

新生児期, 乳児期肺血流増加型心疾患に対する低酸素換気療法の効果

(平成11年8月6日受付)

(平成12年10月11日受理)

東京女子医科大学循環器小児科, 東京女子医科大学循環器小児外科*

朴 仁三 山村 英司 佐々木 康 横山 詩子
中西 敏雄 中澤 誠 門間 和夫 今井 康晴*

key words: 低酸素換気療法, 窒素ガス, 肺血流増加型心疾患, 左心低形成症候群

要 旨

肺血流増加型心疾患に対する抗心不全療法のうち最も好ましいのは肺血流量そのものを減少させることと考えられる。本研究では窒素ガスと空気の混合ガスで換気させる治療法, 以下低酸素換気療法の新生児期, 乳児期の肺血流増加に起因する心不全に対する治療効果を検討した。左心低形成を含む機能的単心室14例と二心室心17例を対象とし治療開始前24時間と治療期間中の尿量, 治療開始直前と治療期間最終のpH, base excessを比較し, 高肺血流量の随伴症に対する治療効果さらには転帰, 合併症についても調査した。低酸素換気療法開始時の日齢は1から108, 平均26, 治療期間は6時間から33日, 平均153時間であった。FiO₂はおおよそ0.15~0.21の範囲となるように窒素, 空気の混合比を調節した。尿量は治療前の2.4±1.1 ml/kg/時から3.7±1.1 ml/kg/時へと有意に増加した(p=0.0001)。pHは7.40±0.08が7.44±0.05へ(p=0.03), Base excessは2.3±5.9が4.9±2.8へと上昇した(p=0.027)。3例の不整脈合併例(心房頻拍2, 心室頻拍1)ではいずれも不整脈は抑制され, 壊死性腸炎合併例は症状の改善を認めた。右室収縮能低下と中ないし重度の三尖弁閉鎖不全を伴っていた機能的単心室の2例ではいずれも心室機能の改善と三尖弁閉鎖不全の減少を認めた。治療を拒否した2例は低酸素換気療法中止後に心不全死し, 2例に対しては本法が無効であった。それ以外は手術に到達もしくは退院し合併症も認められなかった。結論) 低酸素換気療法は新生児期, 乳児期の肺血流増加による心不全の治療に有効であり, 機能的単心室のみならず二心室心にも有用である。また肺血流増加による心不全に合併する病態の治療にも有効である。

はじめに

重症肺血流増加型心疾患は新生児乳児期早期にしばしば重篤な心不全から死の転帰をとる。これらの疾患に対しては高度の循環不全を呈したまま心臓手術が行われることも多く, このことが手術成績悪化要因の1つであることに異論はないであろう。肺血流増加型心疾患において良好な術前状態を保つには心不全の良好な管理が必要であり, 可能であるならば心不全の原因である高肺血流量を制御することが望ましいと考えら

れる。1990年代になって左心低形成の術前管理に窒素や二酸化炭素ガスを用いた治療法が登場し良好な成績をあげている^{1)~3)}。我々の施設においても高肺血流量により重篤な心不全をきたした新生児乳児期早期の患児に対して肺血流量の減少を目的として空気と窒素ガスの混合気による換気, 以下低酸素換気療法を適用している。本研究では我々が肺血流増加による心不全に対して適用した低酸素換気療法の治療効果を検討した。

対 象

対象は1996年10月から1998年11月までの期間に当科集中治療室に入院となった31症例で, いずれも高

別刷請求先:(〒271 8511) 松戸市上本郷 4005 番地

松戸市立病院小児科 朴 仁三

表1 症例

機能的単心室	
左心低形成	6
両大血管右室起始, 一側心室低形成	5
単心室	3*
二心室心	
総動脈幹症	5
完全大血管転位	5**
大動脈縮窄複合	2
左 右短絡疾患	4***
純型肺動脈閉鎖	1****

* 1例はBlalock-Taussig手術後で動脈管非閉鎖. ** 大動脈縮窄合併例と両大血管右室起始兼大動脈閉鎖が各1例. 他はI型でいずれも心房中隔裂開術後, 1例は短絡手術後. *** 心内膜床欠損2, 心室中隔欠損1, 大動脈肺動脈窓1で大動脈離断・狭窄なし. **** バルーン肺動脈弁形成術後の動脈管非閉鎖例.

肺血流量に伴う心不全もしくはショック状態を呈していた. 機能的単心室は14例で左心低形成症候群6, 単心室3, 左右いずれかの心室の低形成を伴った両大血管右室起始が5例であった(表1). 二心室心は17例で総動脈幹症5, 大血管転位4, 大動脈縮窄複合2, 大動脈縮窄・離断のない左 右短絡疾患4, カテーテル治療後に動脈管が閉鎖せずに重度の心不全を呈した純型肺動脈閉鎖が1例であった. 大血管転位の1例は大動脈縮窄と大動脈弁下狭窄を, 両大血管右室起始は大動脈閉鎖と上行大動脈から大動脈弓にかけての低形成を合併していた. Blalock-Taussig手術後の完全大血管転位, 単心室の各1例と, 純型肺動脈閉鎖以外は手術もしくは心房中隔裂開術を除くカテーテル治療前に低酸素換気療法を行った. 入院時の日齢は0から97, 平均20日, 男女比は14:17であった. 低酸素換気療法開始時の日齢は1から108, 平均26日で使用期間は6時間から33日, 平均153時間であった.

低酸素換気療法の方法

人工呼吸器回路の吸気側もしくはhead box内に窒素ガスを流し, 空気と混合させて FiO_2 を0.21未満に低下させた. 19例は人工換気下に, 12例はhead boxで低酸素換気を開始し, うち9例は途中から人工換気に変更した. 人工換気下では空気と窒素ガスの混合比から FiO_2 を逆算し, head box下では酸素濃度計で FiO_2 をモニターしたが, 原則的にはパルスオキシメーターから得られた患児の動脈血酸素飽和度に基づいて空気と窒素の混合比を調整した. このため瞬間的には

FiO_2 を0.1前後まで低下させることもあったが分以上の時間単位では0.15までの低下に留めた.

本法を開始するにあたっての具体的な基準はないが我々は以下の状況を低酸素換気開始の目安とした. すなわち高肺血流量によって1) ショック症状を呈している, 2) 数日中にショック状態に陥る可能性が高いと予想される, 3) 生存もしくは外科治療に著しい不利益をもたらす病態の合併である. しかし, 上記2)は患児の臨床像全体をみて開始の是非を判断することになり, 治療者によって治療開始時期が大きく異なる可能性がある. 従ってチアノーゼ性心疾患に限っていえば動脈血酸素飽和度が95%以上, 大動脈離断・縮窄では下肢の動脈血酸素飽和度が95%以上で明らかに心不全症状を呈している状況で低酸素換気療法を開始した.

治療の目標とした酸素飽和度はおおよそ以下の通りである. 機能的単心室では75ないし80%, 総動脈幹症では80から90%, 完全大血管転位(いずれも心房間交通は大きい)は70から80%, 左 右短絡疾患では90から95%とした. 大動脈縮窄複合では下肢の動脈血酸素飽和度で70あるいは80%台を目標としたが, 上肢は90%台を維持するように努めた. 但し, 良好な循環動態が得られればこれらの基準より高目の酸素飽和度で管理した. 尚, 動脈血酸素飽和度はネルコア社製N-180もしくはN-3000型パルスオキシメーターを用いてモニターした.

方 法

低酸素換気の治療効果として治療前24時間の尿量(入院24時間以内の治療開始例では入院から治療開始までの尿量)と治療開始から24時間, 全治療期間中の尿量をそれぞれ比較し, 治療開始直前と治療期間最終のpH, base excess, 動脈血酸素分圧を比較した. また, カテコールアミン, 炭酸水素ナトリウムの使用状況, 内科的死亡の有無, 死因, 高肺血流量に随伴したと考えられる合併病態とそれに対する治療効果, 低酸素換気療法そのものの合併症についても調査, 検討した. 統計は対応のあるt検定を用い, 危険率5%以下を有意差ありとした.

結 果

治療開始直前と治療期間最終の採血部位が上下肢で異なる大動脈縮窄・離断合併例を除くと治療前後の血液ガス分析を動脈血採血で行ったのは20例であった. これらの動脈血酸素分圧は低酸素換気前が36から70, 平均 53.1 ± 9.9 mmHg, 後が31から54, 平均42.2

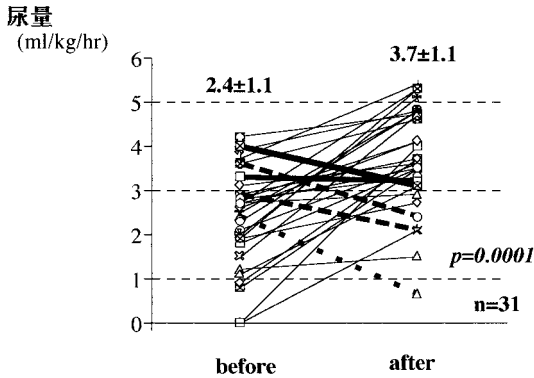


図1 低酸素換気療法開始前と開始後24時間の尿量。

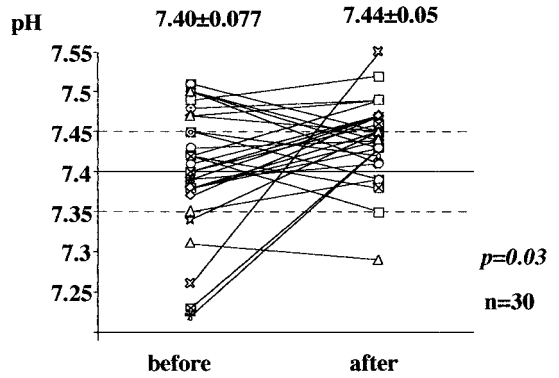


図3 低酸素換気療法前後のpHの変化。

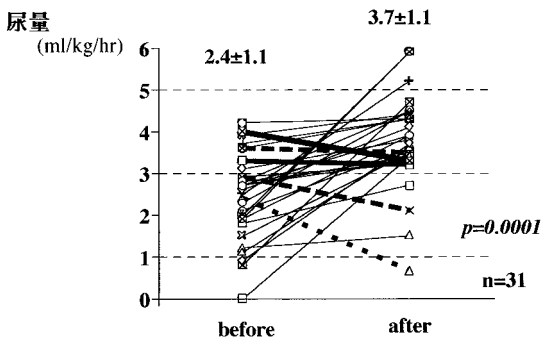


図2 低酸素換気療法開始前と全治療期間中の尿量。

±6.6 mmHg と差があった ($p < 0.0001$)。

尿量は低酸素換気療法開始前の0~4.2, 平均 2.4 ± 1.1 ml/kg/時が治療開始後24時間以内で0.65~5.4, 平均 3.7 ± 1.1 ml/kg/時, 治療期間全体でも0.65~5.9, 平均 3.7 ± 1.1 ml/kg/時と有意に増加した ($p = 0.0001$) (図1, 2)。尚, 利尿剤の治療前後の投与量の変化に関しては薬剤の種類, 剤形が多岐にわたるため比較はできなかったが, 臨床的には投与量が著明に減少した印象を受けた。

尿量がむしろ減少した症例が5例あったが低換気による高二酸化炭素血症の状態で心不全を管理していた二心室群の2例(破線, 1例は低酸素性虚血性脳症合併)は低換気を中止し動脈血二酸化炭素分圧を低下させる目的で低酸素換気療法を開始した。尿量はそれぞれ2.9, 3.6 ml/kg/時が2.1, 3.5 ml/kg/時と減少したものの動脈血二酸化炭素分圧は治療開始直前の56, 52 mmHg が手術直前にはそれぞれ48, 44 mmHg と低めで管理できるようになった。太線の2例はそれぞれ突然の尿量低下と動脈血酸素分圧上昇に対応して直

ちに低酸素換気療法を開始したため, 治療開始前24時間の尿量に比べて治療中の尿量は少ないものの, いずれも3.2, 3.3 ml/kg/時と十分な尿量を確保し得た。点線の症例は純型肺動脈閉鎖で経皮的バルーン拡大術施行後 prostaglandin- E_1 を中止したにも関わらず動脈管が閉鎖しないために低酸素換気を開始した。しかし, 低酸素換気療法開始後に動脈血酸素飽和度の低下とともに尿量も減少し, 心臓超音波検査では重度の肺動脈弁閉鎖不全, 三尖弁閉鎖不全が認められた。低酸素換気療法により肺血流量が減少しても肺動脈弁閉鎖不全と三尖弁閉鎖不全が増強することで動脈管通過血流の減少は得られないと判断, 16時間で低酸素療法を中止し動脈管結紮術を施行した。

pH は低酸素換気療法直前の7.22~7.51, 平均 7.40 ± 0.08 が7.29~7.55, 平均 7.44 ± 0.05 と上昇し, 1例を除き酸血症が残存した症例はなかった ($p = 0.03$, 図3)。治療前後でPHがそれぞれ7.31, 7.29と低値であった症例は日齢49の大動脈縮窄複合で, 重度の換気障害を伴っていた。FiO₂ は0.19までの低下に留めたものの上肢のPaO₂ が54から37 mmHgへと低下, 末梢循環不全は増悪し尿量の増加もみられなかったため6時間で治療を中止した。

Base excess も治療開始直前の-12.5~13.5, 平均 2.3 ± 5.9 が0~13.5, 平均 4.9 ± 2.8 と上昇し ($p = 0.027$) , 最終的に代謝性酸血症を呈した症例はなかった(図4)。

低酸素換気療法前よりカテコールアミンを使用していたのは31例のうち7例で, いずれもdopamineであった。このうち3例は低酸素換気療法施行中にdopamine から離脱し, 新たにカテコールアミンを開始した症例はなかった。時間尿量が1 ml/kg 以下もしくはBEが-4以下の7例のうち6例はカテコールア

ミンを用いずにショックないし前ショック状態を脱することができた。また、炭酸水素ナトリウムを投与したのは2例で、総投与量はそれぞれ0.66, 0.93 ml/kgであった。

低酸素換気療法開始の契機もしくは治療目的の一つとなった随伴病態には不整脈、壊死性腸炎、心室収縮能低下があった(表2)。不整脈は3例でいずれも不整脈出現以降に低酸素換気療法を開始した。心内膜床欠損に合併した心房頻拍は lidocaine, procainamide, aprindine が無効であったため、比較的反応がみられた disopyramide を持続投与したが頻拍を完全には抑制できなかった。このため低酸素換気療法を開始したところ心房頻拍はほぼ消失し、10日後に肺動脈絞扼術を施行した。Blalock-Taussig 手術後の完全大血管転位は低酸素換気のみで心房頻拍の発生を抑制できたが、その後アンジオテンシン変換酵素阻害剤と aprindine の併用により低酸素換気からも離脱、退院となった。総

動脈幹症は5ないし8連発の心室頻拍を繰り返したため、直ちに低酸素換気を開始したところ心室頻拍を認めなくなった。Rastelli 手術までの10日間と術後現在に至るまで心室頻拍の出現はない。

壊死性腸炎合併例は血便、腹部膨満、胆汁性胃内容と腹部 X 線上結腸の拡張が認められたため低酸素換気療法を開始したところ治療後7日目に上記症状はほぼ消失した。本症例は Smith-Lemli-Opitz 症候群合併例であったため両親は治療を拒否し低酸素換気療法を中止した。このため経管栄養再開には至らず、壊死性腸炎が治癒したか否かは不明である。

心室機能低下例のうち機能的単心室の2例に対してそれぞれ23日, 33日間の低酸素換気療法を施行した。その結果房室弁腱索レベルのFAC(断面積の短縮率⁴⁾)はそれぞれ治療前の0.14, 0.07が0.26, 0.33へと改善し、三尖弁閉鎖不全も中ないし重度であったものが軽度へと減少した。いずれも Norwood 手術を施行し人工心肺から離脱し得たが1例は術後3日, 1例は術後2日で死亡した。心室中隔欠損は左室内径短縮率が1.9から2.3へと若干改善したものの、手術後現在に至るまで心室機能の低下が続いていることから、心室機能低下の原因は容量負荷以外にあるものと考えている。

手術を希望しなかった2例は低酸素換気療法中止後に心不全死したが、それ以外は外科治療に到達もしくは退院し得た。尚、低酸素換気療法中に明らかな合併症、特に神経学的合併症を発生した症例はなかった。完全大血管転位症の1例は日齢1に重度の低酸素血症と血圧低下から低酸素性虚血性脳症を発症した。心房

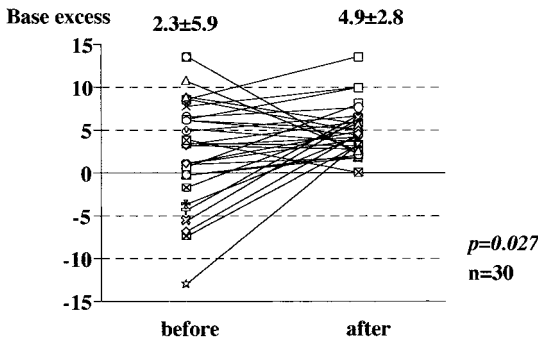


図4 低酸素換気療法前後の Base excess の変化。

表2 高肺血流量に随伴した病態への適用

不整脈		
心内膜床欠損	心房頻拍	disopyramide との併用でほぼ消失
完全大血管転位 (I)	心房頻拍	消失
総動脈幹症	心室頻拍	消失
壊死性腸炎		
両大血管右室起始, 左室低形成, 大動脈弁下狭窄, 大動脈縮窄		腹部膨満, 下血, 胆汁性胃内容, 結腸拡張像はいずれも消失
心室収縮性低下		
左心低形成	FAC	0.14 0.26
両大血管右室起始, 僧帽弁閉鎖, 大動脈弁下狭窄および低形成	FAC	0.07 0.33
心室中隔欠損	LVSF	0.19 0.23

FAC: 断面積の短縮率 LVSF: 左室内径短縮率

中隔裂開術とプロスタグランジン投与で低酸素血症は改善したが次第に高肺血流量による心不全を呈するに至った。当初低換気で対処していたが高二酸化炭素血症による梗塞巣からの出血が懸念されたため低酸素換気療法を開始し動脈血二酸化炭素分圧を40 mmHg台で維持した。日齢25までJatene手術を待機したが周術期の問題もなく、術後2年経った現在も神経学的な後遺症はない。

考 察

肺血流量増加型心疾患は肺血流量の増加からうっ血症状を呈し、重症化すれば体血流量減少の結果として低心拍出量さらにはショック状態に陥る。従って肺血流量を増加させないことがこの疾患群に対する基本的な治療方針であり、酸素その他の肺血管抵抗を低下させる薬剤は禁忌となる^{5,9)}。しかし、 FiO_2 が0.21であっても重篤な心不全をきたす症例もしばしば経験され、これらに対しては密閉したhead box内での換気、人工呼吸下における死腔増大、低換気、呼気終末圧上昇^{7,8)}等で対処していた。人工呼吸管理下で高二酸化炭素血症を維持するためには鎮静剤や筋弛緩剤の投与と頻回の動脈血ガス分析が必要で、極端な高二酸化炭素血症は頭蓋内出血の促進因子でもあり⁹⁾、高二酸化炭素血症下での肺血管抵抗の調節は煩雑で安全性にも問題ありと考えられる。

現在米国においては多施設で空気と窒素もしくは空気と二酸化炭素の混合気で換気する治療法が左心低形成に対して適用されており¹⁾⁻³⁾、わが国でも1996年に八代らが低酸素換気療法を左心低形成症候群に初めて使用している¹⁰⁾。我々の施設では1991年から FiO_2 0.17、 $FiCO_2$ 0.03に調整したガスを使用していたが費用の問題から治療法として定着しなかった。このため現在は窒素ガスを用いた低酸素換気療法を行っている。

Barneaらのコンピューターシミュレーションによれば肺体血流量比(Qp/Qs)が1ないしそれ以下¹¹⁾、Riordanらの実験においても単心室類似の血行動態下では Qp/Qs が1.0で O_2 deliveryが最も良く^{8,12)}、左心低形成症候群に対する低酸素換気療法では動脈血酸素飽和度75ないし80%が目標とされている¹⁾。我々も機能的単心室症例では他の施設と同様に75ないし80%の酸素飽和度を目安としたが、二心室群に関しては至適な動脈血酸素飽和度が不明であるため経験的におおよその目標値を設定し、最終的には臨床症状から個々の至適な動脈血酸素飽和度を試行錯誤的に決定せざる

を得なかった。

今回の検討では低酸素換気によって有意な尿量の増加、代謝性酸血症の改善が認められ、2症例以外に治療中の死亡がなかったことから本法が肺血流量増加に起因する心不全に有効であることが確認された。dopamineはカテコールアミンのうちで唯一肺血管抵抗上昇作用があると言われている^{6,13)}、その作用発現には大量投与を要したり^{14,15)}、あるいは全く否定的な報告も多い¹⁶⁾⁻²⁰⁾。今回ショックないし前ショック状態を呈していた7症例を全例救命することができ、うち少なくとも6例がカテコールアミンなしでショック状態を脱し得たことから、我々は肺血流量増加による心不全の治療においては低酸素換気はカテコールアミンより有効であろうと考えている。

二心室心に低酸素もしくは高二酸化炭素の混合ガスによる換気を使用した報告はない。二心室群17例のうち換気障害の高度であった日齢49の大動脈縮窄複合と動脈管が閉鎖しなかった経皮的バルーン肺動脈弁形成術後の肺動脈閉鎖以外では本法は心不全の改善に有効であった。このことから、低酸素換気療法は重篤な循環不全に陥った二心室症例に対しても積極的に用いてよい治療法であろうと考えられる。

対象のうち換気障害の強い症例で本法を早期に断念しなければならなかった理由は不明である。呼吸不全患者においては一酸化窒素は換気の良い肺泡周囲の血管のみを拡張するため換気血流比の改善をもたらすといわれている²¹⁾。逆に低酸素換気を呼吸不全のある患者に用いると、換気の良い肺泡周囲の血管が攣縮し換気血流比が悪化することから必要以上の低酸素血症をきたすものと予想される。従って重い換気障害を伴う症例は低酸素換気の適応から除外すべきかも知れない。

中等度以上の三尖弁閉鎖不全はNorwood手術の危険因子であると言われている²²⁾。左心低形成症候群では過大な容量負荷に加えて不十分な冠循環が心機能低下ならびに三尖弁閉鎖不全の原因になると考えられる。対象のうち2例の機能的単心室は重度の右室収縮性低下と三尖弁閉鎖不全をきたしていたが、いずれも比較的長期間の低酸素換気で右室収縮能、三尖弁閉鎖不全は改善した。容量負荷軽減による心仕事量の軽減、拡張期圧の上昇と体血流量増加による冠灌流改善がこれらの心機能改善をもたらしたと考えられる。八代らの報告でも三尖弁閉鎖不全の改善を認めており¹⁰⁾、異形成など明らかな形態異常がなければ三尖弁閉鎖不全

の多くは低酸素換気療法によって改善する可能性があるものと思われる。Dayらの報告では術前の左心低形成に対する長期間の低酸素換気療法は肺血管抵抗の上昇をもたらさないと結論しているが、治療期間と移植後3カ月の肺血管抵抗に弱い相関があったとも述べている¹⁾。我々の2症例ではNorwood手術直後に肺高血圧は問題とならなかったものの、心臓移植手術が選択できない本邦の現況から考えると、長期の低酸素換気は好ましいこととは言えず、心機能改善、三尖弁閉鎖不全の軽減が見られた段階で早急にNorwood手術を施行すべきものと考えられる。

左心低形成症候群にはしばしば壊死性腸炎を合併し、殆どの場合死の転帰をとる²³⁾。Hebraらの報告ではいずれも左心低形成症候群で手術後に発症しているが、それ以外の報告をみると術前術後、単心室二心室を問わずに起こり、保存的な治療だけでは予後を改善できないため、早期に外科的治療が必要であると考えられている^{23)~25)}。対象のうち壊死性腸炎は1例のみであったが、少なくとも血便、腹部膨満、X線所見の改善には有効であった。本法は腹部手術までの期間、心不全をコントロールし腸炎を悪化させない目的でなら有用であるかも知れない。また、新生児、乳児早期の患児は壊死性腸炎以外にも低出生体重、中枢神経系合併症、消化管奇形等の問題を伴っていることも少なくない。この問題を解決するには安定した循環動態のもとで心臓手術を待機し、その間に体重増加や神経学的合併症の安定化を図り、消化管手術を終了させる必要がある。この目的のためにも本法は有用な治療法であろうと考えられる。

実験的、臨床的に容量負荷や心室、心房の拡大そのものが心室性もしくは心房性不整脈の原因になることが証明されている^{26)~28)}。今回の対象となった2例の心房頻拍と1例の心室頻拍の停止に低酸素換気は有効であった。心室性頻拍をきたした総動脈幹症に関しては単純な心室筋のストレッチのみならず心内膜下の虚血等も不整脈発生の理由として考えられるが、いずれの場合も低酸素換気療法による肺血流量の減少とそれによる容量負荷の軽減がこれらの不整脈を抑制したものと考えられる。本法は肺血流量増加による心不全に伴う不整脈の治療に試みる価値のある治療法であると思われる。

低酸素もしくは高二酸化炭素による換気法は臨床的な観察ないし実験から着想され²⁹⁾³⁰⁾、動物実験でその肺血管収縮作用が確認されている⁸⁾¹²⁾³¹⁾³²⁾。肺血管収縮

の機序には血中の酸素分圧や二酸化炭素分圧よりも肺胞気の酸素もしくは二酸化炭素濃度が大きく関わっているとも考えられている¹⁾³²⁾。このため低酸素、高二酸化炭素による換気のいずれの治療においても血中二酸化炭素分圧を極端に上昇させる必要はなく、低換気等による高二酸化炭素血症に比べ頭蓋内出血の危険性は少ないものと考えられる。今回の検討では低酸素換気療法による合併症、特に中枢神経系の合併症は認められなかった。現時点では低酸素換気療法中の合併症は皮下気腫以外に報告がなく²⁹⁾、注意深い管理を行えば本法は比較的 안전한治療法であると思われる。但し、本法は常に重度の低酸素血症をきたす危険性をはらんでいることも事実であり、人員、設備の整った施設において厳重な監視下に行われねばならない。

結 論

- 1) 低酸素換気療法は新生児期、乳児期早期の高肺血流量による心不全、ショックに対して有効である。
- 2) 左心低形成やその類縁疾患のみならず二心室症例に対しても有効であり、容量負荷に起因する不整脈、循環不全による虚血性腸炎などの随伴症にも有効であった。
- 3) 本法を長期間継続すると肺血管閉塞性病変の進行を促進する懸念はあるが、重度の心室機能不全のあった機能的単心室の心機能改善には有用であった。
- 4) 本法は厳重な監視のもとに行えば比較的 안전한治療法であると考えられるが、換気不全を伴った症例では高度の低酸素血症を来しやすいため、早期に本法の適否を判断する必要がある。
- 5) 本法の明確な治療開始基準、疾患別の動脈血酸素飽和度や酸素分圧の目標値に確定したものはない。今後、これらの基準をより厳密に検討する必要があると思われる。

文 献

- 1) Day RW, Barton AJ, Pysher TJ, Shaddy RE: Pulmonary vascular resistance of children treated with nitrogen during early infancy. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1400-1404
- 2) Emery JR: Strategies for prolonged survival before heart transplantation in the neonatal intensive care unit. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: S 161-S 163
- 3) Jobes DR, Nicolson SC, Steven JM, Miller M, Jacobs ML, Norwood WI: Carbon dioxide prevents pulmonary overcirculation in hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 150-151

- 4) 青墳裕之, 内柴三佳, 丹羽公一郎, 中谷速男, 小出昌秋, 松尾浩三, 藤原 直: 新生児期乳児期単心室症の容積特性およびその経時的変化について: 超音波断層法による評価法とその解釈について. 日小循誌 1993; 8: 610 620
- 5) 中澤 誠: 小児期慢性心不全の治療: 最近の考え方. 日小児誌. 1996; 100: 1173 1176
- 6) Jonas RA, Lang P, Hansen D, Hickey P, Castaneda AR: First stage palliation of hypoplastic left heart syndrome. J Thorac Cardiovasc Surg 1986; 92: 6 13
- 7) Kretzer C, Kreutzer EA, Varon RF, Roman MI, De Dios AM, Schlichter AJ, Kreutzer GOA: Pre-operative management of congestive heart failure in neonates: the closed food. Int J Cardiol 1997; 60: 139 142
- 8) Riordan CJ, Randsbaek F, Storey JH, Montgomery WD, Santamore WP, Austin EH: Effects of oxygen, positive end-expiratory pressure, and carbon dioxide on oxygen delivery in an animal model of the univentricular heart. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 112: 644 654
- 9) Levene MI, Shortland D, Gibson N, Evans DH: Carbon dioxide reactivity of the cerebral circulation in extremely premature infants: effects of post natal age and indomethacin. Pediatr Res 1988; 24: 175 179
- 10) 八代健太, 松下 享, 竹内 真, 黒飛俊二, 小垣滋豊, 佐野哲也, 岡田伸太郎, 福嶌教偉, 門場啓司, 島崎靖久, 松田 暉, 尾田一之, 妙中信之: 窒素ガス吸入による術前管理が有用であった左心低形成症候群の1例. 日小循誌 1996; 12: 48 53
- 11) Barnea O, Austin EH, Richman B, Santamore WP: Balancing the circulation: theoretic optimization of pulmonary/systemic flow ratio in hypoplastic left heart syndrome. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 1376 1381
- 12) Riordan CJ, Randsbaek F, Storey JH, Montgomery WD, Santamore WP, Austin EH: Balancing pulmonary and systemic arterial flows in parallel circulations: the value of monitoring system venous oxygen saturations. Cardiol Young 1997; 7: 74 79
- 13) Mentzer RM, Alegre CA, Nolan SP: The effects of dopamine and isoproterenol on the pulmonary circulation. J Thorac Cardiovasc Surg 1976; 71 (6): 807 814
- 14) Drummond WH, Webb IB, Purcell KA: Cardio-pulmonary response to dopamine in chronically catheterized neonatal lambs. Pediatr Pharmacol 1981; 1 (4): 347 356
- 15) Williams BJ, Drummond WH: The effect of alpha-adrenergic blockade on pulmonary vascular response to dopamine in neonatal lambs. Pediatr Res 1983; 17 (6): 464 467
- 16) Holloway EL, Polumbo RA, Harrison DC: Acute circulatory effects of dopamine in patients with pulmonary hypertension. Br Heart J 1975; 37 (5): 482 485
- 17) Merin G, Bitran D, Uretzky G, Superstine E, Cotev S, Borman JB: The hemodynamic effects of dopamine following cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1977; 23 (4): 361 363
- 18) Stephenson LW, Edmunds LH Jr, Raphaely R, Morrison DF, Hoffman WS, Rubis LJ: Effects of nitroprusside and dopamine on pulmonary arterial vasculature in children after cardiac surgery. Circulation 1979; 60 (2): 104 110
- 19) Lang P, Williams RG, Norwood WI, Castaneda AR: The hemodynamic effects of dopamine in infants after corrective cardiac surgery. J Pediatr 1980; 96 (4): 630 634
- 20) 中澤 誠, 高橋良明, 全 勇, 渡辺 茂, 中西敏雄, 奥田浩史, 瀬口正史, 加藤 卓, 近藤千里, 萩原温久, 太田文夫, 門間和夫, 高尾篤良: 心室中隔欠損におけるドーパミン及びドブタミンの血行動態作用. 日小循誌 1984; 88 (5): 913 919
- 21) 鈴木康之, 坂井裕一, 宮坂勝之: 一酸化窒素吸入療法の実際. 集中治療 1999; 11: 541 549
- 22) Barber G, Helton G, Aglira BA, Chin AJ, Murphy JD, Pigott JD, Norwood WI: The significance of tricuspid regurgitation in hypoplastic left heart syndrome. Am Heart J 1988; 116: 1563 1567
- 23) Hebra A, Brown MF, Hirschl RB, McGeehin K, O'Neill JA, Norwood WI, Ross III AJ: Mesenteric ischemia in hypoplastic left heart syndrome. J Pediatr Surg 1993; 28: 606 611
- 24) 水上愛弓, 朴 仁三, 中澤 誠, 門間和夫, 藤本隆男: 乳児期先天性心疾患にみられる壊死性腸炎について. 日小循誌 1997; 13 (抄録): 237
- 25) Leung MP, Chau K, Hui P, Tam AYC, Chan FL, Lai C, Yeung C: Necrotizing enterocolitis in neonates with symptomatic congenital heart disease. J Pediatr 1988; 113: 1044 1046
- 26) Rosen S, Lahorra M, Cohen MV, Buttrick P: Ventricular fibrillation threshold is influenced by left ventricular stretch and mass in the absence of ischemia. Cardiovasc Res 1991; 25: 458 462
- 27) Satoh T and Zipes DP: Unequal stretch in dogs increases dispersion of refractoriness conducive to developing atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 1996; 7: 833 842
- 28) Sarubbi B, Ducceschi V, Santangelo L, Iacono A: Arrhythmias in patients with mechanical ven-

- tricular dysfunction and myocardial stretch : role of mechano-electric feedback . *Can J Cardiol* 1998 ; 14 : 245 252
- 29) Dodd DA , Johns JA , Walsh WF : Subatmospheric oxygen therapy complicating subcutaneous emphysema. *Pediatr Cardiol* 1998 ; 19 : 422 424
- 30) Morray JP, Lynn AM and Mansfield PB : Effect of PH PCO₂ on pulmonary and systemic hemodynamics after surgery in children with congenital heart disease and pulmonary hypertension. *J Pediatr* 1988 ; 113 : 474 479
- 31) Reddy VM, Liddicoat JR, Fineman JR, McElhinney DB, Klein JR, Hanley FL : Fetal model of single ventricle physiology : Hemodynamic effects of oxygen, nitric oxide, carbon dioxide and hypoxia in the early postnatal period. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996 ; 112 : 437 449
- 32) Mora GA, Pizarro C, Jacobs ML, Norwood WI : Experimental model of single ventricle. *Circulation* 1994 ; 90[part 2] : II-43 II-46

Supplemental Nitrogen Therapy in Infants with Congenital Heart Defects and Increased Pulmonary Blood Flow

In-Sam Park, Hideji Yamaura, Yasushi Sasaki, Utako Yokoyama, Toshio Nakanishi,
Makoto Nakazawa, Kazuo Momma and Yasuharu Imai

Department of Pediatric Cardiology and Pediatric Cardiovascular Surgery, Heart Institute of Japan,
Tokyo Women's Medical College

We used supplemental nitrogen to decrease the fraction of inspired oxygen in order to manipulate pulmonary blood flow in 31 infants with congenital heart defects and increased pulmonary blood flow. Fourteen patients had a functional single ventricle and 17 patients had a biventricular circulation including truncus arteriosus (5 patients), transposition of the great arteries (4 patients), coarctation complex (2 patients), complete endocardial cushion defect (2 patients), and miscellaneous heart defects (4 patients). The age of patients ranged from one to 108 days (mean : 26 days). The fraction of inspired oxygen was adjusted with nitrogen to maintain arterial oxygen saturation, which was measured percutaneously, near 75% in patients with a functional single ventricle and patients with transposition of the great arteries, near 85% in patients with truncus arteriosus and near 90% in patients with coarctation complex, and endocardial cushion defect. After initiation of supplemental nitrogen, urine output increased significantly from 2.4 ± 1.1 ml/kg/hour to 3.7 ± 1.1 ml/kg/hour ($p=0.0001$). Arterial pH and base excess increased from 7.40 ± 0.08 to 7.44 ± 0.05 ($p=0.03$) and 2.3 ± 5.9 to 4.9 ± 2.8 mEq/L ($p=0.02$) respectively. Before initiation of supplemental nitrogen, arrhythmias were observed in 3 patients (atrial tachycardia in 2 patients and ventricular tachycardia in one patient), necrotizing enterocolitis in one patient, and reduced right ventricular contraction with severe tricuspid insufficiency in two patients. All these complications disappeared or improved after initiation of supplemental nitrogen. There were no complications related to the use of nitrogen. We conclude that supplemental nitrogen is an effective treatment of congestive heart failure due to increased pulmonary blood flow, not only in patients with a single ventricle circulation but also in patients with a biventricular circulation.