タクロリムスによる関節リウマチの治療中に 大動脈解離を発症した1手術例

松崎 寛二 今井 章人 今水流 智浩 軸屋 智昭

タクロリムスによる関節リウマチの治療中に大動脈解離を発症した1例を経験した。タクロリムス服用例に対する大血管手術の報告は少なく、術後管理に工夫を要したので報告する。症例は関節リウマチのためタクロリムス（3 mg/日）とプレドニゾロン（10 mg/日）の内服治療を受けていた77歳の女性である。タクロリムスは重症関節リウマチに適応される免疫抑制剤の一つであり、プレドニゾロンの減量が可能であった。A型急性大動脈解離を発症したため、緊急に上行弓部置換術を施行した。術後はタクロリムスを再開せず、プレドニゾロン20 mg/日の内服のみで関節リウマチを制御した。関節リウマチに対する薬物治療の単純化が、難しい術後管理において有用であった。抵抗性胸水を伴う呼吸不全と廃用性症候群の克服に難渋したが、胸水穿刺による無気肺の軽減と非侵襲的陽圧換気を組み込んだ呼吸リハビリテーションも有効であった。日心外会誌 41 巻 3 号：156-159（2012）

キーワード：タクロリムス，免疫抑制剤，大動脈解離，関節リウマチ

A Surgical Case of Acute Aortic Dissection in a Patient with Rheumatoid Arthritis Being Treated with Tacrolimus

Kanji Matsuzaki, Akito Imai, Tomohiro Imazuru and Tomoaki Jikuya (Department of Cardiovascular Surgery, Tsukuba Medical Center Hospital, Tsukuba, Japan)

We report a rare case of acute type A aortic dissection in a patient with rheumatoid arthritis (RA) being treated with tacrolimus. The patient was a 77-year-old woman, who had received implantation of 6 artificial joints and was treated with 3 mg/day of tacrolimus and 10 mg/day of prednisolone. Tacrolimus, one of the immunosuppressive drugs for severe RA, had been applied to her to reduce the amount of prednisolone. An emergency surgery was performed successfully and 20 mg/day of prednisolone was administered for RA instead of her preoperative regimen. Such simplification of RA medication was actually useful to us for managing her difficult postoperative care. Respiratory insufficiency with persistent preural effusion was regulated by non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) and pleural drainage. Disuse syndrome was treated with enteral nutrition and rehabilitation. Such care was also useful for her recovery. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 41: 156-159 (2012)

Keywords : tacrolimus, immunosuppressant, aortic dissection, rheumatoid arthritis

近年、免疫抑制剤を要する全身性疾患例に対しても侵襲の高い心臓大血管手術が行われ、その症例報告を散見するようになってきた^{1,2)}。タクロリムスは本邦で開発された免疫抑制剤であり、2005年より関節リウマチにも適応が拡大された。われわれはタクロリムスを用いた関節リウマチの治療中にA型急性大動脈解離を発症し、上行弓部置換術を要した1例を経験した。検索し得た範囲でタクロリムス服用例に対する大血管手術の報告は少なく^{3,4)}、術後管理に工夫を要したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：77歳，女性。

主訴：胸背部痛。

既往歴：関節リウマチのため両膝，両股，両肘に計6つの人工関節を持ち，大動脈解離の発症まではタクロリムス3 mgとプレドニゾロン10 mgの薬物療法を受けていた。

現病歴：2009年1月1日，突然の下腹部へ放散する胸背部痛で発症し，大動脈解離の疑いにて当院へ転送された。精査の結果，A型急性大動脈解離と診断されて緊急入院になった。発症前は車いすで屋内を移動するレベルの日常生活動作（ADL）であった。

入院時現症：身長150 cm，体重52 kg，下痢を併発して脱水傾向をみとめたが，来院時の血圧は150/61 mmHgと高値であった。血圧コントロールのため降圧剤と鎮痛剤の投与を開始した。脈拍は88回/分（整），呼吸数24回/分，体温38℃とバイタルは比較的保たれており，意識も清明であった。関節リウマチに特有の手指変形をみとめ，皮膚は薄く脆弱であった。

血液検査所見（表1）：炎症反応の亢進と貧血，腎機能

の軽度異常をみとめた。血清補体価の軽度上昇を伴って、リウマトイド因子が陽性であった。

単純X線所見：心胸郭比56%と心拡大および上縦隔の拡大をみとめた。間質性肺病変は軽微であった。

心電図所見：心拍数88回/分（整）、非特異的な陰性T波をみとめた。

造影CT所見（図1）：上行大動脈から右内腸骨動脈と左外腸骨動脈に及ぶ大動脈解離をみとめた。最大径は上行大動脈で約40mm、遠位弓部より末梢は35mm以下で主要分枝の血行は保たれていた。

心エコー所見：大動脈弁の軽度逆流をみとめたが心嚢水の貯留はなく、左室機能も維持されていた。

手術所見：右鎖骨下動脈送血および右房脱血にて人工心肺を開始し、左室ベントを追加して25℃の低体温循環停止、脳分離体外循環下に上行弓部大動脈の人工血管置換術を施行した。上行大動脈は紫色に拡張し、中等量の血性心嚢水をみとめた。上行から弓部大動脈の小弯側後壁に内膜亀裂があり、その一端が腕頭動脈と左総頸動脈の間に及んでいたため腕頭動脈を再建した。心機能の回復は順調であ

り、人工心肺からの離脱は比較的スムーズであった。手術時間は478分、体外循環時間は182分、心停止時間は113分、下半身循環停止時間および脳分離体外循環時間は53分であった。

病理検査所見：中等度の粘液性変化をみとめたが、嚢胞性中膜壊死やアテローム性変化はみられなかった。

術後経過（図2）：周術期にステロイドカバーを行った。麻酔導入時にヒドロコルチゾン50mgを静注し、術後24時間に300mg/日から術後4日目に100mg/日まで漸減した。その後、プレドニゾン30mg/日の静注から内服に移行して、術後10日目までに20mgへ減量した。入院中はタクロリムスを再開せず、術前の2倍量（20mg）のプレドニゾンで関節リウマチを制御した。

術後の循環動態は比較的安定していた。術後5日目に人工呼吸器より離脱したが、努力性呼吸のため9日目より非侵襲的陽圧換気（non-invasive positive pressure ventilation: NPPV）を開始した。抵抗性胸水に対しては胸水穿

表1 血液検査所見

WBC	15,570/mm ²	TP	5.5 g/dl
RBC	374×10 ⁴ /mm ²	Alb	3.1 g/dl
Hb	9.4 g/dl	T-Bil	0.7 mg/dl
Ht	30.4%	AST	40 IU/l
Plt	13.4×10 ⁴ /mm ²	ALT	16 IU/l
PT	15.2 s	CPK	52 IU/l
APTT	26.8 s	LDH	337 IU/l
フィブリノーゲン	287 mg/dl	AMY	82 IU/l
AT-III	79%	BUN	35 mg/dl
リウマトイド因子	26.8 IU/ml	Cre	1.7 mg/dl
C3	122 mg/dl	Na	148 mEq/l
C4	26 mg/dl	K	4.9 mEq/l
抗核抗体	40 倍	Cl	113 mEq/l
血清補体価	53.1CH50/ml	CRP	14.6 mg/dl

図1 胸部造影CT

図2 術後経過

刺を行って無気肺の軽減に努め、痰の細菌培養検査を参考に抗生物質を調整した。術後 4 日目より経管栄養を始め、ベット上でのリハビリテーションを進めて廃用性症候群を防止した。

NPPV はレスピロニクス社製の BiPAP Vision を用いて行った。導入当初は full-face type のマスクを終日装着して仕事量の軽減と呼吸筋のリラックスに努めた。その結果、体力消耗が緩和され、一回換気量が増大し、喀痰排出量も増加して無気肺の改善につながった。さらに、NPPV と同期させた呼吸リハビリテーションへ移行した。すなわち、日中に NPPV を休止して自発呼吸の訓練を行い、体力の回復に合わせて訓練時間を延ばしていった。そして術後 18 日目、NPPV を離脱できた。

その後、食事の経口摂取が可能になり、全身機能の回復と ADL の改善がみとめられた。術後 64 日目、心肺機能および全身状態が安定したため、関節リウマチ治療薬の調整とリハビリテーションの継続を目的に専門施設へ転院した。

考 察

関節リウマチは、関節滑膜を主な病変部位とする慢性、骨破壊性の多発関節炎を特徴とする全身性炎症疾患である。全身症状やさまざまな関節外症状も有し、リウマトイド因子など免疫異常を認める自己免疫疾患でもある。本邦の患者数は 70 万人（有病率 0.6%）と推定され、女性に多く、30～50 歳代に好発している⁵⁾。予後は他の膠原病に比べると比較的良好であるが、一般より 5 年ほど短命である。死因について心血管イベントとの有意な関連性は報告されていない。関節リウマチ治療の中心は薬物療法である。治療薬は非ステロイド抗炎症薬（NSAIDs）、ステロイド薬、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）、生物学的製剤の 4 種類に分類される⁵⁾。近年は、免疫抑制剤を含む DMARDs と生物学的製剤を早期から導入する厳格な治療戦略が勧められている⁵⁾。関節リウマチに対する免疫抑制剤としてはメトトレキセートが有名であり、アンカードラッグとして第一選択に位置づけられている^{5,6)}。タクロリムスはメトトレキセートの無効例に対する代用薬、あるいは他剤に対して有効性を獲得させるための併用療法薬として利用されている⁶⁾。

タクロリムスの作用機序は、T 細胞の細胞内伝達系を阻害して炎症性サイトカインの産生を抑制する⁷⁾。その免疫抑制作用は強力であり、最近ではステロイド増強作用や関節破壊抑制作用も報告されている。その関節リウマチに対する用法は 3 mg/day の経口投与である。カルシウム拮抗剤やマクロライド系抗生物質、アゾール系抗真菌薬は本剤と同じ代謝酵素で肝代謝されるため副作用が出やすく、併

用に注意を要する。また、カリウム保持性利尿剤は高カリウム血症の原因になるため併用禁忌である⁸⁾。主な副作用としては腎障害、耐糖能異常などが知られている⁶⁾。周術期には日和見感染の合併や、関節リウマチ例では間質性肺炎の増悪が懸念される⁶⁻⁸⁾。大動脈解離など心血管イベントへの明らかな関与は指摘されていない。

本邦では免疫抑制剤の長期服用例に対する大血管手術は珍しく、検索した範囲にタクロリムス服用例の報告はわずかであった^{3,4)}。われわれは自験例に対して、特にステロイドカバー、呼吸管理、栄養管理、リハビリテーションに注意して周術期の治療を進めた。ステロイドカバーは、手術侵襲に応じた生理的なコルチゾル分泌量をステロイド薬で補充する手法である⁹⁾。診療マニュアルや文献を参考に、侵襲の高い大手術に対する投与量を自験例に適応した⁹⁾。そして関節リウマチの主治医と協議の上で、タクロリムスは再開せず、術前の 2 倍量（20 mg）のプレドニゾロン内服へ移行した。すなわち、関節リウマチの主要な治療薬を単剤にすることで薬物治療の単純化を図った。

タクロリムスを継続するほうが、術前の安定した薬物治療を継承できる点で自然である。ステロイド増量に伴う創傷治癒障害のリスクも軽減できる。しかし、タクロリムスによる免疫抑制療法とステロイド薬の増量はいずれも易感染性の原因になり、その優劣は明らかでない。術後早期から免疫抑制剤を再開した類似疾患の報告がある一方で¹⁾、全身状態が十分に回復するまでその再開を待った例もある²⁾。われわれは、以下のような理由で後者を選択した。自験例にとって免疫抑制剤は必須の薬ではなく、一時的にはステロイド薬の増量で対応することが可能であった。タクロリムスは免疫抑制効果が強いので、重症感染症の原因になりうる⁶⁾。タクロリムス投与中はカリウム保持性利尿剤の併用が禁忌であるため⁸⁾、術後胸水の治療が制約される。当院には免疫抑制剤に精通した医師はおらず、周術期のステロイド治療であればわれわれにも少なからず経験があった。そして、タクロリムスの再開を含めた関節リウマチ治療薬の調整は転院後の専門医へ委ねた。

臓器移植例に対する心臓血管手術の場合には、術後早期にタクロリムスを再開する方法が紹介されている^{10,11)}。すなわち、手術当日の朝まで内服を続け、手術の翌日には内服あるいは胃チューブより粉末剤の投与を再開する。関節リウマチには適応がないが、移植例であれば注射剤で再開することも可能である。ただし、術前と病態や用法が異なるため、薬物血中濃度を測定しながら副作用に注意して用量を調整する必要がある。全血中トラフ値が 20 ng/ml 以上のときに副作用が出やすいため⁸⁾、毛利らは 5～10 ng/ml を目標に投与量を増減した¹¹⁾。そして手術侵襲や術後の容量負荷などによる肝うっ血が、タクロリムス血中濃度

上昇の原因になりうると注意を喚起している。心臓血管手術の周術期にタクロリムスを投与するには、より慎重な薬物管理が必要である。

高齢で非力な自験例は、術後の呼吸管理にも細心の注意を要した。術後5日目に一度は人工呼吸器から離脱できたものの、しだいに努力呼吸が増悪したため BiPAP Vision による NPPV を導入した。その結果、胸水穿刺による無気肺の軽減とともに呼吸状態の改善につながった。NPPV はマウスピースを用いた間欠的陽圧呼吸法に端を発しているが、BiPAP (bilevel positive airway pressure) の機器登場により急速に普及した。BiPAP は吸気時の高い陽圧と呼気時の低い陽圧によって自発呼吸を補助するシステムである¹²⁾。循環器領域でも心原性肺水腫をはじめ心不全の急性増悪時や術後の呼吸不全に適応されることが多くなってきた^{12, 13)}。自験例は NPPV の導入によって体力の消耗を抑え、一方で経管栄養を進めて体力の増進を図り、またベッド上より早期リハビリテーションに努めた。さらに NPPV の割合を漸減しながら、肺理学療法を組み込んだ呼吸リハビリテーションを進めた。その結果、感染性心内膜炎や縦隔炎などの重症感染症や関節リウマチの再燃を発症しなかったこともあって、高侵襲な大血管手術と厳しいと予想された周術期を乗り切ることができた。そのポイントをあげるとすれば、関節リウマチの薬物治療と NPPV による呼吸管理であったと思われる。

結 語

免疫抑制剤であるタクロリムスを用いた関節リウマチの治療中に急性大動脈解離を合併した1例を経験した。タクロリムスとステロイドの長期服用と多数の人工関節を有するハイリスク例であったが、術後はタクロリムスを再開せずにステロイドの投与量を調整して関節リウマチの再燃を制御した。積極的な胸水穿刺と NPPV を組み込んだ呼吸リハビリテーションが肺合併症の克服に有効であった。難治性の全身性疾患例においても薬物療法の工夫と積極的な

呼吸管理によって高侵襲な大血管手術を乗り切ることができた。

文 献

- 1) Takami, Y. and Ina, H. : Mitral valve surgery in a patient with rheumatoid arthritis being treated with methotrexate. *Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **51** : 205-207, 2003.
- 2) 田口隆浩, 前場 寛, 渡邊慶太郎 : 抗リン脂質抗体症候群を合併した急性 A 型大動脈解離の 1 例. *日心外会誌* **39** : 265-268, 2010.
- 3) Yanase, Y., Muraki, S., Koyanagi, T. et al. : Thoracic endovascular aortic repair and off-pump coronary artery bypass grafting after renal transplantation : A case report. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **17** : 603-606, 2011.
- 4) Toyama, M., Kida, N., Tamenishi, A. et al. : Emergency total aortic arch replacement for a renal transplant recipient by mild hypothermia with selective cerebral perfusion. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **57** : 211-213, 2009.
- 5) 三森経世 : 関節リウマチの治療—薬物療法を中心に. 薬物療法の変遷. *総合リハ* **38** : 221-225, 2010.
- 6) 天野宏一 : 関節リウマチの治療—薬物療法を中心に. 薬物療法の実際. 抗リウマチ剤 (DMARDs). *総合リハ* **38** : 233-236, 2010.
- 7) Kondo, H., Abe, T., Uchida, S. et al. : Efficacy and safety of tacrolimus (FK-506) in treatment of rheumatoid arthritis : A randomized, double blind, placebo controlled dose-finding study. *J. Rheumatol.* **31** : 243-251, 2004.
- 8) アステラス製薬株式会社 : 免疫抑制剤ブラグラフ® カプセル 0.5 mg ブラグラフ® カプセル 1 mg タクロリムス水和物カプセル. 第 27 版, アステラス製薬(株), 東京, 2011, pp. 1-10.
- 9) 須田康一, 竹内裕也, 菅沼和弘ほか : 知っておくべき Poor Risk 患者の周術期管理. ステロイド投与患者の周術期管理. *外科治療* **98** : 367-371, 2008.
- 10) Mitruka, S.N., Griffith, B.P., Kormos, R.L. et al. : Cardiac operations in solid-organ transplant recipients. *Ann. Thorac. Surg.* **64** : 1270-1278, 1997.
- 11) 毛利 亮, 畑 隆登, 津島義正ほか : 腎移植後患者に対する二弁置換術の 1 例. *日心外会誌* **31** : 422-424, 2002.
- 12) 寺田 仁, 山下克司, 鷺山直己ほか : 最重症 COPD 合併症例に対する弓部全置換術後に陽・陰圧体外式人工呼吸器 (RTX) と非侵襲的陽圧呼吸 (NPPV) が有効であった 1 例. *日心外会誌* **37** : 112-115, 2008.
- 13) 日本呼吸器学会 NPPV ガイドライン作成委員会 : Noninvasive Positive Pressure Ventilation (NPPV) ガイドライン. *日呼吸会誌*, **44** : 482-484, 2006.