

小児科診療 UP-to-DATE

2019年3月27日放送

小児心不全に対する治療の進歩

千葉県こども病院 循環器内科
部長 村上 智明

心不全治療薬に限らず小児で承認されている薬剤は決して多くなく、本日お話しする薬剤も全てが小児で承認されているわけではないことを最初にお断りしておきます。この問題に関しては様々な学会が解決に向けて努力をしており、大手をふって使用できる薬物がだいぶ増えてまいりましたが、いまだに日常臨床でよく使用されている薬剤が認可されていないのが実情です。

小児心不全の病態

小児の心疾患は成人に比較して先天性心疾患の比率が多いことはご理解いただけると思います。その結果、心臓の機能不全ではないのに心不全—循環不全と言った方が良いかもしれません—に至ることが少なくありません。日本小児循環器学会による小児心不全薬物治療ガイドラインでは、心不全の病態を収縮機能障害による急性心不全、収縮機能障害による慢性心不全、拡張機能障害、そして心血管構築異常に由来する心不全/循環不全の4つに分類していますが、この4番目に当たります。この病態の治療は手術あるいは心臓カテーテル治療による心血管構築異常の修復が基本であり、薬物治療は術前の循環維持・改善を目的としたもの

小児心不全の病態

1. 収縮機能障害による急性心不全
2. 収縮機能障害による慢性心不全
3. 拡張機能障害
4. 心血管構築異常に由来する心不全/循環不全

になります。

ステージ分類

収縮機能障害による心不全治療を考える際にステージ分類が便利です。ステージ A は心不全リスクがあるが心不全症状も心臓の形態異常・機能異常を認めない状態。ステージ B は駆出率低下や心腔拡大といった形態異常・機能異常を認めるものの現在・過去に心不全症状を呈していない状態。ステージ C は現在・過去に心不全症状を呈している場合、そしてステージ D は治療抵抗性心不全です。ステージ D では補助循環や心臓移植といった治療が視野に入りますが、我が国での小児心臓移植は決して多くはなく、また小児用補助人工心臓は成人のものとは違い特に QOL の面でまだまだ十分なものではありません。

心不全のステージ分類

- ステージA：心不全発症のリスクはあるが心不全症状はなく心臓の形態・機能異常を認めない状態
遺伝性心筋症の家族歴あり など
- ステージB：心臓の形態・機能異常を有するが現在・過去に心不全症状を呈さない状態
心腔拡大、駆出率低下 など
- ステージC：現在・過去に心不全症状を呈する状態
- ステージD：重症心不全
補助循環・心移植あるいは緩和ケアを考慮する状態

小児心不全治療における循環動態改善薬

急性心不全あるいは慢性心不全の急性増悪 -ステージ分類ではステージ C に当たりますが- に対する治療では、低心拍出とうっ血による心不全症状の改善を目的として強心薬、血管拡張薬、利尿薬といった血行動態改善薬が使用されます。血行動態改善薬は症状・症候の改善を目的とする薬剤であり、血行動態の把握が重要です。特に小児循環器領域では複雑な血行動態を有する先天性心疾患において血行動態改善薬を用いて心不全治療を行うことが少なくないため、血行動態の問題を十分に把握しながら、介入による影響を正確に判断することが重要です。また血行動態改善薬は予後を悪くする可能性を常に念頭において使用する必要があります。もちろん急性期を乗り越えなければ慢性期はないわけですが、漫然と血行動態改善薬を投与することは避けるべきでしょう。一方慢性心不全における治療目的は予後の改善ということになります。この予後というものは、一人の患者さんを診ていて、介入したことで予後が良くなったかどうかを判定することは困難ですので、大規模臨床試験で効果判定がなされます。成人の心不全においてはレニン・アンジオテンシン系の阻害薬であるアンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、そして B 遮断薬などの予後改善効果が証明されています。小児において大規模臨床試験で予後改善効果が証明されているのは B 遮断薬のみで、しかも先天性心疾患も含めておりますので、体心室が左室であるという限定付きです。

小児心不全治療によく使われる循環動態改善薬

心拍出増加を目的に

- ・カテコラミン
- ・ホスホジエステラーゼIII阻害薬

うっ血解除を目的に

- ・ループ利尿薬
- ・サイアザイド系利尿薬
- ・バソプレシンV2受容体拮抗薬

実情としては心筋症などの成人においてもよく見られる心不全と同様の病態では成人と同様にアンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、β遮断薬が使用されています。

循環動態改善薬の作用

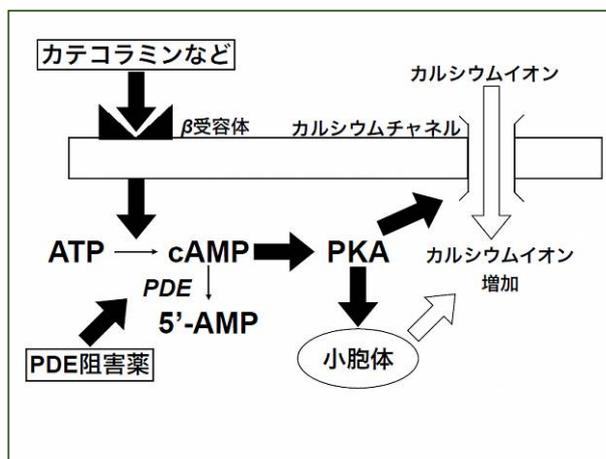
具体的な治療薬のお話に移りましょう。循環動態改善薬の代表である強心薬としてはドパミン、ドブタミンといったカテコラミンが使われます。強心薬は短期的には心不全症状や血行動態の改善に有効ですが、心筋酸素需要を増大し心筋カルシウム負荷を誘導するので生命予後を悪くする可能性があります。病態に応じて必要最小量を必要最短期間で使用することが重要です。最近ホスホジエステラーゼ III 阻害薬がよく使われるようになりました。これはカテコラミンと同様に細胞内サイクリック AMP 濃度を増加させますが、カテコラミンの様に β 受容体を介して増加させるのではなく、ホスホジエステラーゼ III によるサイクリック AMP の分解を阻害することでサイクリック AMP を増加させる薬剤で、強心作用と血管拡張作用を併せ持つ薬剤です。

カテコラミンに比較して心筋酸素消費量増加が軽度で、耐性が生じにくいといった特徴があります。また慢性心不全治療で使われる β 遮断薬を投与中でもカテコラミンと違い効果が期待できるという点も重要です。うっ血の解除には利尿薬が投与されます。速やかなうっ血解除が重要とされ、効果の早いループ利尿薬であるフロセミドが頻用されます。

フロセミドは作用時間が短くリバウンドが見られることから、長期投与が必要な場合は静注では持続静注、内服では分割投与、あるいは作用時間の長いアズセミド・トラセミドなどが用いられます。フロセミドは体液量依存性・非依存性にレニン・アンジオテンシン系を亢進することもあり、強心薬と同様に予後

改善効果が期待できる薬剤ではありませんので病態に応じて必要最小量を必要最短期間で使用することが重要です。バソプレシン V2 受容体拮抗薬であるトルバプタンは、水利尿を惹起する、従来とは異なる機序の利尿薬で、現在国内で小児治験が行われています。

利尿薬であるフロセミドが頻用されます。フロセミドは作用時間が短くリバウンドが見られることから、長期投与が必要な場合は静注では持続静注、内服では分割投与、あるいは作用時間の長いアズセミド・トラセミドなどが用いられます。フロセミドは体液量依存性・非依存性にレニン・アンジオテンシン系を亢進することもあり、強心薬と同様に予後改善効果が期待できる薬剤ではありませんので病態に応じて必要最小量を必要最短期間で使用することが重要です。バソプレシン V2 受容体拮抗薬であるトルバプタンは、水利尿を惹起する、従来とは異なる機序の利尿薬で、現在国内で小児治験が行われています。



カテコラミンなどのβ刺激薬がβ受容体に作用するとATPからcAMPが産生されます。

cAMPはPKAに作用し細胞外あるいは小胞体からカルシウムイオンを動員し細胞内カルシウムイオン濃度を上昇させることで心筋細胞では収縮力を増強、血管細胞では血管拡張を惹起します。

PDE阻害薬はβ受容体を介することなく、PDEによるcAMP分解を阻害することでcAMP濃度を上昇させます。

ATP, アデノシン三リン酸; AMP, アデノシン一リン酸; cAMP, 環状アデノシン一リン酸; PDE, ホスホジエステラーゼ; PKA, プロテインキナーゼA.

小児心不全治療における予後改善薬

予後改善薬の代表であるアンジオテンシン変換酵素阻害薬は、血管拡張薬でもありますので血行動態改善も期待できます。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は成人においては禁忌でなければステージ C のみならずステージ B すなわち無症状の患者さんにも投与が class I level A で日本循環器学会のガイドラインで推奨されています。先に述べた小児循環器学会のガイドラインでは、“心不全ステージ B, C で禁忌のない児に対するアンジオテンシン変換酵素阻害薬使用”は class I となっています。また、“心不全ステージ B, C でも単心室の児に対してはアンジオテンシン変換酵素阻害薬のルーチン使用は勧められないが、弁逆流・心室機能不全を有する場合には使用を考慮する”、が class II となっています。腎内血管拡張作用から尿量低下をきたすことがあり、少量からゆっくり増量することが重要です。また抗利尿ホルモン不適切分泌症候群をきたすことがあり、これは心不全の増悪との判別が難しいことからこの可能性を常に頭に入れておく必要があります。アンジオテンシン受容体拮抗薬はアンジオテンシン変換酵素阻害薬に忍容性がない場合に使用されますが、これは小児でも同様に class II になっています。

小児心不全治療によく使われる予後改善薬

- ・アンジオテンシン変換酵素阻害薬
- ・アンジオテンシン受容体拮抗薬
- ・ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
- ・β遮断薬

ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬は従来から利尿薬に分類され、フロセミドによる低カリウム血症の予防/治療のため併用されておりましたが、現在では心保護を目的として積極的に使用される様になりました。小児循環器学会のガイドラインでも“体心室の収縮機能低下による心不全に対するミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の使用”は class II になっています。β遮断薬は心機能低下作用があり、従来は心不全には禁忌であった薬剤ですが、現在は心不全の治療薬として認可、これも成人だけですが、されています。心機能低下作用があるわけですから、心不全治療薬として投与する際は少量からゆっくり増量していくことが重要です。小児循環器学会のガイドラインでは、“心不全ステージ B, C で体心室が左室形態の児に対するβ遮断薬使用”が class II となっております。β遮断薬投与中の慢性心不全患児の心不全急性増悪の際には、β受容体を介さずに作用するホスホジエステラーゼ III 阻害薬が使用されます。急性増悪時でもβ遮断薬は可能であれば継続したいところですが、減量せざるを得ない場合も少なくありません。また低血糖には注意が必要です。これらの慢性心不全の薬剤は投与量が多いほど効果が高いことが報告されており、忍容性のある限り増量していくことが望ましいと考えられます。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>