

<Minireview>

成人期 Eisenmenger 症候群の管理治療についての新知見

(平成12年8月17日受付)

(平成12年10月11日受理)

千葉県循環器病センター小児科

丹羽公一郎

key words : Eisenmenger 症候群, 系統的全身合併症, 赤血球增多症, 過粘稠度症候群, 瀉血, 肺内出血, 腎合併症, 高尿酸血症, 肺移植

要 旨

成人期のチアノーゼ型先天性心疾患に伴う中枢神経系, 血液学的, 心血管系, 腎臓, 四肢などの全身系統的合併症が明らかになり, これらに対する内科的治療方法が進歩した。このため, Eisenmenger 症候群患者の罹病率が減少するとともに, 生涯歴も以前と比べ20年近く伸びている。これに伴い肺はいは心肺移植の適応も限られ, 実施時期もより高齢になってきている。しかしながら, 長期間生存が可能になると, 新たに半月弁房室逆流, 心不全, 主肺動脈血栓, 肺内出血, 発作性頻脈, 肺動脈瘤, 肺動脈瘤破裂, 脳血栓などの致死的な合併症が生じることがわかってきた。これらの合併症を解決する事が今後の課題となっている。そこで, 本論文では, 成人期 Eisenmenger 症候群の診療の基礎となる最近の考え方を文献的考察を加えて論説する。

Eisenmenger 症候群は種々の先天性心疾患の生涯歴の最終点の一つに位置する病態で全身性の症候群であり, 長期にわたる低酸素血症, 赤血球增多, 特有の血行動態に基づく全身の系統的合併症が認められる。系統的合併症には中枢神経系合併症(脳膿瘍, 血栓, 栓塞, 奇異性血栓), 血液学的異常(赤血球增多, 出血傾向, 過粘稠度症候群, ビリルビン代謝異常, 胆石, 胆嚢炎), 心血管系異常(心筋, 冠動脈, 全身血管, 肺血管などの異常, 咯血, 感染性心内膜炎), 心肺機能異常, 腎機能異常(高尿酸血症, 痛風, 腎臓形態機能), 四肢の異常(ばち状指, 肥厚性骨関節症), コレステロール代謝異常等が含まれる¹⁾。

Eisenmenger 症候群は, 先天性心疾患の早期発見, 外科治療の進歩向上に伴い減少すると思われるが, Eisenmenger 化が避けられない一定数の患者は今後も残ると考えられる。本症候群は1990年以前には10歳代から20歳代を越えて生存する例は極めて少数であったが²⁾⁻⁴⁾, 1990年以降, 特定の医療施設では, 本症

候群患者の管理面での成績向上に伴い長期生存例が増加した⁵⁾⁻⁸⁾。一方, 未だに多くの施設で比較的少数の Eisenmenger 症候群症例が管理されているのが実状であり, 特有の病態をもつ本症候群における合併症の予防, 治療, 管理に関する十分な理解が必要であるにも拘わらず, こうした専門的な知識が不十分なまま診療が行われている場合が少なくない。そこで, 本論文では, 上記の点を踏まえて, 成人期 Eisenmenger 症候群の診療の基礎となる最近の考え方を文献的考察を加えて論説する。

1. 赤血球增多症, 過粘稠度症候群

慢性低酸素状態にある Eisenmenger 症候群では, エリスロポエチン分泌が常に上昇しており, 骨髄造血機能が亢進している。このため, 赤血球数が増加し, 組織への酸素運搬が維持されることになる。本症候群では血球成分のうち赤血球のみの増加をとまなう二次性赤血球增多症を生じる。これは, 血球各成分の増加をとまなう真性多血症とは異なるため, 正確には赤血球增多症と呼ぶ⁷⁾。赤血球增多の程度に応じ血液粘稠度は上昇するが, 低色素性小球性貧血(鉄欠乏性貧血)を認める場合, 赤血球は球形となり硬度が上昇し, 被変

1. 明らかな過粘稠度症候+ヘマトクリット値: > 65%
 2. 非心臓手術+ヘマトクリット値: > 65%
 注意事項:
 1) 脱水, 鉄欠乏貧血を認める場合は, 瀉血は行わず, 輸液, 鉄剤投与を開始.
 2) ヘマトクリット値: > 65%でも過粘稠度症候が無い場合瀉血は行わない.

図1 Eisenmenger 症候群(チアノーゼ型先天性心疾患)の瀉血の適応

形能が低下する^{8,9)}。このため, 血液粘稠度はさらに上昇し, 全身の循環障害, 血液酸素運搬能低下を招来し, 脳血管障害(脳血栓)の危険を増加させる。さらに, 頭痛, めまい, 視力障害(複視, ぼやけ), 耳鳴り, 易疲労感, 筋肉痛などの過粘稠度症候群の出現を容易にする¹⁾。過粘稠度症候の評価は必ずしも容易でない場合もあり, 施設により独自の判定基準を設けている場合がある¹⁾。一般的にヘマトクリット値が65%を越える場合に過粘稠度症候群を認めるが, ヘマトクリット値が65%以下であっても鉄欠乏性貧血を認める場合は, 中等度以上の過粘稠度症候を伴うことが少ない。また, 消化器, 生理出血など鉄欠乏状態が予測される場合は過粘稠度症候群を生じやすいので注意を要する。これに対し, 正球性の赤血球増多ではヘマトクリット値が65%を越えても, 症状が無いが, 軽度であることが少なくない。

2. 瀉血の適応, 意義(図1)

瀉血は古くから, 多くの疾患に対し様々な理由で行われてきた。特に, チアノーゼ型心疾患では, 瀉血により過粘稠度症候群, 心拍出量, 腎機能, 出血傾向の改善などが認められること¹⁰⁾と, 脳血栓の予防になるとの考え方があり, 瀉血が行われる傾向があった。しかし, この効果は一過性で有るため, 一旦瀉血をはじめると瀉血を繰り返すことになり, 最終的に鉄欠乏性貧血を招き, 過粘稠度症候群の悪化, 脳血栓の危険度を増すこととなる⁵⁾。従って, 中等度以上の過粘稠度症候群を認める場合, まず, 脱水の有無を判定し, 脱水が有ればこれを補正する。子どもでは, 脳血栓の頻度が成人より高いが, これは脱水となることが多いためと推測されている¹⁾。脱水が認められない場合は, 鉄欠乏性貧血の有無を判定する(女性では, 生理出血が多量となり鉄欠乏性貧血を招くことが少なくない)。それを認める場合は, 鉄剤を投与する。1週間以内に血清鉄が上昇するので, 3~4日服用し血清鉄を検査する。上

昇が十分で無い場合はこれを繰り返す。これらの所見を認めない場合に瀉血を行うことになる。基本的な瀉血の適応は, 中等度以上の過粘稠度症候群の存在¹⁾と65%以上のヘマトクリット値を認める場合である。また, 出血傾向を回避するために, 非心臓手術前に行う場合もある¹¹⁾。ヘマトクリット値だけに基づく頻回の瀉血は避けるべきである^{13,12,13)}。瀉血は, 1回に200~400 ml 行い, 瀉血と同時に同量の輸液を行う。瀉血のみで, 輸液を行わないと全身循環の悪化を招く可能性が有る。また, 術前の瀉血は, ヘマトクリット値を65%以下にする事を目標にし, 凝固因子を補充する意味も含め, 凍結血漿を補充する事が多い。実際には, 複数回行うことも少なくなく, 手術後の輸血のために自己血保存を行う場合がある¹⁾。

3. 出血傾向

Eisenmenger 症候群で出血傾向が強いことは, 古くから認められている¹²⁾。歯肉出血, 鼻出血, 多量の生理出血, 手術時の止血困難などはしばしば経験する。また, 血小板減少, 血小板機能異常, von Willebrand 因子およびその他の凝固因子の減少など出血凝固系異常がしばしば認められる^{13,14)}。また, 赤血球増多に伴い血管内皮の shear-stress が上昇し, 血管内皮細胞を介する一酸化窒素, prostaglandin の産生が亢進する。このため, 細動脈拡張, 組織毛細血管の増生を伴う¹⁵⁾。Eisenmenger 症候群では, これら出血凝固系異常および細動脈拡張, 組織血管の増生の両者が相まって皮下出血, 鼻出血, 歯肉出血などの出血傾向, および周術期の出血を含む外傷性出血傾向を引き起こす。

1) 咯血, 肺内出血: Eisenmenger 症候群では肺内出血の頻度が高く, 時に致死的となる。肺内新生血管, 側副血行路, 肺動脈瘤破裂, 肺動脈瘤内巨大血栓そしてそれに起因した肺動脈末梢梗塞による出血などがその原因とされている⁵⁾。先天性心疾患に伴う肺血管閉塞性病変では, 肺血管壁にいわゆる cystic medial necrosis を認め, 経年的に肺動脈瘤を形成することがある¹⁶⁾。Eisenmenger 症候群死亡例の60%以上に肺動脈瘤を認め, 同時に肺動脈瘤内巨大血栓を伴うことも少なくない⁵⁾。巨大血栓のために主肺動脈の二次的高度狭窄を認め, 右心不全を悪化させることもあり得る。また, 主肺動脈内巨大血栓のため肺移植が困難となることもある。出血傾向を伴う本疾患での血栓形成の理由は, 肺血管内皮細胞機能異常に起因する可能性が有るが明らかではない^{17,18)}。

2) 抗血小板薬, 抗凝固薬投与の可否: 特有の出血

傾向が強いこと、肺出血が致死的となりうること、脳血栓の頻度が低く脳血栓の予防という意味合いが低いこと、風邪などの折りの喀血が増強すること^{5,7,2,3})などから抗血小板薬、抗凝固薬の投与はさけるべきと考えられている。原発性肺高血圧では、その進行に血栓形成が関与しているとの考えもあり、抗血小板薬が有効との報告が有る¹⁹)。Eisenmenger 症候群でも、初期の肺高血圧の進展に血小板が関与する可能性はある²⁰)。抗血小板薬が予防に有効とする報告はいまのところない。また、Eisenmenger 症候群の巨大肺血栓形成の予防、治療のためには、抗血小板薬、抗凝固薬投与も考えられるが、逆に、肺内出血により死の転帰を取る可能性が強くなると考えられており、今の所、これらの治療は禁忌と見なされている。しかし、高頻度に認められる⁵)心房細動の合併時、心不全のための利尿剤使用により高度の脱水状態にある場合には心房内血栓形成予防のため抗凝固薬投与を行わざるを得ない場合もある。

3) 肺内出血、出血傾向の治療及び予防: 軽度以上の喀血、鼻出血、歯肉出血、生理出血を含む出血を認める場合、抗血小板作用を持つ抗炎症薬の投与の有無を聴く。特に肺内出血が疑われる場合は、安静、酸素投与、鎮咳剤投与を行う。喀血は肺外出血であり、その量と肺内出血量は相関しない。そこで、喀血時に頻呼吸、チアノーゼの増強などの呼吸器症状を認める時には胸部 X 線を撮影し、広範な出血が疑われる場合、可能であれば CT 検査、肺血流シンチグラムにより肺内出血の程度、部位、肺血栓の有無を診断することがある。広範な出血であれば、血液製剤投与、さらに、血小板数が少ない場合は血小板投与を行う。心臓カテーテル、気管支鏡検査は元来出血傾向の強い Eisenmenger 症候群では出血を助長する危険性が高い上に出血部位の同定に有用でない事が多いため勧められない¹)。鼻出血、歯肉出血の予防として、鼻粘膜を乾燥させることのある酸素吸入、堅い歯ブラシの使用には注意を要する。また、可能な限り、喀血を助長する風邪を引かないようにすること、鎮咳剤などの早期治療も大切と考えられる。

4. 脳血栓、栓塞

Eisenmenger 症候群は、ヘマトクリット値が高く、脳血栓を生じる危険性が高いという理由から頻回に瀉血を行われる事も少なくない。脳血流量は、血管径、血液粘稠度などに依存するが、血液粘稠度の影響は比較的低いと考えられている²¹)。実際、これらの患者に

おける脳血栓発生率は低い^{22,23})。また、高地で生活を送る人はヘマトクリット値が高く、血液粘稠度も高いが、脳血栓の頻度は低い²⁴)。従って、赤血球増多それ自身が脳血栓の危険因子ではないと見なされている。乳幼児チアノーゼ型先天性心疾患では時に脳血栓を認め、成人より脳血栓の頻度が高いとされているが、これは乳幼児は鉄欠乏性貧血、脱水を起こしやすいことと関連があるとの推測がなされている¹²)。また、乳幼児では静脈洞血栓が多く、成人の脳血栓形成機序とは異なる可能性がある²⁵)。

5. 腎合併症

1) 腎形態、機能異常: 腎機能と形態ともに異常が認められる。機能異常には高尿酸血症、タンパク尿、糸球体硬化症が含まれ、タンパク尿は 30 歳代では 2/3 程度に認められる²)。赤血球増多を伴うため、高粘稠度の血液が糸球体輸入細動脈から輸出細動脈に濾過される。この結果糸球体内静水圧が上昇し、タンパク尿を生じると考えられている²⁶⁾⁻²⁸)。これら患者の瀉血後にアルブミン尿が明らかに減少するという事実はこのことの裏付けとされている²⁹)。タンパク尿が初発症状であるが、徐々に糸球体硬化所見が進行し糸球体機能低下、さらに尿毒症、乏尿、無尿といった腎機能不全を招くことが有る²⁷)。組織学的には、糸球体毛細管拡張と糸球体の腫大、メサングウム細胞、傍糸球体部細胞のびまん性の増殖、メサングウム基質の増大、拡大が認められ、糸球体硬化所見を認める場合もある²⁸)。毛細血管拡張は全身の血管拡張と同様の発生機序と考えられている。糸球体細胞増加に関しては現在では以下の様な考え方が報告されている。一般的に骨髄の巨核球は静脈から肺動脈末梢血管へ流れ、そこで血小板を産生する³⁰)。しかし、チアノーゼ型先天性心疾患では右左シャントが存在するため、多数の巨核球が肺をバイパスし直接全身の動脈系に流入し、腎臓などの末梢血管に取り込まれる。ここで巨核球内の PDGF (platelet derived growth factor)、TGF-beta (transforming growth factor) などが多量に放出され、局所の細胞増生を促すという³¹)。ばち状指、肥厚性骨関節症は、チアノーゼ型先天性心疾患では高頻度に認められるが、増殖性病変であり、腎病変の機序と同様と考えられている³²)。

2) 尿酸代謝異常: Eisenmenger 症候群では高尿酸血症がしばしば見られ、ヘマトクリット値と正相関し、年齢とともにその頻度は上昇する²⁶)。高尿酸血症の原因は、赤血球増多に基づく尿酸産生増加、腎クリアラ

ンスの低下とされていたが、尿管での尿酸再吸収の増加が主な原因と考えられるようになった²⁶⁾。高尿酸血症は尿酸腎症の原因となるとされているが、チアノーゼ型先天性心疾患では腎障害を起こすことは殆どなく、腎の尿酸結石も稀である¹⁾。約20%程度の患者に痛風性関節炎がみられる⁵⁾。しかし尿酸値から予想されるほど高頻度に痛風性関節炎を起こすことはない。このため、一般に見られる高尿酸血症と異なり無症状の高尿酸血症に対する治療は行わない。しかし、痛風発作時の治療法は一般的な痛風性関節炎と同様であり、発作後も尿酸産生阻害薬、尿酸排出促進薬などを投与する事が多い。

6. 妊娠, 出産

1979年にGleisherは44人のEisenmenger患者の70回の妊娠をreviewし、52%は妊娠、出産により死亡したと報告している。これ以降1996年までの55人の報告例では、母体死亡率は、39%と報告されている³⁴⁾。多くは出産後数日以内に血圧、酸素飽和度の低下、変動が著明となり、死の転帰をとる³³⁾³⁴⁾。死亡原因は、肺動脈血栓、出産時出血による循環血液量減少、チアノーゼの急激な増悪などに起因するとされている³⁵⁾。帝王切開は、自然分娩と比べ死亡率が高いと報告されている³³⁾が、重症例が帝王切開になる傾向が強いという患者選択のバイアスが有るため、その優劣は明らかではない。最近の報告⁵⁾³⁵⁾では、妊娠出産時死亡率は低下しているが、出産時大量出血、全身状態の悪化、失神などの合併症を認めており、母体にとって危険率が非常に高いことには変わりはないと考えられている。自然流産は20~40%程度にみられ、生産児でも未熟児出産が50%、満期産は25%にすぎないとされている³⁵⁾³⁶⁾。さらに、周産期胎児死亡を20%内外に認める³⁵⁾³⁶⁾。母体、胎児ともに生命の危険率が非常に高いため、Eisenmenger症候群の妊娠、出産は避けるべきとされている。欧米では、可能な時期で有れば危険率の低い人工流産を選択する事が多い。もしも、出産継続を望んだ場合には、未熟児でも生存可能な段階まで到達すれば、むしろ早期分娩が有利と考えられるため、母体、新生児の両者に対する高度な医療が可能である周産期センターの機能を備えた施設ないしは新生児医療が可能で医療施設での管理が必須条件となる。妊娠20週以降は入院管理とし、呼吸困難が有れば酸素投与(母体、胎児の生命予後に効果があるか明らかでないが)心不全が生じた場合は強心剤、利尿剤投与を行う。出産時はICUで心拍、動脈圧、酸素飽和度、ヘマトク

リットなどのモニター監視を行う。麻酔での循環動態の変化、出血を避けるためには、経膈分娩が推奨されている。出血、血圧低下は致命的となりうるので早急に補正する¹⁾。肺動脈血栓予防のための抗凝固療法の適応については一定の見解が無い¹¹⁾。抗凝固療法を施行する場合は、妊娠20週ころから、ヘパリンを投与し、出産直前に中止する。さらに、出産後に再開し、その後ワーファリンに変更し2カ月程度投与するとされているが¹¹⁾³⁴⁾、患者の出血傾向、程度に応じ決定する場合もある。出産後2週間は血行動態の急速な変動により母体死亡することが少なくないため、入院管理を必要とする。最近一酸化窒素を使用し、妊娠経過中肺動脈圧の低下、酸素飽和度の改善をみたとの報告が有るが、出産後早期に母体を失っている³⁶⁾。以上の事実から、現在、Eisenmenger症候群では出産を避けることがbest choiceとされている。避妊方法はいくつか考えられるが、ピルは、種類により心不全増強、血栓傾向を認める場合があり注意を要する。子宮内避妊具は、出血を助長することがあり勧められない。また、避妊手術、人工流産は、実際の出産と比べ母体ははるかに安全とされているが、妊娠時と同様の厳重な循環管理をとれる施設、体制で行うべきとされている¹⁾。これらの方法がとれない場合、バリア法プラス古典的避妊法を併用することとなる。少数ではあるが、夫の避妊術を行う場合もある。

7. 心臓以外の手術における注意点

Eisenmenger症候群は、種々の特有の合併症を伴うため、胆嚢摘出術その他心臓以外の手術を受けることが少なくない。しかし、周術期の死亡率が低くないため、心臓以外の手術は可能ならば避けるべきであるとされていた³⁷⁾。手術の際の全身麻酔、出血に基づく循環血液量の減少が起こると、急激な体血管抵抗低下を来し、低血圧、低酸素血症、血液濃縮を招来するため死の転帰を取る場合が有る。このため、厳重な循環管理を必要とする¹⁾。従って、可能な限り体血管抵抗に与える影響の比較的少ない麻酔法を選択し、先天性心疾患の病態に習熟した麻酔科医を必要とする⁴⁾。手術前の瀉血の適応に関しては、前に述べた。循環動態モニターについても妊娠時と同様である³⁸⁾。また、手術時のベッド移動などの急激な体位変換による体血管抵抗の変化が、チアノーゼを増強する事があり注意を要する¹⁾。末梢血管からの点滴に際して、少量の空気でも混入した場合、心内の右左短絡により奇異性血栓を引き起こす可能性があるため細心の注意を要する。

	VSDs	PTAs	SVs
Right ventricular failure	1	1	3
Intrapulm hemorrhage	2	0	1
Ruptured PA aneurysm	2	0	0
Ruptured ascending aorta	1	0	0
Cerebral infarction	1	0	0
Pneumonia	1	0	0
Unknown	6	3	5
Pregnancy, Surgery	0	0	0
Mean age of death (yrs)	45 ± 5	42 ± 1	31 ± 7

図2 Eisenmenger 症候群患者 27 人の直接死因の分析(文献5より作成)。この内、17例(63%)が突然死。VSDs: 心室中隔欠損, PTAs: 総動脈管症, SVs: 単心室, yrs: 歳。

8. 飛行機旅行

肺疾患患者, チアノーゼ性先天性心疾患患者は, 飛行機に乗ることを避けるべきであり, やむを得ず利用する場合は酸素を用意しておくべきといわれている³⁹⁾。飛行機旅行では, 機内の気圧が低下するため, チアノーゼ性先天性心疾患患者でも, 心臓に異常のない人と同様に酸素飽和度が最高6%程度低下するとされている⁴⁰⁾。しかし, この程度の低下は患者の状態に影響を及ぼすことはなく, 酸素吸入も必要としないとされている⁴¹⁾。機内の湿度は非常に低いため, 渇き感がなく, 脱水による血液濃縮, 血栓形成を生じやすい。そこで, 水分の十分な補給, 適度に体を動かすことが必要である。また, 過度の緊張, 空港での長距離の移動等が, 患者の状態に悪影響を及ぼすことがあるため, 場合により車椅子を用意するなどの注意を要する¹⁾⁽⁴¹⁾。

9. 薬物療法

1) アンギオテンシン変換酵素阻害薬

少数例だが Eisenmenger 症候群に対するアンギオテンシン変換酵素阻害薬使用の報告がある。使用によりチアノーゼの増強は見なかったが, 疲労感が増強し, 長期改善効果は認めなかったとしている⁴²⁾。また, 血管拡張薬は肺血管抵抗の固定した Eisenmenger 症候群では, 体血管抵抗のみが低下し血圧低下, チアノーゼの増強を招来する恐れが強いため, その使用には十分な注意を要する¹⁾⁽³⁾。

2) プロスタサイクリン製剤

プロスタサイクリン持続投与の報告⁴³⁾があり, 酸素

濃度, ヘマトクリットの改善を見たが, 静脈カテーテルの血栓形成など投与方法に伴う合併症が多かったとしている。一方, プロスタサイクリン持続静注は無効との報告⁴⁴⁾もある。本症候群は原発性肺高血圧と比べはるかに生命予後が良いため, 今後, 適応, 経口プロスタサイクリン製剤投与も含め検討を要する。

3) 長期酸素持続投与

小児では, 酸素持続投与により, 血中酸素飽和度が改善しヘマトクリットを改善させることが有るとの報告⁴⁵⁾がある。しかし, 成人期の Eisenmenger 症候群では, 酸素持続投与による罹病歴, 生命予後に及ぼす positive な影響は今のところ認められていない。これは, 経年的に肺血管閉塞性病変が進行し, 肺動脈の酸素に対する反応性が低下する為と考えられている。また, 酸素持続投与は鼻腔内を乾燥させ鼻出血の原因となることがあり注意を要する¹⁾。

10. 移植

両方向性短絡路が, 体動脈血管抵抗の変動時の安全弁的役目をしており, 外科的な短絡路閉鎖は禁忌と考えられている。Eisenmenger 症候群の心肺移植治療は1982年初めて報告されている⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾。1990年に, 片側肺移植と同時に動脈管開存⁴⁸⁾を, 1992年に心房中隔欠損を修復した報告⁴⁹⁾がなされた。その後, 単純奇形に伴う例では両側あるいは片側肺移植と同時に心内修復術の報告例が増加した⁵⁰⁾⁽⁵¹⁾。術後早期の右室機能回復, 右室肥大の軽減が認められ, 移植後の心合併症もないため有効な方法と考えられた⁵⁰⁾⁽⁵¹⁾。しかし, Eisenmenger 症候群以外の疾患を含む心肺同時移植或いは肺移植の5年生存率は, 40~50%程度とされており⁶⁾⁽⁵²⁾⁻⁽⁵⁴⁾, これは単心室に伴う Eisenmenger 症候群の5年生存率と同程度である。しかし, これ以外の多くの Eisenmenger 症候群では移植未施行例の5年生存率は60%を越えている³⁾⁽⁵⁾。Eisenmenger 症候群の直接死因は, 肺内出血, 心不全, 肺動脈瘤破裂などによる急死例が多い⁵⁾(図2)。このため, Eisenmenger 症候群であるということだけでは移植の適応とならず, その適応は, 高度の心不全例, 巨大肺動脈瘤合併例などに限定されるとされている⁵⁾。

結 論

Eisenmenger 症候群の全身系統的合併症とその管理治療方法が明らかとなり, 生命予後, 罹病率が改善した。これに伴い, 新たに解決すべき問題点も認められるようになった。本論文では, 成人期 Eisenmenger 症候群の診療の基礎となる最近の考え方を文献的考察

を加えて論説した。

本論文の主旨は、第36回日本小児循環器学会(2000,鹿児島)シンポジウム「手術不適応児の管理 成人のCHDも含む」において発表した。

文 献

- 1) Perloff JK : Cyanotic congenital heart disease : a multisystem disorder. In Perloff JK, Child JS eds : *Congenital Heart Disease in Adults*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 199-226
- 2) Wood P : The Eisenmenger syndrome : or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *Brit Med J* 1958 ; 2 : 701-709, 755-762
- 3) Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM : Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy : a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 1998 ; 31 : 1650-7
- 4) Jones P, Patel A : Eisenmenger's syndrome and problems with anesthesia. *Br J Hosp Med* 1996 ; 54 : 214-9
- 5) Niwa K, Perloff JK, Kaplan S, Child JS, Miner MN : Eisenmenger syndrome in adults ; ventricular septal defect, truncus arteriosus and univentricular hearts. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; 34 : 223-232
- 6) D'Aliento L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G, Stone S : Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998 ; 19 : 1845-1855
- 7) Giddings SS, Stockman JA : Erythropoietin in cyanotic heart disease. *Am Heart J* 1988 ; 116 : 128-132
- 8) Rosove MH, Perloff JK, Hocking WG, Child JS, Canobbio MM, Skorton DJ : Chronic hypoxaemia and decompensated erythrocytosis in cyanotic congenital heart disease. *Lancet* 1986 ; 2 : 313-315
- 9) Linderkamp O, Klose HJ, Betke K, Brodherr-Heberlein S, Buhlmeyer K, Kelson S, Segespeil C : Increased blood viscosity in patients with cyanotic congenital heart disease and iron deficiency. *J Pediatr* 1979 ; 95 : 567-569
- 10) Oldershaw PJ, Sutton MGSJ : Haemodynamic effects of hematocrit reduction in patients with polycythemia secondary to cyanotic congenital heart disease. *Br Heart J* 1980 ; 44 : 584-588
- 11) Vongpatanasin W, Brickner E, Hillis LD, Lange RA : The Eisenmenger syndrome in adults. *Ann Int Med* 1998 ; 128 : 745-755
- 12) Ekert H, Gilchrist GS, Stanton R, Hammond D : Hemostasis in cyanotic congenital heart disease. *J Pediatr* 1970 ; 76 : 221-230
- 13) Gross S, Keefer V, Liebman J : The platelets in cyanotic congenital heart disease. *Pediatrics* 1968 ; 42 : 651-658
- 14) Rabinovitch M, Andrew M, Thom H, Trusler GA, Williams WG, Rowe RD, Olley PM : Abnormal endothelial factor VIII associated with pulmonary hypertension and congenital heart defects. *Circulation* 1987 ; 76 : 1043-1052
- 15) Kohler A, Sun D, Kaley G : Role of shear stress and endothelial prostaglandins in flow and viscosity induced dilation of arterioles in vitro. *Circ Res* 1993 ; 72 : 1276-1284
- 16) Tredal SM, Carter JB, Edwards JE : Cystic medial necrosis of the pulmonary artery. Association with pulmonary hypertension. *Arch Pathol* 1974 ; 97 : 183-186
- 17) Yoshiyoshi M, Nishioka K, Nakao K, Saito Y, Matsumura M, Ueda T, Temma S, Shirakami G, Imura H, Mikawa H : Plasma endothelin concentrations in patients with pulmonary hypertension associated with congenital heart defects. Evidence for increased production of endothelin in pulmonary circulation. *Circulation* 1991 ; 84 : 2280-2285
- 18) Cacoub P, Dorent R, Maistre G, Nataf P, Carayon A, Piette JC, Godeau P, Cabrol C, Gandibakhch I : Endothelin-1 primary pulmonary hypertension and the Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol* 1993 ; 71 : 448-450
- 19) Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL : Primary pulmonary hypertension : natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984 ; 70 : 580-587
- 20) Fuse S, Kamiya T : Plasma thromboxane B2 concentration in pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. *Circulation* 1994 ; 90 : 2952-2955
- 21) Phornphutkul C, Rosenthal A, Nadas AS, Berenberg W : Cerebrovascular accidents in infants and children with cyanotic congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1973 ; 32 : 329-334
- 22) Ammash N, Warnes C : Cerebrovascular events in adult patients with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; 28 : 768-772
- 23) Perloff JK, Marelli AJ, Miner PD : Risk of stroke in adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation* 1993 ; 87 : 1954-1959
- 24) Thomas DJ, Marshall J, Russell RW, Wetherley-Mein G, du Boullay GH, Pearson TC, Symon L, Zilkha E : Effect of hematocrit on cerebral blood flow. *Lancet* 1977 ; 2 : 941-943
- 25) Cottrill CM, Kaplan S : Cerebrovascular acci-

- dents in cyanotic congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1973 ; 125 : 4484 487
- 26) Ross EA, Perloff JK, Danovitch GM, Child JS, Canobbio MM : Renal function and urate metabolism in late survivors with cyanotic congenital heart disease. *Circulation* 1986 ; 73 : 396 400
- 27) Burlet A, Drukker A, Guignard JP : Renal function in cyanotic congenital heart disease. *Nephron* 1998 ; 81 : 296 300
- 28) Spear GS : Glomerular alterations in cyanotic congenital heart disease. *Bull Johns Hopkins* 1960 ; 106 : 347 367
- 29) de Jong PE, Weeing JJ, Donker AJ, van der Hem GK : The effect of phlebotomy on renal function and proteinuria in a patient with congenital heart disease. *Nephron* 1983 ; 33 : 225 226
- 30) Aabo K, Hansen KB : Megakaryocytes in pulmonary blood vessels. *Acta Path Microbiol Scand* 1978 ; 86 : 285 291
- 31) Remuzzi G : Role of platelets in progressive glomerular disease. *Pediatr Nephrol* 1995 ; 9 : 495 502
- 32) Dickinson CJ : The aetiology of clubbing and hypertrophic osteoarthropathy. *Eur J Clin Invest* 1993 ; 23 : 330 338
- 33) Gleicher N, Midwall J, Hochberger D, Jaffin D : Eisenmenger 's syndrome and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1979 ; 34 : 721 741
- 34) Warnes C, Elkayam U : Congenital heart disease and pregnancy. In Elkayam U, Gleicher N eds : *Cardiac Problems in Pregnancy*. 3 rd ed. New York, Wiley-Liss, 1998, pp 49 50
- 35) Anila WS, Grinberg M, Snitcovsky R, Faccioli R, Da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F : Maternal and fetal outcome in pregnant women with Eisenmengers syndrome. *Eur Heart J* 1995 ; 16 : 460 464
- 36) Lust KM, Boots RJ, Dooris M, Wilson J : Management of labor in Eisenmenger syndrome with inhaled nitric oxide. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 181 : 419 423
- 37) Lumley J, Whitwam JG, Morgan M : General anesthesia in the presence of Eisenmenger 's syndrome. *Anesth Analg* 1977 ; 56 : 543 547
- 38) Devitt JH, Noble WH, Byrick RJ : A Swan-Ganz catheter-related complication in a patient with Eisenmenger 's syndrome. *Anesthesiology* 1982 ; 57 : 335 337
- 39) Kramer MR, Jakobson DJ, Springer C, Donchin Y : The safety of air transportation of patients with advanced lung disease. Experience with 21 patients requiring lung transplantation or pulmonary thromboendarterectomy. *Chest* 1995 ; 108 : 1292 1296
- 40) Cottrel JJ : Altitude exposure during aircraft flight. *Chest* 1988 ; 93 : 81 84
- 41) Harinck E, Hutter PA, Hoorntje TM, Simson M, Benatar AA, Fisher JC, deBruijn D, Meijboom EJ : Airtravel and adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation* 1996 ; 93 : 272 276
- 42) Hopkins WE, Kelly DP : Angiotensin-converting enzyme inhibitors in adults with cyanotic congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1996 ; 77 : 62 69
- 43) Fernandes SM, Lang P, Benisty JI, Pearson DD, Sloss LJ, Landzberg MJ : Prostacyclin therapy in the adolescent /adult with Eisenmenger syndrome. *Circulation* 1999 ; 100 : Supple I-670
- 44) Gildein HP, Wildberg A, Mocellin R : Comparative studies of hemodynamics under prostacyclin and nifedipine in patients with Eisenmenger syndrome. *Z Kardiol* 1995 ; 84 : 55 63
- 45) Bowyer JJ, Busst CM, denison DM, Shinebourne EA : Effect of long term oxygen treatment at home in children with pulmonary vascular disease. *Br Heart J* 1986 ; 55 : 385 390
- 46) Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, Pennock JL, Billingham ME, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE : Heart-lung transplantation : successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982 ; 306 : 557 564
- 47) Lupinetti FM, Bolling SF, Bove EL, Brunsting III LA, Crowley DC, Lynch JP, Orringer MB, Whyte RI, Deeb GM : Selective lung or heart-lung transplantation for pulmonary hypertension associated with congenital cardiac anomalies. *Ann Thorac Surg* 1994 ; 57 : 1545 1549
- 48) Femes SE, Patterson GA, Williams WG, Goldman BS, Todd TR, Maurer J : Single lung transplantation and closure of patent ductus arteriosus for Eisenmenger 's syndrome. Toronto Lung Transplantation Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990 ; 100 : 1 5
- 49) McCarthy PM, Rosenkranz ER, White RD, Rice TW, Sterba R, Vargo R, Mehta AC : Single-lung transplantation with atrial septal defect repair for Eisenmenger 's syndrome. *Ann Thorac Surg* 1991 ; 52 : 300 303
- 50) Aeba R, Griffith BP, Hardesty RL, Kormos RL, Armitage JM : Isolated lung transplantation for patients with Eisenmenger syndrome. *Circulation* 1993 ; 88 : II-452 455
- 51) Bando K, Armitage JM, Paradis IL, Keenan RJ, Hardesty RL, Konishi T, Komatsu K, Stein KL, Shah AN, Bahnon HT : Indications for and re-

- sults of single, bilateral, and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension. J Thoracic Cardiovasc Surg 1994 ; 108 : 1056 1065
- 52) Gammie JS, Keenan RJ, Pham SM, McGrath MF, Hattler BG, Khoshbin E, Griffith BP : Single - versus double-lung transplantation for pulmonary hypertension. J Thorac Cardiovasc Surg 1998 ; 115 : 397 403
- 53) Breen TJ, Bennett LE, Daily OP, Hosenpud JD : The effect of diagnosis on survival before and after lung transplantation. J Heart Lung Transplant 1995 ; 14 : S 49
- 54) Hosenpud JD, Novick RJ, Breen TJ, Daily OP : The registry of the international society for heart and lung transplantation : eleventh official report-1994. J Heart Lung Transplant 1994 ; 13 : 561 570

Management of Eisenmenger Syndrome in Adults

Koichiro Niwa M.D.

Department of Pediatrics, Chiba Cardiovascular Center, Chiba, Japan

Major advances in medical management of Eisenmenger syndrome in recent years resulted in a substantial increase of mortality by as long as 20 years with a decrease of their morbidity. This has delayed the timing of lung or heart/lung transplantation than previously. On the other hand, with longer survival of Eisenmenger cases, increased prevalences of many potentially fatal complications became to be noted ; including valve regurgitation, heart failure, pulmonary arterial truncal thromboses, intrapulmonary hemorrhage, tachyarrhythmias, pulmonary artery aneurysms, great arterial rupture and cerebral infarction. Those problems are major tasks for the future. This article reviews the current understanding of the problems with Eisenmenger syndrome, a multi-system syndrome and the consensus of management of these patients.
