

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：32409

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2013～2014

課題番号：25893227

研究課題名(和文)成人先天性心疾患の包括的循環動態評価および病態形成メカニズムの解明

研究課題名(英文)1

研究代表者

栗嶋 クララ (Kurishima, Clara)

埼玉医科大学・医学部・客員講師

研究者番号：40406509

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：成人先天性心疾患(ACHD)患者の適切な治療、管理に役立てるため、心血管機能、血行動態の側面から包括的に捉え、経時的变化、病態形成に至るメカニズムを研究した。

機能的単心室に対して行われるフォンタン術後患者において、心不全患者と同様に交感神経賦活化の重要性が示唆された。賦活化された交感神経は静脈キャパシタンス(Cv)を減少させ、運動耐用量や遠隔期合併症と関連している可能性がある。Cvへの介入として、和温療法等の有用性が示唆された。

また、その他のACHDとして、修正大血管転位症やファロー四徴症の右心不全における心血管機能を評価し、適切な管理、治療について検討した。

研究成果の概要(英文)：We studied the mechanism leading to pathogenesis to establish the appropriate treatment and management of adult congenital heart disease(ACHD) from the point of the cardiovascular function. In patients after Fontan surgery for functional single ventricle, the importance of abnormal sympathetic activation was suggested as well as heart failure patients. Sympathetic activation decreases venous capacitance (Cv). Reduced Cv may be associated with the midterm outcomes and complications after Fontan surgery. Waon therapy was useful as intervention for Cv. We also studied the right heart failure of congenitally corrected transposition and tetralogy of Fallot as other type of ACHD.

研究分野：小児循環器学

キーワード：成人先天性心疾患 心血管機能 フォンタン循環 交感神経 静脈キャパシタンス 心不全 運動耐用量

1. 研究開始当初の背景

近年、成人年齢に達する先天性心疾患(CHD)患者が増加し、そのよりよい治療、管理体系の確立は我々CHDの医療に携わるものに課せられた大きな使命となっている。しかしながら、成人先天性心疾患(ACHD)の病態に関する知見は甚だ乏しく、それゆえに適切な治療や管理の方針は未だ手探りの状態である。

2. 研究の目的

ACHD患者の病態を、その軸となる心血管機能、血行動態を中心に包括的にとらえ、小児との違い、経時的变化、病態形成に至るメカニズムを解明することにより、ACHD患者の適切な治療、管理に役立てる科学的情報を提供することを研究目的とする。

3. 研究の方法

ACHD患者の心臓カテーテル検査時にComputerシステムを用いて圧断面積関係と血管Impedanceを評価し、心血管機能特性を明らかにする。通常のカテーテル検査では安静時の状態しか把握できない為、トレッドミル運動負荷試験中の変化や携帯式運動量測定計を用いて、動的変化と病態形成の関係について検討した。また、カテーテル検査中に求めた静脈キャパシタンスと動的変化の関係を明らかにする。カテーテル検査時に、採血を行い、神経液性因子や術後合併症の肝障害を評価する肝線維化マーカー等の測定により病態を把握する。

4. 研究成果

主な対象は機能的単心室に対して行われるFontan術後患者とした。Fontan術後では、中心静脈圧(CVP)は術後合併症と関連していると言われている。カテーテルで求めることが出来る安静時CVPのみならず、末梢静脈圧を用いることによって運動時の中心静脈圧推定することが可能であった。Fontan術後患者では、心不全患者と同様に交感神経が異常に賦活化されており、交感神経賦活化により安静時および動的な中心静脈圧が上昇していると考えられる。運動時の中心静脈圧は、遠隔期合併症や運動耐用能低下と関連している可能性が示唆された。また、静脈キャパシタンス低下への介入として、硝酸薬等の薬物療法以外に非薬物療法として和温療法等の有用性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 9件)全て査読あり

Kojima T, Kuwata S, Kurishima C, Iwamoto Y, Saiki H, Ishido H, Masutani S, Senzaki H. Aortic root dilatation and aortic stiffness in

patients with single ventricular circulation. *Circ J*. 査読有, 78(10), 2014, 2507-11

PMID: 25109427

Kurishima C, Masutani S, Kuwata S, Iwamoto Y, Saiki H, Ishido H, Tamura M, Senzaki H. Cystatin C and body surface are major determinants of the ration of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to brain natriuretic levels in children. *J Cardiol*, 査読有, 14, 2014, 印刷中

PMID: 25498945

Liang F, Senzaki H, Kurishima C, Sugimoto K, Inuzuka R, Liu H. Hemodynamic performance of the Fontan circulation compared with normal biventricular circulation: a computational model study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 査読有, 307(7), 2014, 1056-72.

PMID: 25063796

Masutani S, Saiki H, Kurishima C, Kuwata S, Tamura M, Senzaki H. Assessment of ventricular relaxation and stiffness using early diastolic mitral annular and inflow velocities in pediatric patients with heart disease. *Heart Vessels*, 査読有, 29(6), 2014, 825-33

PMID: 24121972

Nakagawa R, Kuwata S, Kurishima C, Saiki H, Iwamoto Y, Sugimoto M, Ishido H, Masutani S, Senzaki H. Arterial stiffness in patients after Kawasaki disease without coronary artery involvement; Assessment by performing branchial ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index. *J Cardiol*, 査読有, 14, 2014, 印刷中

PMID: 25458191

Saiki H, Kurishima C, Masutani S, Senzaki H. Cerebral circulation in patients with Fontan circulation: assessment by carotid arterial wave intensity and stiffness. *Ann Thorac Surg*, 査読有, 97(4), 2014, 1394-9

PMID: 24424012

Saiki H, Kurishima C, Iwamoto Y, Ishido H, Masutani S, Senzaki H. Aldosterone-cortisol imbalance after Fontan operation with implications for abnormal fluid homeostasis. *Am J Cardiol*, 査読有, 114(10), 2014, 1578-83

PMID: 25261875

Sugimoto M, Oka H, Kajihama A, Nakau K, Kuwata S, Kuwata S, Kurishima C, Azuma H. Ratio between

fms-like Tyrosine Kinase 1 and placental growth factor in children with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*, 査読有, 36(3), 2015, 591-9
PMID: 25388629

関満、桑田聖子、栗嶋クララ、金晶恵、中川良、犬塚亮、杉本昌也、齋木宏文、岩本洋一、石戸博隆、増谷聡、先崎秀明、小児循環器学術委員会研究報告 成人先天性心疾患の心血管機能(第1報) Fallt 四徴症における大動脈拡大機序と心血管機能、日本小児循環器学会雑誌、査読有、30(6)、2014、601 - 11

[学会発表](計 46 件)

Masutani S, Kurishima C et al. Failed vs superFontan: beyond pulmonary resistance. 第 50 回日本小児循環器学会、2014 年 7 月 3 日-5 日、岡山コンベンションセンター(岡山県岡山市)

Masutani S, Kurishima C et al. Ventricular-Arterial Coupling Biphaseically Correlates to Ventricular Diastolic Chamber Stiffness in Children-Association with Aldosterone Activation. American Heart Association Scientific Session, 2014 年 11 月 15 日-19 日, Chicago (US)

Kurishima C et al. Lower heart rates are associated with better mid-term outcomes in Fontan patients. American Heart Association Scientific Session, 2014 年 11 月 15 日-19 日, Chicago(US)

Kurishima C et al. Factors associated with glucose intolerance and abnormal lipid metabolism in Fontan patients. American Heart Association Scientific Session, 2014 年 11 月 15 日-19 日, Chicago(US)

栗嶋クララ他: 適応拡大の意義と Fenestration、failed Fontan Fenestration の循環応答。第 50 回日本小児循環器学会、2014 年 7 月 3 日-5 日、岡山コンベンションセンター(岡山県岡山市)

栗嶋クララ他: 小児循環器診療におけるこれからのシミュレーション 医学 Super-Fontan Circulation の循環応答特性。第 50 回日本小児循環器学会。2014 年 7 月 3 日-5 日、岡山コンベンションセンター(岡山県岡山市)

栗嶋クララ他: Wave intensity 解析による心移植後血管病変の早期検出。第 50 回日本小児循環器学会。2014 年 7 月 3 日-5 日、岡山コンベンションセンター(岡山県岡山市)

栗嶋クララ他: Fontan 循環における末梢静脈圧測定による中心

静脈圧推定法。第 50 回日本小児循環器学会雑誌。2014 年 7 月 3 日-5 日、岡山コンベンションセンター(岡山県岡山市)

栗嶋クララ他: Fontan 循環において房室弁逆流が肺循環へ及ぼす影響 Wave Intensity Analysis による検討。第 50 回日本小児循環器学会。2014 年 7 月 3 日-5 日、岡山コンベンションセンター(岡山県岡山市)

栗嶋クララ他: Fontan 術後蛋白漏出性胃腸症とリンパ動態 リンパマッサージの有用性。第 50 回日本小児循環器学会。2014 年 7 月 3 日-5 日、岡山コンベンションセンター(岡山県岡山市)

栗嶋クララ他、雄: Fontan 循環を掘り下げる Fontan 合併症の病態生理に基づくより良い管理に関する討論 Fontan 循環における至適な心拍数の検討 心拍数低下による長期予後の改善。第 50 回日本小児循環器学会雑誌。2014 年 7 月 3 日-5 日、岡山コンベンションセンター(岡山県岡山市)

栗嶋クララ他: TCPC Conversion の適切な適応基準に関する考察 Atrial-Ventricular Interaction の重要性。第 50 回日本小児循環器学会。2014 年 7 月 3 日-5 日、岡山コンベンションセンター(岡山県岡山市)

桑田聖子、金晶恵、栗嶋クララ他: 右室を視る 最新の画像診断 心臓カテーテル検査による右心機能の評価。第 50 回日本小児循環器学会。2014 年 7 月 3 日-5 日、岡山コンベンションセンター(岡山県岡山市)

桑田聖子、栗嶋クララ他: 非侵襲的 Impedance 解析による新生児における循環動態の経時的変化。第 50 回日本小児循環器学会。2014 年 7 月 3 日-5 日、岡山コンベンションセンター(岡山県岡山市)

桑田聖子、栗嶋クララ他: 先天性心疾患児の呼吸機能。第 50 回日本小児循環器学会。2014 年 7 月 3 日-5 日、岡山コンベンションセンター(岡山県岡山市)

桑田聖子、栗嶋クララ他: Fontan 循環と甲状腺機能。第 50 回日本小児循環器学会。2014 年 7 月 3 日-5 日、岡山コンベンションセンター(岡山県岡山市)

桑田聖子、栗嶋クララ他: Fontan 循環における wave intensity(WI)を用いた脳循環の評価。第 50 回日本小児循環器学

- 会 . 2014 年 7 月 3 日-5 日、岡山コンベンションセンター (岡山県岡山市)
- 桑田聖子, 栗嶋クララ他: 蛋白漏出性胃腸症 (PLE) の診断におけるグリコアルブミンの有用性 . 第 50 回日本小児循環器学会 . 2014 年 7 月 3 日-5 日、岡山コンベンションセンター (岡山県岡山市)
- 犬塚亮, 桑田聖子, 栗嶋クララ他: 単心室循環における色素希釈法による心拍出量測定の妥当性の検討 . 第 50 回日本小児循環器学会 . 2014 年 7 月 3 日-5 日、岡山コンベンションセンター (岡山県岡山市)
- 犬塚亮, 桑田聖子, 栗嶋クララ他: 小児循環器診療におけるこれからのシミュレーション医学 僧帽弁閉鎖不全症における心機能指標の解釈 心血管シミュレーションを用いた解析 . 第 50 回日本小児循環器学会 . 2014 年 7 月 3 日-5 日、岡山コンベンションセンター (岡山県岡山市)
- 21 石戸博隆, 栗嶋クララ他: 最近 8 年間で胎児診断した左心低形成症候群患者の検討 . 第 50 回日本小児循環器学会 . 2014 年 7 月 3 日-5 日、岡山コンベンションセンター (岡山県岡山市)
- 22 増谷聡, 栗嶋クララ他: 心室大血管統合関係 (Ees/Ea) は拡張期 stiffness を二相性に規定する . 第 50 回日本小児循環器学会 . 2014 年 7 月 3 日-5 日、岡山コンベンションセンター (岡山県岡山市)
- 23 増谷聡, 栗嶋クララ他: 小児心疾患における心室 Suction 評価 Wave Intensity Analysis を用いて . 第 50 回日本小児循環器学会 . 2014 年 7 月 3 日-5 日、岡山コンベンションセンター (岡山県岡山市)
- 24 増谷聡, 栗嶋クララ他: Allometric model を用いた簡便な非侵襲的 MSW (preload recruitable stroke work) 推定法 . 第 30 回日本小児循環器学会 . 2014 年 7 月 3 日-5 日、岡山コンベンションセンター (岡山県岡山市)
- 25 増谷聡, 栗嶋クララ, 先崎 秀明: Fontan 循環を掘り下げる Fontan 合併症の病態生理に基づくより良い管理に関する討論 Failed Fontan と Super Fontan の比較 肺血管抵抗を超えて . 第 50 回日本小児循環器学会 . 2014 年 7 月 3 日-5 日、岡山コンベンションセンター (岡山県岡山市)
- 26 大津幸枝, 栗嶋クララ他: 大学病院における小児循環器科外来の現状と課題 患者アンケートの結果から . 第 50 回日本小児循環器学会 . 2014 年 7 月 3 日-5 日、岡山コンベンションセンター (岡山県岡山市)
- 27 猪野直美, 栗嶋クララ他: 小児心疾患患者において、在宅凝固能管理は有用である . 第 50 回日本小児循環器学会 . 2014 年 7 月 3 日-5 日、岡山コンベンションセンター (岡山県岡山市)
- 28 栗嶋クララ他: Fontan 術後遠隔期における耐糖能異常と脂質代謝異常 . 第 50 回日本小児循環器学会雑 . 2014 年 7 月 3 日-5 日、岡山コンベンションセンター (岡山県岡山市)
- 29 岩本洋一, 栗嶋クララ他: 先天性心疾患児における上大静脈・総頸動脈・椎骨動脈の流量の検討 . 第 50 回日本小児循環器学会 . 2014 年 7 月 3 日-5 日、岡山コンベンションセンター (岡山県岡山市)
- 30 関満, 栗嶋クララ他: 左心低形成症候群では Fontan 術後においても潜在的に心内膜下虚血が存在する . 第 50 回日本小児循環器学会 . 2014 年 7 月 3 日-5 日、岡山コンベンションセンター (岡山県岡山市)
- 31 金晶恵, 栗嶋クララ他: Fontan 循環評価における動的な中心静脈圧の重要性 . 第 50 回日本小児循環器学会 . 2014 年 7 月 3 日-5 日、岡山コンベンションセンター (岡山県岡山市)
- 32 金晶恵, 栗嶋クララ他: Nasal high flow が、薬物療法が奏功しない慢性心不全急性増悪・非代償性ショックを劇的に改善した 6 歳女児例 . 第 50 回日本小児循環器学会 . 2014 年 7 月 3 日-5 日、岡山コンベンションセンター (岡山県岡山市)
- 33 栗嶋クララ他: Fontan 循環における血管硬度と酸化ストレス/抗酸化力 . 第 34 回日本小児循環動態研究会学術集会 . 2014 年 10 月 25 日、千里ライフサイエンスセンター (大阪府豊中市)
- 34 栗嶋クララ他: 循環動態評価におけるエスクロンの有用性 . 第 34 回日本小児循環動態研究会学術集会 . 2014 年 10 月 25 日、千里ライフサイエンスセンター (大阪府豊中市)
- 35 岩本洋一, 栗嶋クララ他: 心拍変動解析における簡易遠赤外線サウナ療法の有用性の検討 . 第 34 回日本小児循環動態研究会学術集会 . 2014 年 10 月 25 日、千里ライフサイエンスセンター (大阪府豊中市)
- 36 岩本洋一, 栗嶋クララ他: MRI による上行大動脈断面積変化を用いた中心大動脈収縮期圧推計法

- の検討、第34回日本小児循環動態研究会学術集会、2014年10月25日、千里ライフサイエンスセンター（大阪府豊中市）
- 37 増谷聡、栗嶋クララ他、小児における、心室大血管統合関係が拡張末期壁応力と心室拡張期 stiffness に及ぼす影響の相違、第34回日本小児循環動態研究会学術集会、2014年10月25日、千里ライフサイエンスセンター（大阪府豊中市）
- 38 栗田聖子、栗嶋クララ他、Nasal high flow (NHF)がFontan循環に及ぼす影響、第34回日本小児循環動態研究会学術集会、2014年10月25日、千里ライフサイエンスセンター（大阪府豊中市）
- 39 栗田聖子、栗嶋クララ他、Fontan術後患者における古典的しかし斬新な治療法：在宅酸素療法、第34回日本小児循環動態研究会学術集会、2014年10月25日、千里ライフサイエンスセンター（大阪府豊中市）
- 40 栗嶋クララ他、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、第17回日本成人先天性心疾患学会学術集会、2015年1月17日、学術総合センター（東京都千代田区）
- 41 大津幸枝、栗嶋クララ他、成人先天性心疾患患者とその家族の抱える問題への取り組み、第17回日本成人先天性心疾患学会学術集会、2015年1月17日、学術総合センター（東京都千代田区）
- 42 栗嶋クララ他、Fontan術後蛋白漏出性胃腸症病態生理におけるリンパ鬱滞の意義、2015年1月17日、第16回日本成人先天性心疾患学術集会、2014年1月11日、岡山コンベンションセンター（岡山県岡山市）
- 43 栗嶋クララ他、門脈体循環短絡コイル閉鎖後、左室拡張障害が著しく改善したヘミフォンタン術後例、第25回日本 Pediatric Intervention Cardiology学会学術集会、2014年1月25日、ホテルブエナビスタ（長野県松本市）
- 44 Kurishima C et al. Peripheral lymphography using indocyanine green in protein losing enteropathy after Fontan procedure. The 5th congress of the Asia-Pacific pediatric cardiac society, 2014年3月6日-9日、デリー（インド）
- 45 Kurishima C 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 Pediatric Patients. AHA Scientific Session. 2013.11.16-20 Dallas (US)
- 46 Kuwata S, Kurishima C, et al. Hepatic hemodynamics and function at early stage after Fontan procedure. The 5th congress of the Asia-Pacific pediatric cardiac society, 2014年3月6日-9日、デリー（インド）

〔図書〕(計 2件)

栗嶋クララ、先崎秀明、メジカルビュー社、成人先天性心疾患、2015、pp.184-188
栗嶋クララ、先崎秀明、文光堂、成人先天性心疾患パーフェクトガイド、2015、印刷中

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件) 取得状況(計 0件)

〔その他〕ホームページ等

フォンタン患者さん・ご家族向けセミナーブログ

<http://www.saitamasougoupedi.com/blog/2014/7/26/406355344961.html>

フォンタン患者さん・ご家族向けセミナー開催のご案内

<http://www.saitamasougoupedo.com/circulatory/2014/04/09/1397009627911.html>

埼玉医科大学総合医療センター小児循環器科、研究

<http://www.saitamasougoupedi.com/circulatory/pages/research.html>

研究成果および最新知識を患者さんに還元するために、フォンタン患者さん、ご家族向けセミナーを開催した。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

栗嶋クララ (KURISHIMA Clara)

埼玉医科大学・医学部・客員講師

研究者番号：40406509