

<原 著>

小児心疾患における心不全重症度と末梢血リンパ球割合との関係

(平成12年1月7日受付)

(平成13年4月25日受理)

埼玉医科大学小児心臓科, *同心臓血管外科, **同小児科

増谷 聡 先崎 秀明 星 礼一 竹田津未生 小林 順
朝野 晴彦* 許 俊鋭* 横手 祐二* 佐々木 望** 小林 俊樹

key words : relative lymphocyte concentration, heart failure, pediatric, congenital heart disease

要 旨

(背景)心不全進展には神経液性因子が重要な役割を果たしている。コルチゾルは種々のストレスに反応して上昇し、心不全においても増加している可能性が示唆される。末梢血リンパ球割合(%Lc)は、コルチゾルにより低下するため、%Lcが心不全の予後や重症度判定の一つとして有用である可能性がある。

(目的)小児心疾患患者において、%Lcと臨床的重症度の関係を検討し、臨床応用の可能性を検討すること。

(方法)小児においては、%Lcは年齢によってその正常範囲が異なるため、%Lcをその年齢の基準値で徐して正規化し(corrected%Lc:c%Lc)、臨床的重症度との関係を検討した。さらに、肺血流増加群、チアノーゼのある患者群にわけてc%Lcと臨床的重症度の関係を検討した。肺血流増加群においては、c%Lcと肺体血流比の関係も検討した。また、呼吸管理を要した重症心不全群7例で、手術治療の前後のc%Lcの変化を検討した。

(結果)c%Lcは臨床的重症度が高度になると有意に低値を示した($p<0.0001$)。この統計学的有意差は肺血流増加群、チアノーゼ群に限定しても認められた($p<0.05$)。肺血流増加群において、c%Lcは肺体血流比とは明らかな相関関係はみられなかった。重症心不全群の治療前後の変化は、7例全体としては有意な変化を示さなかったが、治療前にc%Lc<60と低値を示した5名についてみると、治療後に全例c%Lc>60に上昇した。

(結論)c%Lcは、重症心不全において低値を示した。安価で簡便な指標であることから心不全の重症度評価の一つとして有用である可能性がある。

緒 言

交感神経やレニンアンジオテンシン系のような神経液性因子の活性化は、心不全進展のメカニズムとして重要な役割を果たしており、心不全の予後や重症度判定の基準の一つとして用いられてきている¹⁾。近年、心不全のストレスに対する血清コルチゾールの増加が、末梢血リンパ球割合(%Lc)の低下をもたらしている

可能性が示唆され²⁾、%Lcが心不全の新しい予後因子として有用である可能性が指摘されている³⁾。

そこで今回我々は小児心疾患患者における%Lcが、心不全の程度とどのような関係にあるのかを調べ、その臨床応用への可能性を検討した。

方 法

対象は1998年3月より2000年6月までに、心臓カテーテル検査目的、手術目的、または心不全の管理目的に当科に入院した患者のうち、血清CRPが陽性なもの、1カ月以内の手術、外傷、発熱の既往のあるもの、

別刷請求先:(〒350 0451)埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38

埼玉医科大学小児心臓科 先崎 秀明

表1 疾患分類

疾患名	計 132 名
心室中隔欠損症	31
心房中隔欠損症	6
心内膜症欠損症	4
大動脈縮窄症	9
大動脈縮窄複合	2
動脈管開存症	12
Fallot 四徴症	16
肺動脈閉鎖症	3
大血管転位	8
両大血管右室起始	5
総肺静脈還流異常症	5
右室型単心室	5
大動脈狭窄	1
肺動脈狭窄	3
他の先天性心疾患	4
拡張型心筋症	1
肥大型閉塞型心筋症	1
川崎病	7
不整脈	2
その他の心疾患	7

表2 心不全の重症度分類

0: 心不全の症状を認めないもの
1: 幼児期以前: 多呼吸・発汗など心不全症状を認めるが、体重増加のあるもの 学童期以降: 心疾患のため軽度の運動制限を要するが、日常生活には支障のないもの
2: 幼児期以前: 心不全症状のため、体重増加のみられないもの 学童期以降: 心疾患のため運動制限が強く、日常生活には支障のあるもの
3: 心不全のため人工呼吸管理を要するもの

カタル症状のあるもの、を除外した 132 名である。男児 67 名、女児 65 名で、年齢は日齢 0 から 16 歳、平均 4.4 歳であった。疾患の内訳を表 1 に示す。

心臓カテーテル検査、手術目的の入院の場合は、原則としてその数日前の入院時、心不全の管理目的に入院した際は、入院時の採血で、白血球の %Lc を自動血球測定装置 (Sysmex 社製 SE-9000) にて測定した。これは一般的に使用されている自動血球分析装置であり、目視法よりも多数の白血球を分析対象とし、radio frequency 法、direct currency 法の 2 つの方式により、リンパ球は単球や他の血球とも確実に区別され、信頼のおける検査方法と考えられる³⁾。入院時の採血は、入院後すぐ、薬物投与や呼吸管理施行の施行前に施行した。

小児においては %Lc は年齢毎に変化するため、%Lc/年齢毎の %Lc の基準値にて %Lc を補正し、corrected %Lc (c%Lc) を算出した。年齢毎の基準値は、Dallman ら⁴⁾によった。患者の出生後時間が、基準値が記載されている時間の中間の場合、その前後の値を平均して基準値を推定した。

これと (1) 表 2 のようにスコア化した臨床的重症度との関係を比較した。さらに (2) 小児期心疾患は多彩な疾患群が含まれるため、チアノーゼ群 (30 名)、肺血

流増加群 (37 名) を抽出して、臨床的重症度と c%Lc の関係を検討した。肺血流増加群は、心臓カテーテル検査を施行した例では Qp/Qs 1.5 以上とし、それ以外では胸部 X 線、心臓超音波検査より判断した。また (3) 肺血流増加群で (2) で得られた関係が肺血流量と相関するかを検討するために、心臓カテーテル検査で Qp/Qs 1.5 以上の症例 28 例で、Qp/Qs と c%Lc の関係も検討した。さらに同一患者における経時的評価に有用か検討するため、(4) 重症度分類 3 で手術治療 (総肺静脈還流異常症根治術 2 名、肺動脈閉鎖に対する Blalock-Taussig shunt 1 名、肺動脈閉鎖に対する Brock 手術 1 名、完全大血管転位根治術 2 名、動脈管開存症に対する結紮術 1 名) を施行し、既に軽快退院している 7 名の入院時と退院時 (検査間隔 19 日から 93 日、平均 47 日) の c%Lc を比較した。

臨床的重症度による、c%Lc の有意差の検定には ANOVA を、Qp/Qs と c%Lc の相関係数有意差検定には、ピアソン検定を用いた。術前・術後の c%Lc の変化の検定には two-tailed paired t-test を用いた。P < 0.05 を統計学的に有意とした。

結 果

図 1 に臨床的重症度と c%Lc の関係を示す。臨床的重症度が高度になると有意に c%Lc が低値を示した (P < 0.0001)。チアノーゼ群 30 例でも c%Lc は臨床的重症度が高度になると有意に低値を示した (図 2)。また、肺血流増加群 37 例でも c%Lc は臨床的重症度が高度になると有意に低値を示した (図 3) 図 4 は、Qp/Qs 1.5 以上の群で Qp/Qs と c%Lc の関係を示したものであるが、両者に明らかな相関関係を認めなかった。図 5 に重症度分類 3 の患者における治療前後の c%Lc の変化を示す。7 例全体としては有意な変化を示さなかった (p = 0.22) が、治療前に c%Lc < 60 と低値を示し

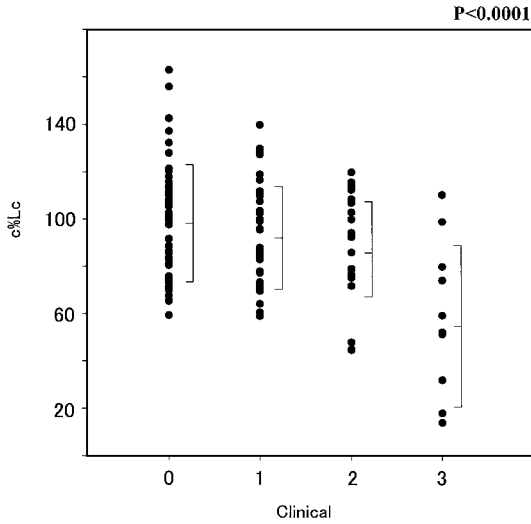


図1 臨床的重症度とc%Lcの関係
臨床的重症度が高度になると、c%Lcが低値を示した (p<0.0001)。

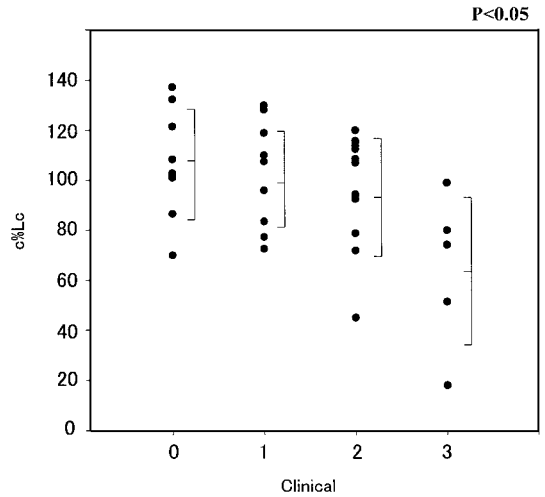


図3 肺血流増加群 37例における臨床的重症度とc%Lcの関係
臨床的重症度が高度になると、c%Lcが低値を示した (p<0.05)。

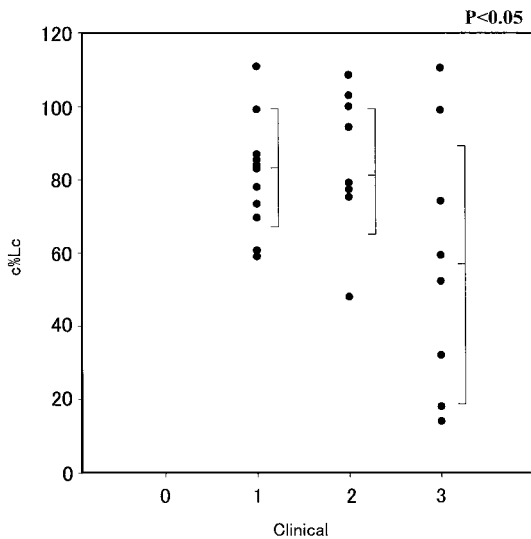


図2 チアノーゼ群 30例における臨床的重症度とc%Lcの関係
臨床的重症度が高度になると、c%Lcが低値を示した (p<0.05)。

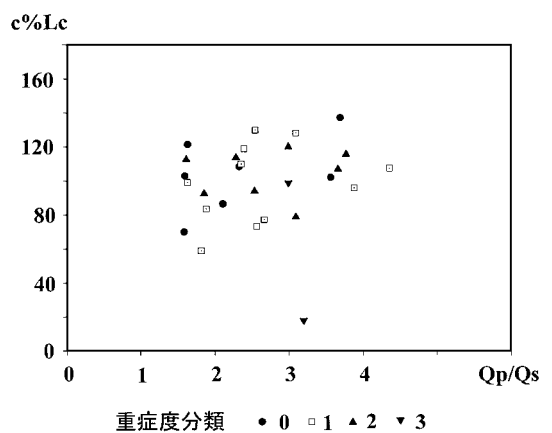


図4 肺血流増加群 28例におけるQp/Qsとc%Lcの関係
両者に明らかな相関関係を認めなかった。

た5名についてみると、治療後に全例60%以上に上昇した。

考 察

先天性心疾患を中心とする小児心疾患患者におい

て、年齢別正常値で正規化した末梢血リンパ球分画：c%Lcと心不全重症度の関係を検討したところ、呼吸管理を要する重症心不全群でc%Lcは有意に低値をとった。重症度0,1,2では有意差はなく、重症度3との間にのみ有意差が存在した。

しかしながら重症度3のc%Lcにもかなりの幅があり、他群のc%Lcとoverlapする症例も存在する。そこでc%Lc<60をリンパ球の著明な低下と定義し、重

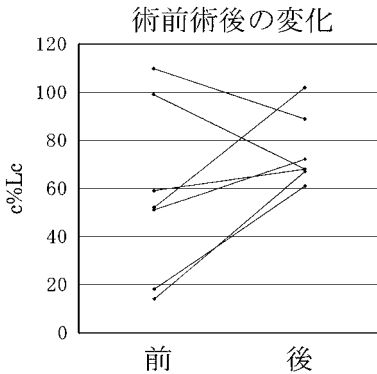


図5 治療前後のc%Lcの変化(重症度3の7名について)

重症度3の7名のうち、2名は治療前よりc%Lc>60%であった。他の5名は治療前c%Lcが60%未満と低値を示し、治療による心不全の軽快と平行してc%Lcが60%以上に上昇した。しかし全体としては治療前後では有意な変化を示さなかった(P=0.22)。

症度3の患者群(10名)のうちの著明な低下群(A群6名)と、著明に低下していない群(B群4名)で両群間に何が異なるかをチアノーゼ、肺血流増加の有無、予後につき検討した。チアノーゼ性心疾患は重症度3の10例中8例で、内訳はA群6例中5例、B群4例中3例であり、両群に有意差は認めなかった。肺血流増加群は5例で、内訳はA群2例、B群3例でやはり有意差は認めなかった。多彩な形態異常を呈する複雑心奇形において、心臓超音波検査による心機能の定量的客観的比較が困難であり、LVEFを検討した者は10名中4名のみで、この中では両群に差異は見出せなかった。死亡例は両群に1例のみでやはり差異を見出せなかった。同じ重症度3でありながらc%Lcが60以下に低下する群と低下しない群に何が異なるのかは今回の検討では明らかにできなかったが、この差異の解明はc%Lcの意義とも密接に関与し、今後症例を蓄積して心機能や神経液性因子、予後などとの関係を検討していくことはc%Lcの臨床応用上、大変重要と考えられる。

一方、c%Lc<60が重症度3である感度は50%、特異度は60%であった。c%Lc<60となる症例は重症度0,1では1例のみで、重症度2でも2例のみであり、c%Lc<60までリンパ球が低下した場合、現時点では他の所見とあわせ、重症心不全の可能性を考慮すべきと思われる。

c%Lcと心不全重症度の関係は、チアノーゼ群、肺血流増加群に限定してもそれぞれ成立した。しかし肺血流増加群におけるc%LcはQp/Qsとは相関が得られず、心不全のストレス反応は肺血流増加の程度によってのみ規定される訳ではないことが示唆された。これらは臨床においてQp/Qsの大きさと、体重増加不良の程度や呼吸管理の必要性が必ずしも一致しないことから支持される。

同一症例の経時的評価におけるc%Lcの有用性については、術前重症度3で手術治療により心不全重症度が改善した7例で、治療前後のc%Lcを比較し検討した。治療前にリンパ球が著明な低値(c%Lc<60)を示した5名についてみると、治療後に全例c%Lc>60に上昇したが、全体として治療前後で有意差は認められなかった。乳児期以降発症の先天性心疾患の多くが、心不全が高度となる以前に手術適応と判断され、治療されるケースが多いことも対象人数が少ないことの要因の一つであり、心不全の経時的評価に有用か否かは、今後さらに症例の蓄積を必要とする。

近年、心不全の進展において、神経液性因子の果たす役割の重要性が明らかにされてきている⁵⁾。これらの因子が、異常反応を示すタイミングは、因子間で異なり、血清ANP、BNP、カテコラミンなどは、比較的心不全早期から上昇するのに対して、アンジオテンシンIIは、より末期で上昇する^{6,7)}。今回の検討からは、c%Lcが有意な変化を示すが、より末期である可能性が示唆された(図1)。このことは%Lcが成人領域において末期心不全の予後の優れた指標であることから支持される¹⁾。従って、心不全患児の管理において、その病気の進行を知る上で、c%Lcは、他の因子とともに有用な情報を提供する可能性がある。

心不全の重症度評価においては(1)現在の状態評価(2)経時的な状態変化の評価(3)予後予測因子としての側面などが肝要である。さらに(4)非侵襲性、簡便性、安価性が重要で、これを満たすものは反復して経時的に評価することができる。%Lcは(4)の点で特に優れており、今回の検討で、心疾患患児において(1)の点でも有用である可能性が示唆された。今後は前方視的検討によって(2)(3)の点での更なる有用性の検討が必要である。

小児における心不全の原因は、心筋症に代表される心収縮力・拡張能の低下から、先天性心疾患の左右短絡増加による肺うっ血が主体なもので多岐にわたり、画一的な重症度の客観的指標を設定するのが難し

い。そこで今回我々は、臨床的重症度を心不全症状、体重増加状態、呼吸管理の必要性によって粗な分類を試みた。これらは、%Lc 自体の年齢によるばらつきとともに、各群間における c%Lc の重なりに関与している可能性がある。

また、末梢血リンパ球分画 %Lc は、その正常域にかなりの幅があり¹⁾、同一患者においても日内変動もあることから、心不全の絶対的指標として単独で使用することはできず、この limitation の認識は重要と考えられる。さらに今回の検討において、川崎病のように重症度をすべて網羅しない疾患が含まれたことは統計結果の解釈に当たり、注意を要する可能性があると思われる。重症心不全患者においてリンパ球割合が低下することは、一方ではこれらの患者群では相対的な免疫能低下状態にある可能性も示唆され、CD 4、CD 8、CD 4/CD 8 比や PHA 反応などのリンパ球の機能的側面との関連も今後検討を要すると考えられる。

これらの limitation をふまえ、今後さらに他の神経液性因子や血行動態の指標との関連について検討を加えることにより、予後や経時的評価との関係を詳細に検討する必要がある。

結 論

末梢血リンパ球割合は、小児心疾患の心不全重症度の有用な指標の一つになり得る。同一患者の心不全のフォローに際しての有用性等につき今後の検討を要する。

なお本論文の要旨は、第 35 回日本小児循環器学会総会 (1999 福岡) において発表した。

文 献

1) Ommen SR, Hodge DO, Rodeheffer RJ, McGregor

CGA, Thomson SP, Gibbons RJ : Predictive power of the relative lymphocyte concentration in patients with advanced heart failure ; *Circulation* 1998 ; 97 : 19 22

- 2) Thomson SP, McMahon LJ, Nugent CA : Endogenous cortisol : a regulator of the number of lymphocytes in peripheral blood. *Clin Immunol Immunopathol.* 1980 ; 17 : 504 514
- 3) 米山 学, 仁熊英夫, 近常倫子, 平松仁美, 兼光伸子, 杉井ゆかり : 多項目自動血球分析装置 SE-9000 を用いたリンパ球幼弱反応試験と骨髄有核細胞数測定 . 岡山済生会総合病院雑誌 1995 ; 27 : 125 130
- 4) Dallman PR : White blood cells. Developmental changes in number, in Rudolph A (ed) : *Pediatrics* 16 th. New York. Appleton-Century-Crofts. 1977, p 1178
- 5) Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, McMahon S, Ikram H, Sharpe N, Espiner EA, Frampton C, Yandle TG : Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999 ; 99 : 786 92
- 6) Senzaki H, Gluzband YA, Pak PH, Crow MT, Janicki JS, Kass DA : Synergistic exacerbation of diastolic stiffness from short-term tachycardia-induced cardiodepression and angiotensin II. *Circ Res* 1998 ; 82 : 503 12
- 7) Senzaki H, Gluzband YA, Pak PH, Crow MT, Janicki JS, Kass DA : Sympathostimulation from angiotensin II combined with evolving cardiac failure mediates sustained metalloproteinase activation and ventricular diastolic stiffening. *Circ Res* 2000 ; 86 : 807 15

Relationship between relative lymphocyte concentration and heart failure severity in pediatric patients with heart disease.

Satoshi Masutani, Hideaki Senzaki, Mio Taketazu, Jun Kobayashi,
Haruhiko Asano[#], Shunei Kyo[#], Yuji Yokote[#],
Nozomu Sasaki^{##} and Toshiki Kobayashi
Department of Pediatric Cardiology, Saitama Heart Institute,
Saitama Medical School Hospital, Saitama, Japan

Neurohormonal factors play important roles in the development of congestive heart failure (CHF). Increased cortisol secretion in response to the stress with CHF may decrease relative lymphocyte concentration (%Lc) and thus %Lc may be related to the severity of CHF. To test this, we investigated the relationship between %Lc and the severity of CHF in pediatric patients with heart disease. The severity of CHF was graded from 0 to 3 according to the clinical signs and symptoms of CHF. %Lc was corrected as %Lc/age-related average value of %Lc(c%Lc), since the normal range of %Lc varies with age during childhood. c%Lc was significantly lower in patients with severe CHF (grade 3) compared to that of other patients. This relationship was also observed in a subgroup of patients with cyanosis or pulmonary high flow. c%Lc of patients in grade 3 tended to rise after resolution of CHF (p=0.22) In conclusion, c%Lc is decreased with severe CHF in pediatric patients, and may be an inexpensive and useful marker for the development of CHF.
