi : 10.1016/j.cpsurg.2021.100971
- 9) Talmor, D., Sarge, T., Malhotra, A., O'Donnell, C. R., *et al.* : Mechanical Ventilation Guided by Esophageal Pressure in Acute Lung Injury. *N Engl J Med.*, **359**(20) : 2095-104, 2008 doi : 10.1056/NEJMoa0708638
- 10) Gleich, S. J., Schiltz, B. M., Ouellette, Y., Baker, J. E., *et al.* : Improvement in Oxygenation Utilizing Transpulmonary Pressure Monitoring for Optimal Positive End-Expiratory Pressure in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome : A Case Report. *A A Pract.*, **13**(3) : 114-117, 2019 doi : 10.1213/XAA.0000000000001008
- 11) Insley, E., Pezzano, C., Ambati, S., Lydon, D., *et al.* : Use of esophageal balloon manometry in the management of pediatric acute respiratory distress syndrome. *Respir Med Case Rep.*, **30** : 101058, 2020 doi : 10.1016/j.rmcr.2020.101058
- 12) Hotz, J. C., Sodehara, C. T., Steenbergen, J. V., Khemani, R. G., *et al.* : Measurements Obtained From Esophageal Balloon Catheters Are Affected by the Esophageal Balloon Filling Volume in Children With ARDS. *Respir Care.*, **63**(2) : 177-186, 2018 doi : 10.4187/respcare.05685
- 13) Mauri, T., Yoshida, T., Bellani, G., Goligher, E. C., *et al.* : Esophageal and transpulmonary pressure in the clinical setting : meaning, usefulness and perspectives. *Intensive Care Med.*, **42**(9) : 1360-73, 2016 doi : 10.1007/s00134-016-4400-x
- 14) 西村仁, 藤村智之, 吉井英樹, 村野一郎 他 : 新生児期に著明な肝腫大をきたした神経芽腫 stage4s の男児例. *小児がん*, **41**(2) : 260-262, 2004
- 15) 田村きな, 高田齊人, 飯田則利, 神野俊介 他 : 急速な肝腫大に対し放射線療法が著効した神経芽腫病期4S の一新生児例. *小児がん*, **47**(2) : 341, 2010

Transpulmonary pressure-guided PEEP titration for mechanical ventilation in pediatric patient with refractory hypoxia due to abdominal compartment syndrome induced by neuroblastoma : a case report.

Yuki Nakano¹⁾, Koji Sato¹⁾, Hiroki Sato¹⁾, Kazuki Momota¹⁾, Yusuke Akimoto¹⁾, Toshiyuki Nunomura³⁾, Yuta Arai³⁾, Manabu Ishihara¹⁾, Yoshitoyo Ueno¹⁾, Natsuki Tane²⁾, Taiga Itagaki³⁾, and Jun Oto²⁾

¹⁾Department of Emergency and Critical Care Medicine, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

²⁾Department of Emergency and Critical Care Medicine, Tokushima University, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

³⁾Department of Emergency and Disaster Medicine, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Background : Neuroblastoma is the most common extracranial solid tumor of childhood. Although the prognosis of neuroblastoma is relatively good, newborns less than two months of age with stage 4S neuroblastoma may present with aggressive hypoxia and restrictive respiratory impairment due to abdominal compartment syndrome.

Case presentation : Two-month-old girl, height of 63 cm and body weight of 10 kg. She was diagnosed as neuroblastoma with Stage 4S. Because she was suffered from refractory hypoxemia and restrictive respiratory impairment due to abdominal compartment syndrome induced by multiple liver metastasis and massive ascites, she was transferred to our ICU. Her trachea was intubated and ventilated with assist/controlled mode, driving pressure 22 cmH₂O, positive end-expiratory pressure (PEEP) 8 cmH₂O, fraction of inspiratory oxygen (F_IO₂) 1.0, but tidal volume was obtained only 3.2 mL/kg and P_aO₂/F_IO₂ ratio of 55 mmHg. Therefore, we insert esophageal sensor and monitored esophageal pressure to performed transpulmonary pressure guided PEEP titration. When we changed PEEP from 8 to 15 cmH₂O so that the end-expiratory transpulmonary pressure achieving 0 to 5 cmH₂O, her oxygenation (P_aO₂/F_IO₂ ratio : 55 to 178 mmHg) and respiratory compliance (1.4 to 3.0 mL/cmH₂O) were dramatically improved. Her respiratory condition was further stabilized by ascites puncture and radiotherapy, and the patient was extubated successfully on the 25th ICU day.

Conclusions : Although pediatric neuroblastoma with stage 4S may induce severe respiratory efficiency, the responsiveness of treatment for neuroblastoma is promising. Multimodal treatments including optimal ventilator management such as transpulmonary pressure -guided PEEP titration contributes to improved patient's prognosis.

Key words : Neuroblastoma, Abdominal compartment syndrome, Transpulmonary pressure