

左心低形成症候群に対する窒素ガス混合低酸素換気療法 組織への酸素供給変化の検討

岡 達二郎, 糸井 利幸, 川北あゆみ, 問山健太郎
佐藤 恒, 小澤誠一郎, 山元 康敏, 坂田 耕一
白石 公, 早野 尚志, 浜岡 建城

京都府立医科大学附属小児疾患研究施設内科部門

Key words :

低酸素換気療法, 窒素ガス, 左心低形成症候群, 酸素供給

Effects of Hypoxia Inhalation Therapy Using Nitrogen Gas Mixture on Infants with Hypoplastic Left Heart Syndrome

Tatsujiro Oka, Toshiyuki Itoi, Ayumi Kawakita, Kentaro Toiyama, Hitoshi Sato, Seiichiro Ozawa, Yasutoshi Yamamoto, Koichi Sakata, Isao Shiraishi, Takashi Hayano, and Kenji Hamaoka

Division of Pediatrics, Children's Research Hospital, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan

Background: To evaluate the clinical efficacy of lowering inspired oxygen using nitrogen gas inhalation in patients with hypoplastic left heart syndrome (HLHS), we investigated whether hypoxia increased oxygen delivery to the tissue.

Method: We studied 4 patients aged 1-6 days with HLHS. All patients were managed under controlled respiration with the inspired oxygen concentration between 14% to 19%. Urine volume (UV) was measured as an indicator of systemic flow volume. Oxygen delivery to the tissue was calculated by the formula of $SaO_2/(SaO_2-SvO_2)$, where SaO_2 is the oxygen saturation of systemic arteries and SvO_2 is that of the systemic veins. Percutaneous oxygen saturation (SpO_2) and pH of arterial blood were measured before and after the administration of nitrogen gas.

Results: Although no significant changes were observed in blood pressure and pH, SpO_2 decreased from $91.2 \pm 3.2\%$ to $85.6 \pm 4.3\%$ with nitrogen. A clear linear relationship was seen between UV and oxygen delivery ($p=0.034$). Oxygen delivery in each of two patients increased at 12 hours after the start of hypoxic respiration therapy (from 2.97 to 3.79 and from 2.65 to 4.96) and UV increased from $0.4 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ to $5.8 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ at 12 hours after starting nitrogen administration. These results suggest that hypoxemia may increase pulmonary vascular resistance and decrease the ratio of pulmonary blood flow to systemic blood flow, leading to increased systemic blood volume and improved oxygen delivery. Despite of the decrease in SpO_2 , the use of inhaled nitrogen increased systemic blood flow volume and improved oxygen delivery, without any changes in pH.

Conclusions: Inhaled nitrogen appears to be a safe, effective technique in the preoperative management of newborn patients with HLHS.

要 旨

背 景 : 左心低形成症候群罹患患者に対する窒素混合低酸素換気療法の効果がこれまでも報告されているが, 低酸素換気という状態の中で, 組織への酸素供給がどのように変化するかということは不明であり, 低酸素換気療法における安全性の問題も指摘されている。

方 法 : われわれは窒素ガス混合低酸素換気にて組織への酸素供給量の変化について検討した。低酸素換気療法を行った4症例は日齢1~6日(平均3.0日)で, 窒素ガス投与に際しては全例人工換気下にて行った。投与中 FiO_2 を14~19%に管理した。体血流量の指標として時間当たりの尿量を測定した。酸素供給についてはBarneaらが示した $SaO_2/(SaO_2 - SvO_2)$ を使用することとした。動脈血ガスおよび動脈血pHを窒素ガス使用前後で測定した。

結 果 : 使用前後で血圧およびpHには変動は見られなかった。しかし SpO_2 は有意に低下を示した。尿量と組織への酸素供給については正比例関係を認めた($p=0.034$)。酸素供給は, 低酸素換気療法前が2.97, 2.65であったのが, 開始12時間後には3.79, 4.96と増加した。時間尿量は, 換気療法前が $0.4 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ であったのが, 開始12時間後には $5.8 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ に増加した。また時間尿量と組織への酸素供給の間において強い相関関係($p=0.034$)が見られた。窒素ガス混合低酸素療法は, 肺血管抵抗を上昇させることで, 肺動脈血流量を低下させ体血流量を上昇させる。その

平成14年1月24日受付
平成14年10月21日受理

別刷請求先: 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465
京都府立医科大学附属小児疾患研究施設内科部門 岡 達二郎

ため、SpO₂が低下しても体血流量が増加する結果、pHが変化することなく、組織酸素供給が上昇すると考えられる。
 結論：窒素ガス混合低酸素換気療法は、左心低形成症候群の術前管理において、安全かつ効果的な手段と考えられた。

はじめに

左心低形成症候群は、僧帽弁、大動脈弁の低形成を伴う左心系の低形成である。その血行動態は1心室平行循環の状態であるため、出生後の生理的な肺動脈血管抵抗減少は急激な肺体血流比の増大を引き起こす。その結果、高度の肺うっ血を来すとともに、急激に体循環の維持が困難となって全身状態が悪化する予後不良の疾患群である。体循環血流量を維持するためには肺血管抵抗を高く保ち肺体血流比を低くすることが重要となる¹⁾。肺血管抵抗を高く保つ方法として、窒素を吸入気に混合する低酸素換気療法を使用した管理が報告されている²⁻⁶⁾。当院でも1999年6月～11月の5カ月の間に経験した連続4例の左心低形成症候群に対し、低酸素換気療法を行った。全例において低酸素換気開始後に明らかな尿量増加を認め、術前循環管理を安定したものにできた。

しかしながら、低酸素換気という状態の中で、組織への酸素供給がどのように変化するかということ是不明であり、低酸素換気療法における安全性の問題も指摘されている。Barneaが1994年にコンピュータシミュレーションにて左心低形成症候群において肺体血流比が1.0で最も組織への酸素供給が良く、動脈血酸素飽和度を80%近くにするのがよいと報告している⁷⁾。低酸素換気療法を行うに際しては、しばしばこの報告に従って換気条件を設定してきた。その後、Barneaはコンピュータシミュレーション上で、左心低形成症候群の最適な酸素供給の指標を検討し、組織への酸素供給量と体動脈血酸素飽和度(SaO₂)(SaO₂ - 中心静脈血酸素飽和度(SvO₂))の間に比例関係を認めると報告している⁸⁾。そこでわれわれは低酸素換気療法を行ったうちの2例について低酸素換気療法の開始前から開始後にかけてSaO₂(SaO₂-SvO₂)を計測して、間接的に組織への酸

素供給の変化を検討したので報告する。

症 例

低酸素換気療法を行った症例は1999年6月～11月の間に当院小児集中治療室に入院した連続4例である(Table 1)。このうち、SaO₂(SaO₂-SvO₂)を測定したのは2例(症例1と症例4)である。診断は3例が単心室兼大動脈閉鎖、1例が僧帽弁閉鎖兼大動脈弁狭窄である。当院に入院した日齢は平均3.0±標準偏差2.2日(以下の記載も同様に平均値±標準偏差とする)である。出生体重は3,050±191g、週数は39.5±1.0週である。奇形は2例に多脾症候群を合併していた。その他の小奇形は認めなかった。当院到着から低酸素換気療法を開始するまでの時間は9.3±6.9時間であった。治療期間は平均6.8±3.1日間であった。

方 法

窒素ガス投与は全例鎮静の下に挿管管理下で行った。鎮静のために使用した薬物は、筋弛緩薬(臭化ベクロニウム)およびミダゾラム単剤、もしくはクエン酸フェンタニルとの併用であった。呼吸器設定は同期型間欠的強制換気、従圧式によるもので、換気回数毎分平均20.3±3.3回、終末呼気圧3.8±0.5mmHg、最大吸気圧14.8±2.8mmHgの条件下で行った。人工呼吸器はV.I.P.Bird(Bird products Corp)を使用した。吸気側の側管に窒素ガスを流入させて、混合換気を行った(Fig. 1)。人工呼吸器の流量と窒素ボンベからの流量を調整することで、患者に流れる流量と吸入気酸素濃度(以下FiO₂)を設定するようにし、患者に流れ込む吸気ガス内のFiO₂を、POET-2(Criticare Inc)を使用して持続的に計測した。流量は人工呼吸器からの流量と窒素ボンベからの流量との合計であり、8.8±0.9L/minであった。FiO₂はBarnea⁷⁾が報告している酸素飽和度80%を目標とし適宜

Table 1 Patient Characteristics

Case	Gestational week	Birth weight(g)	Diagnosis	Treated period(day)
1	39	3,139	AA, SV	5
2	41	2,765	AS, MA	4
3	39	3,120	AA, SV	7
4	39	3,174	AA, SV	11

AA: arterial atresia, AS: arterial stenosis, MA: mitral atresia, SV: single ventricle

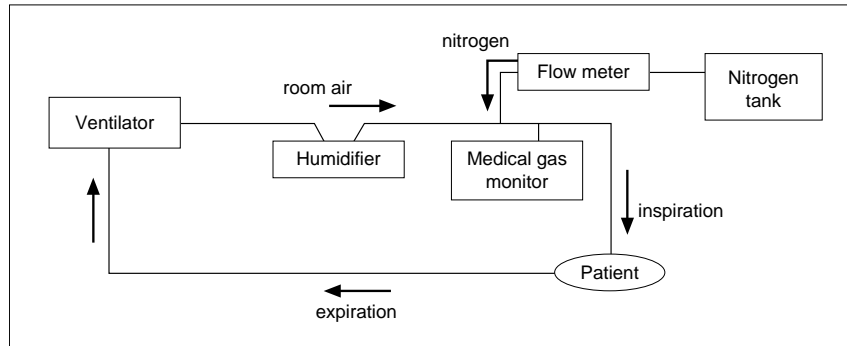


Fig. 1 Schematic diagram of hypoxic gas therapy using nitrogen inhalation. Nitrogen was delivered from a gas tank and insufflated via a port attached to a continuous-flow respiratory support circuit (V.I.P. Bird, Bird Products Corp.) The fraction of inspired oxygen was monitored continuously by using a side-stream gas monitor (POET-2, Criticare Inc.).

調節して0.14～0.19の範囲内で管理を行った。体血圧，時間尿量，動脈血酸素飽和度，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂)，動脈血pHを定期的に計測した。

2例に対して，窒素投与開始前後の組織への酸素供給量の変化を計測した。Barneaは，組織への酸素供給量/酸素消費量がSaO₂/(SaO₂ - SvO₂)に比例するとしており⁸⁾，この値を指標とした。今回われわれは，SaO₂およびSvO₂を実際の採血を行うことで評価を行った。SaO₂は動脈点滴ラインからの採血をSvO₂については下大静脈に留置した中心静脈カテーテルからの静脈血採血をそれぞれ行い測定した。

治療前後の2群の差の検定に対しては，対応のあるt検定で行い，p<0.05を有意差ありとした。

窒素ガス吸入療法に際して，全例において両親に対して，インフォームド・コンセントを得た。

結 果

低酸素換気療法を行った結果をTable 2にまとめた。収縮期血圧は低酸素換気療法前の57.5 ± 3.3mmHgが12時間後に57.0 ± 0.6mmHgへ，動脈血pHは7.36 ± 0.06が7.42 ± 0.04となり，両者とも治療前後で統計学的な有意差を認めなかった。時間尿量は治療開始前の0.4 ± 0.5ml · kg⁻¹ · h⁻¹から開始12時間後の5.8 ± 2.7ml · kg⁻¹ · h⁻¹へと明らかな

Table 2 Hemodynamic data

	Baseline	Hypoxia		
		12 hours	24 hours	48 hours
Systolic BP mmHg	57.5 ± 3.3	57.0 ± 0.6 p=0.87	55.0 ± 2.0	56 ± 5.7
Arterial pH	7.36 ± 0.06	7.42 ± 0.04 p=0.20	-	-
SaO ₂ (%)	91.2 ± 3.2	85.6 ± 4.3 p=0.036	85.5 ± 4.4	80.3 ± 5.7
Urine volume (ml · kg ⁻¹ · h ⁻¹)	0.4 ± 0.5	5.8 ± 2.7 p<0.001	5.1 ± 0.8	5.6 ± 1.6

BP indicates blood pressure. Values are means ± SEM. P value determined by Student's t-test.

Table 3 SaO₂/(SaO₂ - SvO₂) data

	Baseline	Hypoxia		
		12 hours	24 hours	48 hours
Case 1	2.97	3.79	5.98	5.7
Case 4	2.65	4.96	3.76	5.7

増加を認め，その後も良好な時間尿量を維持した。SpO₂は投与前91.2 ± 3.2%から投与後85.6 ± 4.3%へと有意な低下を認めた(p=0.036)。

組織への酸素供給は症例1および症例4に対して検討した。組織への酸素供給の指標となるSaO₂/(SaO₂ - SvO₂)は低酸素換気開始前それぞれ2.97，2.65であった。開始12時間後は3.79，4.96，そして24時間後には5.98，3.76へと変化した。平均としては2.81から4.87へと173%の増加を示していた(Table 3)。そしてSaO₂/(SaO₂ - SvO₂)と時間尿量との間には正の相関関係(p=0.034)を認めた

(Fig. 2). 2 症例はその後も SaO_2 ($SaO_2 - SvO_2$) を開始前より常に高値で保つことができ、術前管理を安全に進めることができた。

考 察

左心低形成症候群は血行動態的に右心室からの血流が、肺血流および体血流が動脈管を介して並列に供給されている。冠動脈および頭頸部への血流は動脈管から上行大動脈を介して逆流性に供給される (Fig. 3A)。したがって、安定した体循環動態を保つためには動脈管を介した十分な血流量の維持が必要である。そのためには肺血管抵抗を高く保ち肺末梢への血流量を増加させないことがこの疾患に対する治療方針となる (Fig. 3B)。

この目的のためこれまで治療法として、二酸化炭素の混合気での換気する方法^{9,10)}、ドーパミンの使用¹¹⁾等が行われてきた。しかしながら二酸化炭素混合気での換気は高二酸化炭素血症を維持することとなり、高二酸化炭素血症では $H_2O + CO_2 \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$ の水和反応を起こす。このため動脈血内の PCO_2 の上昇は H^+ が遊離する方向に傾き pH を低下させ酸血症を生じる。さらに、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¹²⁾、安全性に問題が多いと考えられる。ドー

パミンはカテコラミンのうちで、唯一肺血管抵抗上昇作用があるとされている¹¹⁾。しかし、その作用発現を否定する報告もあり¹³⁾、その効果についても統一した見解は得られていない。

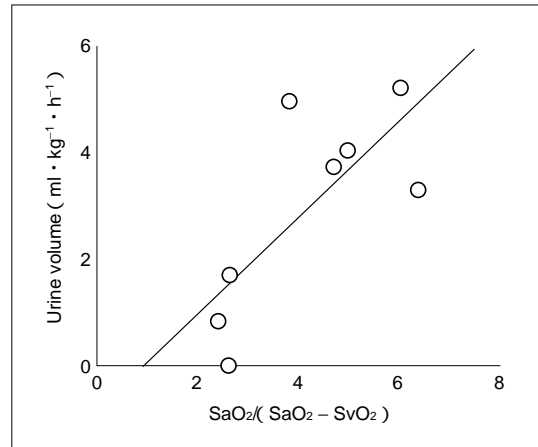


Fig. 2 Relation between urine volume and $SaO_2 / (SaO_2 - SvO_2)$. A clear linear relationship was seen between urine volume and oxygen delivery ($p=0.034$).
 SaO_2 : arterial oxygen saturation, SvO_2 : venous oxygen saturation

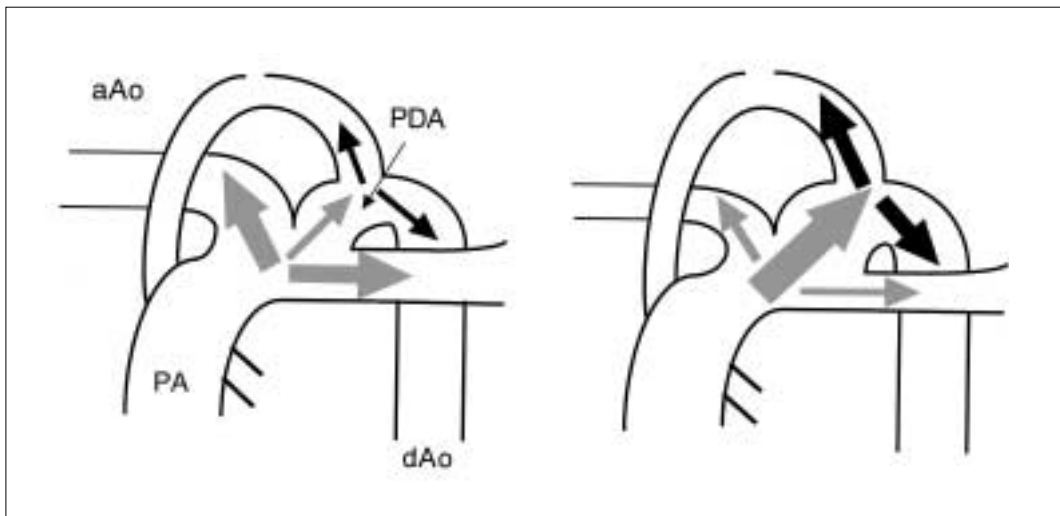


Fig. 3

- A Schematic diagram of great arteries and patent ductus arteriosus with hypoplastic left heart syndrome. Systemic circulation is maintained via the arterial duct as a result of balance between systemic and pulmonary blood flow, both of which were delivered from single right ventricle. Ventilation with positive end-expiratory pressure under room air usually lowers pulmonary vascular resistance.
- B Hypoxic gas mixture inhalation therapy using nitrogen gas induces pulmonary vasoconstriction and increases systemic blood flow.

aAo: ascending aorta, dAo: descending aorta, PDA: patent ductus arteriosus, PA: pulmonary artery

最近、動脈血内を低酸素状態にすることで肺血管抵抗が上昇する¹⁴⁾ことを利用する方法として、米国や日本の各施設において吸気に窒素を混合させて換気する低酸素換気療法が行われている。八代⁵⁾が本邦での初めての使用経験を1996年に発表後、Sime⁶⁾、朴⁴⁾が、術前管理にて有用性を報告している。管理指標として、Barneaは単心室類似の血行動態下では肺体血流比が1のとき、組織への酸素供給が最も良く、左心低形成症候群に対する低酸素換気療法では酸素飽和度は75～80%を目標としている⁷⁾。Riordanらは動物実験にて大動脈を閉鎖し大動脈と肺動脈間に人工血管を留置する状況で、 FiO_2 を変化させて組織への酸素供給を検討したところ、肺体血流比が0.7前後にて酸素供給を最も高く保てたと報告している¹⁵⁾。今回われわれの経験でも、 FiO_2 が0.14～0.19という設定で動脈血酸素飽和度は80%前後に安定し、十分な尿量も確保され、術前循環動態管理は満足できるものであった。

動脈血酸素飽和度を低下させることで肺血管抵抗が上昇することはこれまでも動物実験にて示されてきた¹⁵⁾。低酸素中において起こる肺動脈血管収縮の理由としては、生化学的变化によって生じる局所ホルモンの作用などがあげられている。Reddyは低酸素換気において肺血管抵抗、肺血流量の変化以外に体血管抵抗および体血流量の変化も測定しており、その結果体血管抵抗は減少し体血流量は増加するというものであった¹⁶⁾。体血管抵抗の減少としては、低酸素による直接作用か、相互関係にある肺血管抵抗上昇に伴う相対的なものの可能性をあげている。われわれの経験でも低酸素換気療法によって時間尿量が有意に増加を示したが、これは体血流量が増加し腎血流も増加することで時間尿量が増加したためと考えられた。同様にRonaldは FiO_2 を変化させた状態においてドブラによる脳血流波形を計測し、 FiO_2 が低値なほど流速が増大したとしている¹⁷⁾。通常、中大脳動脈レベルの血管径は大きく変化しないとされており、流速増加はつまり脳への血流量増加を示すとされている。

低酸素換気療法の問題点としては、動脈内低酸素の環境に患児を置くことによる危険性があげられる。組織への酸素供給はoxygen flow rateと体血流量の積によって定義される⁸⁾。体血流量そのものは増加してもoxygen flow rateは減少しており、最終的に両者の積である組織への酸素供給が増加するのが減少するのかということが重要なポイントとなる。そこで今回われわれは換気療法前後での組織への酸素供給の変化を検討することにした。Barneaは、コンピュータシミュレーションにて最適な酸素供給の指標を検討しており、 SaO_2 (SaO_2-SvO_2)

SvO_2)が組織への酸素供給(oxygen delivery)全身の酸素消費量(oxygen consumption)と比例関係を示すとしている⁸⁾。患児の酸素消費量が変化しない(われわれの症例では鎮静下において人工呼吸管理をする)ことを前提とすることで、 SaO_2 (SaO_2-SvO_2)と酸素供給量との比例関係が認められると考えられる。低酸素換気療法前後において SaO_2 (SaO_2-SvO_2)を計測、治療開始後に上昇しており組織への酸素分配は増加していることを確認した。この結果は低酸素下において体血流量の増加量はoxygen flow rateの低下を上回っており、結果的に組織酸素供給をもたらしたということになる。今回のことを踏まえれば、組織酸素供給を増加させる効果的な低酸素換気療法を行うには、酸素消費を変動させるような体動や涕泣あるいは発熱を起こさないような管理が必要と考えられた。

Barneaは、肺体血流比を PvO_2 の推定値を用いて計算することは PvO_2 のわずかな誤差で大きく変化することから、安易に信用することは危険を伴うと警告している⁸⁾。その点、 SaO_2 (SaO_2-SvO_2)を用いた組織への酸素供給の計測は測定可能な数値のみで算出することができる。計測方法も簡便であり低酸素換気療法を安全に管理するに際して重要なモニタになると思われ、今回のわれわれの経験例では開始前から開始後に増加を確認することが必要と考えられた。

今回 SaO_2 (SaO_2-SvO_2)と時間尿量においても正の相関関係が示された。腎への酸素供給量の増加が臨床症状の時間尿量増加と密接に関係するため、低酸素換気療法が有効に行われているかを簡便に判断しうることを示唆している。実際われわれが行った4症例で劇的な時間尿量増加が認められており、術前管理を安全に行うことができた。 SaO_2 (SaO_2-SvO_2)を測定できていない2症例においても、組織への酸素供給は増加したと考えられる。

BovelはNorwood術はstandard riskであれば5年生存率は71%としている¹⁸⁾。現在、左心低形成症候群は欧州では心移植の適応とされ、良い成績を示している。本邦では新生児に対する心移植の適応は現在認められておらず、Norwood術の選択をせざるをえない。これまで本邦で報告されてきた手術成績内容は決して高いものではなかったが、近年では次第に治療成績の向上がみられる。Norwood術は非常に侵襲が大きい手術であり、いかに安定した術前管理が行えるかということが手術成績の向上に重要な役割を持つのは当然である。窒素混合の装置自体は簡便なものであり窒素ガスも安価なものである。窒素ガスの投与量を調節することで血行動態の変化にも速やかに対応でき、使用方法も十分な監

視下においては比較的簡便に行えてメリットは大きい。今回示されたように組織への酸素供給も増加することから、安定した全身管理ができる低酸素換気療法は、その有効な方法に加え、安全な方法であると考えられた。

結 語

今回われわれは、左心低形成症候群症例に対する窒素ガス混合低酸素換気療法において動脈血内低酸素に伴う肺血管抵抗の上昇の結果、組織への酸素供給が上昇することを示した。このことから本治療法が術前管理に有用なだけでなく、安全な方法であることが示された。また時間尿量とも正の比例関係が認められた。体動脈血酸素飽和度(体動脈血酸素飽和度-中心静脈血酸素飽和度)を指標として酸素供給を監視できる可能性が示唆された。

【参考文献】

- 1 Norwood WI Jr.: Hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 688-695
- 2 Day RW, Barton AJ, Pysher TJ, et al: Pulmonary vascular resistance of children treated with nitrogen during early infancy. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1400-1404
- 3 Emery JR: Strategies for prolonged survival before heart transplantation in the neonatal intensive care unit. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: S161-S163
- 4 朴 仁三, 山村秀司, 佐々木康, ほか: 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. *日小循環誌* 2000; 16: 869-876
- 5 八代健太, 松下 享, 竹内 真, ほか: 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. *日小循環誌* 1996; 12: 48-53
- 6 Shime N, Hashimoto S, Hiramatsu N, et al: Hypoxic gas therapy using nitrogen in the preoperative management of neonates with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2000; 1: 38-41
- 7 Barnea O, Austin EH, Richman B, et al: Balancing the circulation: Theoretic optimization of pulmonary / systemic flow ratio in hypoplastic left heart syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1376-1381
- 8 Barnea O, Santamore WP, Rossi A, et al: Estimation of oxygen delivery in newborns with a univentricular circulation. *Circulation* 1998; 98: 1407-1413
- 9 Jobes DR, Nicolson SC, Steven JM, et al: Carbon dioxide prevents pulmonary overcirculation in hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 150-151
- 10 Mora GA, Pizarro C, Jacobs ML, et al: Experimental model of single ventricle. Influence of carbon dioxide on pulmonary vascular dynamics. *Circulation* 1994; 90: 1143-46
- 11 Mentzer RM, Alegre CA, Nolan SP: The effects of dopamine and isoproterenol on the pulmonary circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; 71: 807-814
- 12 Levene MI, Shortland D, Gibson N, et al: Carbon dioxide reactivity of the cerebral circulation in extremely premature infants: Effects of postnatal age and indometacin. *Pediatr Res* 1988; 24: 175-179
- 13 中澤 誠, 高橋良明, 全 勇, ほか: 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. *日小循環誌* 1984; 88: 913-919
- 14 Voelkel NF: Mechanisms of hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 1186-1195
- 15 Riordan CJ, Randsbeck F, Storey JH, et al: 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: 644-655
- 16 Reddy VM, Liddicoat JR, Fineman JR, et al: 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
- 17 Day RW, Tani LY, Minich LL, et al: Congenital heart disease with ductal-dependent systemic perfusion: Doppler ultrasonography flow velocities are altered by changes in the fraction of inspired oxygen. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 718-725
- 18 Bove EL: Current status of staged reconstruction for hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Cardiol* 1998; 19: 308-315