

Case Report

脂肪塞栓症候群による急性肺障害に好中球エラスターゼ阻害剤とステロイド剤が有効であった一例

武岡裕文^{1,2,*}, 石井 修^{1,2)}, 田村政近²⁾, 大久保道子²⁾, 小林美佳²⁾,
吉田有徳²⁾, 根本隆章^{1,2)}, 村中将洋^{1,2)}, 中川禎介^{1,2)}, 松田隆秀^{1,2)}

¹⁾聖マリアンナ医科大学総合診療内科

²⁾聖マリアンナ医科大学内科総合診療部

*連絡先:

武岡裕文, 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1, e-mail: take729@marianna-u.ac.jp

Beneficial effect of neutrophil elastase inhibitor on acute lung injury: a case report

An 83-year-old female with hip joint fracture developed severe dyspnea and was admitted to our hospital. On admission, her blood gas analysis indicated hypoxemia. Her chest radiograph showed a ground-grass pattern in bilateral lung fields and enlargement of right atrium. The level of neutrophil elastase activity was elevated. She was diagnosed as post embolism syndrome. A treatment with sodium sivelestat hydrate, a neutrophil elastase inhibitor, intravenously, was started at the second hospital day. The level of neutrophil elastase activity returned to normal after the treatment. Her respiratory condition was improved. We experienced that a case of post embolism syndrome was improved by treating with neutrophil elastase.

Rec.4/1/2008, Acc.7/17/2008, pp461-464

Key words ALI, ARDS, neutrophil elastase inhibitor, sodium sivelestat hydrate, fat embolism syndrome

はじめに

脂肪塞栓症候群は外傷等により循環血液中に入り込んだ脂肪滴が組織で微小循環を障害し, 炎症を伴う多臓器機能障害を起こしている状態である. 肺, 脳などの全身臓器の脂肪塞栓により生じる低酸素血症, 中枢神経障害, 皮膚の点状出血斑などを特徴とし, 多くは外傷, 特に長管骨骨折, 骨盤骨折の合併症として知られている.

我々は脂肪塞栓症候群による急性呼吸不全に対して, 好中球エラスターゼ活性を選択的に阻害するシベレスタット

ナトリウムとステロイドが有効であった症例を経験したので文献的考察を加えて報告する.

症 例

患 者: 83 歳, 女性

主 訴: 呼吸困難

既往歴: 71 歳 子宮・卵巣摘出

73 歳 腸閉塞

家族歴: 特記事項なし

表1 入院時検査所見

血算			生化学					
WBC	14100	/ μ l	TP	5.5	g/dl	CRP	0.29	mg/dl
RBC	413×10^4	/ μ l	Alb	3.5	g/dl	動脈血ガス分析 (8Lリザーバーバックマスク)		
Hb	13.6	g/dl	T. Bil	0.9	mg/dl			
Ht	38.9	%	AST	20	IU/l			
Plt	197×10^3	/ μ l	ALT	21	IU/l			
凝固			LDH	268	IU/l			
			ALP	244	IU/l	pH	7.451	
			γ -GTP	21	IU/l	pCO ₂	36.5	mmHg
PT	96	%	CK	56	IU/l	pO ₂	63.3	mmHg
APTT	30.5	sec	Cr	0.69	mg/dl	HCO ₃	25.0	mmol/l
Cont	28.8	sec	BUN	12.4	mg/dl	BE	1.8	mmol/l
Fib	198	mg/dl	Na	141	mEq/l	Sat O ₂	92.1	%
			K	4.2	mEq/l	エラスターゼ活性 48.7 $\times$ 10nmol/ml/24hr		
			Cl	107	mEq/l			
			Ca	8.1	mEq/l			

生活歴：飲酒歴なし

喫煙歴 10本/日を20年間

現病歴：歩行中転倒し（第1病日）、近医整形外科にて左大腿骨頸部骨折と診断された。手術目的で他院紹介となり一時帰宅した。その後、あくびを頻回に認め、呼吸困難と共に嘔吐・両上下肢のチアノーゼが出現したため再度近医を受診した。O₂ 6L リザーバーバックマスクにおいてもSpO₂ 92%と低酸素血症は改善せず、胸部レントゲン上、両上肺野に浸潤影を認めたため、肺炎の疑いで当院救命救急センターへ紹介、当科に緊急入院となった。

入院時現症：入院時SpO₂ 91%（8L リザーバーバックマスク）と著明な低酸素血症を認めた。体温は37.5℃、血圧は181/98mmHg、脈拍数は85回/分（整）であった。またJCS：I-1と意識障害を認めた。胸部聴診にて両上肺野にcoarse crackleを聴取、左股関節に関節他動時の疼痛を認めたが、他の身体所見に異常所見を認めなかった。

入院時検査所見（表1）：白血球数は14,100/ μ lと増多、エラスターゼ活性が48.7 $\times$ 10nmol/ml/24hrと上昇している他、CRP 0.29mg/dlを含め、一般尿検査、血液検査には異常所見を認めなかった。動脈血ガス分析では8L リザーバーバックマスクでpH 7.451、PCO₂ 36.5mmHg、PO₂ 63.6mmHgとI型呼吸不全を認めた。胸部単純レントゲン写真では右上中肺野および左全肺野にすりガラス陰影を認め、右第2弓の突出も認めた（図1a）。骨盤レントゲン写真では左大腿骨頸部に骨折を認めた（図1b）。心電図所見は洞調律で異常所見を認めなかった。心臓超音波検査にて右房負荷所見を認めたことより肺塞栓症を疑い肺動脈造影CTを行ったが、肺動脈には塞栓を示唆する明らかな所見を認めなかった。

入院後経過：骨折後の急性呼吸不全で右房負荷を伴って

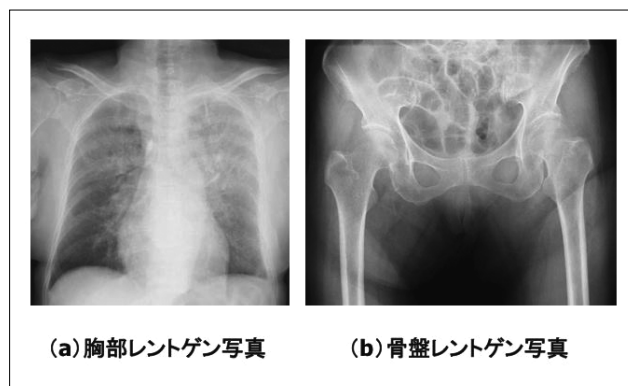


図1 入院時画像所見

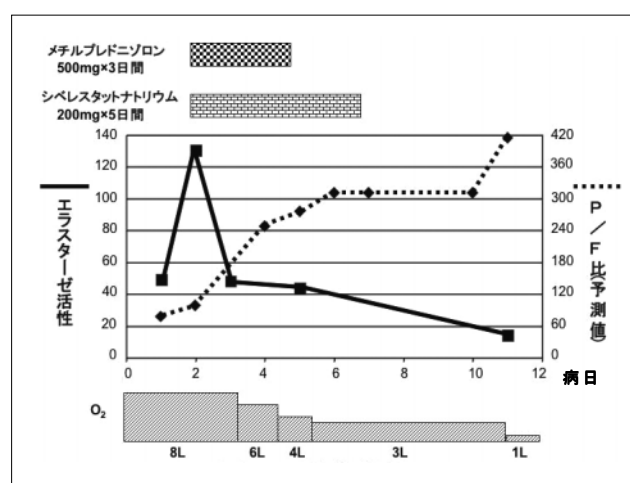


図2 入院後経過

たことより脂肪塞栓症候群を疑った。鶴田らの基準¹⁾は、大基準：a；点状出血，b；呼吸器症状および肺X線病変，c；頭部外傷と関連しない脳神経症状，中基準：①；低酸素血症（リザーバーバックマスクによる高濃度酸素投与下でもPO₂ 63.6mmHgであり、室内気吸入下のPaO₂ < 70mmHgと推測できた），②；ヘモグロビン値低下（< 10g/dl），小基準：i；頻脈，ii；発熱，iii；尿中脂肪滴，iv；血小板減少，v；血沈の亢進，vi；血清リパーゼ値上昇，vii；血中遊離脂肪滴であり、大基準2項目以上もしくは大基準1項目，中小基準4項目以上で臨床診断。大基準0項目，中基準1項目，小基準4項目で疑症としている。このうち、本症例は大基準b・c中基準①小基準ii・iv・vを満たしたため、大腿骨頸部骨折に伴った脂肪塞栓症候群と診断した。入院第2病日よりシベレスタットナトリウム投与およびステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン 500mg/日、3日間）を開始した。治療開始後、徐々に呼吸状態は改善傾向を認め、第6病日にはO₂ 3L経鼻投与にてSpO₂

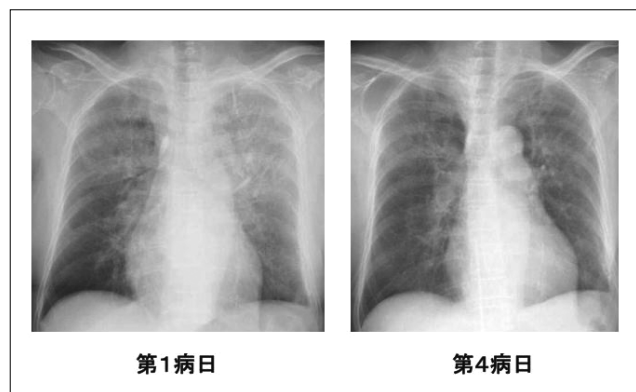


図3 胸部単純レントゲン写真

98% (P/F 比 > 300) を維持できるようになった。エラスターゼ活性も図2に示すように第2病日の $130 \times 10 \text{ nmol/ml/24hr}$ から $43.2 \times 10 \text{ nmol/ml/24hr}$ と低下し、胸部レントゲン写真上、第1病日に認められた両肺野のスリガラス陰影も第4病日にはほぼ消失した(図3)。胸部単純CTにおいても第1病日に認められた両側肺のスリガラス陰影、両側胸水は治療後、速やかに消失した(図4)。以後、病状は安定し、入院第26病日には左大腿骨頸部骨折に対して観血的整復固定術を行った。

考 察

脂肪塞栓症候群は骨折の重大合併症の一つとして知られており、重篤な交通外傷では90%に、複雑骨折では10～20%に発生すると言われている²⁾。一方、外傷とは無関係に種々の内科疾患(肺炎、糖尿病、急性骨髄炎、鎌状赤血球症、SLE、サラセミア、重症肝炎、敗血症など)によっても発生することが知られ、重篤化する例が多く、臨床医にとっては見逃してはならない重要な病態である²⁾。外傷患者では受傷から12～72時間で呼吸不全や意識障害を発症する。また本症例では認めなかったが、点状出血などの皮膚症状は出現率約50%であるが脂肪塞栓症候群に特徴的の症状であり、受傷から24～48時間後に呼吸器症状や中枢神経症状に引き続いて出現し、通常は出現してから5～6時間で消失すると言われている^{3,4)}。軽症の脂肪塞栓症候群は、呼吸・循環管理を厳密に行うことにより、比較的前後良好との報告もあるが、重篤な脂肪塞栓症候群では急性肺動脈塞栓症と類似の右心房負荷所見を認め、ALI(acute lung injury)やARDS(adult respiratory distress syndrome)に至る例もある。ALI/ARDSの死亡率は30～40%との報告⁵⁾があり、早期診断、早期治療が大切であると考えられる。

ALI/ARDSの病態には好中球エラスターゼが深く関与しているとする数多くの報告がある。好中球エラスターゼは

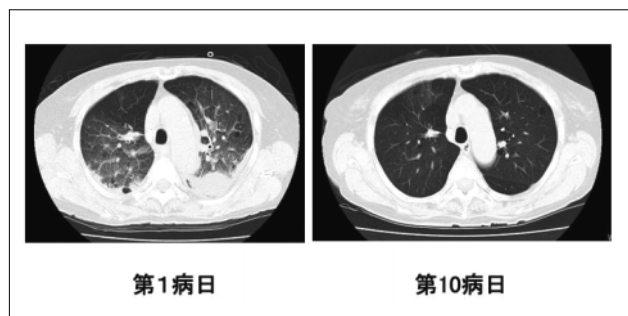


図4 胸部単純CT

肺結合組織蛋白質の分解作用、血管透過性亢進作用、白血球遊走因子の産生作用を有しており、これらの作用により肺障害が誘発されALI/ARDSが発症すると考えられている⁶⁾。通常、好中球から少量のエラスターゼが放出されても、血中に存在する $\alpha 1\text{-PI}$ ($\alpha 1\text{-protease inhibitor}$)により好中球エラスターゼ活性は速やかに消失する。高度の炎症反応が引き起こされ、大量の好中球エラスターゼが放出される状況下では、同時に好中球から他の活性酵素も大量に放出される。大量に放出された活性酵素の中で、主にミエロペルオキシダーゼが $\alpha 1\text{-PI}$ の活性基を変化させる。この $\alpha 1\text{-PI}$ 活性基の変化により好中球エラスターゼとの結合が阻害され、好中球エラスターゼ活性は維持される。その結果、組織破壊(肺障害)が律速的に進行すると考えられている⁷⁾。

今回の血清エラスターゼ活性の測定は三菱化学メディエンス社に測定を依頼し、合成基質としてMeO-Suc-Ala-Ala-Pro-Val-pNAを用いた。方法はアッセイバッファー $180 \mu\text{l/well}$ とサンプル $20 \mu\text{l/well}$ を混合、 37°C で24時間インキュベーションした後、吸光度(405nm)を測定した。本症例における好中球エラスターゼ活性は従来測定されていた $\alpha 1\text{-PI}$ との複合体量ではなく、 $\alpha 2\text{-MG}$ ($\alpha 2\text{-macroglobulin}$)との複合体の活性を測定した。好中球エラスターゼと $\alpha 1\text{-PI}$ との複合体では活性が不活化されているが、 $\alpha 2\text{-MG}$ との複合体では好中球エラスターゼ活性は残存している。また $\alpha 1\text{-PI}$ との複合体と比較すると、 $\alpha 2\text{-MG}$ との複合体は速やかに代謝されるため、今回用いた測定方法は、より正確に病勢を反映していると考えられる。

近年ALI/ARDSの薬物治療として好中球エラスターゼ活性を選択的に阻害するシベレスタットナトリウムが注目されている。シベレスタットナトリウムは基礎実験において肺障害を抑制し、肺機能を改善することが明らかにされ、臨床でも第Ⅲ相二重盲検比較試験においてSIRSに伴う急性肺障害患者で有効性が確認されている^{8,9)}。真壁ら¹⁰⁾の報告においても脂肪塞栓症候群によるARDSに対して人工

呼吸器装着後にシベレスタットナトリウムが投与され、良好な結果を得ている。また遠藤ら¹¹⁾によるシベレスタットナトリウムの早期投与により人工呼吸器管理を回避できた症例の報告がある。

今回、我々が経験した症例は①急性発症、②胸部X線上の両側びまん性浸潤影、③ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{Torr}$ 、④左心不全兆候なしとARDSの診断基準を満たした脂肪塞栓症候群であった¹²⁾。治療としては前述の理由から好中球エラスターゼ阻害剤を早期に投与したことにより、人工呼吸器管理に至らず、人工呼吸器管理を回避できたと考えた。

また、本症例では治療にステロイドパルス療法も併用しており、両薬剤が有効であった可能性も否定はできない。この点については、川津ら¹³⁾の報告ではエンドトキシン吸入ハムスターにおいてデキサメサゾン投与群に比べて、好中球エラスターゼ阻害剤投与群の方がBALF中炎症細胞浸潤数、BALF中蛋白濃度、BALF中好中球エラスターゼ活性、肺出血全てにおいて有意差を持って低値であった。また、竹村ら¹⁴⁾は食道癌術前メチルプレドニゾロン単独投与群と比較して、術後好中球エラスターゼ阻害剤併用群の方が術後の $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比が有意に高く、術後肺障害を抑制できたと報告している。以上のことより、本症例の好中球エラスターゼ活性が治療前後で第2病日の $130 \times 10\text{nmol/ml/24hr}$ から第11病日の $13.6 \times 10\text{nmol/ml/24hr}$ へ低下したのは、好中球エラスターゼ阻害剤が主たる役割を演じたと考えられた。好中球エラスターゼ活性を病初期に抑制し得たことにより、重篤化を防げた貴重な症例と思われる。

結 語

シベレスタットナトリウムとステロイドを投与し、人工呼吸器管理を回避できた、進行性の呼吸不全を伴う脂肪塞栓症候群の1例を経験した。脂肪塞栓症候群は死亡率の高い疾患であるが、早期にシベレスタットナトリウムを投与することにより予後が改善する可能性があると考えられた。

文 献

- 1) 鶴田登代志：脂肪塞栓症候群－病態整理から診断、治療まで－。臨床麻酔, 10: 1357-1363, 1986.
- 2) 山口佳寿博：全身性脂肪塞栓症候群の診断。Modern Physician, 26: 1350, 2006.
- 3) 加藤正哉：脂肪塞栓症候群。救急医学, 27: 991-993, 2003.
- 4) Ten Duis HJ: The fat embolism syndrome. Injury, 28: 77-85, 1997.
- 5) 田坂定智, 石坂彰敏：急性呼吸促進症候群。Modern Physician, 26: 377-381, 2006.
- 6) Petty TL: Protease mechanisms in the pathogenesis of acute lung injury. Ann NY Acad Sci, 624: 267-277, 1991.
- 7) Weiss SJ, Curnutte JT, Regiani S: Neutrophil-mediated solubilization of the subendthelial matrix: Oxidative and nonoxidative mechanisms of proteolysis used by normal and chronic granulomatous disease phagocytes. J Immunol, 136: 636-641, 1986.
- 8) 玉熊正悦, 柴忠明, 平澤博之, 小川道雄, 中島光好：好中球エラスターゼ阻害剤；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相二重盲検比較試験－。臨床医薬, 14: 289-318, 1998.
- 9) 遠藤重厚, 天羽敬祐, 稲田捷也：好中球エラスターゼ阻害剤；ONO-5946・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相一般臨床試験－。臨床医薬, 14: 319-347, 1998.
- 10) 真壁秀幸, 佐藤光太郎, 今井聡子, 大内直久, 森潔史, 高橋学, 井上裕久, 宮田美智子, 伊藤頼子, 塩谷信貴, 佐藤信博, 遠藤重厚：脂肪塞栓症候群に対するエラスポール®投与による臨床効果の検討。新薬と臨床, 53: 1024-1028, 2004.
- 11) 遠藤重厚, 佐藤信博, 鈴木泰, 塩谷信喜, 小鹿雅博, 真壁秀幸, 今井聡子, 高橋学, 宮田美智子, 井上裕久, 箱崎将規, 菅康徳：シベレスタットナトリウム早期投与により人工呼吸器管理を回避できた急性呼吸不全症例の検討。新薬と臨床, 54: 1342-1347, 2005.
- 12) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al: The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial condition. Am J Respir Crit Care Med, 149: 818-824, 1994.
- 13) 川津輪十一, 萩尾哲也, 中尾進太郎, 松岡秀和, 大野博之：ハムスター肺障害モデルにおける特異的好中球エラスターゼ阻害剤ONO-5046・Naの有効性。薬理と治療, 25: 2933-2943, 1997.
- 14) 竹村雅至, 大杉治司, 李榮柱, 金子雅宏：エラスターゼ阻害剤投与による食道癌術後の呼吸機能障害抑制。日本腹部救急医学会雑誌, 24: 727-732, 2004.