

学内グラント 報告書

平成27年度 学内グラント終了時報告書

簡便な在宅和温療法は、Fontan術後遠隔期の循環と酸化ストレスを改善するか？

研究代表者 谷川 祥陽（総合医療センター 小児科）

研究分担者 増谷 聡*，岩本 洋一*，石戸 博隆*，先崎 秀明*

緒言

単心室に対する機能的修復術であるFontan手術は、単心室患者の予後改善に貢献してきた。しかし、肺循環へのポンプ心室を持たないFontan循環は課題・制約が多く、遠隔期の合併症が問題となっている。これに対する科学的根拠のある合併症予防・治療法は確立されていない。

低温サウナを用いた和温療法は、心不全進展の各経路に作用して心不全を改善することが知られ、成人心不全治療ガイドラインでクラスIで推奨される標準的非薬物治療法となっている。しかし、心不全に対する和温療法の有効性の検討は、主として成人でのみで、小児の知見はみられない。さらに、通常の和温療法は頻回の通院を要し、本療法に特化した高額なサウナ器具を完備した施設でしか施行することができず、小児、特に学童での施行は実現不可能に近い。そこで、折り畳みと持ち運びが容易で、在宅で施行可能な遠赤外線ドーム型サウナを用いることにより小児の和温療法を可能とし、患者・家族の負担は軽減可能である。

Fontan術後には、成人心不全病態と共通する多くの異常を有するため、和温療法はFontan術後患者の心不全進展抑制と重大全身合併症予防にも大きく貢献し、新しい治療法となる可能性がある。本研究の目的は、在宅和温療法がFontan術後患者の血行動態・酸化ストレス・運動耐用能を急性、および慢性的に改善する、という仮説を多角的に検討することである。

方法

フォンタン手術後最低一年以上が経過した幼児期以降で和温療法を希望する6歳以上の患者を対象とした。重度心不全、和温療法が不適切と主治医が判断する症例は除外した。和温療法は、持ち運びが容易で在宅で施行する遠赤外線ドーム型サウナを用いて施行した(図1)。各人初回は、外来での急性効果と安全性を確認した。その後、在宅で週2-3回の和温療法を施行した。和温療法開始6か月後の非侵襲的心血管機能・血行動態・心拍変動解析・運動耐用能・運動量・酸化ストレス・神経液性因子を開始前と比較した。

*総合医療センター 小児科

結果

全員で安全に施行でき、血液検査上も有害事象を認めなかった。悪心等の不調を来した症例はいなかった。サウナ温度は平均38℃で施行した。初回の急性効果としては、心機能の改善と、心拍出量増加にも関わらず血管床が広がり、肺動脈圧・血圧の適度な低下が観察された。

和温療法開始6か月後、心拍数は減少傾向、一回拍出量は増加傾向で、心拍出量は有意な傾向を示さなかった。収縮期血圧・肺動脈圧と相関する末梢静脈圧は減少傾向を認め、肺血管抵抗も減少傾向であった。下行大動脈の反射分画が有意に減少し、心室弛緩と関連する組織ドプラエが有意に上昇した。これらの良好な血行動態の変化は、自律神経調節の改善を伴い、心拍変動(RR-SD)や副交感神経活動を表すHFが増加傾向を示した。1名で房室弁逆流の有意な減少がみられた。

考察

対象の全員で在宅和温療法が安全に施行でき、心血行動態に対する有効性が確認できた。急性効果としては、心機能の改善と、心拍出量増加にも関わらず、肺動脈圧・血圧の適度な低下が観察された。さらに、半年間の在宅和温療法により、反射の少ない体循環、抵抗の減少した肺循環からなる、スムーズな血行動態へ移行した。末梢静脈圧低下から、中心静脈圧の低下を示唆する今回の結果からは、臓器うっ血と関連したFontan術後遠隔期合併症予防に対する有効性が期待される。現在、他の因子の変化の検証を含め、解析を継続中である。

成人の和温療法では、60℃が推奨されている。しかし、この温度では小児は不快を示す児が多く、平均38℃の低温にすることにより、快適さが確保でき、患児の協力が得ることができた。小児での施行では、実際に施行可能で、かつ有効性を確保するために、成人プロトコルからの変更が適宜必要と思われた。

今回は限られた人数のpreliminaryな研究である。今後、在宅和温療法の長期の有効性を明らかにするために、比較対象群を有する多数例で長期間の比較検討が必要である。



図 1.

研究成果リスト

論文

- 1) Inuzuka R, Kuwata S, Kurishima C, Liang F, Sugimoto K, [Senzaki H](#). Influence of Cardiac Function and Loading Conditions on the Myocardial Performance Index - Theoretical Analysis Based on a Mathematical Model. *Circ J* 2015; 80: 148-56.
- 2) [Ishido H](#), [Masutani S](#), Hishitani T, Taketadu M, [Senzaki H](#). Re: 'Post-LA space index' as a potential novel marker for the prenatal diagnosis of isolated total anomalous pulmonary venous connection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 747-8.
- 3) Kurishima C, Inuzuka R, Kuwata S, [Iwamoto Y](#), Sugimoto M, Saiki H, et al. Influence of Left Ventricular Stiffness on Hemodynamics in Patients With Untreated Atrial Septal Defects. *Circ J* 2015; 79: 1823-7.
- 4) Kurishima C, [Masutani S](#), Kuwata S, [Iwamoto Y](#), Saiki H, [Ishido H](#), et al. Cystatin C and body surface area are major determinants of the ratio of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to brain natriuretic peptide levels in children. *J Cardiol* 2015; 66: 175-80.
- 5) Kurishima C, Saiki H, [Masutani S](#), [Senzaki H](#). Tailored therapy for aggressive dilatation of systemic veins and arteries may result in improved long-term Fontan circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 150: 1367-70.
- 6) Kuwata S, Kurishima C, Kim J, [Iwamoto Y](#), Saiki H, [Ishido H](#), et al. Clinical Evaluation of the Hemodynamic Effects of the High-Flow Nasal Cannula Therapy on the Fontan Circulation. *Clin Med Insights Cardiol* 2015; 9: 109-11.
- 7) Nakagawa R, Kuwata S, Kurishima C, Saiki H, [Iwamoto Y](#), Sugimoto M, et al. Arterial stiffness in patients after Kawasaki disease without coronary artery involvement: Assessment by performing brachial ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index. *J Cardiol* 2015; 66: 130-4.
- 8) Saiki H, Kuwata S, Kurishima C, [Iwamoto Y](#), [Ishido H](#), [Masutani S](#), et al. Prevalence, implication, and determinants of worsening renal function after surgery for congenital heart disease. *Heart Vessels* 2015.
- 9) Sakazaki S, [Masutani S](#), Sugimoto M, Tamura M, Kuwata S, Kurishima C, et al. Oxygen supply to the fetal cerebral circulation in hypoplastic left heart syndrome: a simulation study based on the theoretical models of fetal circulation. *Pediatr Cardiol* 2015; 36: 677-84.
- 10) Sugimoto M, Kurishima C, [Masutani S](#), Tamura M, [Senzaki H](#). Congenital Brain Tumor within the First 2 Months of Life. *Pediatr Neonatol* 2015; 56: 369-75.
- 11) Sugimoto M, Kuwata S, Kurishima C, Kim JH, [Iwamoto Y](#), [Senzaki H](#). Cardiac biomarkers in children with congenital heart disease. *World J Pediatr* 2015; 11: 309-15.
- 12) Sugimoto M, Oka H, Kajihama A, Nakau K, Kuwata S, Kurishima C, et al. Ratio between fms-like tyrosine kinase 1 and placental growth factor in children with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2015; 36: 591-9.
- 13) 岩本洋一. 【小児の画像診断の進歩】MRIにおける先天性心臓病評価 小児を中心に. *循環器内科* 2015; 77: 226-30.
- 14) 栗嶋クララ, 桑田聖子, [先崎秀明](#). ACHDにおける右室の重要性 ACHDにおける右心不全の特徴, 診断, 治療 体血管を支える右室型単心室の機能特性 左室型との比較. *循環器専門医* 2015; 23: 251-4.

- 15) 増谷 聡. 【周産期救急の初期対応：そのポイントとピットフォール 胎児・新生児編】新生児編 治療投与時の注意点ならびに副作用 インドメタシン. 周産期医学 2015; 45: 996-8.
- 16) 増谷 聡. 先天性心疾患児の診断と治療戦略の今後 新生児科とともにチームを組む小児循環器科医が, 新生児科の先生方とともに考えたい先天性心疾患の診断・治療のポイント. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2015; 51: 86-8.

学会発表

- 1) 増谷 聡, 金 晶恵, 桑田聖子, 栗嶋クララ, 岩本洋一, 石戸博隆, et al. Fontan術後遠隔期予後改善に向けた簡便な在宅和温療法 急性効果と安全性検証. 日本小児循環器学会雑誌 2015; 31: s1-164. 第51回日本小児循環器学会総会, 平成27年7月, 東京
- 2) 栗嶋クララ, 桑田聖子, 金 晶恵, 岩本洋一, 石戸博隆, 増谷 聡, et al. Fontan患者における運動時血行動態変化と静脈特性の重要性. 日本成人先天性心疾患学会雑誌 2015; 4: 105. 第17回日本成人先天性心疾患学会総会, 平成27年1月, 東京
- 3) 栗嶋クララ, 桑田聖子, 金 晶恵, 梁 明子, 岩本洋一, 石戸博隆, et al. Fontan循環における適切なfenestration抵抗. 日本小児循環器学会雑誌 2015; 31: s1-366. 第51回日本小児循環器学会総会, 平成27年7月, 東京
- 4) 栗嶋クララ, 桑田聖子, 金 晶恵, 梁 明子, 岩本洋一, 石戸博隆, et al. Fontan循環における運動時中心静脈圧と静脈キャパシタンス. 日本小児循環器学会雑誌 2015; 31: s1-192. 第51回日本小児循環器学会総会, 平成27年7月, 東京
- 5) 栗嶋クララ, 桑田聖子, 梁 明子, 金 晶恵, 岩本洋一, 石戸博隆, et al. Fontan循環におけるfenestrationの長期的意義. 日本小児循環器学会雑誌 2015; 31: s1-164. 第51回日本小児循環器学会総会, 平成27年7月, 東京
- 6) 栗嶋クララ, 桑田聖子, 梁 明子, 金 晶恵, 岩本洋一, 石戸博隆, et al. 症例から学ぶフォンタン循環病態 フォンタン循環への選択からその破綻への対応 病態からみたFontan術後の至適管理法は? 生活管理と新しい管理への取り組み. 日本小児循環器学会雑誌 2015; 31: s1-125. 第51回日本小児循環器学会総会, 平成27年7月, 東京
- 7) 桑田聖子, 栗嶋クララ, 岩本洋一, 齋木宏文, 石戸博隆, 増谷 聡, et al. Fontan術後神経発達と治療歴, 血行動態, 脳循環の関係. 日本小児循環器学会雑誌. 2015; 31: s1-364. 第51回日本小児循環器学会総会, 平成27年7月, 東京
- 8) 桑田聖子, 栗嶋クララ, 梁 明子, 金 晶恵, 岩本洋一, 齋木宏文, et al. Fontan術後患者における酸素療法の意義. 日本小児循環器学会雑誌 2015; 31: s1-312. 第51回日本小児循環器学会総会, 平成27年7月, 東京
- 9) 桑田聖子, 栗嶋クララ, 梁 明子, 金 晶恵, 岩本洋一, 齋木宏文, et al. Fontan循環と脳血管のインピーダンス, 脳循環制御. 日本小児循環器学会雑誌 2015; 31: s1-194. 第51回日本小児循環器学会総会, 平成27年7月, 東京
- 10) 梁 明子, 石戸博隆, 桑田聖子, 栗嶋クララ, 岩本洋一, 増谷 聡, et al. Fontan患者の日常における活動性の特徴. 日本小児循環器学会雑誌 2015; 31: s1-363. 第51回日本小児循環器学会総会, 平成27年7月, 東京