症例報告

高度肺高血圧症をともなった重度大動脈弁狭窄症の1手術例

瀬在 明^{1,3)} 秋山 謙次^{1,3)} 福島 聖二^{2,4)} 柏崎 暁^{1,3)}
 高坂 彩子^{1,3)} 高森 達也^{1,3)} 塩野 元美³⁾ 高木 康博^{2,4)}
 永島 正明^{2,4)} 田中 俊行^{2,4)} 八幡 貴治^{2,4)} 渡辺 康夫^{2,4)}
 古川 力丈^{2,4)} 大島 暢^{2,4)} 平山 篤志⁴⁾ 丸山 範晃⁵⁾
 前嶋 司⁶⁾ 豊田 朗⁶⁾

¹⁾日本大学医学部附属練馬光が丘病院心臓血管・呼吸器外科

²⁾日本大学医学部附属練馬光が丘病院循環器内科

³⁾日本大学医学部外科学系心臓血管外科・呼吸器外科・総合外科学分野

⁴⁾日本大学医学部内科学系循環器内科学分野

⁵⁾日本大学医学部附属練馬光が丘病院腎臓内科

⁶⁾和光クリニック

A Surgical Case of Severe Aortic Stenosis with Severe Pulmonary Hypertension

Akira SEZAI^{1,3)}, Kenji AKIYAMA^{1,3)}, Seiji FUKUSHIMA^{2,4)}, Satoshi KASHIWAZAKI^{1,3)},
 Ayako TAKASAKA^{1,3)}, Tatsuya TAKAMORI^{1,3)}, Motomi SHIONO³⁾, Yasutaka TAKAGI^{2,4)},
 Masaaki NAGASHIMA^{2,4)}, Toshiyuki TANAKA^{2,4)}, Takaharu YAHATA^{2,4)},
 Yasuo WATANABE^{2,4)}, Rikitaka KOGAWA^{2,4)}, Toru OSHIMA^{2,4)}, Atsushi HIRAYAMA⁴⁾,
 Noriaki MARUYAMA⁵⁾, Tsukasa MAEJIMA⁶⁾ and Akira TOYODA⁶⁾

¹⁾Department of Cardiovascular Surgery, Nihon University Nerima Hikarigaoka Hospital

²⁾Department of Cardiology, Nihon University Nerima Hikarigaoka Hospital

³⁾Department of Cardiovascular Surgery, Nihon University School of Medicine

⁴⁾Department of Cardiology, Nihon University School of Medicine

⁵⁾Department of Nephrology, Nihon University Nerima Hikarigaoka Hospital

⁶⁾Wako Clinic

In patients with aortic stenosis and severe pulmonary hypertension, the prognosis is generally poor and the results of surgical treatment are not satisfactory.

A 58-year-old male undergoing hemodialysis was admitted emergently with the chief complaint of dyspnea and he was diagnosed with acute heart failure due to aortic stenosis. In the preoperative examination, severe pulmonary hypertension was observed. He underwent aortic valve replacement after pulmonary hypertension was improved by preoperative treatment with a PDE III inhibitor. His prognosis was good and he was subsequently discharged without complications.

There have been no reports on surgery after treatment with aPDE III inhibitor for preconditioning, as was performed in this patient. Our experience suggested that preoperative improvement of pulmonary hypertension by a PDE III inhibitor can help to determine whether or not to perform surgery.

Key words: aortic stenosis, pulmonary hypertension

大動脈弁狭窄症, 肺高血圧

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2011; 70 (2): 107–111)

要旨 肺高血圧合併大動脈弁疾患の予後は不良で、外科治療の成績も満足いくものではなく、手術適応に一定の見解が得られていない。

透析中の58歳男性が大動脈弁狭窄症による急性心不全と診断され、術前検査で高度肺高血圧を認めた。術前にPDE III 阻害薬を投与し、肺高血圧症の改善をみた後に大動脈弁置換術を行なった。

本症例のように術前にPDE III 阻害薬で肺高血圧の改善を認めたことは手術適応を決める1つの方法になると考えられた。

はじめに

近年、手術技術、周術期管理の進歩により弁膜症手術の成績は向上している。しかし、弁疾患の場合、末期的には肺高血圧症をともなうが、高度肺高血圧症に進展した場合の予後は極めて不良といわれている¹⁾。

今回、高度肺高血圧症をともなった重症大動脈弁狭窄症に対し、術前にPDE III 阻害薬を投与し、肺高血圧症の改善後に大動脈弁置換術を行ない、救命できた症例を経験したので報告する。

I. 症 例

症 例：58 歳，男性

主 訴：呼吸困難

現病歴：5 年前から狭心症，大動脈弁狭窄症，慢性腎不全で，他院で維持透析中であつたが，労作時の息切れは常に自覚しており，5 日前より症状が増悪し，50 m の歩行で呼吸困難となり，当院循環器内科を受診した．急性心不全の診断で緊急入院となった．

既往歴：5 年前から慢性腎不全で維持透析．完全房室ブロックで 1 年 6 ヶ月前にペースメーカー植え込み術，狭心症で 7 ヶ月前に左前下行枝にステント治療 (TAXUS Liberté) を行なつた．

血液生化学検査：BUN 64.0 mg/dl, Cr 13.4 mg/dl と腎機能の低下，白血球数 $8.5 \times 10^8/l$, CRP 0.45 mg/dl と軽度

の炎症所見を認め，BNP 3,265 pg/ml と高値であつた．

胸部レントゲン写真：肺うっ血は著明であり，心胸比 65% に拡大していた (Fig. 1) ．

心臓超音波検査：左室拡張末期径 67 mm，左室収縮末期径 48 mm と左室は著明に拡大し，大動脈弁は高度に石灰化し，可動性の低下を認めた (Fig. 2) ．大動脈弁の最大圧較差は 93 mmHg，平均圧較差は 57 mmHg，トレース法による大動脈弁の有効弁口面積 0.6 cm^2 ，大動脈弁逆流は III 度と重度大動脈弁狭窄症兼閉鎖不全症を認めた．また僧帽弁逆流 III 度，三尖弁逆流 III 度，三尖弁逆流からの推定右室圧 60 mmHg と肺高血圧症を認めたが，左室駆出率 55% と左室収縮能は保たれていた．

入院後経過：肺うっ血を著明に認めており，薬物治療を開始し，人工透析での除水量を増やし，心不全治療を行なつた．しかし，透析中に低血圧となり，十分な除水が出来ず，NYHA class IV 度の心不全症状となり，肺高血圧症に対して，ピモベンタンの内服 (2.5 mg/日) を開始した．入院 12 日目に心臓カテーテル検査を施行した．右室圧 73/22 mmHg，肺動脈圧 78/36 (53) mmHg，肺動脈楔入圧 43 mmHg と高度肺高血圧症であつた (Fig. 3) ．大動脈弁の石灰化が著明でカテーテルを左室内に挿入できず，大動脈-左室圧較差は測定できなかった．左室駆出率は 33% と左室機能の低下を認めた (Fig. 4) ．左前下行枝のステント部の再狭窄はなかったが，左前下行枝の末梢部分に 75% 狭窄を認めた．EuroScore 13 点，予想手術死亡率 46.2% とハイリスクであつたが，手術を行なう方針とした．ベット上での呼吸リハビリを開始し，術前に肺高血圧症を軽減させる目的で，手術の 5 日前から PDE 阻害薬であるミルリノン (ミルリーラ，アステラス製薬株式会社，東京) を $0.4 \mu\text{g/kg/min}$ で開始した．症状の改善はなかったが，手術前日の心臓超音波検査で，僧帽弁逆流は II 度に，三尖弁逆流も I 度に改善し，三尖弁逆流からの推定右室圧は 37 mmHg と肺高血圧症の改善を認

Fig. 1 Preoperative chest X-ray.

Fig. 2 Preoperative echocardiography.

Fig. 3 Preoperative cardiac catheterization (pulmonary artery pressure).

Fig. 4 Preoperative left ventriculography.

めた。ミルリノンの副作用として考えられる低血圧，頻脈，心室性不整脈などはなかった。

手術所見：低心機能症例であることから，通常より時間をかけて心筋の冷却を行ない，深部温 32 度で上行大動脈を遮断した。さらに心保護目的で体外循環開始時からカルペリチド（ハンプ，第一三共株式会社，東京）を $0.02 \mu\text{g/kg/min}$ で持続投与を行なった。大動脈弁は狭小弁輪で，各交連部，弁尖に石灰化を著明な認め，接合不全も認めた。SJM Regent 19 mm を用い，supra-annular 位で置換した。置換後の術中経食道心臓超音波検査で僧帽弁逆流は I 度に改善した。大動脈遮断時間 57 分，体

外循環時間 99 分であった。

術後経過：術後はドパミン $3 \mu\text{g/kg/min}$ ，ミルリノン $0.4 \mu\text{g/kg/min}$ ，カルペリチド $0.02 \mu\text{g/kg/min}$ で循環動態を管理した。ICU 帰室後 3 時間に人工呼吸器から離脱し，翌日から食事，心臓リハビリを開始した。術後 2 日でカルペリチドを離脱し，術後 3 日でドパミン，PDE III 阻害剤も離脱しえた。術後は人工透析中も血行動態は安定した。術後 14 日の心臓超音波検査で，大動脈弁の最大圧較差 20 mmHg，平均圧較差 11 mmHg，MR は I 度，TR I 度，推定右室圧 28 mmHg と肺高血圧症は認めなかった。術後合併症なく，術後 18 日目に軽快退院した。

II. 考 察

高度肺高血圧症をともなった大動脈狭窄症は、大動脈狭窄症の終末像ともいわれ、手術適応にならない例が多い。Mayo clinic からの報告で、3,171 例の大動脈弁狭窄症中、高度肺高血圧を認めた 47 例 (1.4%) を検討し、37 例に大動脈弁置換術を行なったが、手術死亡 6 例 (16%)、遠隔死亡 (平均観察期間: 460 日) 9 例 (29%) に認め、予後不良ではあるが、非手術例は 80% が死亡 (平均観察期間: 436 日) しており、手術の必要性を述べている²⁾。高度肺高血圧をともなった重症大動脈弁狭窄症の手術例は、症例報告や数例をまとめた報告はあるが、大規模な報告はほとんどなく、手術適応については一定の見解が得られていない。

末期心不全治療に取り組む米国のロマリング大学のグループが唯一積極的に高度肺高血圧症をともなう大動脈狭窄症に対して手術を行なっている。同グループから 2 つの興味深い研究が報告されている。Varadarajan らは、手術を行なわなかった 453 例の重症大動脈弁狭窄症の予後を追跡し、5 年生存率は 32%、10 年生存率は 18% と予後は極めて不良であったと報告した。そのなかで、肺動脈収縮期圧が 60 mmHg を超える例の 5 年生存率は 20%、10 年生存率は 15% で、60 mmHg 以下の症例と比べ有意に予後不良で、慢性腎臓病、低左室機能とともに、高度肺高血圧は生命予後の危険因子であるといっている¹⁾。Pai らは、重度大動脈弁狭窄症 740 例中、高度肺高血圧症 (肺動脈収縮期圧 > 60 mmHg) を 119 例 (16%) に認め、36 例に大動脈弁置換術を行なった。非手術例は 30 日以内に 30% が死亡し、1 年生存率は 30% であったのに対し、手術例は 30 日以内の死亡率は 8%、1 年生存率は 80% であったと報告し、高度肺高血圧症をともなった重症大動脈弁狭窄症には緊急的に手術を行なうべきと報告している³⁾。

本症例は、高度肺高血圧症をともない、さらに透析患者であり、手術可否の選択に苦慮した。しかし、手術を行なわなければ前述の報告からも予後は期待できないことは明らかであった。今回、良好な経過が得られた要因は、1) 術前に PDE III 阻害薬を投与したこと、2) 心保護効果をより高めるために、大動脈遮断前に時間をかけて心筋を冷却したこと、3) 心保護目的でカルペリチドを術中から持続投与したこと、4) 狭小弁輪症例のため、より広い弁口面積を確保するために SJM-Regent 弁という機械弁を使用することで術後の心負荷を軽減できたことがあげられた。1) に関して、PDE III 阻害薬は、肺高血圧症、麻酔導入後、心臓手術後に発症した肺高血圧症に対しての有効性は散見される⁴⁻⁶⁾。また心臓移植適応患者に対し、術前に肺循環の評価を行う目的で手術前に投与するという報告はある⁷⁾。しかし、本症例のように術前にプレコンディショニング目的で、PDE III 阻害薬を投与し、

手術に臨んだ報告はない。術前に PDE III 阻害薬で肺高血圧症の改善を認めたことは、手術適応を決める 1 つの方法になる可能性も今回の経験から示唆された。本症例では手術の 5 日前から投与を開始した。その利点は 2 つある。1 つは、術前に PDE III 阻害薬の使用によりどれだけ肺血管床にまだ余裕があるのかを確かめられることである。つまり、本症例は大動脈弁狭窄症であり、その病態の終末像として肺高血圧症が起こっているのは明らかで、肺高血圧症の肺血管床レベルの状態を把握する意味で有用と考えている。PDE III 阻害薬により肺高血圧症の改善効果が全くみられない、つまり肺血管床が末期的な状態であった場合には手術を行っても肺高血圧症を改善できないことが考えられ、その場合は、手術適応はないと考えている。過去に高度肺高血圧症をともなった弁膜症疾患に対し、同様な方法で PDE III 阻害薬を投与し、肺高血圧症が改善せず、手術を断念した経験もあり、術前に高度肺高血圧症を合併している例でも肺血管床レベルの病態は様々であり、その病態を確認するためにも意味ある方法であると考ええる。もう 1 つは、術前に少しでも肺高血圧を軽減し、周術期管理をより容易にすることである。何日前から投与を開始すべきか、どの程度の改善効果があれば手術適応かについては過去に報告はないため、議論の余地はあり、今後症例数を蓄積し、検討していきたい。またミルリノン[®]は腎排泄の薬剤である。ミルリノンは腎細胞レベルに有効との報告もあるが⁸⁾、本症例のような透析患者や腎不全患者への投与は副作用の点から慎重に行うべきである。本症例においても投与後副作用の発生に注意し、投与を行ったが、大動脈弁狭窄症にとって、最も深刻な副作用である低血圧、頻脈、心室性不整脈の発症なく経過した。本症例のように、術前に高度肺高血圧症を認めても肺動脈レベルの血管床はまだ改善の余地がある症例も少なからずあると考えられ、それを確かめるために術前に PDE III 阻害薬を投与し、それを確認するのは有効であるのではないかと考えられた。

3) については、以前よりわれわれは、術中からのカルペリチド投与の有効性に関する前向き研究を行い、カルペリチドの心保護効果、腎保護効果を明らかにしてきた⁹⁻¹¹⁾。本症例も術中からの投与により、心保護効果を得られたものと考えられた。

4) については、SJM-Regent 弁は、従来の機械弁に比べ、より広い弁口面積を確保できるといわれている機械弁であり、われわれの経験からも良好な結果を得ており^{12,13)}、本症例も術後の人工弁の最大圧較差が 20 mmHg と良好であり、術後左室への負担を軽減できたことが考えられる。

近年、手術が適応にならない重症大動脈弁狭窄症に対して、経カテーテル的大動脈弁置換術 (Transcatheter Aortic Valve Implantation: TAVI) が欧米で行なわれてき

ており、日本でも2010年より国内3施設で臨床試験が開始された。しかし、その成績は満足いくものではない。多施設研究が行なわれているが、その手術死亡率は10.4~27.7%と高く^{14~16)}、術前の肺高血圧症、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎臓病が危険因子としている¹⁵⁾。しかし、従来の手術が適応にならない患者を対象としているので、結果は十分であると報告している¹⁴⁾。また術後合併症として、房室ブロック、脳合併症、人工弁周囲逆流、冠動脈閉塞などが報告され、とくに房室ブロックでペースメーカー植込みを要した例は22~39.3%^{16, 17)}と高く、68%の患者にMRIで新たな脳虚血所見を認めたとの報告¹⁸⁾もあり、TAVIの適応と治療法としての必要性にはまだ議論の余地がある。本症例のように肺高血圧症合併例でも手術適応となる症例もあると著者らは考えており、本症例は高度肺高血圧症を伴った重症大動脈弁狭窄症に対する治療法の一助となる貴重な経験であった。今後同様な症例を蓄積し、さらなる検討を行ってきたい。

謝辞 本症例を救命するためにご協力いただいた体外循環技士、手術部看護師、ICU看護師、病棟看護師、リハビリ療法士の皆様に感謝します。

文 献

- 1) Varadarajan P, Kappor N, bansal RC, et al. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 2006; **82**: 2111–2115.
- 2) Malouf JF, Enriquez-Sarano M, Pellicka PA, et al. Severe pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis: clinical profile and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**: 789–795.
- 3) Pai RG, Varadarajan P, Kopoor N, et al. Aortic valve replacement improves survival in severe aortic stenosis associated with severe pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 2007; **84**: 80–86.
- 4) Solina A, Papp D, Ginsberg S, et al. A comparison of inhaled nitric oxide and milrinone for the treatment of pulmonary hypertension in adult cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; **14**: 12–17.
- 5) Zamanian RT, Haddad F, Doyle RL, et al. Management strategies for patients with pulmonary hypertension in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2007; **35**: 2037–2050.
- 6) Wang H, Gong M, Zhou B, et al. Compariso of inhaled and intravenous milrinone in patients with pulmonary hypertension undergoing mitral valve surgery. *Adv Ther* 2009; **26**: 462–468.
- 7) Givertz MM, Hare JM, Loh E, et al. Effect of bolus milrinone on hemodynamic variables and pulmonary vascular resistance in patients with severe left ventricular dysfunction: a rapid test for reversibility of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**: 1775–1780.
- 8) Cody RJ. Renal and hormonal effects of phosphodiesterase III inhibition in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; **63**: 31A–34A.
- 9) Sezai A, Hata M, Niino T, et al. Influence of continuous infusion of low-dose human atrial natriuretic peptide on renal function during cardiac surgery: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**: 1058–1064.
- 10) Sezai A, Hata M, Niino T, et al. Continuous low-dose infusion of human atrial natriuretic peptide in patients with left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting: The NU-HIT (Nihon University working group study of low-dose Human ANP Infusion Therapy during cardiac surgery) for left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2010; **55**: 1844–1851.
- 11) Wakui S, Sezai A, Tenderich G, et al. Experimental investigation of direct myocardial protective effect of atrial natriuretic peptide in cardiac surgery. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2010; **139**: 918–925.
- 12) Sezai A, Shiono M, Akiyama K, et al. A case of aortic valve replacement with St. Jude medical Regent valve (first implant in Japan). *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2005; **11**: 329–334.
- 13) Sezai A, Kasamaki Y, Abe K, et al. Assessment of the St. Jude Medical Regent prosthetic valve by continuous-wave Doppler and dobutamine stress echocardiography. *Ann Thorac Surg* 2010; **89**: 87–92.
- 14) Al-Attar N, Ghodbane W, Himbert D, et al. Unexpected complications of transapical aortic valve implantation. *Ann Thorac Surg* 2009; **88**: 90–94.
- 15) Rodes-Cabau J, Webb JG, Cheung A, et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk. Acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *J Am Coll Cardiol* **55**: 1080–1090.
- 16) Zahn R, Gerckens U, Grube E, et al. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multicentre real-world registry. *Eur Heart J* 2010; **23** (in press).
- 17) Bleizlffer S, Ruge H, Hoerer J, et al. Predictors for new-onset complete heart block after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol: Cardiovascular Interventions* 2010; **3**: 524–530.
- 18) Rodes-Cabau J, Dumont E, Boone RH, et al. Cerebral embolism following transcatheter aortic valve implantation comparison of transfemoral and transapical approaches. *J Am Coll Cardiol* 2010; **28**: 18–28.