

成人先天性心疾患における心不全

Heart Failure in Adult Patients with Congenital Heart Disease

藤田 修平* 高橋 一浩 竹内 大二 石井 徹子 篠原 徳子 山村 英司 富松 宏文 森 善樹 中西 敏雄

Shuhei FUJITA, MD*, Kazuhiro TAKAHASHI, MD, Daiji TAKEUCHI, MD, Tetsuko ISHII, MD, Tokuko SHINOHARA, MD, Hideshi YAMAMURA, MD, Hirofumi TOMIMATSU, MD, Yoshiki MORI, MD, Toshio NAKANISHI, MD, FJCC

東京女子医科大学循環器小児科

要 約

背景 成人先天性心疾患における心不全治療に関しては、疾患ごとの解剖学的な違いや血行動態の違い、術後遺残病変、続発症などが病態を複雑にしており、治療効果のエビデンスも乏しい。

目的 急性心不全で入院治療を要した成人先天性心疾患患者の病態、治療、臨床経過を検討する。

対象 18歳以上の成人先天性心疾患患者で2004–2005年の2年間に当科に心不全の急性増悪の理由で入院した患者に関して後方的に検討した。

結果 入院患者は20人(23回の入院)、平均年齢は32歳(18–58歳)であった。基礎疾患は単心室血行動態疾患10例(Fontan術後6例, Glenn術後もしくはシャント術後4例), 修正大血管転換症3例, Eisenmenger症候群2例, 大血管転換症Mustard術後1例, その他4例であった。心不全病態は単心室血行動態疾患では体心室不全による尿量減少, 浮腫, 呼吸困難が主であり, 修正大血管転換症では体心室側房室弁閉鎖不全, Eisenmenger症候群では低酸素血症や心室収縮不全が主であった。その他, 喀血, 動悸, 失神を認めた。入院時のNYHA機能分類はII: 3例, III: 17例, IV: 3例であった。治療は安静, 輸液, 酸素投与5例, 利尿薬静注13例, 強心薬点滴投与5例であった。その他の治療として喀血に対する止血薬2例, カテーテルコイル塞栓術1例, 頻拍に対する電気的除細動2例, カテーテルアブレーション1例, 抗不整脈薬1例。治療により17例で臨床症状の改善, NYHAの改善(II: 20例, III: 2例), 心拡大, 肺うっ血の軽快, BNP低下を認めた。入院中の死亡は1例で, 生存例では次第に心不全に対する慢性期治療(血管拡張薬, β 遮断薬など)に移行した。

結論 成人先天性心疾患患者における急性心不全の病態は多彩であるが, 基本的な治療法は後天性成人心疾患患者と同様に行うことが可能である。

<Keywords> 先天性心疾患 (成人)
心不全

β 遮断薬
ACE 阻害薬

J Cardiol Jpn Ed 2009; 3: 216–221

はじめに

内科的および外科的治療の進歩に伴い先天性心疾患患者は小児から成人に達するものが増えてきている。成人期に達した先天性心疾患患者では不整脈や遺残病変への再手術などの問題点に加え、心不全の発生が重要な合併症の一つとなっている。成人先天性心疾患患者の心不全に関して、その臨床的特徴を理解することが重要な課題となっている

が、成人先天性心疾患患者における急性および慢性心不全に対する治療に関しては未だ確定したものは無い。

対象と目的

本研究の目的は急性心不全にて緊急入院をした成人先天性心疾患患者の疾患病態、入院理由、治療介入、治療効果に関して後方的に検討し、成人先天性心疾患患者の心不全治療について考察することである。対象は2004年から2005年までの2年間に当科に入院した18歳以上の成人先天性心疾患患者239人(359回入院)のうち、急性心不全の出現、慢性心不全の急性増悪をきたして入院治療を必要と

*東京女子医科大学循環器小児科
162-8666 新宿区河田町 8-1
E-mail: pediatrics_car@yahoo.co.jp
2008年11月7日受付, 2008年12月15日改訂, 2009年1月5日受理

Table 1 Pathophysiology of heart failure in 20 patients.

	Number of patients
Univentricular physiology	10 (50%)
(post Fontan op)	6 (30%)
(palliative op)	4 (20%)
Systemic RV dysfunction (ccTGA with no associated lesions, S/P Mustard op complete TGA)	4 (20%)
Eisenmenger syndrome	2 (10%)
Others	4 (20%)
Total	20 (100%)

ccTGA: congenital corrected transposition of great artery, TGA: transposition of great artery.

したものを対象に検討した。

統計学的処理では各データはmean ± SDで表示し、2群間の比較にはt検定を用いた。p < 0.05を統計学的有意差ありとした。

結 果

調査期間の心不全入院は20症例（23回入院）、平均年齢は33 ± 12歳（18-58歳）であった。全症例のうち1例のみが急性心不全発症症例でそれまでに心不全症状を認めず内服治療が行われていなかったが、他19例は慢性心不全に対して内服治療中の急性増悪症例であった。

基礎心疾患は、単心室血行動態症例が10例（主心室が右室形態：3例、左室形態：7例）と最も多かった。Fontan術後の体心室不全が6例、姑息術のみ施行されている症例4例であった。Eisenmenger症候群の2例はFallot四徴症、肺動脈閉鎖、体肺側副血行の手術不能症例での両心不全であった。完全大血管転換症Mustard術後1例と修正大血管転換症3例は体心室右室不全によるものであった（Table 1）。

入院時NYHA機能分類はIIが3人、IIIが17人、IVが3人であった。入院時の心不全症状としては、体重増加を伴う浮腫が12例（60%）、全身倦怠感6例（30%）、呼吸困難6例（30%）、腹部膨満・吐き気といった消化器症状は2例（10%）、乏尿2例（10%）であった。その他に頻拍発作による動悸4例、一過性の意識消失1例、咯血2例を認めた（Table 2）。入院時の検査所見ではCTR64 ± 11%（45-90%）、BNP831

Table 2 Symptoms of CHF.

	No. of patients
• Edema (body weight gain)	12
• General fatigue	6
• Dyspnea	6
• Gastrointestinal symptom	2
• Oliguria	2
• Palpitation	4
• Syncope	1
• Hemoptysis	2

Table 3 Medications.

	No. of patients
• Anti CHF therapy	
Diuretics	19
ACE inhibitor	10
Beta-blocker	6
Digitalis	5
ARB	3
• Antiarrhythmics	11
• Anticoagulant	15
	(warfarin: 11, aspirin: 4)

ACE inhibitor: angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB: angiotensin II receptor antagonists, CHF: congestive heart failure.

± 297 pg/ml（17-4,721 pg/ml）であった。

抗心不全治療として、利尿薬（19例）、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEi）（10例）β遮断薬（6例）、ジギタリス（5例）、アンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARBs）（3例）の内服が行われていた。抗不整脈薬は11例（メキシレチン：1例、ジソピラミド：2例、ピルメノール：1例、アミオダロン：4例、ジギタリス：6例、アミオダロン1例、ジソピラミド2例でジギタリス併用内服）で内服されていた。抗血小板薬、抗凝固薬は15例でアスピリン4例、ワーファリン11例であった（Table 3）。

入院後の治療は安静・酸素投与のみでの改善が5例、さらに利尿薬の静脈投与を必要としたもの13例、カテコラミン投与まで必要とした症例5例（DOA：2例、ミルリノン：3例）

Table 4 Therapy for acute heart failure.

	No. of patients
• Diuretics	13
• Rest, oxygen	5
• PDE III inhibitor	3
• Catecholamine	2
• Antiarrhythmic therapy	6

(DCCV: 2, catheter ablation: 1, amiodarone: 2, pacemaker implantation: 1)

PDE III inhibitor: phosphodiesterase III inhibitor, DCCV: direct current cardioversion.

であった。併存した不整脈に対する治療は電氣的徐細動2例、カテーテルアブレーション施行1例、アミオダロン内服を開始したものが2例、徐脈に対するペースメーカ植込みが1例で必要であった (Table 4)。

心不全入院時の転帰は、死亡が1例、その他の症例は軽快退院した。死亡の1例は、完全大血管転換症 Mustard 術後症例で体心室右室機能不全が改善せず43歳で死亡した。NYHA 機能分類はクラスIIの3例では症状は改善したが、機能分類上はクラスIIのままであった。NYHA クラスIIIの症例で1例死亡があったが、その他のクラスIII, IVの症例では機能分類が改善した。検査・理学所見は、BNPが入院時平均831 pg/mlから394 pg/mlへ低下、CTRが平均64%から60%へ減少、平均体重が52 kgから48 kgへ減少し、改善が認められた (Fig. 1, a-d)。遠隔期死亡は感染性心内膜炎1例、Fontan 循環不全に対しtotal cavopulmonary connectionへの変換術 (TCPC conversion) を施行した症例の周術期死亡2例であった。

考 察

心不全とは心筋障害により心臓のポンプ機能が低下し、末梢臓器の酸素需要に見合うだけの血液量を拍出できない状態と定義されている¹⁾。これは成人先天性心疾患でも同様である。先天性心疾患では生まれもった奇形による圧負荷、容量負荷、低酸素血症などが存在し、先天性心疾患自体が心不全症候群予備群であると考えられる²⁾。先天性心疾患患者の血行動態の特徴を理解した上での治療介入が必要となる。解剖学的な異常により引き起こされる先天性心疾患患者における心不全に特異的な病態として、1. 右心不全

(Fontan 術後、Ebstein 奇形、肺動脈弁閉鎖不全を伴うFallot 四徴症など)、2. 体心室が右室であるような場合の右室不全 (修正大血管転換症、Mustard・Senning 術後完全大血管転換症)、3. 単心室血行動態の体心室不全 (単心室、Fontan 術後の体心室) などが挙げられる。特に体心室が右室である疾患および単心室の患者では心不全を来しやすい³⁾。今回の検討でも単心室血行動態の症例や右室体心室症例で心不全を多く認めた。

先天性心疾患の心不全でも浮腫、腹部膨満、労作時息切れ、夜間呼吸困難、起座呼吸などの症状を伴う。不整脈を認めることもあり、心不全の増悪因子、突然死の危険因子となりうる⁴⁾。Fontan 術後、肺動脈閉鎖不全の強いFallot 四徴症、Ebstein 奇形、Eisenmenger 症候群などの右心不全患者では下肢の浮腫、肝腫大、急激な体重増加などの症状が最も多く認められた。

検査所見としては成人先天性心疾患患者の心不全発症例においても神経体液因子の亢進とNYHA 機能分類の相関が報告されており、ANP, BNPは心不全の診断、治療効果、予後判定に有用である⁵⁾。今回の症例も心不全の改善に伴いNYHA 機能分類、BNP、心胸郭比の改善、体重の減少が認められており、これらの臨床、検査所見は成人先天性心疾患患者においても治療効果の指標になると考えられた。

心不全治療に関して現在、成人先天性心疾患患者に対する心不全治療・管理に関する大規模研究に基づくようなデータはない。成人慢性心不全の診断と治療に関するACC/AHA ガイドラインでは心不全の進展を4ステージに分け、心機能障害はないが心不全を発症する危険因子を有している段階 (stage A)、心機能障害は存在するが無症状の段階 (stage B) といった早期からの治療介入を推奨している^{1,6)}。成人先天性心疾患患者に対してもACC/AHA ガイドラインを基にした治療介入が有効であるかは不明である^{7,8)}。

慢性心不全の薬物管理患者における急性増悪や成人先天性心疾患患者における初回の急性心不全時には病態に応じた速やかな対応が必要となる。心不全の急性増悪時にはカテコラミンを用いた治療が必要となる。従来ドーパミン、ドブタミンの投与がなされてきたが、近年ではフォスフォジエステラーゼ阻害薬 (PDEi) の使用が増加している。PDEiは細胞内cyclic AMP増加により心臓における陽性変力作用と血管拡張作用を発現し、前後負荷を軽減しつつ心拍出量を増加させるが⁹⁾、Fontan 術後症例の急性増悪などでも有効で

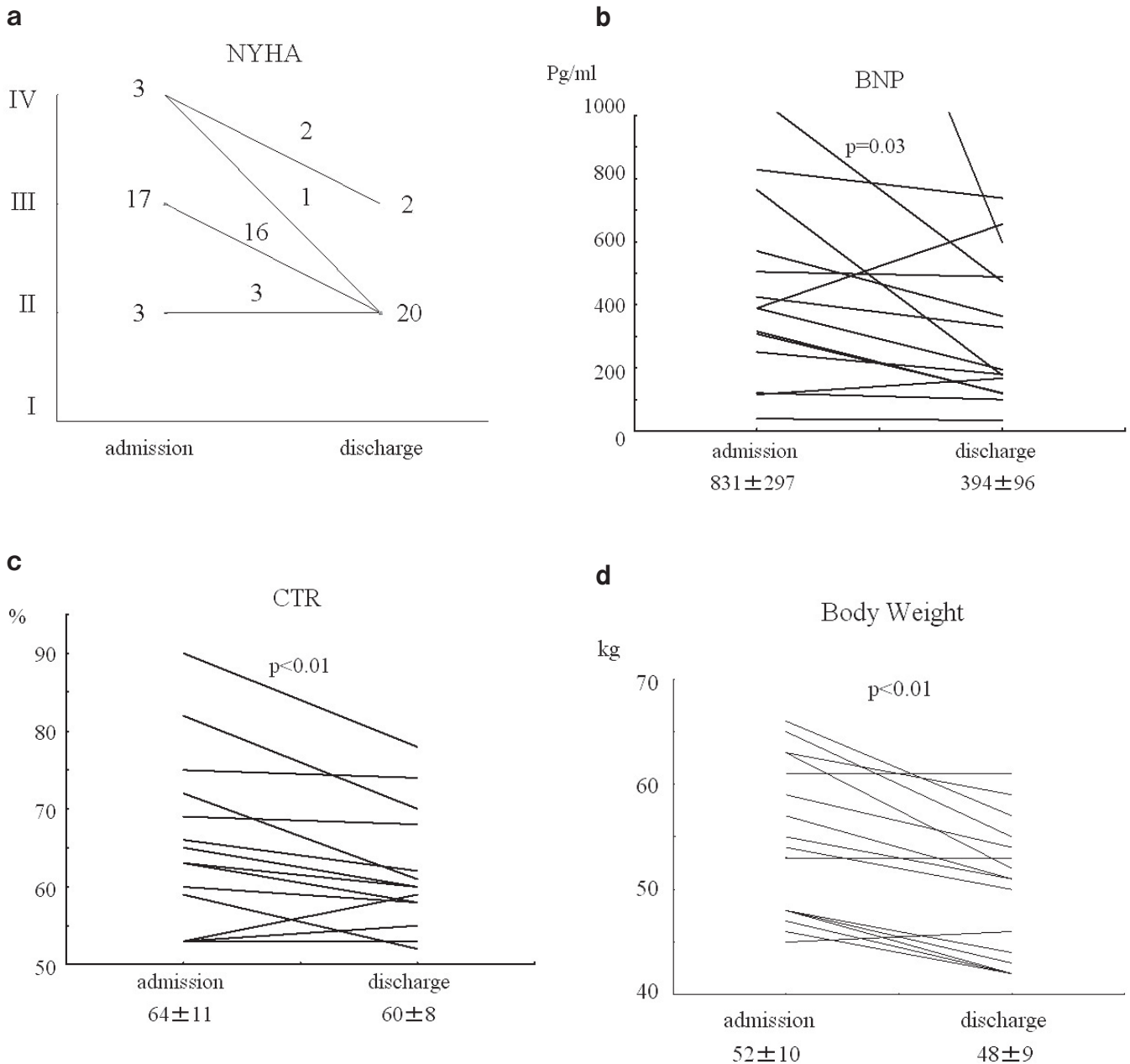


Fig. 1 a, NYHA; b, BNP; c, CTR; d, body weight.

ある¹⁰⁾。

成人先天性心疾患患者の慢性心不全に対する薬物治療では利尿薬, ACEiおよびARB, ベータ遮断薬などが用いられる。肺うっ血, 体循環での水分貯留に対する初期治療として利尿薬の内服治療は有用である。ただしFontan術後患者, Eisenmenger症候群, 流出路狭窄を伴う疾患, 拡張能不全を呈する病態では急激な前負荷軽減は心拍出量の低

下を招き, 血行動態を悪化させる可能性があるので注意が必要である。心不全患者におけるACEiやARBsは左心室の心筋リモデリング, 心機能や体心室の房室弁逆流を改善することが証明されている¹¹⁾。成人先天性心疾患患者ではEisenmenger症候群や体心室右室症例でのACEi, ARBの運動能改善, 房室弁逆流の軽減, 体心室右室の心機能改善効果が報告されている¹²⁻¹⁵⁾。ただし, チアノーゼ性心疾

患患者では血圧低下から右左短絡が増加し、チアノーゼ、低酸素血症の増悪を招き、むしろ運動耐応能の低下、全身倦怠感が出現することがあり注意深く導入する必要がある。ACEiとARBの使い分けに関しては、現在はまず、ACEiを用いてみて咳嗽などの副作用で内服が困難な場合にはARBへ変更している。チアノーゼ性腎症などで腎機能低下のある症例ではARBの追加投与を行う場合もある。ベータ遮断薬（カルベジロール、メプロロール、ビソプロロール）は心奇形のない成人例では多くの大規模研究にて効果が証明されている¹⁶⁻¹⁸。成人先天性心疾患患者においてもβ遮断薬に関して難治性不整脈合併心不全例、Fontan術後症例や体心室右室症例での生命予後の改善、心機能改善効果が報告されている¹⁹⁻²²。また近年、非薬物治療として薬物治療に不応性心不全の先天性心疾患患者に対しても心臓再同期療法（cardiac resynchronized therapy: CRT）が施行されており、単心室血行動態症例での多点ペーシングや修正大血管転換症でのCRTなど、有効性が報告されはじめている²³⁻²⁵。

今回の検討では予定手術症例を含めなかったが、先天性心疾患患者の心不全治療として外科治療は重要である。Fallot四徴症の肺動脈弁閉鎖不全・狭窄²⁶、修正大血管転換症における三尖弁逆流・体心室右室不全、Ebstein奇形に重症右心不全例に対するFontan手術²⁷など後天性心疾患患者とは異なった心不全に対する手術治療介入が必要になることがある。さらに後天性心疾患同様、成人先天性心疾患の末期心不全患者でも心臓移植が報告されている。先天性心疾患における移植の早期成績は、後天性心疾患における移植成績より劣るが、中長期的な生存率は同程度であるとの報告もある²⁸⁻³⁰。

現在、我が国の成人先天性心疾患患者の管理と治療は小児循環器科医が行っていることが多いと思われる。当院では小児期から経過観察されている成人先天性心疾患患者は循環器小児科でのフォローアップを引き続き受けており、今回の検討でも循環器小児科医の外来で緊急入院が必要とされた症例を対象とした。当院ですでにフォローされている患者が緊急入院した場合には、入院先は外来担当医が所属する診療科になり、主治医も所属診療科の医師となる。また、先天性心疾患患者が救急・通常外来を問わず初診で受診した場合は、循環器小児科医が診療し、循環器小児科病棟に入院していること多い。冠動脈疾患、不整脈、心不全に対するより専門的な治療に関しては循環器内科医へコンサル

トする。手術が必要な症例に関しては心臓血管外科とのカンファレンスで決定するなど他科と協同して患者の治療にあたっている。循環器小児科医が成人先天性心疾患患者を診療するためのトレーニングとしては、成人先天性心疾患担当のスタッフと病棟担当医が毎朝カンファレンスし診療にあたる体制をとっている。今後、循環器内科医、循環器小児科医、心臓血管外科医や専門の看護スタッフなどが協同可能なより良い成人先天性心疾患患者の診療体制、トレーニングシステムの構築が必要であると思われる。

結 論

成人先天性心疾患患者の心不全管理については従来から成人心疾患で行われているうっ血性心不全に対する治療・管理が適用できると考えられたが、成人先天性心疾患の抗心不全治療の効果に関して今後さらなる検討が必要である。

文 献

- 1) Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Rhythm Society. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112: e154-e235.
- 2) Bolger AP, Gatzoulis MA. Towards defining heart failure in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2004; 97(Suppl 1):15-23.
- 3) Bolger AP, Coats AJ, Gatzoulis MA. Congenital heart disease: the original heart failure syndrome. *Eur Heart J* 2003; 24: 970-976.
- 4) Kanter RJ, Garson A Jr. Atrial arrhythmias during chronic follow-up of surgery for complex congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 502-511.
- 5) Bolger AP, Sharma R, Li W, Leenarts M, Kalra PR, Kemp M, Coats AJ, Anker SD, Gatzoulis MA. Neurohormonal

- activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2002; 106: 92-99.
- 6) 慢性心不全治療ガイドライン . *Jpn Circ J* 2000; 64(Suppl IV): 1023-1079.
 - 7) 豊田智彦 . 心不全: 新目で見る循環器病シリーズ 成人先天性心疾患 . 東京: メディカルビュー社; 2005. p. 125.
 - 8) Book WM. Heart failure in the adult patient with congenital heart disease. *J Card Fail*. 2005; 11: 306-312.
 - 9) 急性心不全治療ガイドライン . *Jpn Circ J* 2000; 64(Suppl IV): 1129-1165.
 - 10) Franklin WJ, Webb GD. Heart failure in children and young adults. 1st ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p.388.
 - 11) Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-1587.
 - 12) Hopkins WE, Kelly DP. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in adults with cyanotic congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1996; 15; 77: 439-440.
 - 13) Hechter SJ, Fredriksen PM, Lui P, Veldtman G, Merchant N, Freeman M, Therrien J, Benson L, Siu S, Webb G. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in adults after the Mustard procedure. *Am J Cardiol* 2001; 87: 660-663.
 - 14) Lester SJ, McElhinney DB, Vilorio E, Reddy GP, Ryan E, Tworetzky W, Schiller NB, Foster E. Effects of losartan in patients with a systemically functioning morphologic right ventricle after atrial repair of transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1314-1316.
 - 15) Vonder MI, Lui P, Webb G. Applying standard therapies to new targets: the use of ACE inhibitors and B-blockers for heart failure in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2004; 97(Suppl 1):25-33.
 - 16) Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K et al: Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 1993; 342: 1441-1446.
 - 17) Lechat P, Escolano S, Golmard JL, Lardoux H, Witchitz S, Henneman JA, Maisch B, Hetzel M, Jaillon P, Boissel JP, Mallet A. Prognostic value of bisoprolol-induced hemodynamic effects in heart failure during the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1997; 96: 2197-2205.
 - 18) Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A; Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003 362; 7-13.
 - 19) 高橋一浩, 藤田修平, 鈴木嗣敏ほか. 先天性心疾患患者の難治性不整脈に対するアミオダロンとβ遮断薬の併用. *小児循環器学会雑誌* 2006; 22: 361.
 - 20) Ishibashi N, Park IS, Takahashi Y, Nishiyama M, Murakami Y, Mori K, Mimori S, Ando M, Takahashi Y, Nakanishi T. Effectiveness of carvedilol for congestive heart failure that developed long after modified Fontan operation. *Pediatr Cardiol* 2006; 27: 473-475.
 - 21) Lindenfeld J, Keller K, Campbell DN, Wolfe RR, Quaipe RA. Improved systemic ventricular function after carvedilol administration in a patient with congenitally corrected transposition of the great arteries. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 198-201.
 - 22) Doughan AR, McConnell ME, and Book WM. Effect of beta blockers (carvedilol or metoprolol XL) in patients with transposition of great arteries and dysfunction of the systemic right ventricle. *Am J Cardiol* 2007; 99: 704-706.
 - 23) Bacha EA, Zimmerman FJ, Mor-Avi V, Weinert L, Starr JP, Sugeng L, Lang RM. Ventricular resynchronization by multisite pacing improves myocardial performance in the post-operative single-ventricle patient. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1678-1683.
 - 24) Diller GP, Okonko D, Uebing A, Ho SY, Gatzoulis MA. Cardiac resynchronization therapy for adult congenital heart disease patients with a systemic right ventricle: analysis of feasibility and review of early experience. *Europace* 2006; 8: 267-272.
 - 25) Cowburn PJ, Parker JD, Cameron DA, Harris L. Cardiac resynchronization therapy: retiming the failing right ventricle. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 439-443.
 - 26) Gatzoulis MA, WJ, Webb GD, Daubeney PE. Diagnosis and management of adult congenital heart disease. 1st ed. Amsterdam: Churchill Livingstone; 2003. p. 315.
 - 27) Takagaki M, Ishino K, Kawada M, Ohtsuki S, Hirota M, Tedoriya T, Tanabe Y, Nakai M, Sano S. Total right ventricular exclusion improves left ventricular function in patients with end-stage congestive right ventricular failure. *Circulation* 2003; 108 Suppl 1: II226-II229.
 - 28) Coskun O, Coskun T, El-Arousy M, Parsa MA, Reiss N, Blanz U, Von Knyphausen E, Sandica E, Schulz U, Knobl H, Tenderich G, Bairaktaris A, Kececioglu D, Körfer R. Heart transplantation in adults with congenital heart disease: experience with 15 patients. *ASAIO J* 2007; 53: 103-106.
 - 29) Hosseinpour AM, Cullen S, Tsang VT. Transplantation for adults with congenital heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 508-514.
 - 30) Bernstein D, Naftel D, Chin C, Addonizio LJ, Gamberg P, Blume ED, Hsu D, Canter CE, Kirklin JK, Morrow WR; Pediatric Heart Transplant Study. Outcome of listing for cardiac transplantation for failed Fontan: a multi-institutional study. *Circulation* 2006 25; 114: 273-280.