

## 症例報告

# 破傷風の長期鎮静管理に対し、Airway Pressure Release Ventilation を行った1例

諸原 基貴      上村 修二      江濱 由松  
葛西 毅彦      俵 敏弘      井上 弘行  
岡本 博之      武山 佳洋

## Airway pressure release ventilation in a patient of tetanus

Motoki MOROHARA, Shuji UEMURA, Yoshimatsu EHAMA  
Takehiko KASAI, Toshihiro TAWARA, Hiroyuki INOUE  
Hiroyuki OKAMOTO, Yoshihiro TAKEYAMA

**Key words :** tetanus — Airway Pressure Released Ventilation —  
APRV

### はじめに

破傷風 (*tetanus*) は、破傷風菌 (*Clostridium tetani*) の産生する菌体外毒素によって惹起される神経症状を主体とした感染症である。本邦では、感染症法の届け出義務に基づき年間100件ほどの届け出がある<sup>1)</sup>。破傷風は有症状期間が4～6週間とされるが、回復すれば後遺症を残さないといわれる<sup>2)</sup>。ただし重症例では3週間を越える人工呼吸器管理を要し、治療中の合併症による後遺症は残る。特に筋弛緩薬使用のため、無気肺や肺炎などの呼吸器合併症が起こりやすく、acute respiratory distress syndrome (ARDS) に進行した場合は死亡率が高くなる。今回、我々は長期鎮静管理を要した破傷風症例において、airway pressure release ventilation (APRV) を行い良好な経過を得ることができたので、文献的考察を加え報告する。

### 症 例

患 者：40歳代女性

主 訴：呂律障害、ふらつき、強直発作

既往歴：統合失調症（7年前に診断され、抗精神病薬の内服は行っていない）

現病歴：2～3日前から開口障害、嚥下困難、全身の痛みを認めたため近医受診した。右顔面神経麻痺を認め耳鼻科紹介され、蓄膿症と診断され帰宅となった。翌日、

呂律障害が出現し、経口摂取不能でふらつきも認め、前医へ救急搬送された。会話可能だが全身の硬直を認めたため統合失調症の増悪と診断され、ハロペリドールを投与したところ全身強直が出現した。呼吸状態の悪化も認めたため、悪性症候群の疑いで当院転院となった。

来院時現症：身長155cm、体重60kg、意識レベルJCS30、瞳孔：左右5mm、対光反射鈍、呼吸数35/分、SpO<sub>2</sub> 93% (リザーバーマスク酸素10リットル投与下)、血圧74/40mmHg、脈拍133/分、体温37.7℃、顔色不良。項部硬直、上肢強直を認め開口不能。呼吸音：両側 coarse crackle 聴取、心音：正常。腹部：平坦・軟。

血液検査所見（表）：末梢血ではWBC 17200/ $\mu$ l と上昇を認め、生化学検査ではCRP 3.37mg/dl と上昇していたほか、CK 747IU/l、トロポニンI 4.48ng/ml、CK-MB 40.2ng/ml、Mb 1078ng/ml と上昇を認めた。動脈血ガス分析ではpH 7.245、Base excess -11.9mmol/l、Lactate 7.7mmol/l と乳酸アシドーシスを認めた。

髄液検査所見：白血球数 4/3、糖 107mg/dl、Cl 129mEq/l、IgG 3.7mg/dl、蛋白 36.5mg/dl。

画像所見：胸部単純X線（図1）では、両側肺門部に浸潤影を認めた。頭部単純CTでは明らかな異常所見を認めなかった。胸部単純CT（図2）では、両側性びまん性の肺水腫像および誤嚥像を認めた。

入院後経過：搬入時、呼吸不全、ショック、意識障害を認め、気管挿管を施行した。発熱、意識障害、強直発作、横紋筋融解症から、悪性症候群、破傷風、髄膜炎を

表 搬入時血液生化学検査

WBC	17,200/ $\mu$ l	TP	7.4g/dl	血液ガス分析	
RBC	423 $\times 10^4$ / $\mu$ l	Alb	3.9g/dl	pH	7.245
Hb	13.1g/dl	T-Bil	0.3mg/dl	pCO2	33.9mmHg
Hct	40.0%	CK	747IU/L	pO2	72.8mmHg
Plt	25.6 $\times 10^4$ / $\mu$ l	AST	35IU/L	HCO3	14.2mmol/L
		ALT	16IU/L	BE	-11.9mol/L
CK-MB	40.2IU/L	LDH	228IU/L	COHb	0.7%
Tn-I	4.48ng/ml	Amy	269IU/L	Glu	240mg/dL
Mb	1078.0ng/ml	Cre	0.9mg/dl	Lactate	7.7mmol/L
BNP	34.6pg/ml	BUN	22mg/dl		
PT-INR	1.06	Na	140mEq/L		
APTT	22.7sec	K	4.5mEq/L		
FBG	657mg/dl	Cl	104mEq/L		
D-dimer	3.7 $\mu$ g/ml	Ca	8.6mg/dl		
AT Ⅲ	89%	CRP	3.37mg/dl		



図1 搬入時胸部単純X線写真  
両側性の肺門部中心の浸潤影を認める。



図2 搬入時胸部CT  
両側に airbronchogram を伴う無気肺形成と肺血管陰影増強を認める。

鑑別診断として検査を行ったが、髄液所見から髄膜炎は否定的であった。また心筋マーカーの上昇を認めており、冠動脈造影を施行したところ、たこつば型心筋症の診断となった。悪性症候群もしくは破傷風、たこつば型心筋症、誤嚥性肺炎、敗血症の診断でICU入床となり、治療開始となった。悪性症候群の可能性が否定できないため、ダントロレンナトリウム40mg/日で投与を開始した。破傷風に対しては、テタノブリン3000IU、抗生剤PCG 2400万単位/日で投与開始した。人工呼吸管理は、心原性肺水腫、誤嚥性肺炎に対して、open lung managementを目的としてAPRVを行った。図3に臨床経過を示す。第2、3病日に、気管内吸引や光に対する易刺激性を認め、強直発作を示すことから、臨床所見から破傷風と診断し、感染症法に基づき保健所への届け出を行った。また通院先精神科病院より取り寄せた診療情報提供書から、統合失調症に対して抗精神病薬を投与していないことが判明し、悪性症候群は否定的と考えられた。強直発作の制御が困難となり、第6病日よりロクロニウムの持続静注を開始した。この時点で心原性肺水腫は改善し無気肺も認めなかったが、筋弛緩に伴う無気肺予防的にAPRV管理を継続した。また破傷風の病勢把握とリハビリテーションのため1日1回 sedation vacationを行い、強直発作の有無を評価した。第8病日より自律神経障害に伴う血圧変動が出現した(図4)。自律神経障害に対しては、デクスメデトミジン投与と硫酸マグネシウム投与を行った。第9病日、気管切開施行。第12病日、抗生剤投与終了した。第26病日、強直発作を認めず鎮静剤終了し、APRVからpressure support ventilation (PSV)に移行した。第29病日、人工呼吸器より離脱した。人工呼吸器離脱時の胸部単純X線を図5に示す。その後合併症なく経過し、第37病日、第55病日に破傷風トキソイドの予防接種を行った。第55病日、リハビリテーション目的に転院となった。

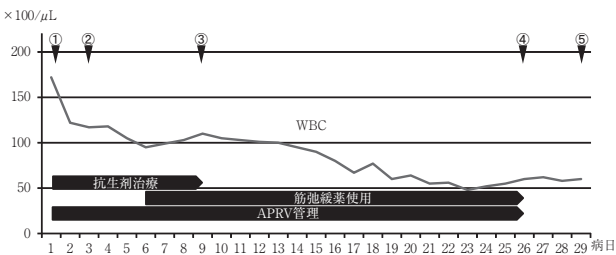


図3 臨床経過

折れ線グラフはWBCの推移を示している。縦軸はWBC数、横軸は入院から人工呼吸器離脱までの日数を示す。数字はEventを示し以下のとおりである。  
①テタノブリン投与、②破傷風診断、③気管切開、④強直発作消失、⑤人工呼吸器離脱

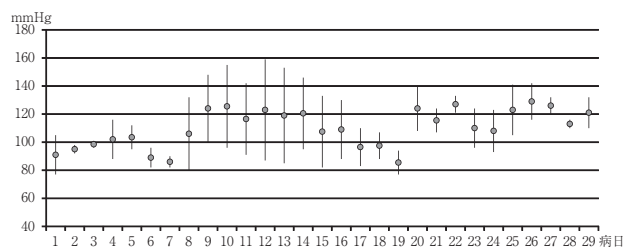


図4 収縮期血圧の経過

縦軸は収縮期血圧，横軸は入院から人工呼吸器離脱までの日数を示す。グラフにおける点は，1日の平均収縮期血圧を示す。線は1日の収縮期血圧の変動を示し，線の両端はそれぞれ，1日の最大収縮期血圧と最低収縮期血圧を示す。

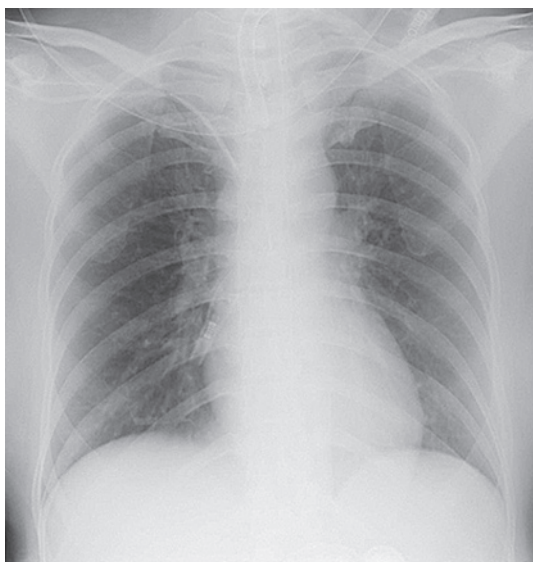


図5 人工呼吸器離脱時(第29病日)の胸部単純X線写真  
無気肺形成，胸水貯留を認めず，正常所見。

## 考 察

破傷風は，変性嫌気性グラム陽性桿菌である破傷風菌感染により生じる。破傷風菌は外傷などを契機に体内に侵入，増殖し，菌体内で毒素（*tetanus toxin*）を産生する。破傷風菌が自己融解することで毒素が放出され，逆行性軸索内輸送により脊髄と脳幹部へ移行する<sup>3)</sup>。毒素は脊髄前角，脳幹，自律神経の細胞受容体に強固に結合する<sup>4)</sup>。運動皮質からの興奮性刺激を調節している神経細胞，脊髄前角細胞，および自律神経細胞を脱分極することで，筋緊張亢進，有痛性痙攣，幅広い自律神経の不安定性を呈する<sup>5)</sup>。以上の機序により，長期間症状を呈し続ける。

破傷風患者のうち，90%以上で感染の原因を同定することが可能である。原因としては，外傷，出産直後の新生児，人工妊娠中絶，腸管手術後，歯髄感染症，糖尿病性潰瘍，覚醒剤の不法注射などが挙げられる。残りの数%は原因が不明もしくは同定できない。本症例では明らかな感染機転がなく，既に指摘されていた副鼻腔炎，齲歯

を感染源と考え培養検査を施行したが，治療介入後であり，破傷風菌は検出されなかった。

破傷風の診断に病理学的診断は必須ではなく，筋肉のこわばり，顎から頸部のこわばり，開口障害，四肢の強直性痙攣，呼吸困難（痙攣性），刺激に対する興奮性の亢進，反弓緊張（*opisthotonus*）といった症状から臨床的に診断する<sup>6)</sup>。感染症法上，破傷風は5類感染症（全数把握）に位置付けられ，診断後7日以内に保健所に届出することが義務付けられている。

破傷風の重症度は症例によりさまざまであり，中枢神経に到達した毒素の量で規定される。破傷風に暴露した時点から，破傷風症状が出現するまでの潜伏期間が短いほど重症化する<sup>3)</sup>。症状は軸索神経末端が新たに形成されるまで続くため，長期間持続する。有症状期間は通常4～6週間とされており，その間に人工呼吸管理，鎮静管理が必要となる。急性期には，気管内吸引を誘因とした呼吸筋麻痺，開口障害による気道確保困難などが原因で呼吸不全を招き，低酸素血症から心停止に至ることがある<sup>7)</sup>。慢性期においては，院内感染，褥瘡感染，気管狭窄，消化管出血，血栓塞栓症といった治療合併症が問題となる。特に，長期間の筋弛緩薬・鎮静剤使用により，胸水貯留・無気肺形成や ventilator associated pneumonia (VAP) の発生率が上昇する<sup>8)</sup>。本症例では，これらの予防のため早期のリハビリテーション介入と sedation vacation を行った。sedation vacation とは，日中に鎮静薬投与を中止し覚醒させることで，鎮静剤使用量を抑え，自発呼吸を促すことで無気肺の改善が期待され，VAP の発生を減少させる。その結果，ICU 滞在日数，人工呼吸器装着日数の短縮が可能とされる<sup>9)</sup>。今回，破傷風に対し sedation vacation を行うことで強直発作の頻度を観察し，筋弛緩薬投与を必要最低限に留めることが可能であった。自発呼吸を生かし非鎮静下でリハビリテーションを行うことで，無気肺予防，廃用性萎縮予防が可能になったと考えられる。

また，本症例では長期間の人工呼吸管理設定として APRV を選択した。APRV は1987年に Downs と Stock によって提唱された呼吸器設定<sup>10) 11)</sup>であり，極端に長い吸気相と極端に短い呼気相の2相性の continuous positive airway pressure (CPAP) を可能とする。吸気相の圧を高く設定することで肺泡虚脱を防ぎ，ventilator induced lung injury (VILI) を予防できるとされる。近年，ARDS の治療として open lung strategy が提唱されており<sup>12)</sup>，APRV はこの一手段として位置付けられる。

破傷風の治療経過は長期にわたるため，通常の呼吸器設定では無気肺形成がほぼ必発となる。無気肺に感染が加わり肺酸素化能が悪化すると，平均気道内圧，または最高気道内圧を上げて対応することになる。その結果，



VILIが誘発され呼吸状態がさらに悪化し、場合によってはARDSに移行する可能性もある。本症例では、初期よりAPRVを行うことで無気肺形成を予防し、破傷風症状消失後、早期にPSVに移行し呼吸器離脱が可能であった。

以上より、破傷風における長期間の人工呼吸管理にAPRVを用いることは有効と考えられた。

### ま と め

長期間の鎮静管理を要した破傷風の1例を経験した。26日間の筋弛緩薬投与を要したが、APRVを用いた人工呼吸管理により呼吸器合併症を認めず、破傷風症状消失後、すみやかに人工呼吸器離脱が可能であった。

### 文 献

- 1) 国立感染症研究所：病原微生物検出情報，2009年3月月報；Vol30 No. 3：p1-3.
- 2) 小倉裕司，嶋津岳士：特殊感染症，一般社団法人日本救急医学会，救急診療指針，4版，へるす出版，東京，2011，p424-426.
- 3) Farrar JJ, Yen LM, Cook T：Tetanus, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000；69(3)：292.
- 4) Lalli G, Gschmeissner S, Schiavo G, et al：Myosin Va and microtubule-based motors are required for fast axonal retrograde transport of tetanus toxin in motor neurons. J Cell Sci, 2003；116：4639.
- 5) Caccin P, Rossetto O, Rigoni M, et al：VAMP/synaptobrevin cleavage by tetanus and botulinum neurotoxins is strongly enhanced by acidic liposomes. FEBS Lett, 2003；542(1-3)：132.
- 6) 厚生労働省HP：破傷風，<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou1/01-05-12.html>.
- 7) 上村修二，丹野克俊，平山傑：高血糖性昏睡治療中に全身型破傷風と診断した1例，日本救急医学会雑誌，2006；17(9)：645-650.
- 8) Papadimos TJ, Hensley SJ, Duggan JM, et al：Implementation of the FASTHUG concept decreases the incidence of ventilator-associated pneumonia in a surgical intensive care unit. Patient Saf Surg, 2008；2：3.
- 9) Sangeeta M, Lisa B, Pharm D, et al：Daily sedation interruption in mechanically ventilated critical ill patients cared for with a sedation protocol. JAMA, 2012；308(19)：1985-1992.
- 10) Downs JB, Stock MC：Airway pressure release ventilation：A new concept in ventilator support. Crit Care Med, 1987；15：459-461.
- 11) Stock MC, Downs JB, Frolicher DA：Airway pressure release ventilation. Crit Care Med, 1987；15：462-466.
- 12) Haitsma JJ, Lachmann B：Lung protective ventilation in ARDS：the open lung maneuver. Minerva Anesthesiol, 2006；72(3)：117-132.