

4 左心低形成術後背景の感染性心内膜炎術後に循環不全・急性腎障害・肝硬変増悪を来し集学的治療により維持透析移行が可能となった一例

齋藤睦子¹⁾, 山口晃典^{1,2)}, 園田光佑^{1,2)}, 三田篤義²⁾, 橋本幸始¹⁾, 上條祐司¹⁾

1) 信州大学医学部附属病院 腎臓内科, 2) 信州大学医学部附属病院 集中治療部

【背景】

腎代替療法 (RRT) が必要な急性腎障害 (AKI) に多臓器の合併症が加わると、予後が悪化し維持透析移行が困難となる場合がある。今回、左心低形成術後の特殊な循環動態 (Fontan 循環) であった患者が、感染性心内膜炎を契機に AKI・心不全・肝硬変を併発し循環動態が不安定な難治性病態に陥ったが、病態に合わせた集学的治療を行うことで間欠透析移行が可能になるという経過を経験したため報告する。

【症例】

症例：20 歳代 男性

主訴：発熱、腰痛

既往歴：左心低形成症候群 (生後 9 日 Norwood 手術＋右室-肺動脈導管、生後 114 日両方向 Glenn 手術＋右肺動脈形成術＋三尖弁形成術、3 歳 Fontan 手術＋三尖弁形成術、4 歳左肺動脈ステント留置術、14 歳三尖弁置換術、15 歳 device closure for perivalvular leak)

現病歴：X-53 日より腰痛、X-49 日より 39°C 台の発熱が見られ、自宅療養で改善が見られず X-44 日に前医を受診した。血液検査、心エコー、造影 CT、MRI より感染性心内膜炎と腎膿瘍による敗血症性 DIC と診断された。X-43 日に三尖弁再置換術が行われた。疣贅のグラム染色と血液培養が陽性となり、抗菌薬を適宜変更した。術後経過は安定して

おり、各種培養は陰性化し本人の全身状態も改善傾向であったものの、発熱は持続していたため一般病棟で感染症治療が継続されていた。X-15 日より頻呼吸、胸水貯留が見られ、心不全の増悪のため集中治療室に入室した。X-7 日に発熱と CRP の上昇が見られたが、造影 CT で腎膿瘍は縮小しており明らかな熱源は不明で、抗菌薬をメロペネム、バンコマイシン、リファンピシンに escalation した。経食道心エコーでは疣贅の所見は明らかでなかったが、perivalvular leak (PVL) を認めた。循環作動薬を極量まで使用したが頻脈、血圧低下、尿量減少など循環動態の増悪が進行し、補助循環管理目的で X 日に当院転院となった。

入院時現症：身長 165.1 cm、体重 59.9 kg、血圧 100/75 mmHg、脈拍 115 回/分、体温 36.2°C、SpO₂ 94% (人工呼吸管理：従圧式強制換気、FiO₂ 0.6、PEEP 5 cmH₂O、PS 17 cmH₂O、f 20 回/分)、E3VTM4。頸静脈怒張著明。第 3 肋間胸骨右縁に Levine III/VI 度の収縮期雑音を聴取する。左示指、右第 4 趾に皮膚潰瘍を認める。

入院時使用薬：アドレナリン 0.2 μg/kg/min、ドパミン 11 μg/kg/min、ドブタミン 11 μg/kg/min、バソプレシン 2.4 U/h、ヒドロコルチゾン 200 mg/day、ランジオロール 20 μg/kg/min

入院時検査所見：

問合せ先：齋藤睦子 〒390-8621

松本市旭 3-1-1 信州大学腎臓内科 (TEL 0263-37-2634)

| 血算 | | | 免疫血清学 | | |
|--------------|-------|-------------------------|--------|---------|------------|
| WBC | 1,129 | / μ L | CRP | 5.86 | mg/dL |
| SEG | 83 | % | PCT | 4.05 | ng/mL |
| BND | 2.0 | % | 内分泌 | | |
| MON | 6.0 | % | BNP | 657.9 | pg/mL |
| EOS | 0.0 | % | 凝固 | | |
| BAS | | % | PT | 17.9 | sec |
| RBC | 453 | $\times 10^4$ / μ L | APTT | 37.8 | sec |
| Hb | 14.3 | g/dL | PT% | 58.1 | % |
| Plt | 11.6 | $\times 10^4$ / μ L | PT-INR | 1.40 | |
| 生化学 | | | AT-III | 73.9 | % |
| TP | 6.9 | g/dL | Ddimer | 4.6 | μ g/mL |
| Alb | 3.4 | g/dL | 尿検査 | | |
| BUN | 77.6 | mg/dL | pH | 5.5 | |
| Cre | 2.14 | mg/dL | 比重 | 1.021 | |
| UA | 15.4 | mg/dL | 蛋白 | 30 | mg/dL |
| AST | 172 | U/L | 糖 | - | |
| ALT | 23 | U/L | 潜血 | 2+ | |
| γ GTP | 120 | U/L | BiI | 1+ | |
| T-bil | 2.61 | mg/dL | 赤血球 | 50-99 | /HPF |
| D-bil | 1.57 | mg/dL | 白血球 | 10-10 | /HPF |
| ALP | 90 | U/L | 扁平上皮 | 1未満 | /HPF |
| LD | 1052 | U/L | 尿路上皮 | 1未満 | /HPF |
| CK | 132 | U/L | 硝子円柱 | 100-999 | /全視野 |
| Na | 147 | mmol/L | 顆粒円柱 | 1-9個 | /全視野 |
| K | 5.2 | mmol/L | 上皮円柱 | 1-9個 | /全視野 |
| Cl | 113 | mmol/L | 細菌 | ± | |
| 補正Ca | 10.0 | mg/dL | 真菌 | 2+ | |
| iP | 3.8 | mg/dL | 赤血球は均一 | | |

表1 入院時血液検査

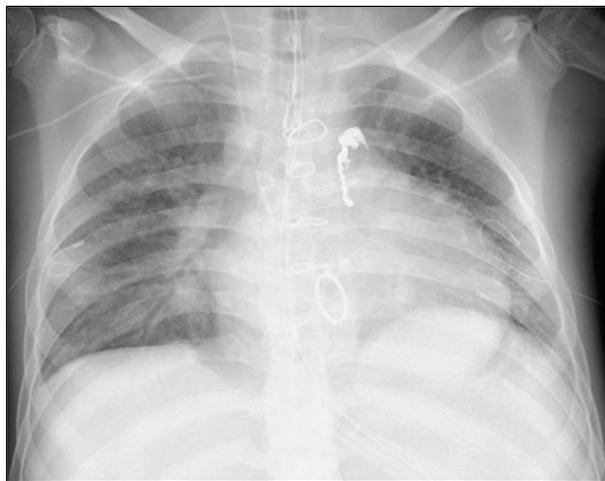


図1 入院時胸部X線写真

経胸壁心エコー：右室はびまん性に壁運動が低下し、EF 28% (参考値)。三尖弁 (機械弁) の弁輪部にPVLあり。大動脈弁に疣贅や変性は見られなかった。IVC 23 mm 大で呼吸性変動は減弱していた。入院後経過：前医での抗菌薬加療でCRPは緩徐に改善していたことやPVLの増悪が見られていたこ

とから、転院前に循環作動薬の需要が高まった原因は心不全による心原性ショックと診断した。抗菌薬を継続しつつも可及的速やかな体外式膜型人工肺 (ECMO) の導入が優先と判断し、PVL改善のための三尖弁置換術は待機的に行う方針となった。第2病日に central ECMO (右室+Fontan 導管脱血、上行大動脈送血) 装着術を施行した。Central ECMO 装着後、血行動態は著明な改善が得られ、強心薬と昇圧剤は漸減し第8病日にはミルリノン単剤での管理となった。血清 Cre 値は入院時をピークとして低下し、0.7-1.0 mg/dL で推移していた。その後リハビリや食事摂取を再開し第24病日にはミルリノンは終了となった。抗菌薬にて感染を制御してから三尖弁再置換術を行う方針だったが、PVLはさらに増悪し、第33病日に経食道心エコーを行ったところ三尖弁輪の detach を認めたため、第40病日に再三尖弁置換術を施行した。術後経過は良好で第56病日にECMO離脱テストを行い、第58病日にECMO離脱となった。術後も循環動態は維持され、強心薬や昇圧剤は漸減、終了となった。しかし同時期より尿量は400-500 mL/day と急激に減少し、体重はECMO離脱前日の42.7 kg から離脱2日後には49.3 kg まで増加したため第60病日より非カフ型カテーテルを用いて持続的緩徐式血液透析ろ過 (CHDF) を導入した。フロセミド 300 mg/day、アセタゾラミド 500 mg/day、トルバプタン 15 mg/day を投与したが自尿の増加は見られなかった。その後尿量はさらに減少し、連日1200-4000 mL 程度の除水が必要であった。第84病日より傾眠傾向となり、頭部CTでは新規病変を認めず、血液検査でNH₃が229 μ g/dL と上昇していたことから肝性脳症と診断した。Child-Pugh スコアは10点で grade C であり、Fontan 術後の慢性的な肝うっ血による非代償性肝硬変の状態であると思われた。CHDFの透析効率を上げ (Qd 700→1100mL/h、Qs100→100mL/h)、栄養管理を見直し、

摂取カロリーをあげつつ BCAA 製剤を併用しながら蛋白摂取量が過剰とならないように注意した。その後 NH_3 は徐々に減少し第 134 病日には $96 \mu\text{g/dL}$ まで低下し意識障害の再発も見られなかった。また、1-2 週に 1 回の頻度で炎症反応上昇が見られたため、非カフ型カテーテルの交換は頻回に行っていた。第 135 病日に 6 時間の頻回間欠透析に移行した。その後、様々な工夫をしながら間欠透析を行った。初期は連日施行していたが徐々に頻度を減らし、週 4 回 5 時間の維持透析に移行し、最終的に透析中にノルアドレナリン $0.02 \mu\text{g/kg/min}$ を用いて収縮期 80 mmHg 前後を維持し 1 回 3500ml の除水が可能となった。第 174 病日にカフ型カテーテルを留置し、第 191 病日に退院となった。

【考察】

左心低形成症候群は先天性心疾患の一種であり、体循環と肺循環の双方を機能的に右室のみに依存する単心室循環症候群の一つである。(図 2)

左心低形成症候群患者では、右室から肺動脈に駆出された血液の一部は動脈管を通じて大動脈内に

流入し全身を循環する。肺静脈を流れる動脈血は卵円孔または心房中隔欠損を通じて左房から右房へ流入し、上下大静脈の静脈血と混合する。(図 2 左) この病態に対して、従来新生児期から乳児期にかけて複数回の手術を行う。2 歳頃までに Fontan 手術を終えることができればおおよそ安定した循環動態での成長発達が見込める。(図 2 右) Fontan 手術により単心室循環症候群の患者の生存率が上昇し平均寿命が延長してきた一方で、この特殊な Fontan 循環と呼ばれる循環動態が長期的には様々な問題を生じることが明らかになってきている。まず、駆出能が完全に右室に依存することから右心負荷が大きく、全身動脈抵抗の上昇もあり心拍出量が保てなくなる。また、肺循環心室を持たないため肺循環の駆動圧を生み出す上で静脈高血圧が重要となり、中心静脈圧 (CVP) は常に高い状態で維持される。これは長期的には心臓だけでなく呼吸器系、凝固系、腸管、肝臓、腎臓などに悪影響を及ぼし多臓器不全の原因となることが分かっている。(表 2)

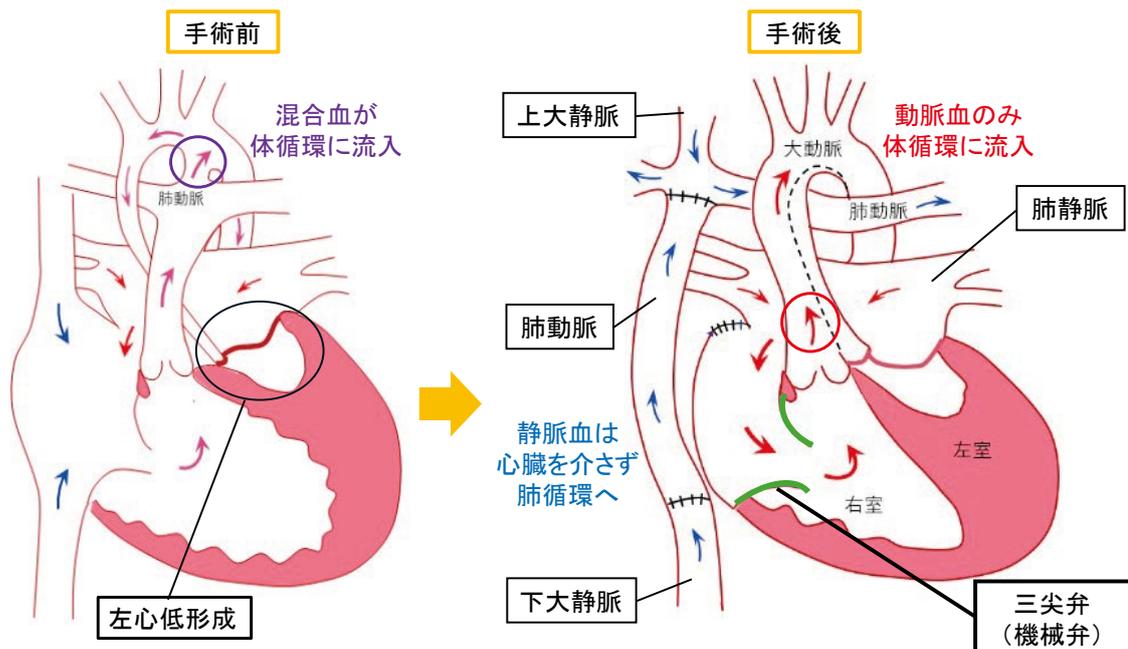


図2 左心低形成症候群とFontan術後の循環動態¹⁾

| | |
|------|----------------------------|
| 循環器系 | 心収縮・拡張障害、大動脈疾患、房室弁機能不全、不整脈 |
| 呼吸器系 | 拘束性肺疾患、肺動静脈瘻 |
| 消化器系 | 肝硬変、蛋白漏出性胃腸症 |
| 腎臓 | 心腎連関、肝腎症候群 |
| 神経系 | 精神発達遅滞 |
| 筋骨格系 | 骨代謝異常、サルコペニア |
| 生殖器系 | 月経異常 |
| 代謝系 | 甲状腺機能異常、糖尿病 |
| 血液 | 貧血、血小板減少症 |

表2：Fontan 循環患者の臓器障害の一例²⁾

Fontan 術後患者の腎障害の原因としては、小児期の人工心肺併用手術の際に生じる AKI の長期的な影響や、慢性的な心拍出量低下、中心静脈圧の上昇といった Fontan 循環に関連した腎血流の低下が挙げられる。³⁾ Fontan 術後の長期生存者と同年代の健常者を比較した研究では、前者の方が慢性腎臓病の発症リスクが高いことが示唆されている。⁴⁾ また、肝臓に関しては近年、Fontan 関連肝疾患として認識されている。肝血流量は心拍出量の約 25% を占めている。Fontan 患者の年齢が上がるにつれて心拍出量の低下は進行し、代償範囲を超えて血流が低下することで臓器障害につながる危険性がある。これに静脈圧上昇に伴ううっ血が加わり、肝硬変や肝細胞癌などの原因となるとされている。⁵⁾

本症例は入院前まで全身状態は安定しており、日常生活への支障は見られていなかった。Cre 値は 0.4 mg/dL 程度で推移しており、明らかな CKD は有していなかったと思われる。しかし、感染性心内膜炎と腎膿瘍の罹患を契機に保たれていた循環動態が破綻し、ショックから多臓器不全を発症した。ECMO による循環補助で腎血流が回復した

ことで一時 Cre は低下し、一度目の AKI は改善した。その後 ECMO 離脱直後に急激に尿量が減少し二度目の AKI を発症したが、これは補助循環がなくなったことで心拍出量、腎血流量が保てなくなったことによると思われた。さらに腎うっ血や、肝うっ血に伴う肝硬変の悪化も悪影響したと考えている。Fontan 循環による慢性的な右心不全があったため体重は急激に増加し、うっ血を解除するために積極的な除水が必要であった。一方で、敗血症や高侵襲術後の病態に伴って末梢循環不全を併発し急速な除水が臓器障害に繋がる可能性があった。従って、CVP は 19-22 cmH₂O で維持しつつ、乳酸値・臓器逸脱酵素にも注意し、うっ血と末梢血流不全のバランスを考慮しながら慎重に除水を行った。間欠透析移行後は極端な血管内脱水を生じないように長時間・頻回の透析を用いて除水を行った。

肝硬変をきたした患者が RRT を導入した際は 28 日死亡率が 83% と非常に予後が悪いことが知られている。⁶⁾ これには以下に示す様々な合併症の対応が複雑で困難である点に関連している可能性がある。なお、Fontan 循環に伴う肝硬変は非常に特殊かつ稀な病態であり、通常の肝硬変とは異なる可能性があるが、本例でも他の肝硬変患者と同様に注意しながら対応した。

まず、肝硬変に伴う AKI では様々な問題により RRT 中の血圧維持が困難となる。肝硬変患者では一酸化窒素 (NO) や他の血管拡張物質の増加に伴って内臓領域の細動脈拡張を生じる。また心拍出量の低下も生じ、相対的な循環血液量の低下を生じやすい⁷⁾。また肝硬変に伴う低 A1b 血症は透析中のプラズマリフィリングを悪化させる。これらの事象に対し間欠透析施行時には前述の長時間・頻回の透析に加え、透析中にノルアドレナリン投与と 35.5°C の低温透析で血管収縮を促し、頻回に高張 A1b 製剤を投与して対応した。本例で

はさらに間欠透析への移行初期は心血管の収縮能維持に有用とされる無酢酸・高Ca透析液も併用した。近年、重症患者へのIHD施行時にはこうした複数の透析手法を併用するmultimodal approach (MMA) が循環安定化に有用とされている。⁸⁾ MMAでは高Na透析も頻用されるが、本例では間欠透析施行時にはNa 130 mEq/L前後の低Na血症を認めたためこの適応は無いと考えた。低Na血症患者ではNa 140 mEq/Lの透析液から拡散によりNaが血液内に流入し、このNaが高Na透析と同様にプラズマリフィリングを維持させるとされており⁹⁾、これは本症例の間欠透析が安定した一因であった可能性がある。

さらに、AKI例や肝硬変患者では易感染性が問題となる。¹⁰⁾ 本症例では十分な栄養補充で免疫能維持を図るとともに抗菌薬投与を継続し、WBCやCRPに一定以上の上昇が見られた際には迅速に非カフ型カテーテルを交換した。

肝性脳症を発症した際には透析効率を上げて(Qd700→1100 mL/h、Qs100→100 mL/h) 溶質除去を図った。HDFは脳浮腫と関連するグルタミンやアンモニアなどの分布容積が大きい低分子量物質に加えて、肝性脳症と関係が想定された中分子量物質まで除去が可能であることから、肝性脳症に対して有効であるとの報告がある。¹¹⁾ 本例は脳症管理が不良であればオンラインHDFへの移行を考慮していたが、透析効率増加による低分子物質除去と栄養調整のみでNH₃低下や肝性脳症の改善が得られたことと、著明な低Alb血症を伴っていたことからオンラインHDFまでは施行しなかった。

AKI例では侵襲や尿毒症に伴う異化亢進に加え、RRTに伴って栄養喪失を生じるため栄養管理が重要とされている。目標量としてカロリーは20-30 kcal/kg、CRRT施行中は蛋白1.5-1.7 g/kg、間欠透析施行中は蛋白1.3-1.5g/kgの投与が推奨され

ている。¹²⁾ 本症例も、ECMO離脱直後にCRRTを導入した際は上記のカロリー投与と1.5-1.7g/kgの蛋白摂取で2か月以上のCRRTを継続することができた。一方、肝性脳症発症後は肝硬変例に必要な栄養管理¹³⁾とAKI例に必要な栄養管理のバランスを考慮しながら、カロリーは30-35 kcal/kgまで増加させつつ蛋白は1.3-1.5 g/kgに制限した。また肝性脳症の増悪を防ぐため、蛋白質の一部はBCAA製剤を利用した。

【結語】

本症例はFontan循環を背景とした心不全、肝硬変のある患者が重症感染症やAKIを発症した一例である。各病態の問題点を考慮しつつ、透析対応の工夫や栄養管理、感染対策を行うことで2か月以上と長期にわたるCRRTから間欠透析に移行することができた。複数病態を併発した腎不全の管理においては、それぞれの病態を考慮した集学的治療が有効であると考えられる。

著者の利益相反 (conflict of interest : COI) 開示 : 本論文に関して特に申告なし。

【参考文献】

- 1) 金子幸裕, 平田康隆, 木村光利 他. カラーイラストでみる 先天性心疾患の血行動態 治療へのアプローチ. 東京 : 文光堂, 2012
- 2) Hideo Oguchi. Adult patients with Fontan circulation: What we know and how to manage adults with Fontan circulation? J Cardiol. 68(3):181-9, 2016
- 3) F. Zafar, A. M. Lubert, D. A. Katz, et al. Long-Term Kidney Function After the Fontan Operation: JACC Review Topic of the Week. JACC 76(3) : 334-341, 2020
- 4) S. Sharma, R. L. Ruebner, S. L. Furth, et al. Assessment of Kidney Function in Survivors

- Following Fontan Palliation. *Congenit Heart Dis.* 11(6) : 630-636, 2016
- 5) J.Rychik, G. Veldman, E.Rand, et al. The precarious state of the liver after a Fontan operation: summary of a multidisciplinary symposium. *Pediatr Cardiol.* 33:1001-1012. 2012
- 6) K.Staufer, K.Roedl, D.Kivaranovic, et al. Renal replacement therapy in critically ill liver cirrhotic patients-outcome and clinical implications. *Liver Int.* 37(6):843-850. 2017
- 7) Y.Iwakiri, M.Y.Kim. NITRIC OXIDE IN LIVER DISEASES. *Pharmacol Sci.* 36(8) : 524-536, 2015
- 8) 山口晃典, 三田篤義, 園田光佑 他. 急性血液浄化学会雑誌. 15(1) : 8-16, 2024
- 9) A.Dorvris, K.Zeid, S.Hiremath, et al. Mechanisms for hemodynamic instability related to renal replacement therapy: a narrative review. *Intensive Care Med.* 45(10) : 1333-1346, 2019
- 10) J.Fernandez, J.Acevedo, R Wiest. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut.* 67(10) : 1870-1880. 2018
- 11) 井上和明, 織田成人, 安倍隆三 他. On-line HDF を急性肝不全の患者に施行する際の診療ガイド. *肝臓* 61 (2) : 47-60, 2020
- 12) E.Fiaccadori, A.Sabitino, R. Barazzoni. ESPEN guideline on clinical nutrition in hospitalized patients with acute or chronic kidney disease. *Clin Nutr* 40(4) : 1644-1668, 2021
- 13) 日本版重症患者の栄養療法ガイドライン: 病態別栄養療法. 日本集中治療医学会重症患者の栄養管理ガイドライン作成委員会. *日集中医誌* 24: 569-91, 2017