

## 症例報告

# インフルエンザ肺炎を合併した進行性骨化性線維異形成症の患者に対し長期集中治療を行った1例

福田志朗, 三宅奈苗, 又吉宏昭

東京都立神経病院麻酔科 府中市武蔵台2-6-1 (〒183-0042)

**Key words** : 進行性骨化性線維異形成症, インフルエンザ肺炎, 気管切開, 長期人工呼吸管理, 胸腔ドレナージ

### 和文抄録

進行性骨化性線維異形成症 (fibrodysplasia ossificans progressiva : FOP) 患者のインフルエンザ肺炎による急性呼吸不全に対する長期集中治療を経験した。患者は36歳女性で, 7歳でFOPの診断を受けた。33歳時にカンジダ敗血症に起因する肺炎に罹患したが, 集中治療室 (ICU) での人工呼吸管理を受け, その後に軽快退院した。今回はインフルエンザA型ウイルス感染による発熱・嘔吐のため当院へ入院後, 肺炎を併発し病棟で人工呼吸管理を開始したが, 呼吸不全が急性増悪したために第18病日にICUへ入室した。入室後, 血圧維持のためにノルアドレナリン投与を開始し, 同日気管切開術を施行した。最終的に人工呼吸器からの離脱はできなかったが, 胸部X線写真の肺炎像は著明に改善し, 抗菌薬投与の終了後はP/F比が400以上で安定し, 第105病日に長期療養型病院へ転院した。

FOP患者で急性呼吸不全の治療を行う場合, 呼吸管理の長期化を念頭に置くべきである。また必要に応じて気管切開や胸腔ドレナージなどの治療を, 積極的かつ速やかに行うことが肝要である。

### はじめに

進行性骨化性線維異形成症 (fibrodysplasia

ossificans progressiva : FOP) は侵害刺激を誘因とする結合組織の骨化を生じる遺伝性疾患である<sup>1)</sup>。結合組織の骨化を原因とする全身性関節拘縮を認め, 頸部可動制限による気管挿管困難症<sup>2, 3)</sup>や, 胸郭の運動制限による拘束性換気障害を生じ<sup>3-5)</sup>, 呼吸管理に関するさまざまな問題を生じる可能性がある。全身麻酔の報告<sup>1-3)</sup>や, 長期人工呼吸管理の報告<sup>6)</sup>はあるが, 人工呼吸管理下での肺炎治療の報告はない。今回われわれは, 全身性関節拘縮により人工呼吸管理に難渋した重症FOP患者での肺炎に対し, 人工呼吸管理を中心とした長期集中治療を経験したので報告する。

### 症 例

**患 者** : 36歳女性 (今回ICU入室時 ; 身長165cm, 体重64.2kg)。

**既往歴** : 幼少時から歩行障害を認め, 7歳時に筋生検の結果FOPと診断された。16歳から麻痺性イレウスを繰り返すため皮下埋め込み型ポートを留置され, 経静脈的栄養管理を受けていた。24歳ごろから構語障害となり, 27歳ごろから鬱病を発症した。33歳時にポート感染に起因するカンジダ敗血症で当院脳神経内科に入院した。入院後に肺炎による急性呼吸窮迫症候群が疑われ, 病棟で経鼻気管支ファイバー挿管後, 当院集中治療室 (ICU) へ入室した。ステロイドパルス療法後は酸素化が著明に改善し, 10日間の人工呼吸管理および14日間の集中治療の後,

人工呼吸器から離脱し軽快退院した。

**現病歴：**体温 $39.2^{\circ}\text{C}$ の発熱と嘔吐のために近隣の総合病院救急部に搬送された。救急部受診時にインフルエンザA型ウイルス感染と麻痺性イレウスの診断を受け、入院および加療歴のある当院脳神経内科へ転送され入院した。入院時にペラミビルを単回投与された。第6病日に喀痰・尿からメチシリン感受性ブドウ球菌が検出されたが、血液培養は陰性であった。同日の胸部CT所見で背側に胸水貯留および誤嚥性肺炎を疑い、タゾバクタム・ピペラシリン (TAZ/PIPC) およびバンコマイシン (VCM) の投与を開始し、翌日にはカンジダ敗血症の既往を考慮しアムホテリシンB (AMPH-B) の投与を開始した。第7病日には体温 $39\sim 40^{\circ}\text{C}$ の発熱が改善しないため感染症科に紹介し、胆嚢胆管炎の疑いで消化器内科を受診したところ経過観察になった。胸部X線写真 (図1) で右肺野を中心に透過性低下および胸水貯留を認め、インフルエンザ肺炎と診断された。第11病日に血液培養の結果は陰性であったためVCMとAMPH-Bを中止、第12病日に酸素マスク4l/分で経皮的酸素飽和度 ( $\text{SpO}_2$ ) が80%台に低下し、舌根沈下も見られたため気管挿管を行った。FOPのため開口不能であり、頸部可動性を全く認めないため、意識下で気管支ファイバーによる経鼻気管挿管を施行し、自発呼吸用人工鼻を装着して酸素を4l/分で

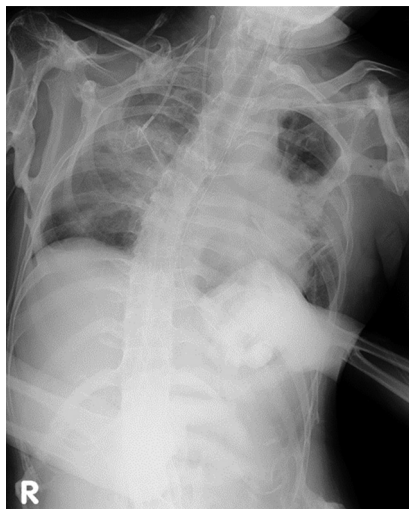


図1 第7病日の胸部X線写真

右内頸静脈に中心静脈栄養目的で皮下埋め込み型ポートが留置されていたが、入院後は嘔吐を繰り返すために経鼻的に胃管が留置されていた。FOPによる全身性の関節拘縮および両側肩甲骨周囲の著明な異所性骨化を認め、両側肺野に肺炎による浸潤影が認められた。

投与開始した。第13病日に右季肋部痛と腹部膨満感があり、胆嚢炎による腹膜炎からイレウスが疑われ、経皮経肝の胆嚢ドレナージ術 (PTGBD) が施行された。その後、気管チューブから痰の吸引が困難となり、痰による閉塞を疑い意識下に気管支ファイバーを用いて経鼻気管チューブの入替を行ったが、酸素化の改善は認められず、人工呼吸管理を同期型間欠的強制換気 (SIMV) モードで開始した。

第17病日に気管吸引による刺激への反応を緩和するためにミダゾラムの静脈内持続投与を1mg/時で開始した。ミダゾラム投与の開始5時間30分後に $\text{SpO}_2$ が89%と低下し、 $\text{ETCO}_2$ が91mmHgに上昇したため、 $\text{FiO}_2$  1.0とし、人工呼吸器設定を補助/調節換気モードに変更し、ミダゾラムを4~6mg/時へ増量し、完全に調節呼吸へ移行した。動脈血液ガス分析 (BGA) は $\text{FiO}_2$  1.0, pH 7.087,  $\text{PaCO}_2$  105.1mmHg,  $\text{PaO}_2$  97.5mmHg, BE -0.4mmol/lであり、呼吸不全の急性増悪のために緊急でICUへ入室した。

**ICU経過：**

**術前経過**

ICU入室時、収縮期血圧70mmHg、心拍数80bpm台、 $\text{SpO}_2$  97%、 $\text{ETCO}_2$  80mmHgであり、血圧維持が困難なため、ノルアドレナリンの静脈内持続投与を開始し、観血的動脈圧を収縮期で80mmHg以上に維持するよう用量を調整した。胸部X線写真で両側肺野全体に透過性低下を認めた (図2)。

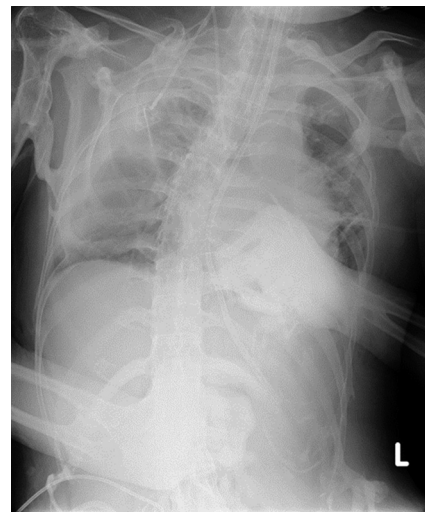


図2 ICU入室時 (第18病日) の胸部X線写真  
気管挿管されており、入院時と比較し両側肺野の透過性がさらに低下していた。

ICU入室日と同日に気管切開術を全身麻酔下で施行した。人工呼吸器設定は、ICU入室時にFiO<sub>2</sub> 0.8, 自発呼吸下でプレッシャーサポート (PS) 20cmH<sub>2</sub>O, 呼気終末陽圧型人工呼吸 (PEEP) 7.0cmH<sub>2</sub>Oで開始したが、ETCO<sub>2</sub>がさらに90mmHg以上となり、呼吸器設定をSIMVとしてFiO<sub>2</sub> 0.7, 呼吸回数 (RR) 30回/分, プレッシャーコントロール (PCV) 25cmH<sub>2</sub>O, PS 22cmH<sub>2</sub>O, PEEP 10cmH<sub>2</sub>Oとして1回換気量は150~200ml程度であった。この直後のBGAはpH 7.112, PaCO<sub>2</sub> 91.8mmHg, PaO<sub>2</sub> 95.0mmHg, BE -1.9mmol/lであった。

#### 麻酔経過

人工呼吸を継続しICUから手術室へ入室した。鎮静薬および昇圧薬の持続投与を継続し、筋弛緩薬は用いなかった。フェニレフリンとノルアドレナリンの持続投与で収縮期血圧70mmHg前後を維持した。人工呼吸器設定は換気モードをPCVとし、FiO<sub>2</sub> 1.0, RR 24回/分, PCV 20cmH<sub>2</sub>O, PEEP 10cmH<sub>2</sub>Oとし、1回換気量132mLでETCO<sub>2</sub>は81mmHgであった。手術開始後30分のBGAでpH 7.031, PaCO<sub>2</sub> 107mmHg, PaO<sub>2</sub> 84mmHg, BE -2mmol/mLであり、PCVを29cmH<sub>2</sub>Oとして1回換気量は145ml, ETCO<sub>2</sub>は83mmHgとなったが、手術終了直後のBGAはFiO<sub>2</sub> 1.0, pH 7.095, PaCO<sub>2</sub> 117mmHg, PaO<sub>2</sub> 117mmHg, BE 0mmol/mlであり、人工呼吸器装着のままICUへ帰室した。手術時間1時間18分, 麻酔時間2時間10分, 輸液量250ml, 出血量31g, 尿量30mlであった。

#### 術後経過

術後は麻酔覚醒による血圧上昇に伴いノルアドレナリンを漸減し、第24病日に中止した。第25病日にHbが7.3g/dlまで低下し、出血源の検索のため造影CT検査を行ったところ、明らかな出血源を認めなかったが、右側胸腔内の胸水および腹水が著明であった。このため第27病日に右側の胸腔ドレナージを開始した。その後収縮期血圧70~80mmHgのためノルアドレナリン投与を再開した。同日に胸腔ドレナージによる胸腔内圧の除圧効果を期待しPEEPを5.0cmH<sub>2</sub>Oまで下げたが、午後には呼吸回数が20回/分から30回/分となり、SpO<sub>2</sub>は90%以下にまで低下したためFiO<sub>2</sub> 0.4から0.5へ、PEEP 5.0cmH<sub>2</sub>Oから7.0cmH<sub>2</sub>Oへ換気条件を変更した。第28病日にTAZ/PIPC投与を終了した。

第34病日にHbが6.6g/dlまで低下したため再度造影CTを行ったが、やはり明らかな出血源を認めず、左胸水が増加していた。第37病日にP/F比が94に低下し、胸部X線写真でも肺野透過性が著明に低下したため、第38病日に左側の胸腔ドレナージを開始した。第39病日に炎症反応の改善が見られないため、人工呼吸関連肺炎を疑いTAZ/PIPCとVCMを再開した。第46病日にVCM投与を終了した。第49病日、PTGBD後も発熱が続き、喀痰からextended-spectrum  $\beta$ -lactamase 産生クレブシエラ・ニューモニエが検出されたため、抗生剤をTAZ/PIPCからメロペネム (MEPM) へ変更した。第54病日に左側胸腔ドレーンが閉塞したため抜去し、ICUで左側胸腔ドレーンの再留置を試みたが不可能であったため、第55病日に造影室で超音波画像および透視下に胸腔ドレーン再留置のため左側胸腔再穿刺を試みた。しかし、左上肢全体が左側胸部を覆う状態で拘縮しており、さらに胸部左側において穿刺アプローチが可能な範囲で著明な軟部組織の石灰化が疑われたため穿刺を断念した。同日にPTGBDチューブを抜去した。第60病日に感染兆候の改善に伴いMEPM投与を終了した。第69病日に胸部X線写真で両側肺野全体に透過性の改善を認め (図3), 第70病日に右側胸腔ドレーンを抜去した。第76病日に呼吸器装着のままICUから一般病棟へ移った。第105病日に人工呼吸管理 (換気モードSIMV, FiO<sub>2</sub> 0.21, RR 22/回, PCV 17cmH<sub>2</sub>O, PS 17cmH<sub>2</sub>O, PEEP 8.0cmH<sub>2</sub>O) を継続した状態で長期療養型病院へ転



図3 第69病日の胸部X線写真  
気管切開術後であり、右側胸腔内にドレーン留置されていた。両側肺野の透過性は著明に改善した。



院した (図4).

考 察

FOPは進行性・遺伝性の軟部組織変性疾患で“Myositis Ossificans Progressiva”または“Stone Man Syndrome”とも称される<sup>1)</sup>. 小児期から皮下軟部組織に腫脹や腫瘤を生じ, 全身の筋膜や腱, 靭帯などの線維性組織が進行性に骨化するため, 四肢, 体幹の可動性の低下や変形を生じるきわめてまれな疾患で, およそ200万例に1例の有病率とされ, 民族や人種, 性別, 地域性の差はないとされる. また遺伝形式は常染色体優性だが, 患者の95%は突然変異の発症という特徴がある<sup>5)</sup>.

最初のFOP報告例は1692年のGuy Patinとされる<sup>2)</sup>が, 明らかな記述を行ったのは1736年のJohn Frekeが最初である<sup>5)</sup>. 報告例は約400例ないし約600例とされる<sup>1, 2)</sup>が, 麻酔に関連した報告はいくつか存在し, 英語での症例報告は1985年から2014年の間で10例にのぼるとされている<sup>3)</sup>.

これまでFOP患者の全身麻酔に関連した報告において, 年齢にかかわらずその症状の進行度に応じて気道確保の方法が選択されている. 全身性の骨化が進行しておらず, 頸椎や顎関節の可動性が保たれていれば通常の経口挿管が行われているが, 進行度の高い症例ではビデオ喉頭鏡による挿管<sup>7)</sup>や, 気管支ファイバーが選択されている<sup>2, 3)</sup>. 本症例では気管挿管において2回とも開口障害を認めたため, 経鼻ファイバーによる気管挿管を選択した.

本症例は呼吸不全の急性増悪直後に, 気管切開術を全身麻酔下で施行した. これは人工呼吸管理の長期化が予想されたことに加え, 気管切開によって死腔の減少や気道抵抗の低下, および気管内の痰吸引が容易になることで呼吸状態の改善を期待した<sup>8)</sup>ためである. FOP患者の場合, 機械的侵襲を受けた軟部組織の石灰化が起これ, 気管切開部位から石灰化が広がって気道狭窄を起こす可能性があり, 気管切開は避けるべきであるとの意見がある<sup>2)</sup>. しかし本症例では人工呼吸管理下での呼吸状態の改善が最優先課題であり, 結果的には気管狭窄を起こさず長

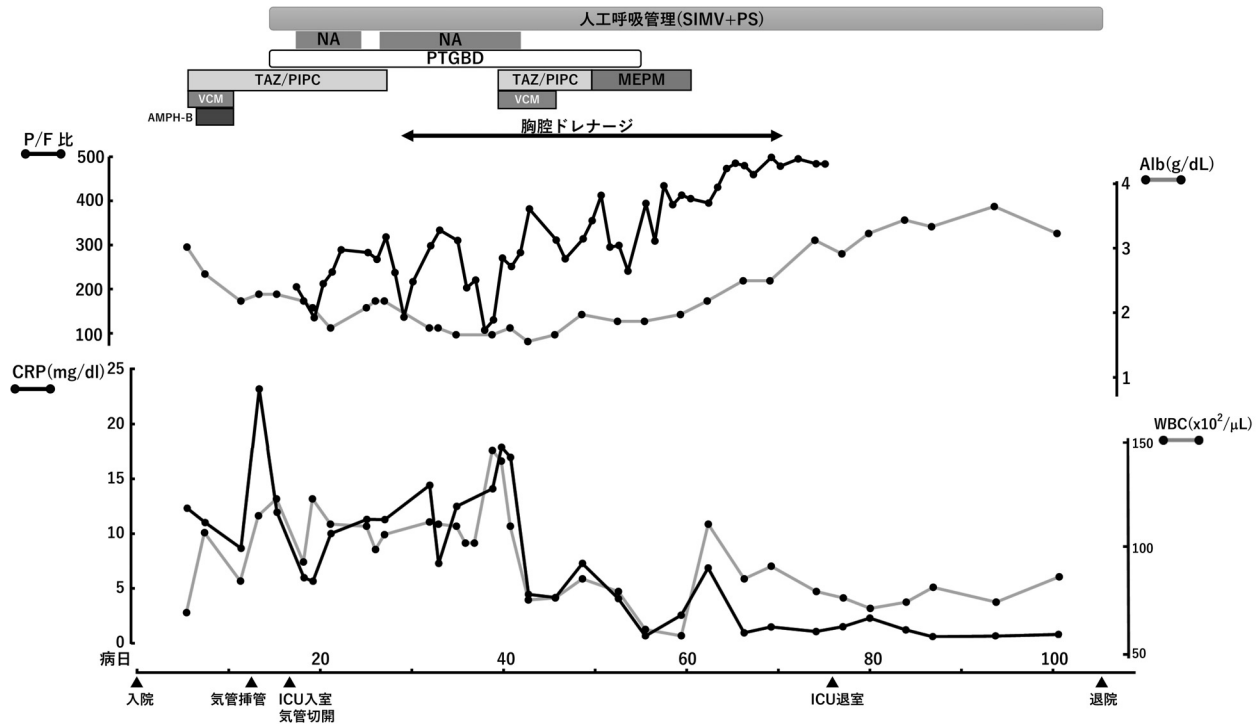


図4 入院経過表

SIMV: 同調性間歇的強制換気モード, PS: プレッシャー・サポート, NA: ノルアドレナリン, PTGBD: 経皮経肝の胆嚢ドレナージ, TAZ/PIPC: タゾバクタム・ピペラシリン, MEPM: メロベネム, AMPH-B: アムホテリシンB, VCM: バンコマイシン, Alb: 血清アルブミン値, CRP: 血中C-反応性タンパク値, WBC: 白血球数値.

期人工呼吸管理が可能であった。急性呼吸不全に陥ったFOP患者にとって気管切開は気道確保の最終手段として有効であるが、長期人工呼吸管理目的に気管切開の選択を検討する場合、合併症として気管狭窄が起こりうることも念頭に置くべきである。

長期人工呼吸管理が軟部組織の骨化に対して、具体的にどのように影響を及ぼすのかは不明である。KussmaulらのFOP患者の心肺機能に関する報告<sup>9)</sup>によると、胸郭の著しい運動制限は認められるものの、横隔膜の可動性により代償されているため、肺機能検査は比較的保たれているとしている。ただし、この報告では人工呼吸管理を必要とする程度にまで病状が進行した症例は含まれていない。肺炎症状が長期化した場合、炎症の波及が肺や胸膜、および呼吸筋とその関連組織の石灰化を進行させ、人工呼吸による外部からの機械的刺激がさらにその呼吸筋とその関連組織の石灰化を助長する可能性は否定できない。本症例で患者が33歳時の敗血症性肺炎に罹患した際には人工呼吸から離脱できたが、今回は離脱が不可能であったのは、肺炎に起因する肺実質の線維化や長期人工呼吸による呼吸筋の廃用性萎縮の関与の他に、FOPの病状進行による肺胸郭コンプライアンスの低下も、その原因の1つとして考えられた。

Kaplanらの報告<sup>4)</sup>によると、FOP患者48名の死因は過半数が胸部の関節硬化や変形といった胸郭不全症候群となり、やがて肺高血圧に続き心不全に陥るためであるとしている。長期間の人工呼吸管理による機械的刺激の継続が呼吸に関連する関節の硬化をもたらすことで、本症例でも予後に悪影響を及ぼす可能性は十分存在した。

本症例では人工呼吸器の離脱に至るまで呼吸状態は改善できなかったが、これは呼吸筋およびその関連組織が炎症によって石灰化を促進されていた可能性がある。しかし、急性呼吸不全を主とした全身状態悪化の状況下で、全身麻酔下に気管切開を行い、呼吸管理を容易にしたことで、呼吸不全をある程度改善させることができたと考えられる。

## ま と め

インフルエンザ肺炎に罹患したFOP患者の麻酔とICUでの長期人工呼吸管理を経験した。本症例は、人工呼吸器からの離脱はできなかったが、入院後の

呼吸不全急性増悪に対し、抗菌薬治療に併せて気管切開や胸腔ドレナージを積極的に行うことで、呼吸状態が改善し集中治療から離脱することができた。

FOP患者で肺炎などの呼吸器疾患を伴う人工呼吸管理が必要な場合、長期的管理を念頭に置き、侵襲度の高い治療方法であっても必要に応じて積極的に行うことが肝要であると考えられた。

利益相反なし。

## 引用文献

- 1) Tumolo M, Moscatelli A, Silvestri G. Anaesthetic management of a child with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Br J Anaesth* 2006 ; 97 : 701-703.
- 2) Lininger TE, Brown EM, Brown M. General anesthesia and fibrodysplasia ossificans progressiva. *Anesth Analg* 1989 ; 68 : 175-176.
- 3) Liu JX, Hu R, Sun Y, Jiang H. General anesthesia in fibrodysplasia ossificans progressive : a case report and clinical review. *Int J Clin Exp Med* 2014 ; 7 : 1474-1479.
- 4) Kaplan FS, Zasloff MA, Kitterman JA, Shore EM, Hong CC, Rocke DM. Early mortality and cardiorespiratory failure in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Joint Surg Am* 2010 ; 92 : 686-691.
- 5) Kaplan FS, Le Merrer M, Glaser DL, Pignolo RJ, Goldsby RE, Kitterman JA, Groppe J, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008 ; 22 : 191-205.
- 6) Kruse AL, Dannemann C, Grätz KW. Bilateral myositis ossificans of the masseter muscle after chemoradiotherapy and critical illness neuropathy- report of a rare entity and review of literature. *Head Neck Oncol* 2009 ; 1 : 30.
- 7) Kamal G, Gupta A, Batla S, Gupta N. Anaesthetic management of a child with stone man syndrome : Look before you leap!

*Indian J Anaesth* 2017 ; 61 : 266-268.

- 8) Longworth A, Veitch D, Gudibande S, Whitehouse T, Snelson C, Veenith T. Tracheostomy in special groups of critically ill patients : Who, when, and where? *Indian J Crit Care Med* 2016 ; 20 : 280-284.
- 9) Kussmaul WG, Esmail AN, Sagar Y, Ross J, Gregory S, Kaplan FS. Pulmonary and cardiac function in advanced fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop Relat Res* 1998 ; 346 : 104-109.

### **A Case of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Complicated by Influenza Pneumonia Treated with Long-Term Intensive Care**

Shiro FUKUDA, Nanae MIYAKE and  
Hiroaki MATAYOSHI

Department of Anesthesiology, Tokyo Metropolitan  
Neurological Hospital, 2-6-1 Musashidai, Fuchu,  
Tokyo 183-0042, Japan

### **SUMMARY**

We provided long-term intensive care to a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) who had acute respiratory failure due to influenza pneumonia. The patient was a 36-year-old woman diagnosed with FOP at 7 years of age. When she was 33 years old, she experienced sepsis-induced pneumonia due to candidiasis, which was completely cured with artificial ventilation. Presently, she was admitted to our hospital for fever and vomiting caused by influenza A virus infection, which led to pneumonia. Artificial ventilation was started, and she was moved to the intensive care unit because of acute respiratory failure on the 18th day from the onset of disease. Administration of noradrenaline maintained the blood pressure, and she underwent tracheostomy on the same day. Therefore, she could not be weaned from artificial ventilation support ; however, the chest x-ray findings improved. Her P/F ratio stabilized to more than 400 after antibiotic administration, and she was moved to a long-term care hospital. Long-term management by artificial ventilation may be required for the treatment of acute respiratory failure in FOP, and invasive procedures, such as tracheostomy and/or intrathoracic drainage, are important for the management.