



JACC: Heart Failure

Volume 8, Issue 9, September 2020, Pages 742-752



Splanchnic Nerve Block for Chronic Heart Failure



Marat Fudim, MD, MHS,^{a,b} Richard L. Boortz-Marx, MD,^c Arun Ganesh, MD,^c Adam D. DeVore, MD, MHS,^{a,b} Chetan B. Patel, MD,^a Joseph G. Rogers, MD,^{a,b} Aubrie Coburn, MS,^a Inneke Johnson, PhD,^a Amanda Paul, MS,^a Brian J. Coyne, MEd,^a Sunil V. Rao, MD,^{a,b} J. Antonio Gutierrez, MD, MHS,^a Todd L. Kiefer, MD,^a David F. Kong, MD,^{a,b} Cynthia L. Green, PhD,^{b,d} W. Schuyler Jones, MD,^{a,b} G. Michael Felker, MD, MHS,^{a,b} Adrian F. Hernandez, MD, MHS,^{a,b} Manesh R. Patel, MD^{a,b}

Web抄読会
佐藤英恵

* 論文を読む前の知識確認 *

Splanchnic Nerve Block : 内臓神経ブロック

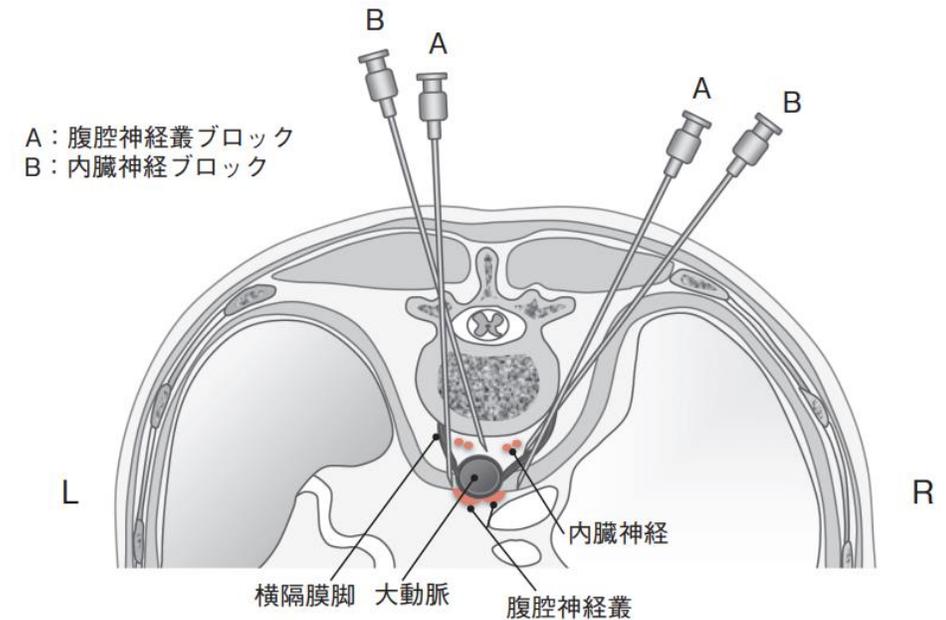
・ 椎体前面・横隔膜脚背側・大動脈に囲まれる

コンパートメント(retrocrural space : 横隔膜脚下)内で
左右の大・小内臓神経へ薬液を注入する手技

(ちなみに腹腔神経叢ブロックは神経ブロック針先端を大動脈前面の腹腔神経叢まで到達させる手技)

・ 上腹部内臓からの求心性繊維は、腹腔神経叢内にある腹腔神経節に入り、内臓神経、
交感神経幹、白交通枝を通過して後根に入り、脊髄後角に至り、さらに脊髄前側索を上行する。
腹腔神経節には上腹部臓器(胃、肝臓、胆嚢、膵臓、脾臓、腎臓など)の線維が入る。

→上部内臓からの求心性繊維を遮断することで鎮痛効果を発揮する。



Introduction

・心不全(HF)では、心機能低下の主な原因が容積貯留であるという考え方が否定され、容積の再分配が心肺うっ血の重要な一因であることが示唆されている。

HFの発症には異常な血行力学的反応が関与しており、健常者では見られない心肺充満圧の一時的かつ重篤な上昇がこれまで証明されている。

・肝臓や脾臓などの血管に富んだ腹部コンパートメントは、血管内血液量の主な貯留コンパートメントであり、HFにおける血液量再分布の主要な原因として関与している。

・血液量は内臓血管床から出入りすることが可能であり、健常者が運動や急性出血の際には中心部の血液量と心拍出量を代償させる機構となっている。

・ HFでは内臓血管床が血液量を貯蔵したり緩衝したりする能力が損なわれている

・ 内臓血管床の調節には動脈と静脈の血管緊張を制御する内臓神経が含まれる

➡ 内臓血管床と内臓神経はHFの治療ターゲットになりうるのでは？

先行研究では…

「急性心不全で入院した11人の患者を対象に施行したリドカインによる両側の一時的な内臓神経ブロックが合併症を起こすことなく安静時の心肺充満圧を低下させ、心拍出量を改善する」



本研究の目的

外来の心不全患者を対象に、運動時の血行動態と機能に対する内臓神経ブロック(SNB)の安全性と有効性を検討した

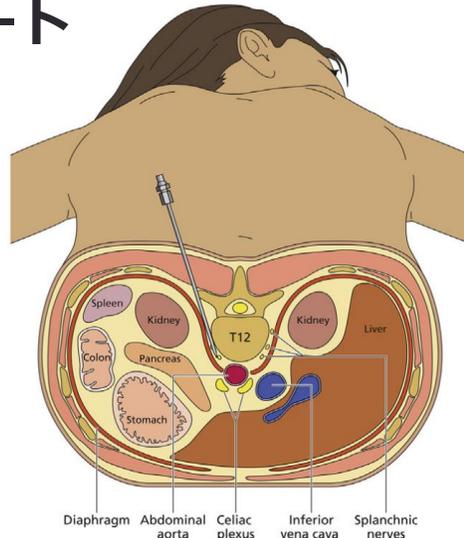


Methods

対象者

- ・ 期間 : 2018年5月～2019年6月
- ・ 場所 : Duke University Medical Center
- ・ 歩行可能、HFの既往、薬物療法施行中、NYHA II～III
- ・ 平均肺動脈圧(mPCWP)が 安静時 ≥ 15 mmHg かつ/あるいは
初回の侵襲的心肺運動負荷試験(iCPET)の最大圧 ≥ 25 mmHg

フローチャート

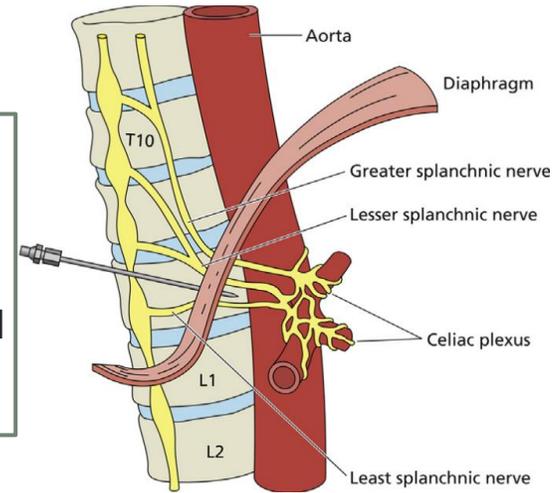


透視下内臓神経ブロック

Th12/L1から22G針で穿刺

テストドーズ：E入り1.5%リドカイン3 ml

0.5%ロピバカイン12 mlを注入



PRE

- ①起立時のバイタル測定
- ②6分間歩行
- ③血液検査
- ④動脈硬化評価

- ①侵襲的血行動態検査
- ②血液検査
- ③超音波検査
- ④TFCの測定

POST

- ①侵襲的血行動態検査
- ②血液検査
- ③超音波検査
- ④TFCの測定

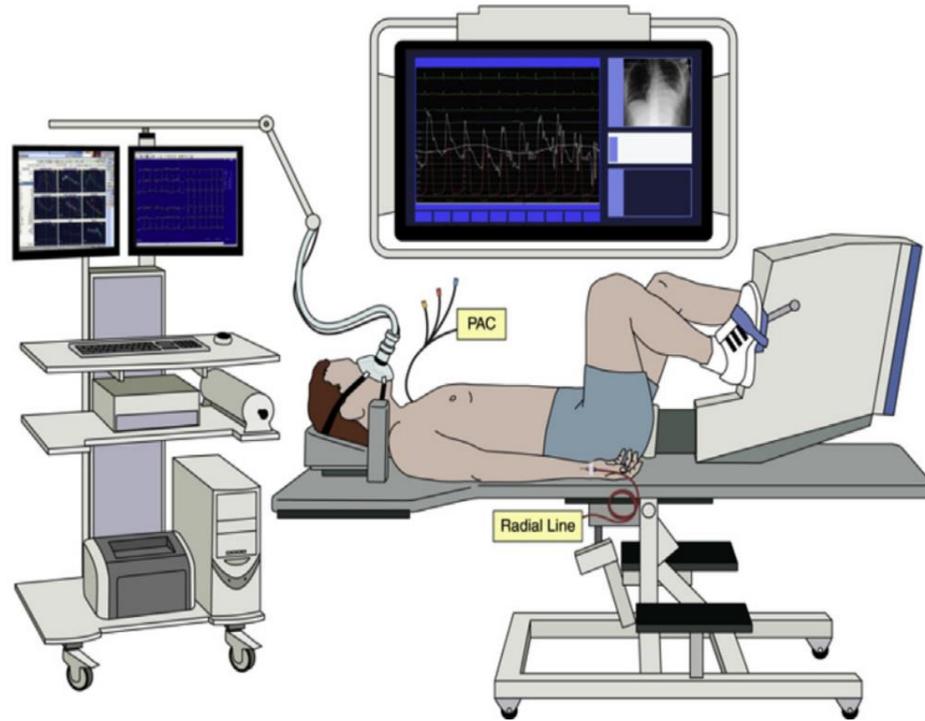
- ①起立時のバイタル測定
- ②6分間歩行
- ③血液検査
- ④動脈硬化評価

48時間後
経過確認の
電話

- ・血液検査：Cre、BUN、尿中ナトリウム、NT-proBNP、カテコラミン、バソプレシン、アンジオテンシン
- ・動脈硬化：血圧脈波装置で測定
- ・超音波検査：心臓、肝臓、門脈を測定
- ・胸郭内体液量(TFC)：胸壁を通る電気伝導度に対するインピーダンスを連続的に測定することで測定

本研究で行った侵襲的血管動態検査とは？

A



- ・ 内頸静脈から中心静脈カテーテル・肺動脈カテーテル、橈骨動脈にカテーテルを挿入

- ・ マスクを装着して呼気ガス分析

- ・ 自転車エルゴメーターによる運動負荷試験

- 20Wの固定負荷で開始
- 定常状態に達した後1分ごとに段階的に20Wずつ増加
- 呼気 VO_2 が定常状態に達するか最長7分間
- 55~65回転/分を維持

- ・ 安静時、20W時、ピーク時、運動後でデータ収集

主要評価項目

心肺充満圧 (mPAPおよびmPCWP)、ピーク VO_2 で測定した運動能力

副次評価項目

心拍出量、6分間歩行距離、バイオマーカー、超音波検査の変化

Results

本研究参加者の特徴

- 15例が参加
- 全例に植込み型除細動器が装着されていた
- 9例が虚血性心筋症
- 14例が左室駆出率35%以下、1例は55%

本研究の安全性

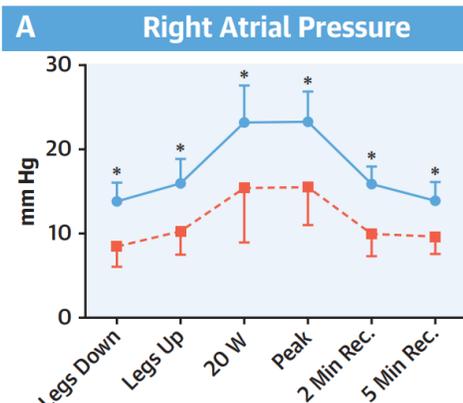
- SNBは最初の5例が両側、その後の10例が片側で施行された
- SNBの副作用である起立性低血圧や胃腸の不快感が観察された
- 両側で施行した5例のうち4例が症候性起立性低血圧を発症したが、全ての症例で経口や静脈的に水分補給をすることで消失し、症状再発することなく、同日退院できた
- その後片側のみで施行した10例では起立性低血圧の発症は見られなかった

TABLE 1 Baseline Characteristics

Men	8 (53)
Age, mean (range), yrs	58 (33-73)
Ischemic cardiomyopathy	9 (60)
History of hypertension	5 (33)
History of diabetes	4 (27)
History of atrial fibrillation	8 (53)
LVEF	
≤35%	14 (93)
>35%	1 (8)
BMI, mean (min-max), kg/m ²	32 (22-56)
Implantable cardioverter-defibrillator	15 (100)
Creatinine, mean (min-max), mg/dl	1.2 (0.7-1.9)
BUN, mean (min-max), mg/dl	19 (7-38)
NT-proBNP, mean (min-max), pmol/l	2,172 (112-9,319)
Inotrope	0 (0)
Beta-blockers	15 (100)
ACE-I/ARB	11 (73)
Mineralocorticoid receptor antagonists	10 (67)

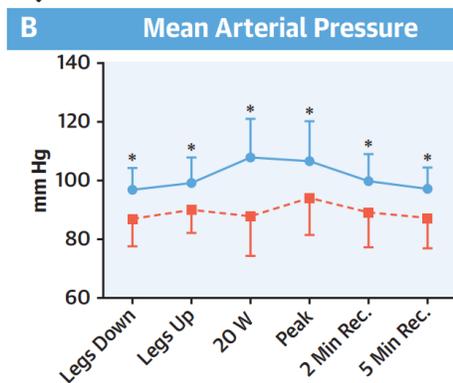
Values are n (%), unless otherwise indicated.

ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; BMI = body mass index; max = maximum; min = minimum; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; other abbreviations as in [Table 3](#).

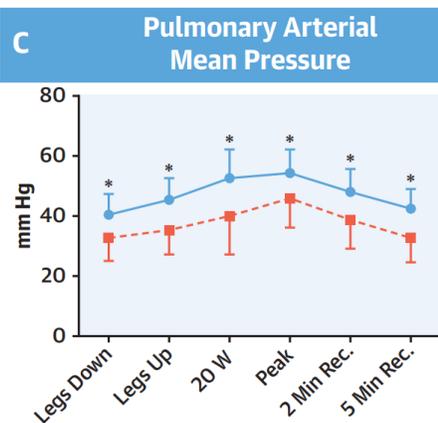


右房圧(mmHg)

	● Pre	■ Post	
安静時	13.8±4.0	8.4±4.1	p<0.001
ピーク運動時	23.2±6.2	15.4±7.8	p<0.001



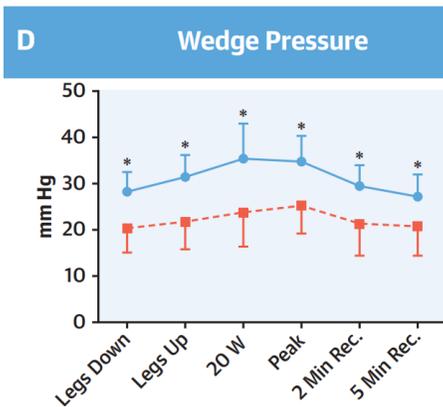
平均動脈圧(mmHg)



mPAP(mmHg)

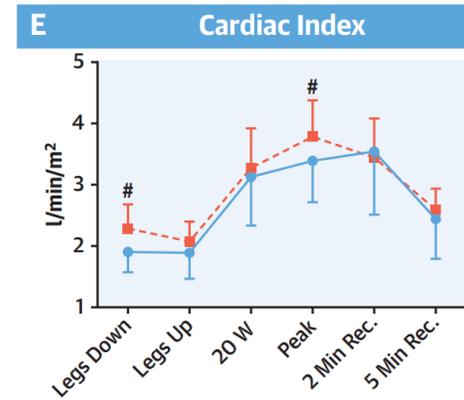
	● Pre	■ Post	
安静時	40.5±12.3	32.7±13.8	p<0.001
ピーク運動時	54.1±14.4	45.8±17.7	p<0.001

SNB後、右房圧・平均動脈圧・平均肺動脈圧はすべて有意に低下



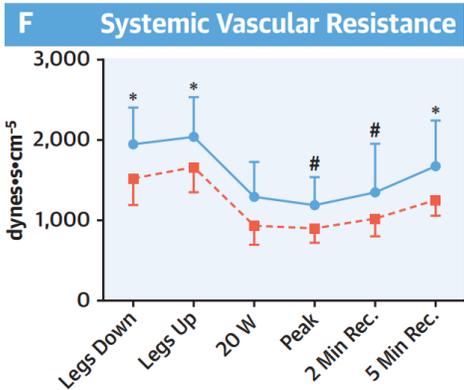
PCWP(mmHg)

	● Pre	■ Post	
安静時	28.3±7.6	20.3±9.5	p<0.001
ピーク運動時	34.8±10.0	25.1±10.7	p<0.001



CI(l/min/m²)

安静時	1.9±0.6	2.3±0.7	p=0.077
ピーク運動時	3.4±1.2	3.8±1.1	p=0.069



SVR(dynes · s · cm⁻⁵)

安静時	1947±825	1523±602	p<0.001
ピーク運動時	1189±631	895±312	p=0.108

SNB後、肺動脈楔入圧・心係数・末梢血管抵抗は有意に低下

内臓神経ブロック前後における心肺運動機能のパラメーターの変化

TABLE 2 Change in Cardiopulmonary Exercise Functional Parameters After Splanchnic Nerve Blockade

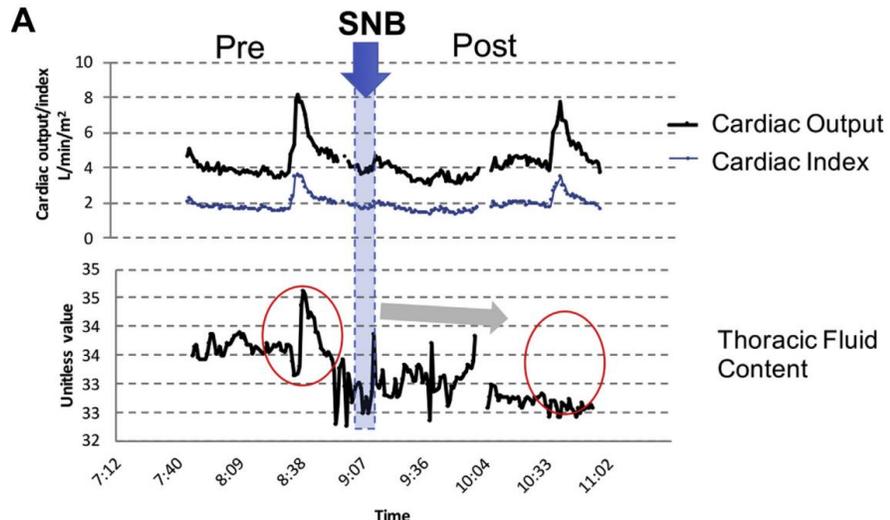
	Pre-SNB	Post-SNB	p Value
Workload, W	33 ± 24	50 ± 30	0.019
Exercise time, min (s)	4:48 ± 96	5:03 ± 91	0.181
Peak VO ₂ , ml/kg/min	9.1 ± 2.5	9.8 ± 2.7	0.053
VE/VCO ₂ slope, %	37.1 ± 7.6	35.1 ± 6.0	0.067
RER	1.14 ± 0.13	1.08 ± 0.11	0.081
Lactate mg/dl	4.5 ± 1.8	4.9 ± 1.7	0.786
Borg perceived exertion*	17.5 ± 1.5	17.9 ± 1.5	0.189
Shortness of breath†	8.6 ± 1.6	6.7 ± 3.3	0.032
Leg fatigue‡	6.1 ± 4.7	7.8 ± 3.4	0.057
6-min walk distance, m	311 ± 68	330 ± 73	0.033
Oscillatory breathing during exercise	6/15	3/15	0.082

Values are mean ± SD, unless otherwise indicated. *Borg Scale of Perceived Exertion: scale ranges from 6 to 20, with 20 as the worst. †Visual Analog Scale: scale ranges from 0 to 10, with 10 as the worst. ‡Scale ranges from 0 to 10, with 10 as the worst.

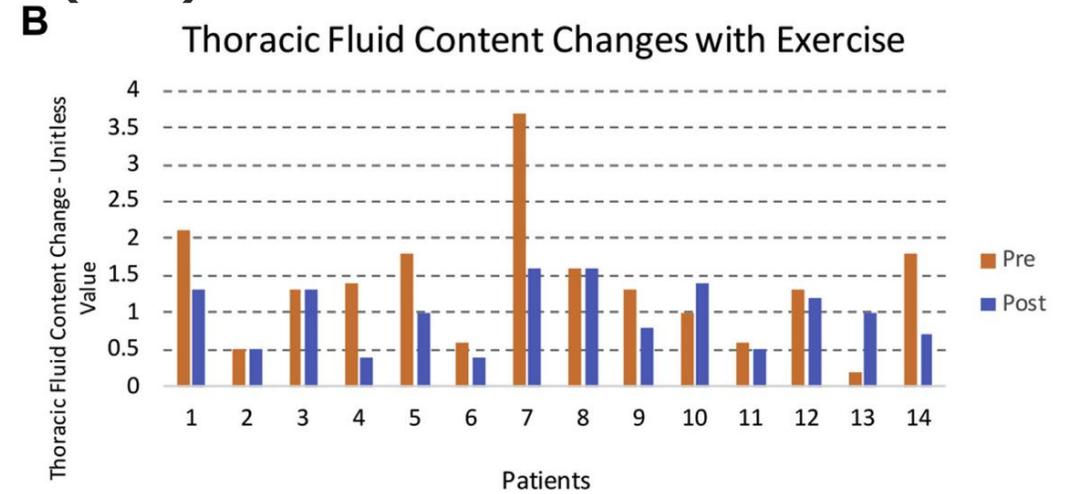
RER = respiratory exchange rate; SNB = splanchnic nerve block; VE/VCO₂ = minute ventilation carbon dioxide production relationship; VO₂ = maximal oxygen uptake.

- 運動時間は同程度だが、仕事量と最大VO₂が増加
- Borgスケール(主観的運動強度)は同程度だが、
神経ブロック後のピーク運動で呼吸苦の低下と
脚の疲労の増加を認めた
- 6分間歩行距離は神経ブロック後に増加

内臓神経ブロック前後における胸郭内体液量(TFC)の生体電位モニタリング



(A) 1症例の例



(B) 全患者の運動中の胸郭内体液量の相対的变化

・ SNB後、運動中のTFCが平均29%相対的に減少した。

血管硬化の評価

中枢血管における脈波伝播速度 (m/s)	6.9±0.7	6.5±0.4	p=0.033
大動脈のAugmentation index (%)	129±20	120±12	P=0.047

動脈硬化の指標

SNB後、TFC・血管硬化の程度も低下

内臓神経ブロック前後でのバイオマーカーの変化

TABLE 3 Biomarker Profile Before and After SNB

	Pre-SNB	Post-SNB	p Value
Laboratory tests			
Creatinine, mg/dl*	1.2 ± 0.4	1.2 ± 0.4	0.250
BUN, mg/dl*	19 ± 10	18 ± 10	0.014
Urine spot sodium, mEq/l*	69 ± 48	86 ± 66	0.136
Serum norepinephrine, pg/ml†	866 ± 793	675 ± 520	0.084
Serum epinephrine, pg/ml†	89 ± 57	155 ± 144	0.096
Serum vasopressin, pg/ml†	2.7 ± 2.5	8.6 ± 9.5	0.127
Serum angiotensin, pg/ml†	55.1 ± 24.9	46.2 ± 20.7	0.187
Echocardiogram/abdominal ultrasound			
LVEF, %	25 ± 11	27 ± 15	0.548
LV end diastolic volume, cm ³	227 ± 122	225 ± 119	0.779
E/e', cm	20 ± 10	16.7 ± 6.3	0.049
Left atrial 4-chamber area, cm ²	94 ± 35	87 ± 37	0.021
Left atrial volume, ml ³	98 ± 32	92 ± 36	0.042
GLS average	-6.2 ± 3.3	-6.7 ± 4.3	0.621
Resting hepatic vein flow, cm/s	47.2 ± 12.9	42.8 ± 9.7	0.316
Peak hepatic vein flow, cm/s	75 ± 23.9	62.5 ± 21.1	0.093
Resting portal vein flow, cm/s	18.9 ± 3.7	16.8 ± 2.7	0.049

Values are mean ± SD, unless otherwise indicated. *Pre-SNB samples were collected before first invasive cardiopulmonary exercise test and post-SNB samples were collected 1 h after completion of second exercise ± ~2 h after SNB). †Pre-SNB samples were collected before first invasive cardiopulmonary exercise test and post-SNB samples were collected at rest before start of second exercise.

BUN = blood urea nitrogen; GLS = global longitudinal strain; E/e' = early diastolic transmitral flow velocity/early diastolic mitral annular velocity; LV = left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction; SNB = splanchnic nerve block.

- 腎機能や血管作動性ホルモン値に有意な変化なし
- 心臓超音波検査では拡張機能で改善あり、収縮機能で変化なし
- 腹腔からの静脈流量はSNB後に低下傾向

Discussion

HFの主な病態：心血管系のうっ血

心血管系のうっ血は体液貯留の結果生じると考えられてきた

→利尿剤や限外濾過などの体液除去に対する治療が推奨されてきた

しかし

HF患者の50%が、心内圧の上昇を伴っていても体液(体重)増加を認めていない

→心血管系のうっ血の原因は内臓血管床からの心臓と肺への血流量の再分布による結果？

(∵HFは交感神経過緊張状態 + 自律神経系は体内の血液量分布に関わるため)

健常者

数分以内に大量の血液を内臓血管床に貯蔵や回収をすることが可能
運動中では交感神経の活性化により約400mlの血液量が中枢に動員される

HF患者

内臓血管床の血液量低下と中枢血管系の血管の硬化
→血液量の再分布が少量であっても心肺充満圧の急激な上昇に繋がる
→急性HF発症

本研究で得られたこと

- ・ 駆出率が低下した慢性HFを有する外来患者において、SNBは心拍出量と運動能力の改善傾向と運動誘発性の心内圧上昇を減少させた
- ・ SNBの効果は前負荷と後負荷の減少によって生じていた
- ・ 運動中、内臓血管床からの血流が減少しTFCが低下した = 内臓血管床の貯蔵血液量が増加した

内臓神経ブロックとHF治療

今後の展望

- ・ 急性あるいは慢性のうっ血性HF患者どちらに適しているのか
- ・ 片側と両側の比較
- ・ 良好な血行動態の効果が持続し、機能的転帰の改善につながるか



Conclusion

- ・ 内臓神経ブロックは安静時および運動時の肺動脈圧を低下させ、心拍出量および運動機能に良好な影響を与えた
- ・ 内臓神経系をターゲットに心不全の治療をすることは、現在心不全の治療に使用されていない治療方法が存在する可能性がある
- ・ 心不全の治療としての内臓神経ブロックの短期的・長期的効果について研究を継続することが必要である