

両方向性Glenn手術後の肺循環不全に対し 経口シルデナフィルが有効であった 1 小児例

梅原英太郎, 根本慎太郎, 池田 義, 糸永 竜也
中島 博之, 小山 忠明, 大野 暢久, 仁科 健
米田 正始

京都大学大学院医学研究科心臓血管外科

Key words :

シルデナフィル, 肺高血圧症, 両方向性
Glenn手術, 一酸化窒素吸入

Oral Sildenafil Ameliorates Impaired Pulmonary Circulation after Bidirectional Cavopulmonary Shunt

Eitaro Umehara, Shintaro Nemoto, Tadashi Ikeda, Tatsuya Itonaga, Hiroyuki Nakajima,
Tadaaki Koyama, Nobuhisa Ohno, Takeshi Nishina, and Masashi Komeda

Department of Cardiovascular Surgery, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan

A 1-year-old boy with complex cardiac anomalies underwent patch enlargement of the right pulmonary artery (PA) with transection of the main PA to correct non-confluent pulmonary flow caused by stenosis in the right PA, namely, blood flow through the previous bidirectional cavopulmonary shunt into the right PA, and excessive flow through the banded main PA into the left PA, which caused pulmonary hypertension in the left PA. The transpulmonary pressure gradient (TPG), an indicator of pulmonary circulation, increased early after the operation despite nitroglycerine and prostaglandin E₁ infusion. Although the increased TPG was normalized by inhaled nitric oxide (iNO), TPG increased again and caused oxygen desaturation after extubation and discontinuation of iNO on the first postoperative day. Sildenafil citrate (SIL), a phosphodiesterase-5 inhibitor, was then administered through a nasogastric tube at a starting dose of 0.5 mg/kg in stepwise increments to the maximum dose of 1.5 mg/kg every four hours. SIL dramatically lowered TPG and improved oxygen saturation without adding vasodilators or iNO. No side effects occurred after SIL administration. Oral SIL could be a safe and potent adjunctive therapy for impaired postoperative pulmonary circulation, even after right heart bypass operations.

要 旨

症例は1歳男児。一致型十字交差心，心房中隔欠損，大血管転位，大動脈縮窄，および動脈管開存に対して，新生児期に大動脈縮窄解除および肺動脈絞扼術(PAB)，9カ月時に右側両方向性Glenn(BDG)手術，右肺動脈(PA)起始部狭窄解除，および再PABが行われた。術後に右PA分岐部に再狭窄を生じ，左PAは心室からの高血流を受け肺高血圧(PH)を生じた。今回BDG吻合による両肺循環の確立と左肺PHの改善を期待し，右PA再狭窄部拡大および主PA離断が行われた。術後当日はニトログリセリンとプロスタグランジンE₁の静注に加え，一酸化窒素(NO)の吸入によりPA-心房圧較差(TPG)は低値に維持された。術翌日の呼吸器離脱に伴いINO吸入を停止するとTPGの高値と低酸素血症が遷延したため，シルデナフィルの経口投与を開始した。投与開始8時間後にNO吸入の再開を必要とせずTPGと酸素飽和度は正常化した。シルデナフィルの経口投与は，BDG手術後の肺循環不全に対する有効な一治療手段となり得た。

はじめに

われわれは，高肺血流疾患に対する乳児期開心術後にみられる高度肺高血圧症(pulmonary hypertension: PH)に対してサイクリックグアノシンモノホスフェート(cGMP)

分解を抑制し肺血管の拡張を期待するPH治療薬であるクエン酸シルデナフィルを経口投与し，良好な結果を得てきた¹⁾。さらにこの投与を右心バイパス術の一つである両方向性Glenn手術(bidirectional Glenn: BDG)の術後に肺循環不全を来した幼児1例に応用し，肺動脈

平成16年6月9日受付
平成17年3月11日受理

別刷請求先: Shintaro Nemoto, MD, PhD
Department of Cardiothoracic Surgery, Institut Jantung Negara
145 Jalan Tun Razak, 50400 Kuala Lumpur, Malaysia

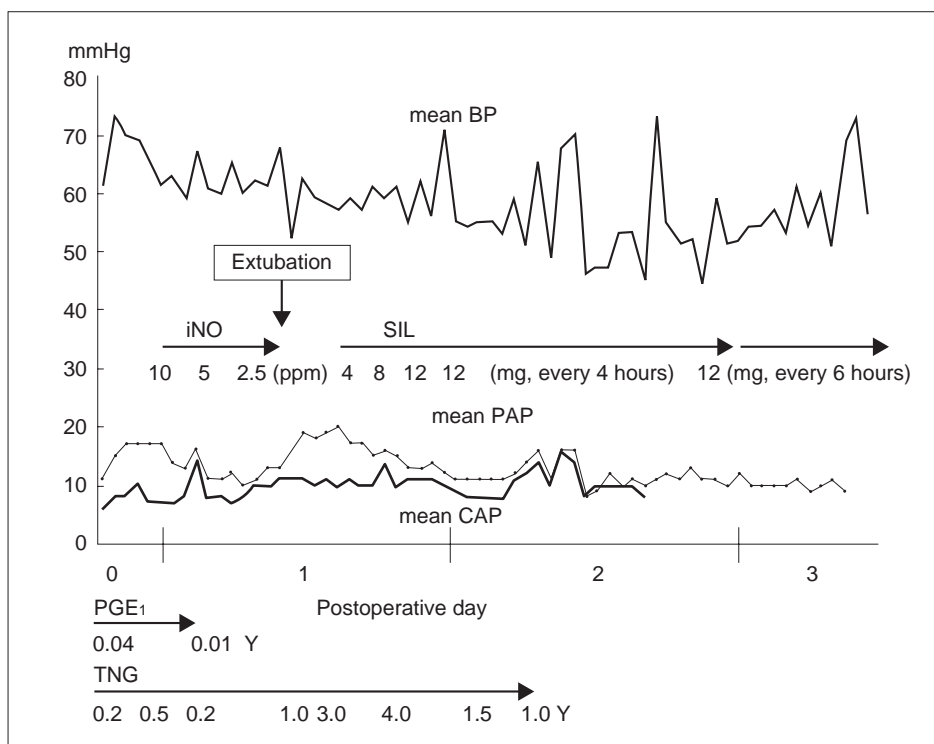


Fig. 1 Postoperative changes in hemodynamic parameters during intensive care stay. iNO: inhaled nitric oxide, SIL: oral sildenafil administration, PGE₁: intravenous prostaglandin E₁ infusion, TNG: intravenous trinitroglycerin infusion, Y: $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{min}$, mean PAP: mean pulmonary arterial pressure, equivalent to pressure of the superior vena cava, mean CAP: mean common atrial pressure, equivalent to pressure of the inferior vena cava, mean BP: mean blood pressure

(pulmonary artery: PA) 圧の良好なコントロールと低酸素血症の改善を得たので、若干の文献的考察を加え報告する。

症例呈示

1歳男児。妊娠40週4日に正常分娩にて出生。出生直後より頻呼吸、頻脈が出現し、心エコーにて一型十字交差心臓、大血管転位、大動脈縮窄、動脈管開存、および心房中隔欠損と診断され出生後7日目に動脈管結紮術、大動脈縮窄解除術、肺動脈絞扼術(PA banding: PAB)を施行された。約9カ月後に右側BDG手術、右PA起始部狭窄解除、再PABを施行された。しかしながら術後カテーテル検査および造影検査にて、右PA起始部が再狭窄しBDG吻合による血流のほとんどが右PAに、主PA経由の順行性血流のほとんどが左PAに流れる状態となった。平均左心房圧は8mmHg、右PA平均圧は17mmHgであり、一方左PA平均圧は30mmHgと著しく高値であった。肺血管抵抗値は4.8単位 $\cdot\text{m}^2$ ($=\text{Wood}\cdot\text{m}^2=\text{mmHg}(\text{l}/\text{min}\cdot\text{m}^2)$)、PA-indexは384.9であった。また肺静脈還流異常や房室弁逆流は存在しなかった。動脈血ガス分析ではFiO₂ 21%下にpH 7.345, PaO₂ 57mmHg,

PCO₂ 41mmHg, そしてSaO₂ 89%であった。将来のFontan手術に向けてPAの条件を整えることを目的に今回全身麻酔・体外循環下に主PA離断、右PA起始部再狭窄解除+中心PAパッチ拡大術、および心房中隔欠損孔拡大術を施行した。これにより両PAへの還流はBDG吻合のみからとなった。体外循環離脱の際に、収縮期血圧は45mmHg前後および純酸素投与下にSpO₂は52~56%と不安定な循環動態と低酸素血症を示し3度の補助循環の後に離脱可能となった。手術最終の平均PA圧(平均上大静脈圧)は15mmHg、心房圧(下大静脈圧)は5mmHgであり、純酸素投与下にpH 7.345, PaO₂ 35mmHg, PCO₂ 39mmHg, そしてSaO₂ 77%であった。

術後経過 (Fig. 1)

集中治療室入室時の体動脈圧, PA圧(上大静脈圧), および心房圧(下大静脈圧)のそれぞれの平均値は61mmHg, 11mmHg, 6mmHgであった。塩酸モルヒネおよびミダゾラムの持続投与により鎮静を維持した。体外循環離脱時からのプロスタグランジンE₁(PGE₁)およびトリニトログリセリン(TNG)の持続投与にもかかわらず、術後5時間後より平均PA圧は24~26mmHgと著しく

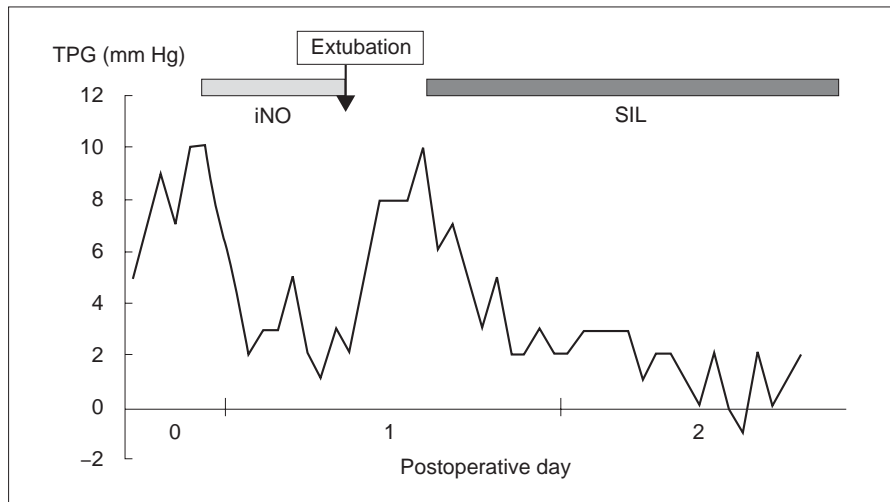


Fig. 2 Changes in the postoperative transpulmonary pressure gradient (TPG). TPG (mmHg) was calculated as mean PAP-mean CAP, where mean PAP is mean pulmonary arterial pressure, equivalent to pressure of the superior vena cava, and mean CAP is mean common atrial pressure, equivalent to pressure of the inferior vena cava. TPG increased after discontinuation of inhaled nitric oxide (iNO). After administration of oral sildenafil (SIL), TPG was normalized without the use of iNO or other vasodilators.

上昇し，肺循環状態の指標となる心房圧較差 (transpulmonary pressure gradient: TPG; 平均PA圧 - 平均心房圧)が10~14mmHgまでに大きく上昇したため (Fig. 2), 直ちに一酸化窒素 (NO) 吸入療法を10ppmで開始した。以後平均PA圧は11~13mmHgと安定して推移し, TPGは3mmHg前後となった。術翌朝に人工呼吸器を離脱し同時にNOを中止した。しかしながら抜管30分後より平均PA圧は19~20mmHg前後まで再上昇し, TPGも10~12mmHgへと再上昇し, この状態は約7時間続いた。純酸素 7l/minのマスク投与下にPaO₂ 40mmHg, PCO₂ 46mmHg, そしてSaO₂ 75%であった。

さらに啼泣時には平均PA圧は30mmHgまで上昇し, 術後重症PH状態と判断した。TNGを増量するも改善を認めなかった。また, すでに抜管されているため再挿管+NO吸入の再開は躊躇された。よって, 十分なインフォームドコンセントのうえ, 家族より承諾を得てシルデナフィルの経口投与を開始した。なお以下のプロトコールは京都大学医学部倫理委員会の承認を得ている¹⁾。経鼻胃管からシルデナフィルの投与を1回量を体重1kgあたり0.5mg(0.5mg/kg/回と表記)にて開始した。慎重な血行動態の観察下に1回投与量を体重1kgあたり0.5mgずつ4時間ごとに漸増し, 1.5mg/kg/回を最大量(投与開始8時間後に到達)とし, 以後同量の4時間ごと投与を継続した。最大投与量に到達後2時間を経て平均PA圧は11~12mmHgへと低下し, TPGも3mmHg前後に維持され, 血行動態および血液ガス所見は安定化した

(Fig. 2)。シルデナフィル開始後に平均体動脈圧は55mmHg前後とやや低い傾向を認めたが, 他に有意な副作用は生じなかった。術後3日目に1.5mg/kg/回6時間ごと, および術後4日目に8時間ごとと漸減し, さらに術後5日目に0.75mg/kg/回を8時間ごと, そして術後6日目に同量を1日1回の投与に漸減し, 術後7日目にシルデナフィルを中止した。術後15日目に退院となった。

考 察

BDG手術やFontan型手術の右心バイパス手術においては, “いかに良好な肺循環が得られるか”が術後の良否を決定する重要な因子である²⁾。このため, Fontan循環完成前には良好な肺循環の成長を促すため各種外科手術が駆使される。しかしながら, Fontan循環完成を目指した段階的姑息手術において肺血管成長の不良もしくは高肺血流によるPHにより不幸にして高いTPGが発生することが少なくない³⁾。当症例では左側に残存した高肺血流によるPHが発生したと考えられ, 肺血流の左右不均衡の是正とBDG吻合による左右への灌流を期待した今回の術式をとった。しかし, 左肺に残存するPHに伴う病態が原因と考えられるTPGの上昇が術後覚醒に伴い発生した。Fontan手術の術後を含め, このTPGの上昇に対し, 従来TNGの静注, そしてNOの吸入薬などの“cGMP産生促進”による治療およびプロスタグランジン製剤による“cAMP産生促進”の有効性が報告されてお

り⁴⁻⁶⁾、当症例においてもそれらのすべてを使用しTPGの低値安定化が得られたため人工呼吸器離脱が可能となった。しかしながら気管内チューブ抜去時にNOを中止したことによりTPGの再上昇を来した。拍動の消失した肺血流が特徴である右心バイパス術後やFontan術後遠隔期に肺血管ではNO産生酵素活性が上昇しているにもかかわらず内皮細胞障害によるNO産生系の低下が報告されていることを考慮すると^{7,8)}、“内皮細胞でのNO産生を介したcGMP産生促進”によるTNG静注には限界が存在する可能性があり、NOを直接投与するか他の機序による治療法が必要と考えられる。また当症例ではPGE₁が術直後より投与されていたが、その効果はNO吸入には匹敵していなかった。

近年“cGMP分解抑制”による肺血管平滑筋弛緩を介した血管抵抗低下作用を期待する治療剤シルデナフィルが欧米にて原発性PHおよび先天性心疾患に伴う慢性期PHの治療薬としてまず注目された⁹⁻¹²⁾。さらに高肺血流を来す疾患に対する乳児期開心術後PHに対してもその応用は拡大されるようになり^{13,14)}、われわれもこの領域での経口投与をわが国の実情に見合う形で応用してきた¹⁾。しかし、BDG手術やFontan型手術などの右心バイパス手術後PHに対しての応用はわれわれが調べた限り国の内外を通じていまだ試みられていなかった。

シルデナフィルはcGMPを分解不活化するホスホジエステラーゼ5型(PDE5)を選択的に阻害し、局所および血漿中のcGMP濃度を維持させることで結果的にNO-cGMPによる血管中膜平滑筋弛緩作用を増強する。一方でPDE5は肺と陰茎の細小血管に特異的に存在するため、本剤は肺血管に対する選択性が比較的高く、他の静注血管拡張薬に比し低血圧の副作用が少ない。しかし、当症例では肺高血流に伴ったPH(心室中隔欠損症、完全型房室中隔欠損症等)の術後におけるシルデナフィル投与時には生じなかった軽度の血圧低下を認めた。結果として、われわれのプロトコール上の最高量である4時間ごとの2mg/kg/回¹⁾には達せず、1.5mg/kg/回が最高値となった。これは、右心バイパスを介した低下した心拍出を持つ単心室の特徴によると考えられ、注意しなければならない観察ポイントと考えられた。またNO離脱後にみられるPA圧上昇リバウンドの報告はシルデナフィルでは今のところ見当たらない¹⁵⁾。

今後はこの領域での大規模な臨床試験の実施が期待されるが、シルデナフィルは少なくとも開心術後急性期に発生するPA病変を原因とするPHに対する有望な治療薬として、本症例のような右心バイパス術後であるBDG手術、またはFontan手術後に発生する肺循環不全の治療にも応用可能であると考えられた。

【参考文献】

- 1) 根本慎太郎, 梅原英太郎, 池田 義, ほか: 乳児開心術後肺高血圧症に対する経口sildenafil citrateの使用経験. 胸部外科 2004; 57: 842-845
- 2) Gentles TL, Mayer JE Jr, Gauvreau K, et al: Fontan operation in five hundred consecutive patients: Factors influencing early and late outcome. J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 114: 376-391
- 3) Gamillscheg A, Zobel G, Urlesberger B, et al: Inhaled nitric oxide in patients with critical pulmonary perfusion after Fontan-type procedures and bidirectional Glenn anastomosis. J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 113: 435-442
- 4) Yahagi N, Kumon K, Tanigami H, et al: Inhaled nitric oxide for the postoperative management of Fontan-type operations. Ann Thorac Surg 1994; 57: 1371-1373
- 5) Miller OI, James J, Elliot MJ: Intraoperative use of inhaled low-dose nitric oxide. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 105: 550-551
- 6) Gulati R, Leil WA, Pacifico AD, et al: Nitric oxide: Lifesaving measure for pulmonary vasospasm after modified Blalock-Taussig shunt. Ann Thorac Surg 2002; 74: 1700-1702
- 7) Levy M, Danel C, Laval AM, et al: Nitric oxide synthase expression by pulmonary arteries: A predictive marker of Fontan procedure outcome? J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 125: 1083-1090
- 8) Mahle WT, Todd K, Fyfe DA: Endothelial function following the Fontan operation. Am J Cardiol 2003; 91: 1286-1288
- 9) Schulze-Neick I, Hartenstein P, Li J, et al: Intravenous sildenafil is a potent pulmonary vasodilator in children with congenital heart disease. Circulation 2003; 108 (Suppl 1): I1167-1173
- 10) Michelakis E, Tymchak W, Lien D, et al: Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: Comparison with inhaled nitric oxide. Circulation 2002; 105: 2398-2403
- 11) Stiebellehner L, Petkov V, Vonbank K, et al: Long-term treatment with oral sildenafil in addition to continuous IV epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. Chest 2003; 123: 1293-1295
- 12) Shekerdemian LS, Ravn HB, Penny DJ: Intravenous sildenafil lowers pulmonary vascular resistance in a model of neonatal pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 1098-1102
- 13) Atz AM, Lefler AK, Fairbrother DL, et al: Sildenafil augments the effect of inhaled nitric oxide for postoperative pulmonary hypertensive crises. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 124: 628-629
- 14) Stocker C, Penny DJ, Brizard CP, et al: Intravenous sildenafil and inhaled nitric oxide: A randomised trial in infants after cardiac surgery. Intensive Care Med 2003; 29: 1996-2003
- 15) Atz AM, Adatia I, Wessel DL: Rebound pulmonary hypertension after inhalation of nitric oxide. Ann Thorac Surg 1996; 62: 1759-1764