

特集

急性心不全における肺うっ血の病態と治療に関する考察

清野 精彦*, 島井 新一郎*, 早川 弘一*, 竹田 晋浩**
池崎 弘之**, 高野 照夫**, 小川 龍***

急性左心不全は、急激に発症する心臓ポンプ機能の低下と、これに対する代償不全であり、肺水腫、心臓喘息、発作性夜間呼吸困難、肺うっ血、心拍出量低下、心原性ショックなどの臨床症状で特徴付けられる。急性左心不全における心拍出量配分の変化および神経内分泌因子の変化について検討し、さらに各種薬物治療ならびに人工呼吸管理の効果と心・肺連関について分析を加える。

急性心不全における肺水腫の発症機序

肺毛細管と肺間質スペース間の体液交換は、肺毛細管圧 (Pc)、間質水力学の圧 (Pint)、血漿コロイド浸透圧 (π_{cap})、間質コロイド浸透圧 (π_{int}) により規定され、血漿流量 (Q) は Starling の関係式： $Q=K \{ (Pc-Pint) - \sigma (\pi_{cap}-\pi_{int}) \}$ として表現される (図1)¹⁾。ここで肺毛細管内に血漿水分を保持するように作用しているのは、Pint と π_{cap} であるが、Pint は陰圧であるので、

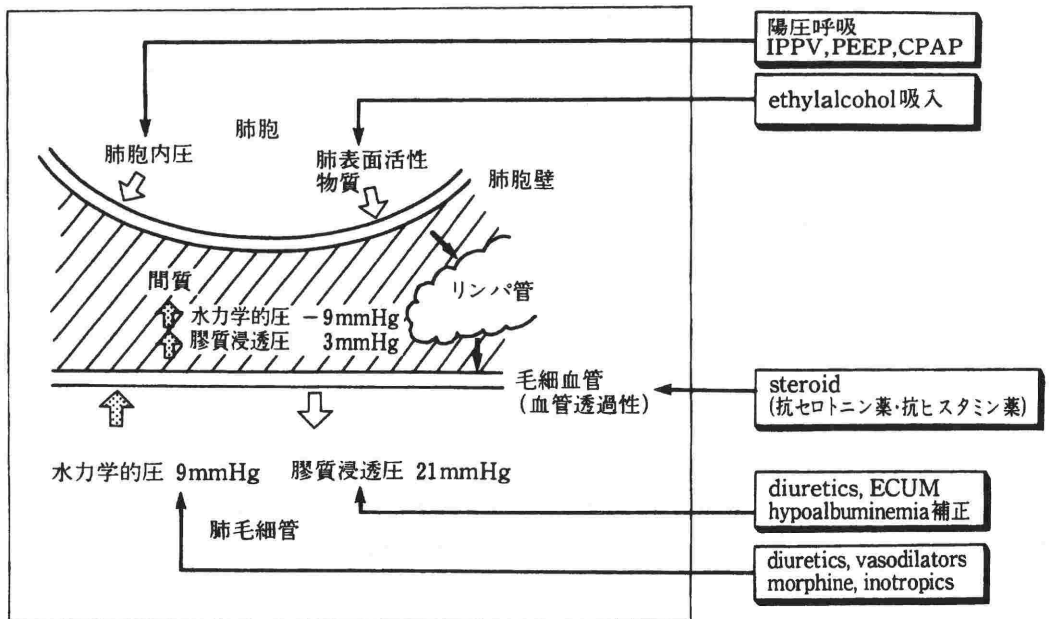


図1 肺水腫の発症機序と対策¹⁾

* 日本医科大学第一内科
** 同 集中治療室
*** 同 麻酔科

π cap のみが肺水腫を抑制する方向に作用する。臨床的には僧帽弁狭窄症、急性心筋梗塞などで Pc が上昇して π cap を上回ることにより肺水腫が発症する。

急性心筋梗塞 CCU 収容時の胸部 X 線と心行動態の関係を検討すると²⁾、肺うっ血が高度になるほど肺毛細管圧の上昇が著しく、20 mmHg を越えると間質性浮腫が、25 mmHg を越えると肺泡性浮腫に至ることが明らかにされた。さらに Killip 分類と対比すると、図 2 に示すように、Pc は重症になるほど高値であり、 π cap は低値であった。両者の較差 oncotic hydrostatic gradient(OHG)をみると、Killip III・IV 群では負の値であり肺水腫出現を裏付ける成績と解釈された。

心拍出量配分の変化と循環不全の病態

慢性心不全における心拍出量配分の変化を検討した成績³⁾を見ると、心筋、脳など重要臓器への

血流は保持されているのに対して、皮膚、腎臓、骨格筋、腹部内臓への血流は著しく低下している。特に慢性心不全では、骨格筋の血流制限は安静時よりも運動時に著明であり、運動耐容能低下の一因になっている。

ICU に収容した急性心不全症例を対象に、心拍出量配分の変化と循環不全の病態について検討した^{4,5)}。Laser Doppler Spectroscopy を用いて皮膚微小循環を分析すると (図 3)⁴⁾、急性心不全では指尖部皮膚血流量 (健常者の 60~65%)、血球量 (同 80%) は有意に低値であり、さらに血流波形から vasomotion を分析すると、特徴的な間欠的血流減少波の出現頻度が大きく、治療により心行動態や皮膚血流量が回復しても、この間欠的血流減少波が出現している事が観察され、vasomotion の異常が残存することが示唆された。

また、venous occlusion plethysmography により下腿腓腹筋の循環動態を測定検討すると (図 4)⁵⁾、PCWP が上昇して肺うっ血を示す Forrester 血行動態サブセット II および IV は、肺うっ血合併のないサブセット I に比べ、下腿血流量が有意に低値 (健常者の 40~50%) し、下腿血管抵抗は有意の高値 (同 2~2.5 倍) を、下腿静脈容量は有意の著しい低値 (同 40~50%) を示した。

腎機能と肺水腫の発症

心不全の病態では、神経内分泌因子を介する腎機能の変化が体液量・電解質調節にかかわる役割が極めて大きいものと考えられる。この点につき検討すると⁵⁾、Killip III (肺水腫) 群では I・II 群に比し収容時血清クレアチン、BUN、 β 2-microglobulin が高く、表 1 に示すように、ICU 収容時の腎機能パラメータと心行動態の間に有意の相関が認められた。特に高齢者では潜在する腎機能障害が PCWP 上昇に関連しており、肺水腫を合併しやすいことが知られた。さらに、ICU 収容時の一回心拍出量係数 (SVI) と血清クレアチニン値 (Scr) から Cardio-Renal Subset が設定され (図 5)、SVI 28 ml/beat/m²未滿、Scr 1.5 mg/dl 以上の群では急性期死亡率が著しい高値を示すことを明らかにした。急性心不全では腎機能障害が既存する場合に肺水腫を発症しやすく、予後も不良であるものと解釈された。急性心不全の治療薬として強心薬、血管拡張薬が有効であるが、心行

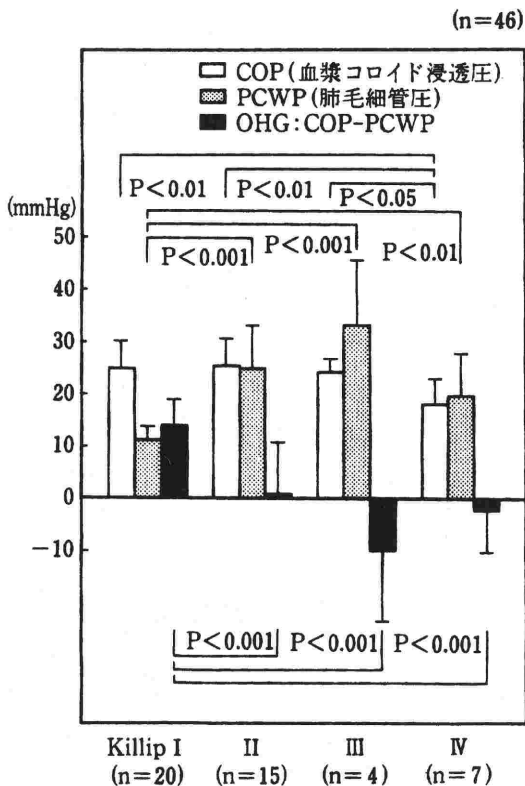
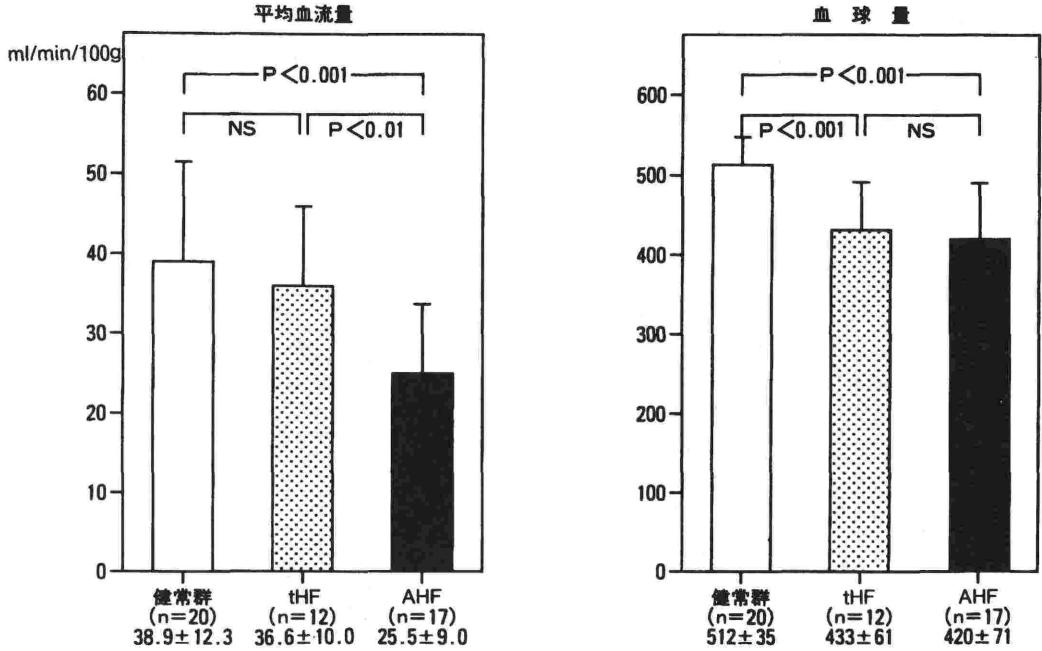


図 2 急性心筋梗塞 Killip 分類と肺毛細管圧 (PCWP)、血漿コロイド浸透圧 (COP)、OHG (oncotic hydrostatic gradient)²⁾

指尖部皮膚循環動態の比較



指尖部皮膚血流波形の比較

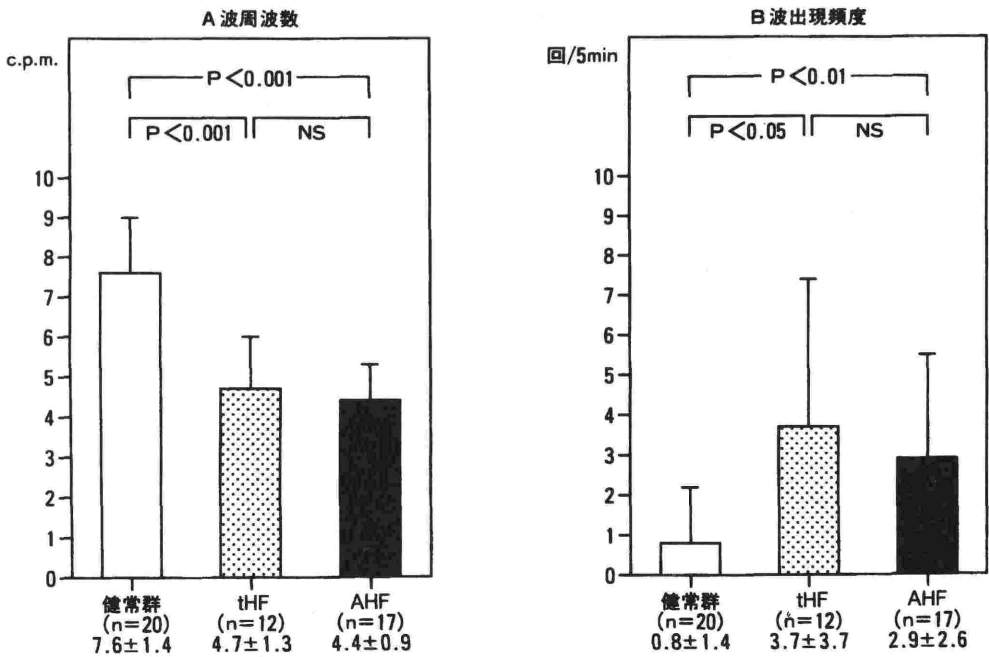


図3 急性心不全における指尖部皮膚微小循環動態⁴⁾

AHF: 急性心不全
tHF: 回復 (代償) 期心不全

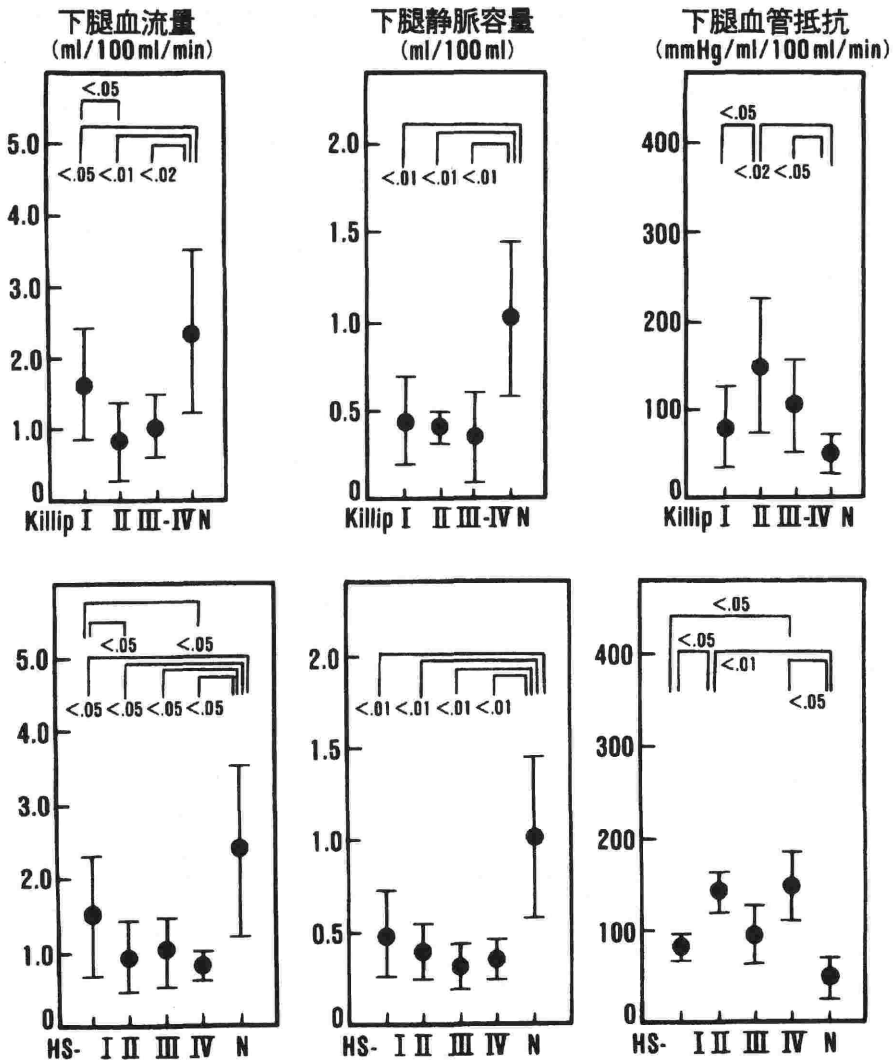


図4 急性心筋梗塞による心不全重症度と下腿腓腹筋血行動態⁵⁾ (n=40)

動態の改善のみならず、血流配分（循環不全）の是正、腎機能保護作用、神経内分泌因子（後述）の是正効果などを発揮する薬物が合目的と考えられる⁶⁾。

急性心不全における神経内分泌因子の変化

急性心不全（心筋梗塞）収容時の神経内分泌因子と心血行動態の関係を分析すると⁵⁾、表2に示すように、血中ノルエピネフリン、エピネフリンはSVIが低下し、HRおよびPCWPが高い例ほど高値を示したのに対して、レニン活性（PRA）、アンジオテンシンⅡはBPおよび組織灌流圧（腓

腹筋血管抵抗：CVR）が低下している例ほど賦活化されていることが知られた。一方、心房性利尿ペプチド（ANP）は著しい高値を示したが、必ずしも心血行動態パラメータとは関連しなかった。また、エンドセリン-1（ET-1）値はむしろ肺血管系血行動態と有意の相関を示した^{5,7)}。急性心不全における循環不全の病態と神経内分泌因子について得られた成績を図6に表す^{1,2,4~7)}。

急性心不全における薬物治療と心・肺連関

急性心不全に対して、強心作用と血管拡張作用を合わせ持つ inodilator は、心筋酸素消費量の増

表1 急性心不全における心行動態と腎機能の関連性⁵⁾

	Total (n=78)				The elder (n=36)			
	PCWP	CVP	CI	SVI	PCWP	CVP	CI	SVI
Ccr	-0.20	-0.26*	0.63***	0.51***	-0.42*	-0.25	0.34*	0.25
Scr	0.43***	0.21	-0.34**	-0.33**	0.55***	0.15	-0.18	-0.15
BUN	0.32**	0.18	-0.30**	-0.32**	0.52**	0.14	-0.15	-0.20
β_2 mG	0.34**	0.16	-0.42***	-0.35**	0.43**	0.06	-0.27	-0.17

*p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

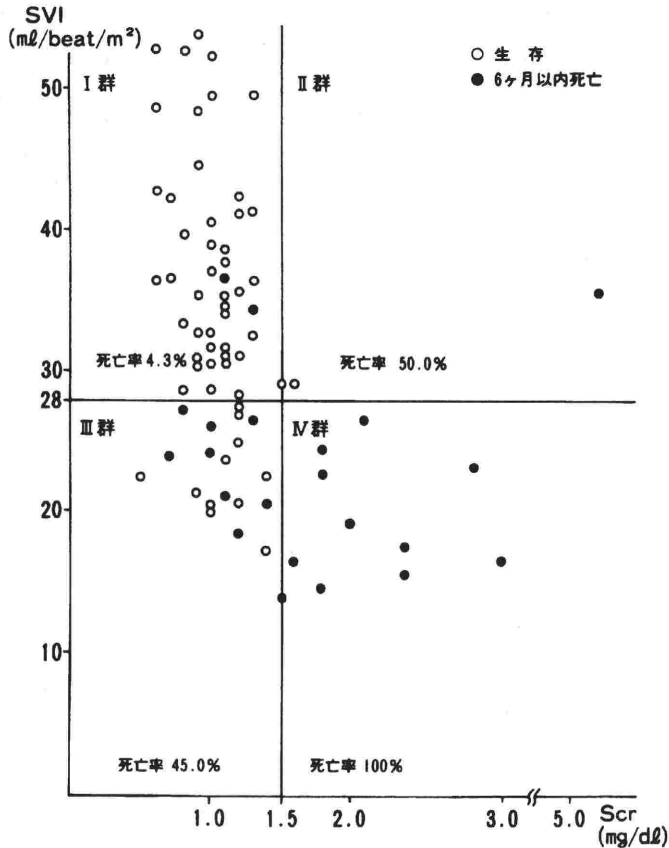


図5 急性心筋梗塞による心不全症例における収容時の Cardio-Renal Subset と早期予後⁵⁾

加をもたらすこと無く心行動態の改善と末梢循環動態の改善を得ることができる。PDE 阻害薬は inodilator を代表する薬物であり、特に β 受容体 down regulation の病態にある難治性心不全では、 β 受容体を介すること無く cyclic-AMP を増加し、均衡のとれた強心作用と血管拡張作用を発揮する。著者らはすでに、多施設二重盲検試験により急性心不全症例におけるミルリノン静注療法の有効性につき発表した⁸⁾。

さらに本稿では、心不全治療における PDE 阻害薬アムリノンの肺コンプライアンスに及ぼす効果につき分析を加えた⁹⁾。急性心不全による肺水腫に対して人工呼吸管理している20例を対象に、アムリノン 1 mg/kg一回静注後10 μ g/kg/min持続静注すると、図7に示すように、心行動態の改善(CI上昇、PCWP低下)と共に、肺コンプライアンスの改善(dynamic compliance, static complianceの増加)、EV1.0, Tidal Volumeの増加を認めた。

表2 急性心不全症例における心行動態と神経内分泌因子の関連性^{5,7)}

	CI	SVI	TSPR	PCWP	CVP	NE	E	PRA	AGT II	AGT I	ANP	ET-I
CBF	ns	ns	ns	r=-0.37*	r=-0.31*	ns	ns	r=0.33	ns	ns		
CVR	ns	ns	r=0.43**	r=0.36*	ns	ns	ns	r=-0.45*	r=-0.33	ns		
CVC	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	r=-0.33	ns		
HR						r=0.48*	r=0.45*	ns	ns	ns	ns	ns
mBP						ns	ns	r=-0.66*	r=-0.31	ns	ns	ns
CI						r=-0.31	ns	ns	ns	ns	ns	ns
SVI						r=-0.47*	r=-0.35*	ns	ns	ns	ns	ns
PCWP						r=0.33	r=0.41*	ns	ns	ns	ns	mPAP: 0.45*
CVP						r=0.36*	ns	ns	ns	ns	ns	r=0.45*

n=40, 47 or 24

*P<0.05

**P<0.01

CBF: 下腿腓腹筋血流量
 CVR: 下腿腓腹筋血管抵抗
 CVC: 下腿腓腹筋静脈容量



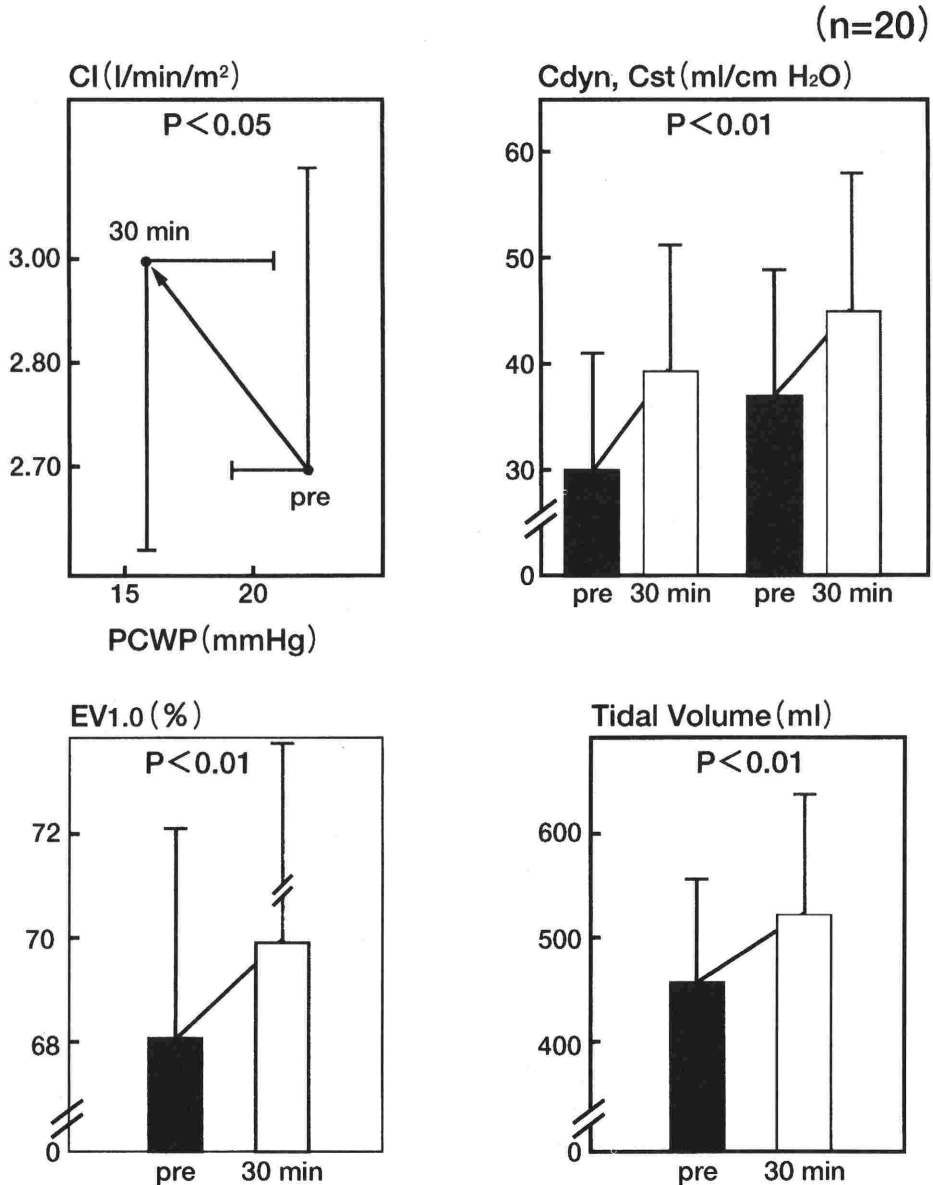
図6 急性心不全における循環不全の病態と神経内分泌因子^{1,2,4~7)}

肺コンプライアンスの改善の機序として、血行動態改善に伴う機能肺（機能的残気量および肺胞容量）の増加と、呼吸筋に対する直接的な作用の可能性が考えられた。

人工呼吸管理と心・肺連関

急性心不全による肺水腫症例の約半数が、気管

内挿管による人工呼吸管理が必要とされている。IPPBでも十分な酸素化が得られない(PaO₂ 60mmHg以下)場合、PEEPが加えられる。PEEPでは機能肺が増加し、肺水腫を減じ、肺コンプライアンスを増加することにより酸素化を改善する。著者らは既に、急性左心不全症例では、末梢への酸素運搬が最大となる optimal PEEP を設定すること



Takeda S et al. Acta Anesthesiol Scand 1997 : 41 : 624

図7 Amrinoneの肺コンプライアンスにおよぼす影響
急性左心不全人工呼吸管理症例における検討⁹⁾

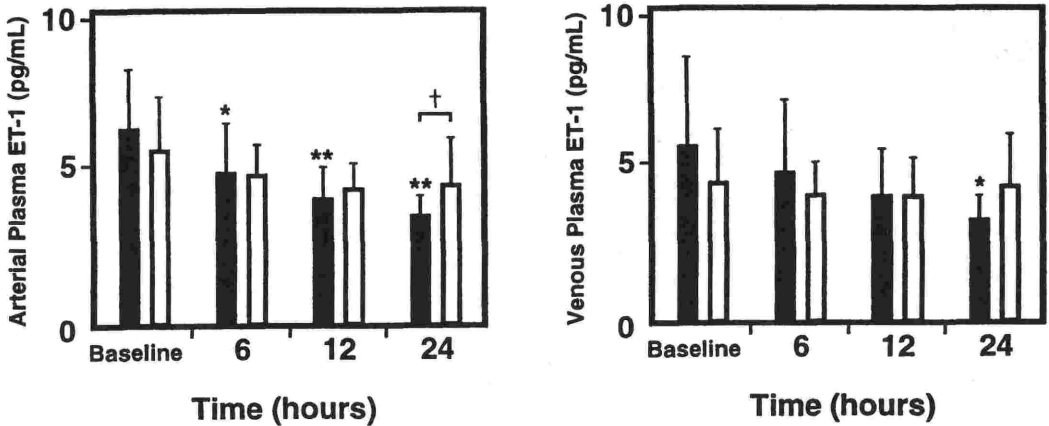


図8 急性心不全症例における nasal CPAP 後の血中 endothelin-1 値の変化⁴⁾

により、過剰な静脈還流を軽減し心ポンプ機能を改善することを報告した¹⁰⁾

さらに最近では、フェイスマスクまたはネーザルマスクを密着し、PEEPを加えたCPAPを施行することにより、気管内挿管せずに酸素化の改善を得る非挿管呼吸管理が導入され、呼吸不全症候群や肺水腫の挿管前のストラテジーとして注目されている¹¹⁻¹³⁾。急性左心不全による肺水腫30例を対象に、nasal CPAP (BiPAP system) とフェイスマスク酸素吸入の効果を比較すると¹⁴⁾、前者ではPCWPおよび心拍数が有意に低下し、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ は有意の増加を、肺内シャント率は有意の低下を示した。さらに血中ET-1の変化を観察すると、図8に示すように、前者では動脈血中ET-1は経過と共に有意に低下した。動脈血中ET-1値は平均肺動脈圧と有意の正相関($r=0.6$)を、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ と有意の負の相関($r=-0.46$)を示した。急性心不全症例において、nasal CPAPは血中ET-1値を低下し、酸素化の改善と血行動態の改善をもたらすことが明らかにされた。

文 献

- 1) 清野精彦, 柏木陸美, 説田浩一ら: 急性肺水腫. 現代医療 27: 2967-2971, 1995
- 2) 清野精彦, 高野照夫: 急性心不全. 心臓病学 細田瑛一, 杉本恒明編, 864-873, 南江堂, 1991
- 3) Zelis R, Flaim SF: Alterations in vasomotor tone in congestive heart failure. *Progr Cardiovasc Dis* 24: 437-459, 1988
- 4) Seino Y, Tsukamoto H, Takano T, et al: Abnormal-

vasomotion and reduced cutaneous blood mass remain in chronic heart failure even normalized cardiovascular hemodynamics. *Am Heart J* 126: 887-895, 1993

- 5) Seino Y, Shimai S, Tanaka K, et al: Cardiovascular circulatory adjustments and renal function in acute heart failure. *Jpn Circ J* 53: 180-190, 1989
- 6) 清野精彦: 心不全における神経体液性因子と末梢・臓器血流配分. 集中治療 2: 751-759, 1990
- 7) Setsuta K, Seino Y, Tomita Y, et al: Origin and pathophysiological role of increased plasma endothelin-1 in patients with acute myocardial infarction. *Angiology* 46: 557-565, 1995
- 8) Seino Y, Momomura S, Takano T, et al: Multicenter double-blind study of intravenous milrinone for patients with acute heart failure in Japan. *Crit Care Med* 24: 1490-1497, 1996
- 9) Takeda S, Takano T, Nejima J, et al: Amrinone improves lung compliance in patients receiving mechanical ventilation for cardiogenic pulmonary edema. *Acta Anesthesiol Scand* 41: 624-628, 1997
- 10) Takano T, Endo T, Seino Y, et al: Effect of positive end-expiratory pressure ventilation and extracorporeal ultrafiltration method in patients with refractory heart failure. *Jpn Circ J* 50: 359-365, 1986
- 11) Berstein AD, Holt AW, Vedig AE, et al: Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med* 325: 1825-1830, 1991
- 12) Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al: A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 339: 429-435, 1998
- 13) 清野精彦, 竹田晋浩: 急性心不全の呼吸管理. 心不全 矢崎義雄編 南江堂
- 14) Takeda S, Takano T, Ogawa R: The effect of nasal continuous positive airway pressure on plasma endothelin-1 concentration in patients with severe cardiogenic pulmonary edema. *Anesth Analg* 84: 1091-1096, 1997