

## 高度肺血管病変を有する先天性心疾患に対する治療基準

「高度肺血管病変を有する先天性心疾患に対する  
治療体系の確立に関する研究」

主任研究者

森 忠 三

分担研究者

門間 和夫 神谷 哲郎 安井 久喬 中埜 肅 八木原俊克  
安喰 弘 公文 啓二 植田 初江 八巻 重雄 大久保俊平

### はじめに

「63公-4 高度肺血管病変を有する先天性心疾患に対する治療体系の確立に関する研究」の研究目的は、高度肺血管病変を有する先天性心疾患患者に対する内科的、特に薬物治療法の有効性と限界について明らかにすること、そして術前診断より、その長期予後を予測し得る因子を検討し、外科的手術治療の適応基準とその限界性を明らかにすることにより、高度肺血管病変を有する先天性心疾患に対する治療体系を確立することである。

この度、3年間の研究により「高度肺血管病変を有する先天性心疾患に対する治療基準」が作成されたので、報告する。

### I. 内科的治療

臨床的治療目標は、呼吸困難、胸痛、失神発作や、全身倦怠感などの症状を軽減し、quality of lifeの向上をはかること、手術適応を拡大すること、そして延命を図ることである。これを生理学的に言い換えれば、肺の抵抗血管の血管収縮を軽減し、病変の進行を抑えること、後負荷を軽減し肺血流を増加させること、そして右心不全の管理を行うことである。

#### A. 一般的治療

塩分制限、酸素投与、安静、運動制限を行う。

塩分制限は右心不全に対して行う。酸素投与は肺動脈病変の可能性を評価する方法の一つとしても用いられ、低酸素血症に伴う血管収縮を軽減する。高度肺高血圧における臨床症状の多くは労作時に増悪するものが多く、安静が必要となる。特に小児の場合、突然死の予防のために管理区分表（現行）に基づいた運動制限が必要である。

#### B. 薬物療法

##### 1) 肺血管病変に対する治療

血管拡張剤：血管拡張療法にはこれまで様々な薬物が用いられているが、いずれの報告も症例報告によるもので結果も一定していない。しかし、本症における病態から考えた場合有効な結果が予想されることから、試みるべき方法である。以下に各血管拡張剤に対する注意点を述べる。

$\beta$  交感神経刺激剤：不整脈の発現に注意する。

$\alpha$  交感神経遮断剤：本研究班における研究成果では、臨床、動物実験とも塩酸ブナゾシンの有効性が確認された<sup>1)</sup>。

ヒドララジン

アンジオテンシン交換酵素阻害剤：一定した治療効果を示していない。

プロスタグランディン：血管拡張療法の欠点の一つに、体血管抵抗も減少することから、右左短絡を増加させ症状を悪化させることがある。本剤は肺循環を通過する際、そのほとんどが不活化されることから体血管への作用が减弱し、体血圧への影響が少なくなることが予想される<sup>2)</sup>。

カルシウム拮抗剤：本剤が肺高血圧に対して著効を示したとする報告は多い。本研究班においても動物実験でニフェジピンが肺の抵抗血管を拡張させるだけでなく、内膜の肥厚も抑制することや、 $\alpha$  交感神経遮断剤（塩酸ブナゾシン）との併用療法は、体血圧の有意な低下をきたすことなく、カルシウム拮抗剤単独より肺血管抵抗値を低下させることを示した。ただ、併用療法に関しては臨床的検討が不十分なため、施行する際は血管の変化に十分注意を払う必要がある。カルシウム拮抗剤の陰性変力作用は乳児期において出現しやすいことから、この様な例で心不全を呈している場合は使用する際に注意が必要である。また、Eisenmenger症候群などの場合は、右左短絡を増加させチアノーゼ

が増悪することがあるので注意を要する<sup>9)</sup>。

抗凝血剤：高度肺高血圧の肺病変では肝小動脈に微小血栓の存在を認める。又、肺血流量が低下してくると二次性の血栓が生じ易くなる。さらに、右左短絡が著明で、チアノーゼを呈している例ではヘマトクリットが増加し、血液の粘稠性が増す。このようなことにより高度肺高血圧例においては抗凝血療法の併用を考慮する必要がある。ただし、肺の側副血行路の血管壁は非常に薄いため、末期では肺出血の合併を生ずる可能性が高く、使用を控えるべきである。

## 2) 右心不全に対する治療

心不全に対しては強心剤、利尿剤を用いる。

高度肺高血圧例において心内修復が不可能な例や、肺血管病変が不可逆性である例では、内科治療による治療効果が期待できないことから、心肺移植の可能性について考慮すべきと思われる。ただしこの診断基準に関してはいまだ検討する余地が多い<sup>4)</sup>。

## II. 外科的治療

先天性心疾患根治手術の手術成績は向上しつつある。しかし肺高血圧(PH)を合併する例では、肺血管の閉塞性病変が進行する以前にこれを行うことが手術成績のみならず、遠隔成績を向上させ、quality of lifeの見地からも重要であると考えられる。そこでこれらの代表的な疾患について、肺血管病変から見た手術適応と至適時期について考察した。

### A. 心室中隔欠損、動脈管開存

高肺血流により肺血管の閉塞性病変が加齢とともに進行し、Eisenmenger化すると手術は不可能である。Rp10U・m<sup>2</sup>以下なら手術適応はあると考えられる。またRp14U・m<sup>2</sup>以上は適応外であり、Rp10から14U・m<sup>2</sup>間では塩酸トラゾリンテストにより反応があれば反応性収縮があると考え、手術適応とする<sup>5)</sup>。

また病理学的検討により、IPVD (index of pulmonary vascular disease Yamaki<sup>6)</sup>) が non-Down で2.1未滿、Down で2.2未滿が適応限界であるとされている。

本症では2歳以内に手術を行えば、肺血管病変は可逆的であったとする報告も見られるが、より良好な遠隔予後を期待して肺血管病変の進行が軽度な乳児期の手術が薦められる。

### B. 心房中隔欠損

肺高血圧が乳児期に進行するものは少ないが、心不全を合併するものでは、乳児期に手術する。50歳以上では50%に肺高血圧が見られる。手術成績の検討より、

左右短絡が有意で、Rp14U・m<sup>2</sup>以下が適応限界であると考えられる<sup>7)</sup>。

### C. 共通房室弁口

肺血管の閉塞性病変は比較的早期に進行する。術後遠隔期の肺血管抵抗の検討より、9カ月以内で外科的治療を行うことが望ましい。またDownではnon-Downに比して、肺血管の閉塞性病変の進行は早いため、更に早期の手術が薦められる。

### D. 完全大血管転位、両大血管右室起始

肺血管の閉塞性病変はVSDより早く進行する(5カ月以降)。肺血管の病理的検討からはIPVD 2.2以下が望ましいとされる<sup>8)</sup>。

最近、手術時期は早まる傾向があるが、3カ月以内に心内修復を行い良好な成績が得られている。

心室中隔欠損を伴う本症で、すでに肺血管病変が高度に進行した例に対して、心室中隔欠損を放置し心房内血流転換術を行う開心姑息術が症状軽減、肺血管病変の緩和に有効な場合がある。

### E. 総肺静脈還流異常

肺静脈閉塞がないか軽度なものでは、心房中隔欠損に準じて手術時期を決定する。肺静脈閉塞が高度なものでは新生児期に手術が必要になる場合が多い。一般に肺高血圧のあるものでは6カ月以内に修復術を施行するのが望ましい。

### F. 総動脈幹症

種々の病型があり、血行動態も差があるが、肺高血圧の高度なものが多く、6カ月以内に修復術を施行するのが望ましい。

既に肺血管病変が高度に進行し、心内修復術の適応限界を凌駕したと考えられる例については、内科的治療による効果も期待できない。このような症例に対しては、心肺移植または肺移植+心内修復の可能性について考慮しなければならぬことがある。

## III. 麻酔科管理

高度肺血管病変を有する先天性心疾患の術中管理には極めて慎重な対応が要求される。ここでは、高度肺高血圧症を呈する疾患に特異的な術中管理法の指針について概説する。

### A. 術中モニター

#### 1) 根治手術

心電図、動脈圧、中心静脈圧、尿量、体温(直腸温、膀胱温、深部体温)、パルスオキシメータは基本的なモニターである。対外循環後は左房圧、および術後も肺高血圧が存続する場合は肺動脈圧もモニターする。混

合静脈血酸素飽和度 (SvO<sub>2</sub>) や呼気終末炭酸ガス分圧 (ETCO<sub>2</sub>) モニターの併用はより有用である。

## 2) 姑息手術

基本的なモニターは根治手術と同様である。

## 3) 心臓カテーテル検査

心電図およびパルスオキシメーターは必須であり、新生児、乳児期早期では体温の連続モニターも重要である。

## B. 麻酔薬、麻酔法の選択

### 1) 根治手術

高度肺高血圧症例では、麻薬(フェンタニール)、ベンゾジアゼピン系鎮静薬(フルニトラゼパム, ジアゼパム, ミダゾラム), 筋弛緩薬(バンキュロニウム, ベキュロニウム)を用いNALまたはバランス麻酔を行う。

ハロセン, エンフルエンは主麻酔薬として用いるには循環抑制が強く, ケタミンは肺動脈圧上昇, 心機能抑制, 気道内分泌亢進作用のため不相当である。笑気自体は肺動脈圧上昇作用を持つが, 痛み刺激の強い時期の補助的使用は好ましい結果が得られる。しかし, 高度の肺高血圧症では笑気により容易に肺動脈圧が体静脈圧を凌駕するために禁忌である。

### 2) 姑息手術

姑息手術においても麻酔薬, 麻酔法の選択に関しては根治術と同様である。

### 3) 心臓カテーテル検査

ベチロルファンとプロメサジンのカクテル筋注を前投与し, カテ室でサイオペンタールあるいはサイアミラルを少量ずつ静注する方法や, 仙骨ブロック, ブランデーによる迷妄麻酔などを行う。

## C. 循環管理

### 1) 心血管作働薬の選択

#### a) カテコラミン

肺高血圧症例では,  $\beta_2$ 作用の優位なドブタミンかイソプロテレンールが第一選択である。一方, 心室流出路狭窄が存在する場合には $\beta$ 優位なカテコラミンは流出路狭窄を増強する。

#### b) 血管拡張剤

ニトログリセリン, プロスタグランジンE<sub>1</sub>(PGE<sub>1</sub>), トラゾリン, ニカルジピン, 塩酸ブナゾシンなどを選択する。術後肺血管拡張薬の使用によって体血圧が低下する場合には経左房的な昇圧薬投与も有効である。

### 2) 循環管理の実際

### a) 根治手術

高肺血流量状態では, 体外循環前は肺血流量を増加させない管理が重要である。執刀前から十分な麻酔深度を維持し手術侵襲による体血管抵抗の上昇を抑制する。十分な麻酔薬の投与にも関わらず血圧が上昇する場合はクロルプロマジンにより交感神経の抑制と血管拡張を図る。麻酔薬やクロルプロマジンによる血圧による低下に対しては, 塩化カルシウム投与により対処する。

高肺血管抵抗例では肺血管抵抗の上昇防止に努める。肺血管に反応性がある場合は $\alpha$ 作用の強いカテコラミンは避け, 容量負荷やカテコラミン投与にはtitrationを行う。

体外循環後, 心内修復により肺動脈圧の十分な低下が得られた場合は血管作働薬の選択に特に制限はない。肺動脈圧の低下が不十分な場合や肺高血圧クライゼ(pulmonary hypertensive crisis. PHC)が予想される場合には肺動脈圧モニターを設置し, カテコラミンではドブタミンあるいはイソプロテレンール, 血管拡張薬としてニトログリセリンかPGE<sub>1</sub>等を用いる。PGF<sub>2 $\alpha$</sub> やトロンボキササンA<sub>2</sub>などに対する阻害薬の効果も期待される。

### b) 姑息手術

肺動脈絞扼術やballoon atrioseptostomy (BAS)不成功時に行われる心房中隔欠損作成術などの姑息手術が行われるが, 基礎疾患および症例ごとにおいて血行動態は多種多様であり, その血行動態の特徴を十分に把握して管理することが重要である。

### c) 心臓カテーテル検査

診断のための心カテでは血行動態特に肺循環を修飾する薬剤は通常用いないが, カテーテルによる不整脈, 穿孔などの可能性が常にあり, 除細動器を含め蘇生の準備は常に用意しておく。

## D. 呼吸管理

### 1) 根治手術

肺血管病変を有する患者における呼吸器合併症はしばしば重篤な結果を招く。高肺血流量患者では体外循環前(修復前)の管理は肺血流量を増加させないことにある。高濃度酸素の投与や低炭酸ガス血症は肺血流量を増加するため動脈血酸素飽和度をモニターしながら低吸入酸素濃度で管理する。高肺血流量の児は気道分泌物が多く, 術中は頻回に気管内吸引を行い気道を正常にし, 呼気終末陽圧を用いる。術後換気障害, 高CO<sub>2</sub>血症が改善しないときは気管支圧迫に対する肺動

脈つり上げ術などの外科的処置が必要になる場合もある。

術後 PHC を起こすおそれのある場合は、低酸素性肺血管収縮 (HPV) を防ぐため酸素分圧を高めに維持する。また部分的な無気肺でもその領域の HPV の引

き金となるので、徹底的な期間内吸引により気道の正常化を図る。術後の半覚醒状態は内因性カテコラミンの分泌亢進や HPV の原因となりうるので術後肺動脈圧が安定するまでは完全に鎮静非動化する。

## 2) 姑息手術

表1 63公-4 研究組織

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	森 忠 三	島根医科大学小児科	教 授
分担研究者	門間 和夫	東京女子医科大学循環器小児科	教 授
	神谷 哲郎	国立循環器病センター臨床栄養	部 長
	安井 久喬	福岡市立こども病院感染症センター (現 九州大学心臓外科)	主 幹
	中埜 肅	大阪大学医学部第一外科	講 師
	八木原俊克	国立循環器病センター第二循環器外科	医 長
	安喰 弘	札幌医科大学第二外科	助教授
	公文 啓二	国立循環器病センター外科系集中治療科	医 長
	植田 初江	国立循環器病センター病理検査室	医 長
	八巻 重雄	公立刈田総合病院胸部外科	科 長
	大久保俊平	国立循環器病センター第三循環器科	医 長
研究協力者	塩野 寛	島根医科大学	
	馬場 清	倉敷中央病院	
	楳野 恭久	小倉記念病院	
	渡辺 弘司	国立呉病院	
	井上 真	島根医科大学	
	羽根田紀幸	島根医科大学	
	岸田 憲二	島根医科大学	
	中島 裕司	東京女子医科大学	
	福島 秀樹	国立循環器病センター	
	岩谷 一	島根医科大学	
	小野 安生	国立循環器病センター	
	木幡 達	国立循環器病センター	
	岡島 進	国立循環器病センター	
	角 秀秋	福岡市立こども病院感染症センター	
	小林順二郎	大阪大学医学部	
	島崎 靖久	大阪大学医学部	
	井川誠一郎	大阪大学医学部	
	徳安 喜久	大阪大学医学部	
	西垣 恭一	国立循環器病センター	
	浅井 康文	札幌医科大学	
	瓜田 雷己	札幌医科大学	
	馬場 雅人	札幌医科大学	
	由谷 親夫	国立循環器病センター	
	今北 正美	国立循環器病センター	
	中西 宣文	国立循環器病センター	
	吉岡 公夫	国立循環器病センター	
	下内 章人	国立循環器病センター	
	田中 修	島根医科大学	
	原田由利香	島根医科大学	
	栗島 節子	国立循環器病センター	
遠藤 雅人	東北大学医学部		

開胸手術では肺出血，気道出血が容易に起こる。姑息手術後に肺血流が著しく増加した場合には吸入気酸素濃度と換気，呼気終末陽圧を調節して肺血流の制御を図る。術直後は肺の状態が悪いため酸素化はそれほど改善しないが，高肺血流状態の存続は肺悪化の原因となり，ガス分析のみならず心不全の進行に注意し高肺血流状態であるならば最低限の  $\text{PaO}_2$  維持しうる程度に  $\text{FiO}_2$  をコントロールしなければならない。

### 3) 心臓カテーテル検査

心カテ中は検査値の修飾を避けるために酸素が使われないことが多いが，呼吸抑制による低酸素血症，呼吸性および代謝性アシドーシスもまた肺循環に大きな影響を与え，誤った結果を導く。低濃度酸素を与えることは必要である。挿管呼吸管理下に心カテを行うこともあるが，いたずらに高い  $\text{FiO}_2$  は避け，適切な  $\text{CO}_2$  レベルを維持する。

この研究班は，表1のような組織で行われた。

### 文 献

- 1) Watanabe, K., et al.: Effect of chronic alpha blockade therapy in Eisenmenger syndrome. *Pediatr. Cardiol.*, 1989, in press.
- 2) Momma, K.: Prostaglandins. Chap 36, Chur-

chill Livingstone, 1988, p. 476—489.

- 3) Hayashi, Y., et al.: Comparative effects of nifedipine, bunazosin hydrochloride or both on hemodynamics in monocrotaline induced pulmonary hypertension. *Jpn. Circ. J.*, 54: 1030, 1990.
- 4) 八巻重雄：高度肺高血圧症を伴う心室中隔欠損症及び動脈管開存症の肺生検診断による手術適応決定について。日胸外会誌，35：2143—2151，1987。
- 5) Momma, K., et al.: Natural and post-operative history of pulmonary vascular obstruction associated with ventricular septal defect. *Jpn. Circ. J.*, 45: 2307, 1981.
- 6) Yamaki, S., et al.: Indication for surgery based on lung biopsy results in cases of ventricular septal defect and/or patency of the arterial duct with severe pulmonary hypertension perspective in pediatric Cardiology, Vol. 2, *Pediatric Cardiac Surgery Part 1*, p. 34—37, New York, U.S.A., 1989.
- 7) 門間和夫：心房中隔欠損における肺高血圧症。心臓，6：1411，1974。
- 8) Yamaki, S., et al.: Indication for total correction of complete transposition of the great arteries with pulmonary hypertension. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 79: 890—895, 1980.