

< Editorial Comment >

肺血流増加型心疾患に対する低酸素換気療法

大阪大学大学院医学系研究科小児発達医学講座小児科 松下 享

左心低形成症候群(HLHS)は、出生後早期から多呼吸や哺乳不良、尿量減少や四肢冷感などの高肺血流による肺鬱血症状や低心拍出症状が出現する重篤な心疾患である。通常は内科治療が困難なことから早期に Norwood 手術や心臓移植が行われるが、これら外科的治療までの間、肺血流量を調節する目的に二酸化炭素や窒素を用いた換気療法が行われてきた¹⁾²⁾。本邦では、1996年に八代らが初めてHLHSの術前管理に窒素を用いた低酸素換気療法を行い、その有用性について報告している³⁾。朴氏らの論文は、このようなHLHSに対して用いられてきた窒素による低酸素換気療法を他の肺血流増加型心疾患に対しても行い、肺血流の調節における本法の有用性について述べたものである。今回は低酸素換気療法の有用性とその限界について若干の私見を述べてみたい。

1. 適応疾患の拡大は可能か？

低酸素状態、すなわち肺胞内酸素分圧の低下が肺動脈を収縮させ、肺血管抵抗を上昇させることは従来から報告されてきた⁴⁾。そのメカニズムは未だ明確には示されていないが、低酸素が肺血管内皮細胞や平滑筋細胞に直接または間接的に働き、血管拡張や収縮因子とその情報伝達経路に影響を及ぼしているものと考えられる⁵⁾。低酸素換気療法は、このような肺血管の特徴を利用し、吸気に窒素を混ぜることにより肺胞内酸素飽和度を減少させ、肺血管を収縮させて肺血流量を調節(減少)しようとするものである。本法は、一般的な薬剤による血管収縮と異なり、体血管へ影響を与えずに選択的に肺血管を収縮させる点で特徴的である。同様の肺血管の収縮は、肺胞内二酸化炭素濃度や胸腔内圧を上昇させることにより得られるが⁶⁾⁷⁾、高二酸化炭素血症による酸塩基平衡への影響や肺への圧損傷の可能性を考えると、窒素による低酸素換気療法の方が使用しやすく合併症も少ないものと考えられる。

このような換気条件による肺循環の調節は、麻酔科領域では臨床的に広く応用されてきたものと思われるが、先天性心疾患の術前管理として本法を用いたとする報告は少なく、そのほとんどはHLHSに対してであった⁸⁾。そして大半は心臓移植までのいわゆる bridging therapy(時間稼ぎ)としてであった。それ故に新生児や乳児期早期の心臓移植が現時点で不可能な我が国では、HLHSに対する低酸素換気療法の目的は自ずと欧米とは異なるものとなる。すなわち、術前の血行動態の安定を図ることにより手術への条件を整えることが第1の目的となる。その検討をHLHSだけでなく2心室心を含めた肺血流増加型心疾患にまで対象を広げて行ったのが朴氏らの報告である。結果として、単心室心や2心室心に関わらずほとんどの症例で尿量増加やアシドーシスの改善など血行動態の改善を認め、引き続き外科的修復術にて成果を上げている。以上の事実は、低酸素換気療法はHLHSも含めた肺血流増加型心疾患の循環管理に有用であることを示しており、本法の適応疾患の拡大は可能であると考えられる。

しかしながら、本法の至適酸素濃度や使用期間、また合併症や長期遠隔予後が明らかでない現在、本法はあくまでも次の治療までの bridging であるべきであり、いたづらに長期間に及ぶべきものではない。長期間の低酸素暴露が肺動脈の組織学的変化を生じさせたり⁹⁾、内因性収縮性物質の発現を増強させたりすることも報告されている¹⁰⁾ことから、本法を施行する際にはその必要性とそれによる影響を十分考慮して慎重に決定されるべき治療法と考える。

2. 使用目的の拡大は可能か？

低酸素療法によって肺血管抵抗を上昇させ肺血流を減少させることが、結果的には体循環の血行動態の改善につながることは容易に想像される。HLHSや動脈管依存性心疾患では、体循環の拡張期血圧が上昇し、冠動脈をはじめ種々の臓器の循環にも効果的と考えられる。朴氏らは、新生児期に認めた壊死性腸炎が本法を用いることにより改善した症例を経験している。Dayら⁸⁾も同様の経験を報告しており、本法が心臓以外の臓器にも有

効に働くものと考えられる。また本論文では、合併していた不整脈や心室機能低下に対しても有効であったとしている。肺血流の減少が心房や心室への容量負荷を軽減し、冠血流を増大させたことによる効果と考えられるが、高肺血流性心疾患に合併する不整脈や心室機能低下の治療を第一の目的に本法を使用することには、一層の慎重な判断が必要である。容量負荷の軽減は達成される一方で、急激な低酸素状態が心筋や他の臓器に及ぼす影響など明らかではない点が多いことから、本法は従来の治療法ではコントロールすることが困難な高肺血流に対しての特殊な治療法として位置づけるべきものであると考える。今後さらに経験を増やし、安全性や合併症が十分検討された上で使用目的の拡大を考えていくことが必要である。

3. 低酸素換気療法の問題点と将来の展望

朴氏らの報告から、本法は高肺血流による心不全やショック状態に有用であることが示された。しかしながら本法を使用するにあたっては、その適応については十分検討されなければならない。本論文の中でも、換気障害の強い症例では早期に使用を中止しなければならなかった、と記されている。我々も、長期間の人工換気にて肺の圧損傷を受けたと考えられる両大血管右室起始症の乳児に対して低酸素換気療法を施行したところ、著しい低酸素血症に陥り早期に中止せざるを得なかった症例を経験している。低酸素での換気であるが故に、換気面積の減少している症例や換気血流ミスマッチの症例に対する使用には、十分な注意が必要であると思われる。また、低酸素換気療法施行中には、気道内の喀痰や分泌物による無気肺の出現が、突然の著しい低酸素血症を来すことも十分予想され、本法使用中には患児の注意深い観察が必要である。また本法により十分な効果が得られなかった場合や合併症が考えられる場合は、速やかに中止して次のステップに進むことが重要であると考えられる。

低酸素換気療法は、その使い方と方法を誤らなければ高肺血流性心疾患患児の循環動態の管理には有用な方法と考えられる。本法の使用目的を、単に次の外科的治療までの bridging therapy としてだけでなく、高肺血流に随伴する疾患(症状)の改善等にまで発展させることができれば、本法は有用性は一層拡大することになる。今後のさらなる検討が望まれる。

文 献

- 1) 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
- 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) 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, 福嶋教偉, 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
- 4) Von Euler US, Lilestrand G : Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol Scand* 1946 ; 12 : 301 - 320
- 5) Dempsey EC, Durmowicz AG, Stenmark KR : Hypoxia-induced changes in the contraction, growth and matrix synthetic properties of vascular cells. In : Haddad GG, Lister G (eds), *Tissue oxygen deprivation : from molecular to integrated function* : Marcel Dekker Inc, New York, 1996, pp 225 - 274
- 6) Kretzer C, Kretzer EA, Varon RF, Roman MI, DeDios AM, Schlichter AJ, Kretzer GOA : Preoperative management of congestive heart failure in neonates : the closed food. *Int J Cardiol* 1997 ; 60 : 139 - 142
- 7) 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
- 8) Day RW, Barton AJ, Pysker TJ, Shaddy RE : Pulmonary vascular resistance of children treated with nitrogen during early infancy. *Ann Thorac Surg* 1998 ; 65 : 1400 - 1404
- 9) Haworth SG, Hislop AA : Effect of hypoxia on adaptation of the pulmonary circulation to extra-uterine life in the pig. *Cardiovasc Res* 1982 ; 16 : 293 - 303
- 10) Kourembanas S, Marsden PA, McQuillan LP, Faller DV : Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium. *J Clin Invest* 1991 ; 88 : 1054 - 1057