

<原 著>

Adenosine triphosphate-2 Na 肺動脈内 bolus 投与法による 先天性心疾患の肺動脈拡張能の評価

(平成 11 年 11 月 16 日受付)

(平成 12 年 3 月 6 日受理)

京都府立医科大学附属小児疾患研究施設内科部門

糸井 利幸 山元 康敏 早野 尚志 白石 公 坂田 耕一
小澤誠一郎 岩崎 直哉 問山健太郎 岡 達二郎 濱岡 建城

key words : 先天性心疾患, 肺高血圧, ATP, 超音波ドプラーフローワイヤー, 肺血流量

要 旨

先天性心疾患に合併する肺動脈閉塞性病変の可逆性の新しい評価法として, 内皮依存性血管拡張作用を持つ Adenosine triphosphate-2 Na (ATP-2 Na) の末梢肺動脈内 bolus 投与法の有用性を検討した. 対象は, 心室での左右短絡を主とする先天性心疾患患児 17 名 (月齢中央値 7 カ月) で, 肺動脈圧/大動脈圧比 (Pp/Ps) が 0.5 未満の N 群 (8 例, Pp/Ps=0.32±0.05), 0.5 以上の PH 群 (9 例, Pp/Ps=0.78±0.15) に分け, 末梢肺動脈に 0.25 µg/kg, 0.5 µg/kg, 1.0 µg/kg の ATP-2 Na を bolus 投与し, 肺動脈平均圧 (mPAP) と超音波ドプラーフローワイヤーを用いた血流変化 (flow ratio; FR) を連続的に測定した.

mPAP は ATP-2 Na 1.0 µg/kg を投与した PH 群で有意に低下したが ($p=0.04$), 体血圧に有意な変動は認めなかった. 両群において, FR は投与 ATP-2 Na に対して用量依存性に増加する傾向を示し, いずれの投与量においても PH 群が N 群に比べて有意に高値であった. ATP-2 Na 1.0 µg/kg を投与した際の投与前の mPAP と FR は良好な正の相関 ($p<0.001$) を認めたが, 肺体血流比との相関は認めなかった.

ATP-2 Na の末梢肺動脈への bolus 投与法は, 超音波ドプラーフローワイヤーを用いた血流速変化の測定を併用することにより, 肺動脈拡張能を定量的に評価が可能であった. PH 群では ATP-2 Na に対する反応が強く現れ, 肺高血圧性先天性心疾患における肺動脈閉塞性病変の可逆性を検討する上で有用な方法であった.

はじめに

肺血管床への大量の血液流入は, shear stress による血管内皮細胞の障害を起し, 血管拡張因子と血管収縮因子の関係を破綻させて肺血管抵抗増加, 肺高血圧症の進行を引き起こす. 肺血流増加性の先天性心疾患では肺動脈内皮の形態変化および機能障害が生後 2 カ月までに現れ¹⁾, 引き続き平滑筋細胞の遊走と増殖

が誘発され, 内膜・中膜肥厚へと進展する. その結果, 長期間の肺高血圧は肺動脈内皮の肥厚による不可逆的变化を引き起こす. 例え不可逆的变化への進展がなくても, 肺動脈内皮細胞機能の破綻は開心術後の肺高血圧クライシスの危険性を増強するため, 日常臨床において肺動脈病変の可逆性, 特に血管内皮機能を正しく評価する必要がある.

Adenosine triphosphate (ATP) は古くから強力な内皮依存性血管拡張作用を有することが知られている. ATP 製剤 (本邦では ATP-2 Na) は代謝が非常に速く, 冠動脈内投与による冠動脈血管床の予備能評価に広く

別刷請求先: (〒602 8566 京都市上京区河原町通広小路上がる梶井町 465
京都府立医科大学附属小児疾患研究施設内科部門 糸井 利幸

表1 対象患児の診断と心臓カテーテル検査の主要所見

症例	診断	月齢	投薬	麻酔薬	PAP mmHg	AoP mmHg	Pp/Ps	Qp/Qs	TPR unit・m ²
N群	1 VSD	26	F, S	K, D, P	25	90	0.28	2.5	1
	2 VSD, ASD	5	F, D	K, D, P	31	83	0.37	2.6	1.2
	3 VSD, RCCP	24		K, D, P	27	93	0.29	2.4	0.8
	4 VSD, RCCP	19		K, D	34	110	0.31	1.3	3.1
	5 VSD, RCCP	22		K, D, P	30	90	0.33	1.2	1.1
	6 VSD, TCRV	44		K, D	37	97	0.38	2.1	1.4
	7 VSD, TCRV	27		O, D, P	37	106	0.35	1.3	2.2
	8 VSD, TCRV	25		K, D, P	25	103	0.24	1.2	2.3
	平均±標準偏差	24 ± 11			31 ± 5	97 ± 9	0.32 ± 0.05	1.8 ± 0.6	1.6 ± 0.8
PH群	1 VSD	7	F, S	D, P	78	100	0.78	1.7	6.1
	2 VSD, Down synd	85	F, S	O, D, P	58	113	0.51	2	2.5
	3 VSD, MS	6	F, S, D	O, D, K	78	94	0.83	2.1	5.1
	4 VSD, PDA	7	F, S	O, D, P	47	83	0.57	1.3	2.7
	5 VSD, ASD	4	F, S, D	D, P, O	67	97	0.69	4	2
	6 VSD, ASD, Down synd	3	F, S, D	D, P	65	80	0.81	2.1	5.6
	7 VSD, ASD, PDA	2	F, S, D	D, P, O	75	88	0.85	2.7	2.8
	8 CAVC, Down synd	7	F, S, D	O, D, P	78	98	0.80	1.5	7.6
	9 CAVC, Down synd	3	F, D	D, P, O	80	80	1.00	1.6	4.6
平均±標準偏差	14 ± 27			70 ± 11 *	91 ± 12	0.78 ± 0.15 *	2.1 ± 0.8	4.3 ± 1.9 *	

CAVC : common atrioventricular canal, RCCP : right coronary cusp prolapse, TCRV : two chambered right ventricle, MS : mitral stenosis, PAP : 肺動脈収縮期圧, AoP : 大動脈収縮期圧, Pp/Ps : 肺体血圧比(収縮期), Qp/Qs : 肺体血流比, TPR : 総肺動脈血管抵抗, F : furosemide, S : spironolactone, D : digoxin, K : ketamine-HCl, D : diazepam, S : pentazocine, O : penthidine-HCl

* , N群に対して有意差あり .

利用されている .ATP の血管拡張作用は冠動脈に限らず肺動脈にも認められ, Brook らは肺高血圧を有する先天性心疾患患児に ATP-MgCl₂ の肺動脈内持続投与を試み良好な肺動脈拡張作用を認めた²⁾ .

本研究ではこれまで持続投与の報告しかない ATP 製剤の, 肺動脈内 bolus 投与により末梢肺動脈の拡張能評価が可能であるか, 超音波ドプラーフローワイヤーを併用して検討し, 良好な結果を得たので報告する .

対象と方法

対象は当施設において心臓カテーテル検査を施行された小児のうち心室での左右短絡を主とする先天性心疾患患児 17 名で, 年齢は 2 カ月 ~ 8 歳 (中央値 7 カ月) である . 各症例の診断は表 1 に示す通りで, 肺体血流比 (Qp/Qs) は 1.2 から 4.0 肺動脈収縮期圧, 大動脈収縮期圧はそれぞれ 25 mmHg から 80 mmHg, 80 mmHg から 113 mmHg であった . この 17 例を, 肺動脈圧/大動脈圧比 (Pp/Ps) で 0.5 未満の N 群 (8 例), 0.5 以上の PH 群 (9 例) に分けて検討した . 肺血流増加による多呼吸, 肝腫大などの右心不全症状のある患

児には利尿剤 (フロセミド, スピロノラクトン) あるいはジゴキシンが投与されていたが, 血管拡張剤を投与されていた例はなかった (表 1) . これらの薬剤は検査前日まで投与され, 検査は全て翌日午後に施行された . 大動脈弁の逸脱・変形, 高肺体血流比, 肺高血圧などの理由により全例外科的治療が施行され, 手術非適応と判断された症例は無かった .

カテーテル検査中の麻酔薬は, 塩酸ケタミン (1~2 mg/kg), ジアゼパム (0.3~0.5 mg/kg), 塩酸ペチジン (1 mg/kg) で使用対象は表 1 に示す通りであった . 塩酸ケタミン使用例に対しては硫酸アトロピン (0.01 mg/kg) を前投与した .

診断を目的とした通常的心臓カテーテル検査と造影検査を終了し, 約 10 分後に検討を開始した . この待機時間に, 投与する ATP-2 Na の調整と血管内超音波ドプラーフローワイヤーの準備をすすめた . ATP-2 Na 投与量は 1 血管について 0.25 µg/kg, 0.5 µg/kg, 1.0 µg/kg の 3 種類を各々調製した .

左右下葉に向かう第 2 または第 3 分岐肺動脈にウェッジカテーテルを進め, Y 字コネクターを通して

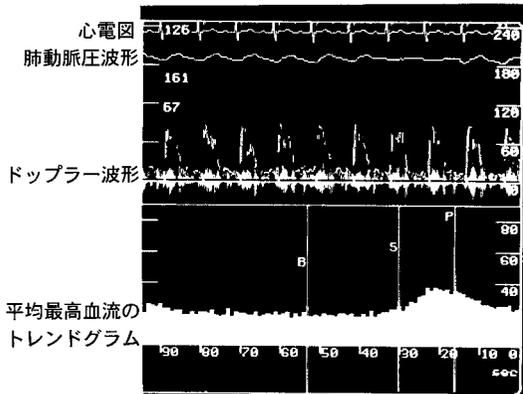


図1 ATP-2 Na 投与による末梢肺動脈血流速度のトレンドグラム

末梢肺動脈に超音波ドプラーフローワイヤーを留置し(「対象と方法」参照), 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の ATP-2 Na を投与による平均最高血流速度変化の代表例を示す。横軸は時間(秒)で縦軸が流速(m/秒)である。B 点で投与前のデータを収集し, S 点が投与終了直後を表している。P 点が最高平均流速で, P 点と B 点の流速の比を流速変化率(FR)として検討した。この例では $\text{FR}=2.1$ と算出された。

ドプラーフローワイヤー(0.018 インチ)を挿入した。ワイヤー先端の位置をウェッジカテーテル先端から 2~3 cm 先進させて, ドプラー波形が良好に得られた部位で, 肺動脈圧, ドプラー波形を同時に連続記録しながら Y 字コネクターから ATP-2 Na の 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を bolus に注入した。平均最大流速の前値への回復を確認後, 同様にして 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の ATP-2 Na を投与して肺動脈圧, ドプラー波形を順次記録した。1 例につき 1~2 箇所, 合計 33 箇所まで計測した。一部の患児で大腿動脈に挿入したシースから動脈圧を連続的に記録した。用いた ATP-2 Na 製剤はアデホス L コーワ注 2 号(興和製薬), 超音波ドプラーフローワイヤーは EndoSonic 社製 Flowire., 解析は FLOMAP. Model No. 5500 を用いて自動解析した。

平均最大流速はサンプルポイントのある血管の断面積, 下流全体の分岐数すなわち流量および血管抵抗などに左右される。このため, ATP-2 Na 投与の効果判定には投与前後の平均最大流速の変化すなわち血流比(flow ratio, FR)を用いた。

数値は平均 \pm 標準偏差で表した。平均値の検定は重複測定分散分析を施行後, 群間の比較は対応のない t 検定で, ATP-2 Na 投与による FR および肺動脈圧の

変化については対応のある t 検定おこなった。 $p < 0.1$ を傾向ありとし, $p < 0.05$ 未満を有意差ありとした。なお, 本研究は肺動脈の機能を検討する旨家族に説明し同意を得ておこなった。

結 果

1. 患児の基本データ

カテーテル検査の主要結果は表 1 の通りである。PH 群 9 例中 4 例が Down 症候群であった。月齢に統計学的有意差はなかったが, PH 群の症例 2 が高月齢であったためであり, PH 群は N 群に比べて低月齢の症例で占められていた。大動脈収縮期圧, Qp/Qs には群間での有意差を認めず, 総肺血管抵抗(TPR)は群間で有意差を認めた。全例に造影上の末梢肺動脈狭窄病変を認めなかった。

PH 群のうち TPR が高値であった 3 例に対し, 術後肺高血圧クライシス予防・治療のため, 症例 1 に対し体外循環からの離脱時に, 症例 6, 8 に対しては術後小児集中治療室において一酸化窒素(NO)療法がおこなわれた。

2. ATP-2 Na 投与に対する末梢肺血流の反応

図 1 は ATP-2 Na 投与による超音波ドプラー血流所見の典型例である。流速の変化を示すトレンドグラムでは, ATP-2 Na 投与 2~3 秒前後に血流速度の増加が確認され, 末梢肺動脈が拡張したと判定された。投与 10 秒後には最高流速となり投与 30 秒後には完全に初期値に回復した。ATP-2 Na 投与前の初期値測定を含めても, 投与間隔は 2 分前後で行うことができた。

3. ATP-2 Na 投与に対する肺動脈平均圧(mPAP), 大腿動脈収縮期圧(FAP)の変化

末梢肺動脈圧の呼吸性変動が激しい症例もあったため, ATP-2 Na 効果判定には mPAP を用いた。表 2 に ATP-2 Na の各投与量に対する投与前後の mPAP を示した。有意差をもって mPAP の低下を認めたのは ATP-2 Na 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を投与した PH 群のみであった ($p=0.04$)。N 群では 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与, 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与で低下の傾向を示し(各々 $p=0.061, 0.054$)。PH 群では 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与で低下傾向を認めた($p=0.059$)。各症例で検出された mPAP の低下幅は小さく, mPAP の低下によって肺動脈病変の可逆性を判定することは困難な症例があった。ATP-2 Na 投与前後の mPAP 変化率を検討したが, 両群とも ATP-2 Na 投与濃度の増加に対して変化率が大きくなるということにはなかった。

同時測定可能であった FAP は例数が少なく各群での検討をおこなえなかったが, ATP-2 Na 投与の前後

表2 ATP・2Na 各投与量に対する平均肺動脈圧の変化

		0.25 μg/kg	0.5 μg/kg	1.0 μg/kg
N 群	投与前	20.2 ± 4.8 (10)	21.5 ± 5.3 (12)	19.0 ± 5.3 (9)
	投与後	18.8 ± 3.5 (10)	19.8 ± 4.4 (12)	17.9 ± 4.1 (9)
PH 群	投与前	48.8 ± 15.3 (10)	50.5 ± 47.3 (12)	43.7 ± 11.9 (6)
	投与後	49.1 ± 17.6 (10)	47.3 ± 14.3 (12)	38.8 ± 12.4 (6)

数値は平均 ± 標準偏差で単位は mmHg . 括弧内の数値は測定数 . 「投与前」は ATP・2Na の bolus 注入直前の値で、「投与後」は血流速が最大になった時点の値 .

* , 投与前に対して有意差あり .

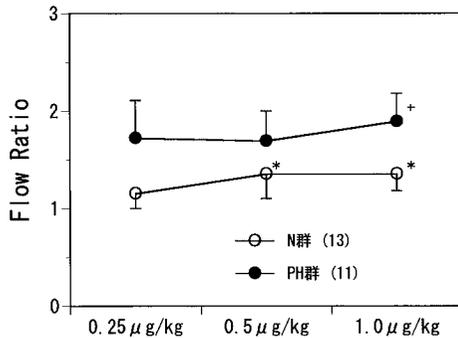


図2 ATP-2 Na 投与量と FR の関係

0.25 μg/kg , 0.5 μg/kg , 1.0 μg/kg の ATP・2 Na を「対象と方法」に記述した通り末梢肺動脈に投与し FR を測定した .

* , 0.25 μg/kg 投与前に対して有意差あり

+ , 0.5 μg/kg 投与前に対して有意差あり

で 103 ± 10 mmHg から 102 ± 11 mmHg と , 有意な変化を認めず , 本研究で用いた濃度の末梢肺動脈内 ATP-2 Na bolus 投与では体血圧に影響を及ぼさなかった .

4 . ATP-2 Na 投与量と FR の関係 (図 2)

重複測定分散分析では強い群内変動が示され (p < 0.001) , それぞれの群で FR が ATP-2 Na 投与量依存性に増加する傾向があることが判明したため , 各投与量における FR を比較した . N 群では 0.25 μg/kg 投与での 1.15 ± 0.15 に対し , 0.5 μg/kg 投与で 1.35 ± 0.25 , 1.0 μg/kg 投与で 1.35 ± 0.17 とそれぞれ有意に高値であった (各々 p = 0.003 , 0.004) . 0.5 μg/kg 投与と 1.0 μg/kg 投与の間には有意差はなかった . PH 群の FR は , いずれの投与量においても N 群に比し有意に高値であった (p < 0.001) . PH 群での各投与量による FR は 0.25 μg/kg 投与の 1.72 ± 0.39 に対し 0.5 μg/kg 投与では 1.69 ± 0.31 と有意差を認めなかったが , 1.0 μg/kg 投与

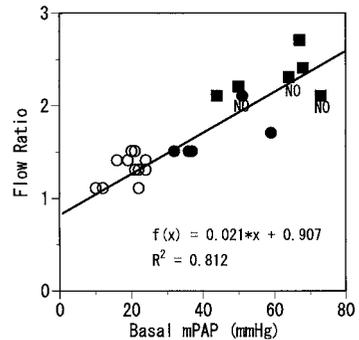


図3 ATP-2 Na 1.0 μg/kg 投与直前の末梢肺動脈平均圧 (mPAP) と投与後の FR の関係

総数 22 力所の末梢肺動脈に対し 圧波形を記録しながら ATP-2 Na 1.0 μg/kg を「対象と方法」に記述した通りに投与した . 横軸は ATP-2 Na 1.0 μg/kg 投与前の末梢肺動脈平均圧 (basal mPAP) を , 縦軸は FR を表す . 両者は相関係数 = 0.812 p < 0.001 と極めて良好な正の相関を認めた .

は N 群 , は PH 群のうち非 Down 症候群 , は PH 群のうち Down 症候群の症例を表す . NO の表記は術後 NO 吸入療法をおこなった症例を示す .

時の FR は 1.89 ± 0.29 で 0.5 μg/kg 投与に対して有意に高値であった (p = 0.016) .

5 . ATP-2 Na 1.0 μg/kg 投与時の FR と mPAP , Qp / Qs の関係

両群において最も高値の FR を得た ATP-2 Na 1.0 μg/kg 投与時の FR と投与前 mPAP の関係を全測定点で検討した (図 3) . Down 症候群 , 非 Down 症候群に関わりなく FR と ATP 投与前の mPAP との間には良好な正の相関を認めた (p < 0.001) .

手術後 NO 吸入療法がおこなわれた 3 例の FR はいずれも 2.0 を越えており , その他の高度 PH 例と明らかな差を認めなかった .

ATP-2 Na 1.0 μg/kg 投与による FR は N 群 , PH 群

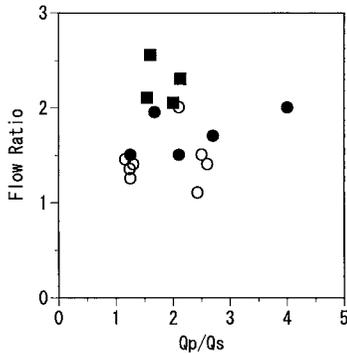


図4 Qp/Qs と ATP-2 Na 1.0 μ g/kg 投与後の FR の関係

FR 値は同一症例で 2 箇所測定した場合、平均値を用いた。

○ は N 群， ● は PH 群のうち非 Down 症候群， ■ は PH 群のうち Down 症候群の症例を表す。

ともに Qp/Qs との相関を認めなかった (図 4)。

考 察

肺動脈閉塞性病変の可逆性は、カテーテル検査中の患児への酸素投与やトラゾリン投与による肺動脈血圧の低下あるいは肺体血流比の増加をもって評価されることが一般的である。酸素投与は肺動脈内皮細胞からの一酸化窒素産生を促進すると考えられているが、負荷の程度が画一ではないことや肺体血流比の算出に酸素分圧を用いた推定値を用いる必要がある点など、その効果判定に不確定な要素を含んでいる。内皮非依存性血管拡張作用を持つ α ブロッカーのトラゾリンは血中半減期が比較的長いこと、体血圧の低下や悪心、嘔吐発作などカテーテル検査中には望ましくない副作用を生じることがある。最近試みられているプロスタグランジン E1 あるいはプロスタサイクリン製剤はトラゾリンと同様に内皮非依存性作用が強く、検査目的の薬剤としては高価な点が問題である。そこで、本研究では簡便で確実な肺血管拡張能を評価する方法を確立するに当たり、強力な内皮依存性血管拡張作用を有し、血中半減期が極めて短いため冠動脈血流予備能の評価に汎用され、肺動脈拡張作用も有していることが報告されている ATP 製剤に注目した。

肺動脈内に投与された ATP は肺動脈内皮細胞の P_{2Y} 受容体に結合して Phospholipase C を活性化し、イノシトールリン酸代謝系を介して血管平滑筋弛緩因子である一酸化窒素の産生を促進する。血中 ATP は血管内皮細胞の ectonucleotidase により直ちに分解され

アデノシンが産生される。アデノシンは血管内皮細胞に存在する A_2 受容体を介した肺動脈拡張作用を有しているため³⁾、ATP の血管拡張作用は同量のアデノシンに比べて強力であるといわれている⁴⁾。

血液中では ATP は直ちに代謝されるため、肺動脈拡張性の検討には持続投与のみおこなわれていた^{2) 3)}。これらの報告では末梢肺動脈拡張の指標が肺動脈圧の変化であり、安定した値を得るまでに時間がかかることが予想されたことも持続投与の理由であろう。確かに ATP-2 Na 肺動脈内 bolus 投与では、末梢肺動脈平均圧の低下はわずかであり (表 2)、血圧変化のみを指標とする場合は慎重な判定が必要と考えられた。ドブラーフローワイヤーを用いた血流速度の測定は、末梢肺動脈拡張による血流量変化を 1 心拍毎に測定することができるため、血管拡張効果の判定には極めて感受性の高い方法であった。

FR であらわされた ATP-2 Na 肺動脈内 bolus 投与による一過性血管拡張は Qp/Qs と相関がなく (図 4)、持続投与の際に考慮されるような短絡量にあわせて投与量調整をおこなわなくとも、血管拡張の程度を十分定量可能であった。したがって、末梢肺動脈拡張能の臨床の評価に際しての ATP-2 Na 投与量は、用量依存性の傾向を考慮し、体血圧低下をとまなうことなく、Pp/Ps=1 に近い症例でも血流増加のみならず mPAP の低下も検出可能であった 1.0 μ g/kg の bolus 投与が十分であり適当と考えられた。

これまで小児の末梢肺動脈血流量の変化については Celemajer らのドブラーカテーテルを用いた報告のみであるが⁶⁾、この方法では直径 3 F のカテーテル挿入に太いガイディングカテーテルを使用するため、末梢肺動脈に挿入した場合血流量への影響を無視できない。ドブラーフローワイヤーは直径 0.018 インチであり、通常的心臓カテーテル検査で使用される 4 F あるいは 5 F のカテーテルを通して挿入可能で、血流への影響もほとんど無視できるうえ、ワイヤー挿入中であつてもカテーテルからの薬剤投与も容易である。今回は肺動脈造影所見を参考にしてドブラーフローワイヤー先端とウェッジカテーテルの位置決めにより左右の下葉領域を選択して検討したが、区域別末梢肺動脈の拡張能を詳細に検討する目的にも応用可能と考えられた。

両群での使用麻酔剤の違いは主として N 群ではケタミンが、PH 群ではペンチジンが投与されていた点であるが、両群間で体血圧に差を認めず、ATP-2 Na

投与前後でも体血圧の明らかな変動を認めなかったことから、麻酔剤の影響を考慮する必要はないと考えられた。

肺血流が増加するとムスカリン受容体を介する内皮依存性血管拡張機構が破綻し血管収縮が起こる。そのため肺高血圧の進展した例では末梢肺動脈のアセチルコリンに対する反応性は低下していると報告されているが^{6,7)}、今回認められた ATP-2 Na の作用はその逆で(図2 図3)、むしろ血管平滑筋に直接作用する一酸化窒素の肺動脈拡張作用と類似していた^{4,8,9)}。今回の検討には Eisenmenger 症候群に匹敵するような高度な肺動脈閉塞性病変を呈した症例が含まれていなかったためとも考えられるが、肺血流増加による血管内皮での P₂y 受容体障害がムスカリン受容体の障害に比べて遅延あるいは軽度であり、内皮障害が極めて高度になるまで機能が保存されている可能性も示唆される。ATP の代謝産物であるアデノシンが血管平滑筋の A₂ 受容体にも作用している可能性や、この効果が一酸化窒素と無関係の作用であることも指摘されているため¹⁰⁾、ATP 製剤が血管平滑筋に対しても間接的に効果を発現させていることも考えられ、今後の基礎的研究が待たれるところである。

FR が 2.0 以上と ATP-2 Na に対する血管の拡張反応が良好であった症例でも術後の肺高血圧クライシスの発症した例があった。体外循環の影響もあるため、ATP-2 Na 投与に対する FR の値のみで肺高血圧クライシスを予測することは困難と思われたが、これらの例でも最終的には肺高血圧は改善しており、FR は閉塞性病変の可逆性判定には有効と考えられる。本研究施行期間中に該当例はなかったが、高度肺高血圧かつ ATP-2 Na に対する反応不良の症例では肺動脈内皮細胞障害は極めて高度であると推定され、外科的治療の適応決定あるいは術後肺高血圧クライシス発症に対して十分留意する必要があると考えられる。

Down 症候群では手術適応や時期について、肺動脈病変の急速な進行を考慮する必要があるが、ATP-2 Na に対する末梢肺動脈の反応性は非 Down 症候群と同様 mPAP と良好に相関していたことから(図3)、本法は Down 症候群の肺動脈拡張能の評価に対しても有効であると考えられる。しかし、本研究の対象には mPAP が 60 mmHg 以上の非 Down 症候群例がなく、Pp/Ps が 1 に近い場合、Down 症候群と非 Down 症候群の間で ATP-2 Na に対する反応性に違いがあるか今後明らかにする必要がある。

Gaba らは肺病変による二次性肺高血圧の治療に際して ATP-MgCl₂ を持続投与し、投与中止後に肺動脈圧再上昇というリバウンド現象を報告している¹¹⁾。われわれも横隔膜ヘルニア術後の二次性肺高血圧に対し ATP-2 Na の持続投与を試みたところ、顕著な降圧効果を認めたが投与中止後に肺高血圧リバウンドを経験した。この現象は換気血流不均衡が残存している状態で ATP を中止したために低酸素状態となって引き起こされたと考えられている²⁾。Brook らの ATP 持続投与法では終了後のリバウンドは認めていないが、高度肺高血圧例に対する検査では持続投与よりも効果が極めて短時間で消失する bolus 投与の方がより安全であると考えられる。

ATP 製剤は循環器関係では狭心症、冠硬化病変に適応が認められ、上室性頻拍発作、運動誘発性心室頻拍の停止に際しても急速静注が広く行なわれている。急速静注では胸内苦悶、悪心、嘔吐、咳(喘息発作の誘発)等の副作用が知られているが、これらの末梢投与量は通常 0.2 mg/kg 前後と高濃度であり、本研究で用いた末梢肺動脈内投与量ではこれらの副作用を全く認めなかった。

結 語

左右短絡を伴う疾患に対して強力に肺動脈を拡張する薬剤を用いる検査では、肺うっ血の状態を悪化させるので、極力短時間に検査を終了することが求められる。ATP-2 Na の末梢肺動脈内 bolus 投与による血管拡張効果は数十秒間で、体血圧への影響を認めず、肺動脈閉塞性病変の可逆性を検討する上で安全かつ鋭敏な方法であった。超音波ドブラーフローワイヤーを用いた FR の測定は肺動脈圧変化に比べて血管拡張の程度をよりの確に評価でき、mPAP の高い症例ほど FR も高値となることが明らかになった。臨床的には 1.0 μg/kg の bolus 投与が推奨され、高度肺高血圧症例において、期待される血流の増加が認められない場合は血管内皮機能が高度に障害を受けていると考え、治療戦略において十分考慮する必要があると考えられた。

文 献

- 1) Hall SM and Haworth SG : Onset and evolution of pulmonary vascular disease in young children : abnormal postnatal remodeling studied in lung biopsy. *J Pathol* 1992 ; 166 : 183-193
- 2) Brook MM, Fineman JR, Bolinger AM, Wong AF, Heymann MA, Soifer SJ : Use of ATP-MgCl₂ in the evaluation and treatment of children with pulmonary hypertension secondary to congenital

- heart defects. *Circulation* 1994 ; 90 : 1287 1293
- 3) Pearl RG : Adenosine produces pulmonary vasodilation in the perfused rabbit lung via an adenosine A₂ receptor. *Anesth Analg* 1994 ; 79 : 46 51
 - 4) Konduri GG, Theodorou AA, Mukhopadhyay A, Deshmukh DR : Adenosine triphosphate and adenosine increase the pulmonary blood flow to postnatal levels in fetal lambs. *Pediatr Res* 1992 ; 31 : 451 457
 - 5) Reddy VM, Won J, Liddicoat JR, Johengen M, Chang R, Fineman JR : Altered endothelium dependent responses in lambs with pulmonary hypertension and increased pulmonary blood flow. *Am J Physiol* 1996 ; 271 (*Heart Circ Physiol* 40) : H 562 H 570
 - 6) Celermajer DS, Cullen S, Deanfield JE : Impairment of endothelium dependent pulmonary artery relaxation in children with congenital heart disease and abnormal pulmonary hemodynamics. *Circulation* 1993 ; 87 : 440 446
 - 7) Vitvitsky EV, Griffin JP, Collins MH, Spray TL, Gaynor JW : Increased pulmonary blood flow produces endothelial cell dysfunction in neonatal swine. *Ann Thorac Surg* 1998 ; 66 : 1372 1377
 - 8) Winberg P, Lundell BPW, Gustafsson LE : Effect of inhaled nitric oxide on raised pulmonary vascular resistance in children with congenital heart disease. *Br Heart J* 1994 ; 71 : 282 286
 - 9) Kazue T : Effect of low dosage inhaled nitric oxide on pulmonary hypertension in congenital heart disease. *Kurume Med J* 1995 ; 42 : 281 290
 - 10) Haynes, Jr. J, Obiako B, Thompson WJ, Downey J : Adenosine-induced vasodilation : receptor characterization in pulmonary circulation. *Am J Physiol* 1995 ; 268 (*Heart Circ Physiol* 37) : H 1862 H 1868
 - 11) Gaba SJ, Bourgooin KD, Dujols P, Michel FB, Prefaut C : Effects of adenosine triphosphate on pulmonary circulation in chronic obstructive pulmonary disease. ATP : a pulmonary vasoregulator?. *Am Rev Respir Dis* 1986 ; 134 : 1140 1144

ATP-2 Na Bolus Administration for the Evaluation of Pulmonary Artery Viability in Congenital Heart Disease

Toshiyuki Itoi, Yasutoshi Yamamoto, Takashi Hayano, Isao Shiraishi, Kouichi Sakata,
Sei-ichiro Ozawa, Naoya Iwasaki, Kentaro Toiyama, Tatsujiro Oka and Kenji Hamaoka

Adenosine triphosphate (ATP) is known as a very short acting endothelium-dependent vasodilator. To determine whether bolus injection of ATP-2 Na into the peripheral pulmonary artery is a preferential to evaluate pulmonary vasodilation activity in congenital heart defects, ATP-2 Na was administered in 17 children (from two-month old to eight-year old) during routine cardiac catheterization. These patients were divided into two groups ; group N consisting of 8 patients with Pp/Ps < 0.5 and group PH consisting 9 patients with Pp/Ps ≥ 0.5. The effect of ATP-2 Na on the pulmonary artery was determined as changes of flow velocity(flow ratio, FR)by the ultrasound Doppler flow wire.

The mean pulmonary artery pressure decreased but not significantly with ATP-2 Na although no change was observed on the systemic artery pressure. The change of FR depended on ATP-2 Na dosage. FR in group PH was significantly higher than in group N at each ATP-2 Na dosage. The positive co-relation was seen between basal mean peripheral pulmonary artery pressure and FR (p < 0.001) Present study showed that ATP-2 Na is safe and effective pulmonary vasodilator in children with pulmonary hypertension secondary to congenital heart defects and that the flow velocity changes by bolus injection of ATP-2 Na into peripheral pulmonary artery is useful indicator for evaluating vascular reactivity during cardiac catheterization.