

平成 28 年 6 月 21 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461630

研究課題名(和文) 小児の駆出率の保たれた心不全の発症予測と病態解明

研究課題名(英文) Pathophysiology of pediatric heart failure with preserved ejection fraction

研究代表者

増谷 聡 (Masutani, Satoshi)

埼玉医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10316739

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、小児HFpEFの詳細な血行動態を初めて明らかにした。小児HFpEFには、安静時の収縮期・拡張期心室硬化、血管硬化と、カテコラミンおよび拡張予備能の低下が存在し、冠血流需要供給バランスと関連した。

Fontan循環は、心室拡張期および血管硬化の病態を有する点が、小児HFpEFと類似した。しかしFontan循環は、心室大血管統合関係がミスマッチであり、良好なFontan循環では心室充満圧が必ずしも高くない点が小児HFpEFと相違した。末梢静脈圧と中心静脈圧、末梢静脈駆血圧と平均充満圧がそれぞれ良好に直線相関することも明らかにできた。

研究成果の概要(英文)：This study has clarified the detail hemodynamics in pediatric HFpEF. Those include ventricular systolic, diastolic, and arterial stiffness at rest. Furthermore, those characteristics are associated with diastolic and catecholaminic reserves, and coronary supply-demand balance.

Fontan circulation has higher diastolic and arterial stiffness, which are similar to pediatric HFpEF. However, there is marked differences in the ventricular filling pressure: high filling pressure in HFpEF and low filling pressure in good Fontan. We also clarified the good correlations between peripheral venous pressure and central venous pressure, and between arm equilibrium pressure and mean circulatory filling pressure in Fontan patients.

研究分野：小児循環器

キーワード：心不全 駆出率 小児 stiffness relaxation elastance reserve Fontan

## 1. 研究開始当初の背景

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。成人の HFpEF では高齢・女性・高血圧などの危険因子が明らかにされ、SHF と大きく変わらない生命予後の悪さが示されるなど、多くの特徴が明らかにされてきた。一方、小児期においては HFpEF が存在するのかわからなかった。

近年、HFpEF が乳幼児の先天性心疾患手術後の一部に発症し、アルドステロンのナトリウム利尿ペプチドに対する overbalance が、SHF と異なる特徴であることを見出した (Masutani et al. Circulation.2009;120:S727)。小児期 HFpEF は、一歳前後までの幼少児に好発し、水分制限を必要とし、体重・身長ともに小さく、成長発達障害が示唆され、心不全死は少ないが、感染に対し脆弱で主要な死因になることも明らかにした。HFpEF は年少児に多いにも関わらず、より年長の SHF よりも収縮期血圧が高い傾向を示した。

HFpEF を来たす病態は、(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)手術中および手術前の低酸素・虚血イベントのあった児、に大別されることがわかった。しかし、小児 HFpEF は、治療に難渋することが多く、血行病態の詳細も明らかでない。先天性心疾患患者は、心臓の負荷条件の異常を伴っていることが多く、心臓の負荷と機能を独立して、かつ統合的に分析する必要があり、予備能を含めた血行動態の詳細の解明が必要である。心室圧断面積関係は、その優れた方法である。

## 2. 研究の目的

小児 HFpEF が、安静時に心室収縮期・拡張期、および血管硬化を有し、予備能が乏しく、それらが冠血流需要供給バランスの悪さと関連しているという仮説を明らかにすることを本研究の目的とする。

## 3. 研究の方法

### 対象

小児 HFpEF は、18歳未満の症例で、成人心不全ガイドラインを参考として、HFpEF は、以下を満たすものとした。(1)左室駆出率 50% 以上にも関わらず、心不全徴候を有する、(2)心エコーまたは心臓カテーテル検査で、拡張障害の客観的根拠を有すること：僧帽弁流入波形で  $E < A$ 、左室拡張末期圧 10mmHg 以上、あるいは中心静脈圧 8mmHg 以上。左室拡張末期圧と中心静脈圧のカットオフ値は、先行研究のコントロール群の +2SD を用いた。心不全

徴候は、急性肺浮腫の既往と、原因が明らかでなく、利尿により改善する以下の二つ以上とした：哺乳時呼吸困難、両下肢浮腫、肝腫大。病歴と胸部 X 線で、(慢性)肺疾患を慎重に除外した。高肺血流や、II 度以上の房室弁逆流、二ヶ月以内の心血管手術、単心室循環、染色体異常を除外した。

コントロール群としては、心臓カテーテル検査を施行した、5歳未満で、駆出率 >50% で心不全を認めない症例とした。小短絡 (肺体血流比 < 1.3) の動脈管開存症、心室中隔欠損症、最終的に心疾患を認めなかった症例とした。

さらなる比較対象として、Fontan 術後症例を比較した。

左室圧、大動脈圧は高精度圧ワイヤーで測定した。弛緩時定数 (tau) はハイブリッドモデルと、指数関数近似の両者で求めた。左室 chamber stiffness は、左室拡張末期圧から左室最小圧を減じて、一回拍出量係数で徐して概算した。一回拍出量係数は、Fick 法を用いた心拍出量を心拍数で徐して求めた。超音波 AQ 法の短軸断面で左室断面積を連続的に算出し、左室圧の同時計測から左室圧断面積関係を構築した。負荷非依存性の収縮末期エラストランス (Ees) は、一過性下大静脈閉鎖により前負荷を変化させて求めた。実効動脈エラストランス (Ea) は、収縮末期圧を、一心周期の断面積変化で徐して求めた。これらのエラストランスは体表面積で補正を行った。カテコラミン予備能を評価するため、ドブタミン 5、10 分間で、再計測し、Ees, Ea, 心室大血管統合関係 Ees/Ea、preload recruitable stroke work index (MSW)、dp/dt max, tau の変化を求めた。拡張予備能は、腹部圧迫による前負荷増加時の左室拡張末期圧変化により定量した。冠血流需要供給バランスは、subendocardial viability ratio (SEVR: 大動脈圧と肺動脈楔入圧の差の拡張期時間積分と、大動脈圧下時間積分の比) により定量した。

## 4. 研究成果

コントロール群と比較し、HFpEF 群では低年齢であったにも関わらず、血圧は同等であった。HFpEF 群で、Ea, Ees が高く、それぞれ血管硬化、収縮期心室硬化を示唆した。結果として心室大血管統合関係 Ees/Ea はコントロール群と比して有意差を認めなかった。HFpEF 群で、左室拡張末期圧、最小圧、tau, chamber stiffness は高値を示した。腹部圧迫中の拡張末期圧および、腹部圧迫による拡張末期圧上昇幅は、HFpEF 群で有意に大きかった。この上昇幅は、chamber stiffness と直線相関した。

コントロール群に比して、HFpEF 群では、Ees, Ees/Ea, MSW, dp/dt max のドブタミンに対する変化が有意に乏しかった。

SEVR は HFpEF 群で有意に低値であった。さらに SEVR は、chamber stiffness, ドプタミンによる MSW, dp/dt max の変化率と相関した。

Fontan 循環は、心室拡張期および血管硬化の病態を有する点が、小児 HFpEF と類似した。しかし Fontan 循環は、心室大血管統合関係がミスマッチであり、良好な Fontan 循環では心室充満圧が必ずしも高くない点が小児 HFpEF と相違した。

末梢静脈圧と中心静脈圧、末梢静脈駆血圧と平均充満圧がそれぞれ良好に直線相関することも明らかにできた。

本研究は、小児 HFpEF の詳細な血行動態を初めて明らかにした。小児 HFpEF には、安静時の収縮期・拡張期心室硬化、血管硬化と、カテコラミンおよび拡張予備能の低下が存在し、冠血流需要供給バランスと関連した。小児 HFpEF は許容水分量の調節幅が狭く、やや過多になるとうっ血を、やや過小になると低血圧を容易に來す。これは、拡張期 stiffness の低下と拡張予備の乏しさに起因すると考えられる。しかし通常の安静時の心臓カテテル検査の拡張末期圧は、軽度の上昇にとどまることが多い。

小児の心臓カテテル検査は、通常安静時のみであり、麻酔・鎮静の影響も加わるため、日常の循環作動域と異なるポイントでの評価とならざるを得ない。Stiffness の増した硬い心臓ほど、検査時の負荷条件低下の影響が大きく、拡張末期圧の日常に比しての過小評価の度合いも大きいと推測される。腹部圧迫はきわめて容易に・短時間で・ほぼ無侵襲に前負荷を増加させることが可能である。従って、腹部圧迫法は、拡張能低下を明らかにする負荷増強法として日常臨床で広く使用が検討されてよいと考える。

今後、小児 HFpEF の発症予防と治療法確立のため、心室・血管硬化を予防・改善する薬物療法の開発や効果的な栄養法の確立が必要と考えられる。

#### 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 28 件 ) ( すべて査読あり )

1) Saiki H, Sugimoto M, Kuwata S, Kurishima C, Iwamoto Y, Ishido H, Masutani S, Senzaki H: Novel mechanisms for cerebral blood flow regulation in patients with congenital heart disease. *Am Heart J*.172:152-159, 2016.

10.1016/j.ahj.2015.11.009

2) Seki M, Kuwata S, Kurishima C, Nakagawa R, Inuzuka R, Sugimoto M, Saiki H, Iwamoto Y, Ishido H, Masutani S, Senzaki

H: Report from the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery Research Committee on Cardio-Vascular Function in Adult Patients with Congenital Heart Disease: Mechanism of Aortic Root Dilatation and Cardio-Vascular Function in Patients with Tetralogy of Fallot. *Pediatr Int*. 2016. 10.1111/ped.12932

3) Sugimoto M, Saiki H, Tamai A, Seki M, Inuzuka R, Masutani S, Senzaki H: Ventricular fibrogenesis activity assessed by serum levels of procollagen type III N-terminal amino peptide during the staged Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016.

10.1016/j.jtcvs.2016.01.020

4) Saiki H, Kuwata S, Kurishima C, Masutani S, Senzaki H: Vulnerability of Coronary Circulation After Norwood Operation. *Ann Thorac Surg*.101:1544-1551, 2016.

10.1016/j.athoracsur.2015.10.077

5) 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 brachial ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index. *J Cardiol*.66:130-134, 2015.

10.1016/j.jjcc.2014.10.003

6) Sakazaki S, Masutani S, Sugimoto M, Tamura M, Kuwata S, Kurishima C, Saiki H, Iwamoto Y, Ishido H, Senzaki H: 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*.36:677-684, 2015.

10.1007/s00246-014-1064-6

7) Saiki H, Kuwata S, Kurishima C, Iwamoto Y, Ishido H, Masutani S, Senzaki H: Prevalence, implication, and determinants of worsening renal function after surgery for congenital heart disease. *Heart Vessels*. [Epub ahead of print] Epub Date, 2015/2008/2013; DOI, 2010.1007/s00380-00015-00730-00389., 2015. 10.1007/s00380-015-0730-9

8) Kurishima C, Inuzuka R, Kuwata S, Iwamoto Y, Sugimoto M, Saiki H, Ishido H, Masutani S, Senzaki H: Influence of Left Ventricular Stiffness on Hemodynamics in Patients With Untreated Atrial Septal Defects. *Circ J*.1823-1827, 2015.

10.1253/circj.CJ-14-1351

9) 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.*150:1367-1370, 2015.  
10.1016/j.jtcvs.2015.08.002
- 10) 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.*46:747-748, 2015. 10.1002/uog.15756
- 11) 増谷 聡, 先崎 秀明: 肺側心室としての右室機能不全の心臓カテーテル評価. *日本成人先天性心疾患学会雑誌.*4:36-45, 2015.
- 12) Kurishima C, Masutani S, Kuwata S, Iwamoto Y, Saiki H, Ishido H, Tamura M, Senzaki H: 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.* 2014.  
10.1016/j.jjcc.2014.11.002
- 13) 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.*78:2507-2511, 2014.
- 14) Saiki H, Kuwata S, Kurishima C, Iwamoto Y, Ishido H, Masutani S, Senzaki H: Aldosterone-cortisol imbalance immediately after fontan operation with implications for abnormal fluid homeostasis. *Am J Cardiol.*114:1578-1583, 2014. 10.1016/j.amjcard.2014.08.030
- 15) 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 brachial ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index. *J Cardiol.* 2014.  
10.1016/j.jjcc.2014.10.003
- 16) 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.*97:1394-1399, 2014.  
10.1016/j.athoracsur.2013.10.079
- 17) Toyoshima K, Masutani S, Senzaki H, Kawataki M, Itani Y: Left Atrial Volume Is Superior to the Ratio of the Left Atrium to Aorta Diameter for Assessment of the Severity of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Low Birth Weight Infants. *Circ J.*78:1701-1709, 2014.
- 18) 関 満, 桑田 聖, 栗嶋 夕, 金 晶, 中川 良, 犬塚 亮, 杉本 昌, 齋木 宏, 岩本 洋, 石戸 博, 増谷 聡, 先崎 秀: 小児循環器学会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) Fallot 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.*30:601-611, 2014.
- 19) 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.*29:825-833, 2013.  
10.1007/s00380-013-0422-2
- 20) Inuzuka R, Seki M, Sugimoto M, Saiki H, Masutani S, Senzaki H: Pulmonary Arterial Wall Stiffness and Its Impact on Right Ventricular Afterload in Patients With Repaired Tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg.*96:1435-1441, 2013.  
10.1016/j.athoracsur.2013.05.085
- 21) Yana A, Masutani S, Kojima T, Saiki H, Taketazu M, Tamura M, Senzaki H: Usefulness of cystatin C in the postoperative management of pediatric patients with congenital heart disease. *Circ J.*77:667-672, 2013.
- 22) Masutani S, Cheng H J, Morimoto A, Hasegawa H, Han Q H, Little W C, Cheng C P: beta3-Adrenergic Receptor Antagonist Improves Exercise Performance in Pacing-Induced Heart Failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*305:H923-930, 2013.  
10.1152/ajpheart.00371.2012
- 23) Masutani S, Senzaki H: Preserved stroke volume late after tetralogy repair, despite severe right ventricular dilatation. *Heart.*99:1875, 2013.  
10.1136/heartjnl-2012-303449
- 24) Saiki H, Kurishima C, Masutani S, Tamura M, Senzaki H: Impaired Cerebral Perfusion After Bilateral Pulmonary Arterial Banding in Patients With Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Ann Thorac Surg.*96:1382-1388, 2013.  
10.1016/j.athoracsur.2013.05.108
- 25) Saiki H, Nakagawa R, Ishido H, Masutani S, Senzaki H: Landiolol hydrochloride infusion for treatment of junctional ectopic tachycardia in post-operative paediatric patients with congenital heart defect. *Europace.*15:1298-1303, 2013.  
10.1093/europace/eut044
- 26) Seki M, Kurishima C, Saiki H, Masutani S, Arakawa H, Tamura M, Senzaki H: Progressive aortic dilation and aortic stiffness in children with repaired tetralogy of Fallot. *Heart Vessels.*29:83-87, 2013.  
10.1007/s00380-013-0326-1

27) Masutani S, Saiki H, Kurishima C, Ishido H, Tamura M, Senzaki H: Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Children. *Circ J*.77:2375-2382 2013.

28) Chiba H, Masutani S, Toyoshima K, Mori R: Indomethacin for preterm infants with intracranial hemorrhage. *Pediatr Int*.55:124-126, 2013. 10.1111/ped.12037

〔学会発表〕(計41件)

1) Satoshi Masutani, Seiko Kuwata, Clara Kurishima, Yoichi Iwamoto, Hiroataka Ishido, Masanori Tamura, Hideaki Senzaki. Right ventricular mechanics in biventricular circulation - effects of RV afterload on RV-PA coupling, RV diastolic stiffness, and RA pressure. the 11th CKJ Pediatric Heart Forum. 2015/10 Tianjin, China

2) Satoshi Masutani, Seiko Kuwata, Clara Kurishima, Yoichi Iwamoto, Hirofumi Saiki, Hiroataka Ishido, Masanori Tamura, Hideaki Senzaki. Rest and Reserve Functions in Fontan Patients With Right Ventricular Morphology are Worse Than Those With Left Ventricular Morphology. American Heart Association Scientific Session 2015, 2015/11, Orland, FL, US.

3) Satoshi Masutani, Hideaki Senzaki. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in children. PAS/ASPR/JPS joint symposium. 2015/4, Osaka, Japan

4) 増谷 聡, 金 晶, 桑田 聖, 栗嶋 ク, 岩本 洋, 石戸 博, 先崎 秀: 二心室疾患における右室メカニクス 右室後負荷と、右室・肺動脈カップリング、拡張期スティッフネス、右房圧の連関. 日本小児循環器学会雑誌.31:s1-368, 2015. 2015/7 東京

5) 増谷 聡, 金 晶, 桑田 聖, 栗嶋 ク, 岩本 洋, 石戸 博, 先崎 秀: 小児フォンタン手術後患者において、末梢静脈駆血圧により平均充満圧を求められる. 日本小児循環器学会雑誌.31:s1-367, 2015. 2015/7 東京

6) Satoshi Masutani; JeongHye Kim; Seiko Kuwata; Clara Kurishima; Hirofumi Saiki; Masanori Tamura; Hideaki Senzaki. Ventricular-Arterial Coupling Biphaseically Correlates to Ventricular Diastolic Chamber Stiffness in Children-Association With Aldosterone Activation. American Heart Association

Scientific Session 2014, 2014/11, Orland, IL, US.

〔図書〕(計3件)

1) Masutani S, Senzaki H. Assessment of Ventricular Function Using the Pressure-Volume Relationship. In: Senzaki H, Yasukochi S, eds. *Congenital Heart Disease: Morphological and Functional Assessment*. Tokyo: Springer Japan; 2015:97-126

2) Masutani S, Senzaki H. Pressure-Volume Relationships. In: Senzaki H, ed. *Hemodynamics. Monitoring, Theory and Applications*. New York: NOVA BIOMEDICAL; 2013:9-24 10.1007/978-4-431-54355-8\_5.

3) 増谷 聡: 動脈管開存症. *心エコーハンドブック 先天性心疾患* 竹中克、戸出浩之、瀧間浄宏編集.43-51, 2013 京都.

〔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: 該当せず

6. 研究組織

(1) 研究代表者

増谷 聡 (MASUTANI, Satoshi)

埼玉医科大学小児科・准教授

研究者番号: 10316739

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし