

## 特 集

## 肺高血圧症を合併する患者の周術期管理

古 家 仁\*

## はじめに

成人にて高度肺高血圧症を呈する疾患として、心臓に起因するものでは心室中隔欠損症、心房中隔欠損症、動脈管開存症、その他シャントなどにより肺高血圧症を呈する先天性奇形と、そしてその状態が長期間続いたため高度な肺高血圧を呈するにいたったアイゼンメンジャー症候群 (Eisenmenger's syndrome) がある。後天性弁膜疾患としては特に僧帽弁に異常があるために生じた肺高血圧症が放置されると重症となることが多い。肺自身に起因する疾患としては、血栓、腫瘍、空気などによる肺梗塞があり、急性の血栓による肺梗塞の場合は致命的な場合もある。繰り返される血栓や腫瘍による慢性の梗塞の場合は、その原因が器質的なものであるため、いったん肺高血圧症を呈すると解除することは手術的に除去する以外に困難なことが多い。空気による肺梗塞、この場合梗塞より塞栓症といった方が適当であるが、大量の空気が吸引された場合は心停止を起こすこともある。他に成人呼吸不全症候群 (ARDS) や慢性閉塞性肺病変 (COPD) に肺高血圧が合併する場合がある。さらに原因が不明で肺高血圧を生じる疾患として原発性肺高血圧症 (PPH) がある。これは割合若い婦人に多く見られる肺高血圧症であるが、特に妊娠との合併で問題を起こす例が報告されている。

こういった肺高血圧症が高度となった場合や急性増悪により引き起こされる状態として右心不全や低酸素血症があげられる。さらにシャント疾患で肺血管抵抗が上昇すると体血管抵抗と肺血管抵抗のバランスにより右左シャントの増加が起こり

チアノーゼの増強をきたす場合がある。

## 肺血管に及ぼす麻酔薬の影響

肺血管に対して種々の血管作動薬や麻酔薬が影響することが知られている。周術期の予定をたてる上でまず麻酔薬の選択が重要で、原則として肺血管抵抗をあげない麻酔薬が選択される必要があり、またその中でも対象とする手術の程度によって使用する薬剤も変わってくる。まず全身麻酔であるが、吸入麻酔薬として PPH のような重症の肺高血圧症を有する患者に対して有効であるという報告はイソフルランによる報告以外見あたらなかった<sup>1)</sup>。この報告でも手術は小手術であり、大きな手術の場合吸入麻酔薬は補助として用いる以外不適當と考えられる。笑気の使用に関しては、肺動脈圧をあげるという報告と変化させないという報告など種々の報告がされている<sup>2)3)</sup>が、最近 Konstadt が肺高血圧症を有する僧帽弁疾患患者で笑気的作用を研究し、笑気は肺動脈圧に影響しないと報告している。その議論の中で過去の報告を検討し、報告に差がでる理由として麻酔深度をあげ麻酔深度が十分な場合は笑気は肺血管にそれほど影響しないとしている<sup>4)</sup>。

静脈麻酔薬として、麻薬、バルビタール、ケタミンが代表的である。麻薬は特に大量に使用した場合、血行動態に対する影響は体血管、肺血管とも非常に軽微で、現在は重症患者であればあるほどこの麻酔法をとることが多いが、術後人工呼吸、ICU 入室という点が避けられない。そのため小手術ではこの麻酔方法を控えたい場合がありバルビタールやケタミンが使用されることがある。バルビタールは、その投与により血圧や心拍出量の低下が生じるため注意深い使用が必要である。肺血管に対しては大量に投与した時に動脈圧の低下が

\*奈良県立医科大学麻酔科学教室

認められているが、あまり影響しないと考えられる<sup>1)</sup>。ケタミンに関しては相反する報告がなされている。本来ケタミン自身の薬理作用としては肺血管抵抗をあげるとされている<sup>5)</sup>。最近の報告では、その作用は中枢神経系の刺激作用を介して交感神経系が関与しているとされており、他の麻酔薬との併用で減弱すると報告されている<sup>6)</sup>。硬膜外麻酔に関しては、術中術後を通じて疼痛のコントロールが可能のため有用であるとの報告が多い<sup>7)8)</sup>が、低血圧を起こす危険性があるため使用する薬液の種類や濃度、投与方法などに注意する必要がある<sup>9)</sup>。また同時に抗凝固療法の有無あるいはその内容により硬膜外穿刺やチューピングは慎重に行うあるいは控える必要があると考える(後述)。

### 肺血管に及ぼす血管拡張薬の影響

術前から肺高血圧症をコントロールするために血管拡張薬が行われる。特に肺血管を拡張する薬剤としては、ニトログリセリン(TNG)、プロスタグランディン(PG) E1、ヒドララジン、ニトロプルシド、プロスタサイクリン、ニカルジピン(NCP)、トラゾリン<sup>10)</sup>などが報告されており、最近臨床に広く使用されてきているアムリノンや、NOの吸入も肺動脈圧を低下させると報告されている。

いろいろな血管拡張薬が肺血管を拡張するがその拡張する作用は薬剤によって異なっている。その反応性の違いを検索するために犬に各種の血管拡張薬を投与し、さらに0.2ml/kgの空気を肺動脈内に注入することによって実験的に肺空気塞栓症を作成しその肺動脈圧に与える影響を検討した。薬剤として、4種類(TNG, トリメタファン(TMP), PGE1, NCP)を使用した。対象は28匹の雑種成犬を7匹づつ4群にわけ、まずコントロールで空気塞栓前後の血行動態を測定し、次いで各薬剤投与により血圧を15%, 30%低下させた時点で測定した。さらに空気注入後血行動態を測定した。結果として、15%の平均動脈圧低下により平均肺動脈圧は、TNG, TMP, PGE1はそれぞれコントロールに比べて約14.0%, 14.1%, 13.9%と有意に低下(それぞれ $p < 0.05$ )したがNCPでは減少は見られなかった。さらに30%の低下により平均肺動脈圧は有意に低下したのに比べてNCPでは有

意な減少は見られなかった<sup>11)</sup>。薬剤そのものの肺動脈圧に及ぼす影響としてはTNGが容量依存性に減少させる作用があり、NCPは肺動脈圧は下げないという結果がでた。そこで肺血管抵抗(PVR)と体血管抵抗(SVR)に与える影響をRVR/SVRで比較してみると、TNGは動脈圧の30%低下時において有意な低下を認め、TMP, PGE1は変化なく、NCPは15%, 30%上昇時とも有意な増加を認めた<sup>12)</sup>。すなわちTNGは体血管より肺血管をより拡張させ、TMP, PGE1は同程度の拡張作用を有し、NCPは肺血管より体血管をより拡張する作用を持つものと考えられる。次に空気塞栓時の肺動脈圧として、コントロールでは空気注入により約25%肺動脈圧が上昇し、TNG, TMP, PGE1では、これらの薬剤投与中肺動脈圧は低下し空気注入により圧の上昇が見られるものの到達する値は薬剤非投与時より低い値であったが、NCPでは空気注入により逆に肺動脈圧が上昇した。このように本結果では肺血管拡張薬としてはTNGが有効であり、動脈圧をあまり下げずに肺動脈圧を下げたい時NCPは不適と考えられる。

アムリノンは心収縮力を高めるとともに血管拡張作用を有した薬物であり、種々の病態特に心不全が表面にある場合広く利用されている。この薬剤の肺血管に対する作用は、うっ血性心不全症例<sup>13)</sup>や心移植症例<sup>14)</sup>、肺梗塞症例<sup>15)</sup>などで肺高血圧症例に対し肺血管を拡張し肺動脈圧を下げるとされている。今後ますます使用されるようになると思われる。

Nitric Oxide (NO) は、最近注目をあびているEDRFであり、その吸入により肺血管を拡張し、NO自体血管内でHbと急速に反応して効果を消失するため体血管の拡張は起こさず血圧の低下も起こらない。現在までに種々の臨床報告がなされているが、成人の肺高血圧症例に対しては、ARDS<sup>16)</sup>やCOPD<sup>17)</sup>、PPH<sup>18)</sup>に対して投与され有効な結果が報告されている。しかし現在その有効性にも限界があるとの議論もされてきている。

### 肺高血圧症患者の管理

#### a. 症例

高度肺高血圧症を合併するEisenmenger症候群の症例を呈示しその問題点を検討する。

症例は、29歳の女性で妊娠31週、心室中隔欠損症（VSD）の診断により帝王切開術が予定された。現病歴として、10歳時 VSD の診断を受けるが放置、18歳時 VSD+PH、22歳時に Eisenmenger 症候群の診断がなされている。既往歴として、今回までに2回妊娠したが、初回は人工流産、2回目は自然流産している。検査所見では、赤血球数473万/mm<sup>3</sup>、Hbが12.5 g/dlでそれほど多血症にはなっていなかった。生化学検査では異常なく、心電図上洞調律で不整脈はなかった。血液ガス所見では、pH 7.43、PaO<sub>2</sub>は63mmHg (Fio<sub>2</sub>:0.3)、PaCO<sub>2</sub>は29mmHgで、カテーテル検査で Pp/Ps=1と等圧であった。手術10日前よりヘパリン10000単位/日、ウロキナーゼ24000単位/日が投与され、手術3日前より30%酸素吸入が行われていた。手術室入室後意識下で橈骨動脈、肺動脈カテーテルを挿入し、Crash 導入にて挿管（チアミラール使用）、胎児娩出までは少量のチアミラールを分割投与し、低血圧に対して少量のメトキサミンを分割投与した。胎児娩出後フェンタニール、ジアゼパムによる NLA 麻酔に移行した。笑気は投与により体血圧の低下するが肺動脈圧は変化せず、体血圧と肺動脈圧の逆転現象が見られたため以後投与しなかった。患者は手術終了とともに覚醒し抜管後 ICU に移送した。この時点までに著しい低酸素血症や低血圧は認められなかった。ICU入室2時間で肺動脈カテーテルを抜去した。翌日 ICU を問題なく退出した<sup>19)</sup>。

この症例について種々の問題点を検討した。一般的な Eisenmenger 症候群を有する妊婦の麻酔に対する考え方として、右左シャントを起こさない、そのため肺血管抵抗を上げるような要因（hypercarbia, hypoxia, acidosis, stress, pain）を避ける、肺高血圧をコントロールする、末梢血管抵抗、血圧、心拍出量を下げない（静脈還流、循環血液量を維持する）、血栓を起こさない、塞栓（血栓、空気、奇異性空気塞栓）を起こさない、などの点に注意する必要がある。この患者での問題点として、術前から抗凝固療法としてヘパリン、ウロキナーゼが使用されていたため硬膜外麻酔は行わなかった。ここで抗凝固療法と硬膜外麻酔の選択について考えてみる。

#### b. 抗凝固療法と硬膜外麻酔

抗凝固療法中の患者に対して硬膜外麻酔あるい

は脊椎麻酔を行ったために硬膜外血腫あるいはクモ膜下血腫を起こしたという症例は各種の抗凝固薬について報告されている。代表的なものとして、ビタミン-K拮抗薬<sup>20)</sup>やウロキナーゼ<sup>21)</sup>、ヘパリン<sup>22)23)</sup>、抗血小板薬であるチクロピディン<sup>24)</sup>、アスピリン<sup>25)</sup>などが報告されている。最近 Wildsmith が一つの方針を出している<sup>26)</sup>。それによると、術前の抗凝固療法あるいは血栓溶解療法としてワーファリンやウロキナーゼの場合は禁忌とし、皮下注で投与するような少量のヘパリンの場合は安全であるが、穿刺チュービング前4-6時間以内の投与は避け、次のヘパリンはブロックが完了し1時間以降に投与する。少量のアスピリンが投与されている場合には、硬膜外穿刺は可能であるが、出血時間が正常範囲であることを確認した上で実施する。術中の抗凝固療法としてヘパリンを静脈内投与する場合、血管外科に使用する程度中等量を投与する時は穿刺チュービング後1時間以上たってから投与する。開心術に使用するくらいの大量の場合は前日に穿刺チュービングするとしている。また、術後のカテーテルの抜去はヘパリンの静脈内投与が行われるときは抜去1-2時間前にヘパリンを中止し、また皮下注にて投与する時は投与1時間以上前に抜去する、としている。以上のように症例により異なるためそれぞれ術前に十分検討すべきと考える。

ここに提示した症例では帝王切開患者であり一応フルストマックと考え、クラッシュ導入を行った。しかし、この方法は循環に多大な影響を与える恐れがある。輪状軟骨圧迫により十分麻酔深度が深くなるまでマスクでの換気が可能であるから、導入はもっと深い麻酔で行うべきであったと考える。また、麻酔の維持にしてもバルビタール中心、あるいは浅い NLA 麻酔では循環動態に対する影響が大きいため、やはりもっと深い麻酔とすべきであろう。以上よりこのような重症例では麻薬を使用した麻酔方法が選択されるべきであろう。

#### c. 患者管理

患者のモニタリングとしては開心術の麻酔に必要なモニターすべてが有用である。この中で肺動脈カテーテルの使用に関してはいろいろ異論もあるところである。その有用性はあるもののカテーテルに起因する合併症（肺動脈破裂、不整脈、血栓、塞栓）が報告され、その危険性も示唆されて

いる<sup>27)</sup>。Eisenmenger 症候群などシャント疾患では静脈内への空気の混入はあってはならないことであるが、血栓による塞栓症も注意しておく必要があり、加えて奇異性空気塞栓も起こりうるために経食道心エコーが有用であると考えられる。

以上のように Eisenmenger 症候群の周術期管理を検討したが、高度肺高血圧症を合併する後天性弁膜疾患や原発性肺高血圧症についても相通するものがあり、最後に一般論として管理の要点について検討する。管理上の考え方として、麻酔実施前に肺血管反応性や右心不全の程度に関して正確な情報を得ておく必要がある。特に、術前からどのような血管拡張薬が有効であるかを検討する。肺血管抵抗を上げるような要因を避け、血行動態を安定させるよう緻密な管理を行う。また、SVR や心収縮力を下げないように管理すべきである。

## まとめ

以上のように肺高血圧症を合併する患者の周術期管理について検討した。個々の症例で術前に関連各科にて周術期管理を検討する必要がある。麻酔方法としては NLA、特に麻薬の使用を中心とした方法を第1選択とする。硬膜外麻酔は、術前からの抗凝固方法により個々の症例に応じて検討して実施すべきである。モニタリングとしてできるだけ多くの情報を得るような手段を考える。肺動脈カテーテルは有用であるが慎重な使用方法が望ましい。今後、高度肺高血圧症例に対する NO の使用や、経食道心エコーの使用も積極的に検討すべきである。

## 文 献

- 1) Cheng DCH, Edelist G : Isoflurane and primary hypertension. *Anaesthesia* 43:22-24, 1988
- 2) Lapps DG, Buckley MJ, Laver MB, et al : Left ventricular performance and pulmonary circulation following addition of nitrous oxide to morphine during coronary-artery surgery. *Anesthesiology* 65:560-564, 1975
- 3) Schulte-Sasse U, Hess W, Tarnow J : Pulmonary vascular responses to nitrous oxide in patients with normal and high pulmonary vascular resistance. *Anesthesiology* 57:9-13, 1982
- 4) Konstadt SN, Reich DL, Thys DM : Nitrous oxide dose not exacerbate pulmonary hypertension or ventricular dysfunction in patients with mitral valvular disease. *Can J Anaesth* 37:613-617, 1990
- 5) 高橋光太郎, 嶋 武, 古賀義久ほか : Ketamine Hydrochloride (Ketalar) の肺循環動態に及ぼす影響。麻酔 20:842-846, 1971
- 6) Hickey PR, Hansen DD, Cramolini MC, et al : Pulmonary and systemic hemodynamic responses to ketamine in infants with normal and elevated pulmonary vascular resistance. *Anesthesiology* 62:287-293, 1985
- 7) 笠井裕子, 合田由紀子, 佐々木和郎ほか : 帝王切開により母児ともに救命できた原発性肺高血圧症の1症例。麻酔 37:476-482, 1988
- 8) 久保信子, 横山和子 : 無痛分娩が効を奏した Eisenmenger's Syndrome の1症例。麻酔 30:1388-1395, 1981
- 9) Power KJ, Avery AF : Extradural analgesia in the intrapartum management of a patient with pulmonary hypertension. *Br J Anaesth* 63:116-120, 1989
- 10) Harris P, Heath D : Pharmacology of the pulmonary circulation, *The human pulmonary circulation*. Harris P, and Heath D. London, Churchill Livingstone, 1986, pp183-209
- 11) 謝慶一, 古家 仁, 梁宗 哲ほか : 肺循環の空気の通過性に対する血管拡張薬の影響について—第2報—。第39回日本麻酔学会総会発表, 1992, 福岡
- 12) 謝慶一, 古家 仁, 栄長登志ほか : 血管拡張薬の PVR, SVR, PVR/SVR ratio に及ぼす影響について。第40回日本麻酔学会総会発表, 1993, 岩手
- 13) Konstam MA, Cohen SR, Salem DN, et al : Effect of amrinone on right ventricular function: predominance of afterload reduction. *Circulation* 74:539-366, 1986
- 14) Deeb GM, Bolling SF, Guynn TP, et al : Amrinon versus conventional therapy in pulmonary hypertensive patients awaiting cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 48:665-669, 1989
- 15) Spence TH, Newton WD : Pulmonary embolism: improvement in hemodynamic function with amrinone therapy. *South Med J* 82:1267-1268, 1989
- 16) Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, et al : Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 328:399-405, 1993
- 17) Adnot S, Kouyoumdjian C, Defouilloy C, et al : Hemodynamic and gas exchange responses to infusion of acetylcholine and inhalation of nitric oxide in patients with chronic obstructive lung disease and pulmonary hypertension. *Am Rev Res Dis* 148:312-316, 1993
- 18) Pepke-Zaba J, Higenbottam T, Dihn-Xuan A, et al : Inhaled nitrous oxide as a cause of selective pulmonary vasodilation in pulmonary hypertension. *Lancet* 338:1173-1174, 1991
- 19) 古塚 仁, 奥村福一郎, 石田崇彦ほか : Eisenmenger 症候群を合併した帝王切開の全身麻酔の経験。麻酔 32:1269-1273, 1983
- 20) DeAngelis J : Hazards of subdural and epidural anesthesia during anticoagulant therapy: a case report and review. *Anesth Analg* 51:676-679, 1972
- 21) Dickman CA, Shedd SA, Spetzler RF, et al : Spinal epidural hematoma associated with epidural anesthesia: complication of systemic heparinization in patients receiving peripheral vascular thrombolytic therapy. *Anesthesiology* 72:947-949, 1990
- 22) Helperin SW, Cohen DD : Hematoma following epidural anesthesia: report of a case. *Anesthesiology* 35:641-644, 1971

- 23) Rao TLK, El-Etr AA : Anticoagulation following placement of epidural and subarachnoid catheter: an evaluation of neurologic sequelae. *Anesthesiology* 55 : 618-620, 1981
- 24) Mayumi T, Dohi S : Spinal subarachnoid hematoma after lumbar puncture in a patient receiving antiplatelet therapy. *Anesth Analg* 62 : 777-779, 1983
- 25) Greensite FS, Katz J : Spinal subdural hematoma associated with attempted epidural anesthesia and subsequent continuous spinal anesthesia. *Anesth Analg* 59 : 72-73, 1980
- 26) Wildsmith JAW : Editorial: Anticoagulant drugs and central nerve blockade. *Anaesthesia* 46 : 613-614, 1991
- 27) Pollack KL, Chestnut DH, Wenstrom KD : Anesthetic management of a patient with Eisenmenger's syndrome. *Anesth Analg* 70 : 212-215, 1990