

学内グラント 報告書

平成23年度 学内グラント終了時報告書

小児の駆出率の保たれた心不全の病態解明と発症予測への展望

研究代表者 増谷 聡（総合医療センター 小児循環器科）

研究分担者 先崎 秀明*

緒 言

成人領域の駆出率の保たれた心不全 (HFpEF) は、駆出率の低下した心不全 (SHF) と同様の臨床症状を呈する心不全症候群である。HFpEFは、成人心不全の約半数を占め、高齢・女性・高血圧などの危険因子が明らかにされ、予後はSHFと大きく変わらず悪いことが示されている。数多くの研究が成人のHFpEFの病態の特徴を、さまざまな角度から明らかにしてきた。一方で小児期においては、HFpEFの病態が存在するのかさえ明らかではなかったが、我々は、小児においても成人のHFpEFと同様の病態、すなわち、心室の拡大を伴わず、駆出率が保たれているにも関わらず、拡張能の低下を有し、水分管理に難渋して容易に肺うっ血に至る患者が乳幼児の先天性心疾患手術後の一部に存在することに注目し、検討を加え、報告してきた。本研究では、小児におけるHFpEFの病態を明らかにするとともに、どのような疾患にHFpEFが発症しやすいか、その予測について検討を加えることを目的とした。

方 法

2000年以降埼玉医科大学小児心臓科を受診した18歳以下の患者を調査対象とした。駆出率の保たれた心不全：HFpEFは、欧州でのコンセンサス（成人）に準じて、心不全症状を有し、左室駆出率が50%以上で、拡張障害のあるものとした。肺疾患、肺血流増多によるもの、III度以上の房室弁逆流、手術後2ヶ月以内の症例は除外した。コントロールとして、年齢をほぼマッチさせた、同時期に心臓カテテル検査を受け、心不全を認めない症例群（小短絡の心室中隔欠損および動脈管開存、冠動脈病変を認めない川崎病）とした。HFpEFの神経液性因子特性がSHFと異なるのではないかという仮説を検討するために、駆出率が50%以下のSHF群も抽出した。

*総合医療センター 小児循環器科

身長、体重、経皮的酸素飽和度、人工換気、水分制限の有無・程度、心不全重症度、包括的心臓超音波検査、手術後評価のため心臓カテテル検査が適応となった症例では心室圧、大動脈圧等の測定、およびアルドステロン・B型ナトリウム利尿ペプチド (BNP) の測定を行って群間の比較を行い、小児のHFpEFの demographic、血行動態、神経液性因子の特徴の検討を行った。

包括的心臓超音波検査では、心房・心室容積、心室壁厚、ドップラー、組織ドップラーの計測と血圧測定を同時に行う。左室容積より前負荷を、収縮末期壁応力・血圧より後負荷を、駆出率・心拍補正平均円周短縮速度と収縮末期壁応力の関係より収縮能を評価した。また、拡張能評価として、拡張早期僧帽弁輪速度より弛緩を、拡張早期僧帽弁流入速度/僧帽弁輪速度/一回拍出量より心室の硬さ (Stiffness) を評価した。

神経液性因子として血漿アルドステロン・BNP濃度の測定を、末梢静脈または下大静脈よりの検体を採取し、前述の評価項目とともに測定を行った。

結 果

29例のHFpEFが抽出され、全例が先天性心疾患の手術後であった（図1）。拡張型心筋症を中心とするSHF群と比較し、年齢が有意に小さかった。疾患患者構成は成人例と異なり、一歳前後までの幼少児に後発し、体重・身長ともに小さく、成長発達障害を来していた。一部の症例で水分制限が必要であった。HFpEFは、コントロールと比して収縮期血圧が有意に高かった (93.6 ± 17.6 vs 84.5 ± 8.0 mmHg) が、SHFでは有意な相違は観察されなかった。

HFpEFを来たす疾患は、(1) 左室圧負荷疾患（大動脈縮窄・離断）、(2) 左室に容量負荷のかかりにくく、手術前に左室が小さい疾患（ファロー四徴、総肺静脈還流異常）、(3) その他として手術中および手術前の低酸素・虚血イベントの既往、大動脈手術後症例に大別

された(図1)。

心臓超音波検査では、SHF群はコントロールに比し、左室拡張末期径が増大し、駆出率が低下していたが、HFpEF群ではコントロール群と同等であった。心室壁の相対的な厚さを示すRelative wall stiffnessは、HFpEF群で有意に上昇していた。僧房弁流入波形は、拡張早期E波に有意差はみられなかったが、拡張後期A波はHFpEF群で有意に高く、心房収縮に依存した心室流入が示唆された。

心臓カテーテル検査における心室最小血圧、拡張末期血圧は、コントロールに比して両心不全群で上昇していたが、HFpEF群ではSHF群と比し、軽度の上昇であった。心室弛緩特性の異常も、HFpEF群では有意ではあるが軽度の異常に留まった。

HFpEF, SHFの両心不全群で、投薬内容や水分制限に有意差を認めなかったが、アルドステロンはHFpEFで、BNPはSHF群で有意に高く、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAA)系とナトリウム利尿ペプチド系のバランスが両心不全群で異なっていた(図2)。

考 案

本研究は、小児期にHFpEFが存在することを示し、その臨床的特徴、血行動態・神経液性因子特性を

明らかにした。すなわち、①一歳前後と年齢の小さい児を中心としていること、②特定の疾患の手術後に多くみられること、③心室の大きさはコントロールとほぼ同等であるが、求心性肥大を来し、拡張障害を有すること、④血圧が高いこと、⑤RAA系とナトリウム利尿ペプチド系のアンバランスを認めることなどである。

これらの特徴のうち③④は成人のHFpEFと共通する特徴であり、①②は小児期特有の観察事項である。

小児HFpEFにおけるアルドステロン高値は、心室・血管硬化の結果であると考えられる一方、心筋の繊維化・肥大を促進させて病態を進展させる一因である可能性がある。ナトリウム利尿ペプチドはアルドステロン分泌に抑制的に働き、心筋の繊維化・肥大を抑制するが、小児HFpEFではSHFに比してBNPは高くなく、抗アルドステロン薬やナトリウム利尿ペプチド製剤投与は病態の改善に有効な可能性がある。これらの薬剤を含む治療内容が病態・経過に与える影響は今後重要なテーマである。また成人においても⑤の特徴がみられるか、治療に伴っていかに変化するかは今後の検討に値すると考えられる。

一方で小児HFpEFの多くを構成する疾患群である、大動脈縮窄・離断、ファロー四徴、総肺静脈還流異常においても、多くの症例ではHFpEFを発症してい

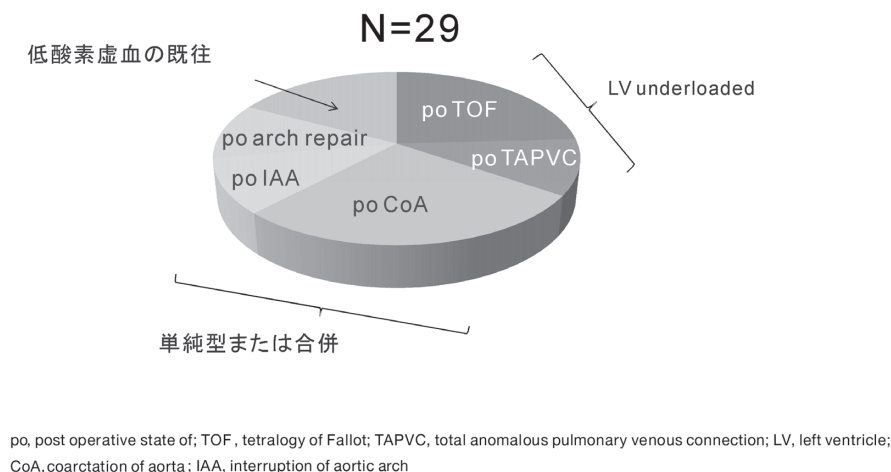


図 1.

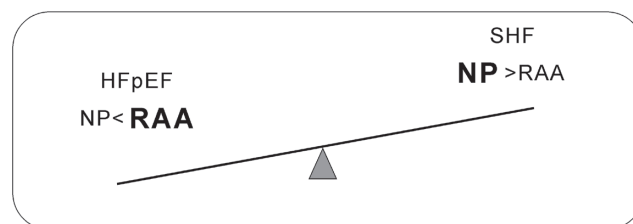


図 2.

ない. このような疾患のなかで, どのような症例が HFpEFに至るのかの予測因子につき, 現在検討中である. 具体的には, ①大動脈縮窄・離断は左室後負荷増大群であり, 後負荷増大にさらされていた時間として手術時年齢や手術後残存圧較差が, その結果として心室壁の肥厚, 心房容積の増大, 手術後の上肢血圧・残存圧較差の存在などが予測因子になるか, ②手術前に左室が小さい疾患(ファロー四徴, 総肺静脈還流異常)では, 手術前の経皮的酸素飽和度, 心室容積などが予測因子になるか, などの検討である. そのほかに手術における人工心肺時間, 大動脈遮断時間や, 手術前・手術中の低酸素性虚血の影響も検討に加える必要がある.

予測因子が明らかになれば, 発症予防にむけた薬物療法, 水分管理, 手術前・手術中管理, 手術時期・手術戦略における工夫により, 一部の症例で発症の回避につながるかもしれない. 小児期 HFpEFの病態理解により, 小児期心不全の管理・アルゴリズムが大きく updateされる可能性が期待されるとともに, 成人の HFpEFに還元できる知見がある可能性も大きく, 今後の検討を加えていきたい.

また, 小児 HFpEFの病態と予後との関連も未解明のテーマであり, 本研究終了後も対象患者の追跡を継続し, 病態と長期予後との関連の検討も行っていきたい.

研究成果リスト

論文

- 1) Tamai A, Kurishima C, Seki M, Masutani S, Taketazu M, Senzaki H. Stent implantation for effective treatment of refractory chylothorax due to superior vena cava obstruction as a complication of congenital cardiac surgery. Clin Med Insights

Cardiol 2012;6:97-101.

- 2) Masutani S, Taketazu M, Ishido H, Iwamoto Y, Yoshida S, Matsunaga T, Kobayashi T, Senzaki H. Effects of age on hemodynamic changes after transcatheter closure of atrial septal defect: importance of ventricular diastolic function. Heart Vessels 2012;27(1):71-8.
- 3) Masutani S, Senzaki H. Left ventricular function in adult patients with atrial septal defect: implication for development of heart failure after transcatheter closure. J Card Fail 2011;17(11):957-63.
- 4) Kawasaki H, Seki M, Saiki H, Masutani S, Senzaki H. Noninvasive assessment of left ventricular contractility in pediatric patients using the maximum rate of pressure rise in peripheral arteries. Heart Vessels 2011 [Epub ahead of print].
- 5) Iwamoto Y, Tamai A, Kohno K, Masutani S, Okada N, Senzaki H. Usefulness of respiratory variation of inferior vena cava diameter for estimation of elevated central venous pressure in children with cardiovascular disease. Circ J 2011;75(5):1209-14.

学会発表

- 1) Masutani S. Heart failure with preserved ejection fraction in children. (invited lecture). The 4th Congress of Asia-Pacific Pediatric Cardiac Society 2012, Taipei, Taiwan
- 2) 増谷聡, 中川良, 小島拓朗, 栗嶋クララ, 齋木宏文, 葭葉茂樹, 石戸博隆, 竹田津未生, 小林俊樹, 先崎秀明. 小児期の駆出率の保たれた心不全の頻度と臨床的特徴, 第115回日本小児科学会学術集会, 2012年4月, 福岡