

## 肺高血圧のために手術不能と判断された先天性心疾患 成人期の問題と管理

姫野和家子<sup>1)</sup>, 赤木 禎治<sup>2)</sup>, 日高 淑恵<sup>1)</sup>, 江上 公康<sup>1)</sup>  
前野 泰樹<sup>1)</sup>, 石井 正浩<sup>1)</sup>, 加藤 裕久<sup>1)</sup>, 松石豊次郎<sup>1)</sup>

久留米大学医学部小児科<sup>1)</sup>,  
岡山大学医学部歯学部附属病院循環器疾患治療部<sup>2)</sup>

### Key words :

成人先天性心疾患, 肺高血圧, 長期予後,  
合併症

## Inoperable Adult Patients with Congenital Heart Disease due to Pulmonary Hypertension: Clinical Issues and Management

Wakako Himeno,<sup>1)</sup> Teiji Akagi,<sup>2)</sup> Yoshie Hidaka,<sup>1)</sup> Kimiyasu Egami,<sup>1)</sup> Yasuki Maeno,<sup>1)</sup>  
Masahiro Ishii,<sup>1)</sup> Hirohisa Kato,<sup>1)</sup> Toyojiro Matsui<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pediatrics, Kurume University School of Medicine, Fukuoka,

<sup>2)</sup>Cardiac Care Unit, Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry, Okayama, Japan

**Background:** Inoperable congenital heart disease resulting from pulmonary hypertension (PH) may lead to various complications in adulthood. However, limited information is available regarding the clinical features of these complications.

**Subjects and Methods:** We retrospectively reviewed 20 patients (7 men and 13 women) who were considered inoperable due to PH, in the adult congenital heart disease clinic of Kurume University Hospital.

**Results:** Of the 20 patients, 14 had Eisenmenger syndrome and 6 patients had inoperable single ventricular morphology. Median age was 32 years (range, 19 to 69 years), and median arterial saturation was 82% (range, 72% to 92%). Complications were as follows; hemoptysis in 8, syncope in 5, cerebral infarction in 4, cerebral abscess in 2, atrial tachyarrhythmia in 2, gout in 2, hemoconcentration syndrome in 2, and infectious endocarditis and renal infarction in one each. These complications generally developed after the age of 18 years. Syncope, cerebral infarction, and hemoconcentration syndrome or gout were mainly seen in patients with Eisenmenger syndrome, whereas atrial tachyarrhythmia was only experienced in patients with inoperable Fontan procedure. Three patients died suddenly during the follow-up period.

**Conclusions:** Even if the cardiac condition in these patients has been relatively well tolerated during the pediatric and adolescent stages, various complications can develop in adulthood. Because some of the complications can be considered life threatening, the prevention of these complications warrants improvement in the quality of life of these fragile patients.

### 要 旨

背 景：肺高血圧のために手術不能と判断された先天性心疾患患者では，成人期にさまざまな合併症を起こす可能性がある。

対象と方法：当院成人先天性心臓病外来で肺高血圧のため手術不能とされた患者20例(男性7例，女性13例)を，後方視的に検討した。

結 果：内訳は，Eisenmenger症候群14例と，肺高血圧によるFontan型手術不能例6例であった。年齢は18～69歳(中央値32歳)，SpO<sub>2</sub>は72～92%(中央値82%)であった。経過中の合併症として，喀血8例，失神5例，脳梗塞4例，脳膿瘍2例，心房性不整脈2例，痛風2例，過粘稠度症候群2例，感染性心内膜炎，腎梗塞をそれぞれ1例認め，おもに18歳以降に生じていた。失神，脳梗塞，過粘稠度症候群，痛風はおもにEisenmenger症候群に認められたのに対し，不整脈はFontan不能群に認められた。経過中に3例が突然死した。

結 論：このような疾患群は，小児期に比較的安定した経過をたどっていても成人期にはさまざまな合併症を併発

平成16年2月27日受付

別刷請求先：〒830 - 0011 福岡県久留米市旭町67

平成16年11月16日受理

久留米大学医学部小児科 姫野和家子

する可能性が高い。これら合併症には生命予後に直結するような重篤なものもあり、その回避が長期予後の改善において重要である。

## はじめに

Eisenmenger症候群や肺高血圧のためにFontan型手術不適応な単心室例では、手術不能な先天性心疾患として未治療のまま成人期に達している<sup>1,2)</sup>。近年、静注用プロスタサイクリン製剤epoprostenolの開発により、内科的治療の可能性も出てきたが<sup>3,4)</sup>、根本的治療はないというのが現実である。心肺同時移植という治療法はあるが、現在の日本では実施の可能性はきわめて低い。このような患者が成人期に達すると、長期にわたる組織低酸素状態や多血症に伴う微小循環障害などにより、腎障害に代表されるような臓器障害が進行したり、肺梗塞、脳梗塞、喀血などの生命予後に直接影響を及ぼす合併症が出現することが知られている<sup>1,5)</sup>。根本的治療法のない状況において、このような患者の生命予後の改善にはこれら合併症の回避が重要である。今回われわれは、当科成人先天性心臓病外来に登録されたEisenmenger症候群および肺高血圧のため手術不能とされた患者20例を後方視的に検討し、その長期管理における問題点を検討した。

## 対象と方法

1994年開設以来、当院の成人先天性心臓病外来に登録された18歳以上の先天性心疾患患者386名のうち、Eisenmenger症候群および肺高血圧のため手術不能とされた20例に対し、患者背景、合併症、治療、予後などに関して後方視的に検討した。今回の検討におけるEisenmenger症候群とは、高度の肺高血圧のために右左短絡心疾患を有する患者で、酸素負荷に対する肺血管抵抗の減少が認められない症例、もしくは臨床経過により同等の状態が確認された症例とした。Eisenmenger症候群以外であっても、肺高血圧のためにFontan型手術が不適応と判断された単心室症例は手術不応例と判断した。Eisenmenger群とFontan不能群の比較にはunpaired *t* testを用い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判断した。

## 結 果

### 1. 患者背景 (Table 1)

性別は、男性7例、女性13例であった。年齢は、18～69歳で中央値32歳であった。手術不能と診断された年齢は、3～51歳で中央値6.0歳であった。20例の内訳は、Eisenmenger症候群 (Eisenmenger群) 14例と、単心室形態で肺高血圧によるFontan手術不能例 (Fontan不能群) 6例

であった。Eisenmenger群の基礎疾患は、心室中隔欠損症10例、心室中隔欠損症 + 動脈管開存症1例、心房中隔欠損症1例、Taussig-Bingタイプの両大血管右室起始症1例、修正大血管転位症 + 心室中隔欠損症1例であった。Fontan不能群の基礎疾患は単心室2例、肺動脈閉鎖3例、三尖弁閉鎖1例であった。染色体異常は4例に認められ、21 trisomy 3例と22q11欠失症候群1例であった。外来受診の間隔は、1～12カ月で中央値1.5カ月であった。結婚の有無は、既婚者8例、未婚者12例で、既婚者8例中6例が女性であった。SpO<sub>2</sub>は、70～93%で中央値83%であった。末梢血ヘモグロビン値は、15.4～21.1g/dlで中央値18.5g/dlであった。NYHA分類は、class I 6例、class II 9例、class III 5例で、class IVの患者はいなかった。SpO<sub>2</sub> (85 ± 6, 80 ± 6%)、ヘモグロビン値 (19.0 ± 2.5, 18.1 ± 2.7g/dl) はEisenmenger群とFontan不能群との間で有意差を認めなかった。

### 2. 合併症 (Table 2)

喀血8例、失神5例、脳梗塞4例、脳膿瘍2例、心房性不整脈2例、痛風2例、瀉血を必要とする過粘稠度症候群2例、感染性心内膜炎1例、腎梗塞1例が認められ、これらの合併症は、おもに成人期に生じていた。喀血の程度はさまざまで、緊急の輸血を必要とする重症なものも含まれていた。不整脈の2例はいずれも心房細動で、単心室形態を有する症例であり、薬物治療抵抗性で電氣的除細動にて洞調律に服していた。このうち1例は、心房細動、心房粗動、頻発する心室性期外収縮に対し、現在も抗不整脈剤を多剤併用している。

### 3. 治療 (Table 3)

薬物治療として、アスピリン7例、利尿剤6例、強心剤4例、鉄剤3例、ACE阻害剤2例、Ca拮抗剤2例、抗尿酸剤と抗不整脈剤がそれぞれ1例に投与された。在宅酸素療法は、3例に処方されていたが、実際に常時使用している者はいなかった。ヘマトクリット値が65%を超え、頭痛など明らかな過粘稠度症候群に伴う症状を有する患者2例には瀉血を施行した。1回の瀉血量は200ml程度とし、同量の生理食塩水を補充した。

2例にカテーテル治療が行われた。1例は、心室中隔欠損、動脈管開存根治術後のEisenmenger症候群の26歳女性 (Table 1, 症例6)。4歳時に根治手術が施行されたが、術後も肺高血圧が残存。原発性肺高血圧症と同様

Table 1 Patient profile

Patient	Age Gender	Diagnosis	Age when diagnosed as inoperable (years)	Outcome	Chromosomal abnormality	SpO <sub>2</sub> (%)	Marriage	Pregnancy	NYHA (class)	Complication(s)
Eisenmenger syndrome										
1	18 F	DORV, ES	5	Death	-	85	-	-	III	Severe CHF
2	18 F	VSD, ES	3	Death	21 trisomy	80	-	-	III	Hemoconcentration
3	38 F	VSD, ES	7	Alive	-	90	+	+	II	Cerebral infarction, syncope
4	69 F	ASD, ES	51	Alive	-	93	+	-	I	
5	28 M	VSD, ES	9	Alive	21 trisomy	85	-	-	I	Syncope
6	26 F	VSD, PDA, ES*	4	Alive	-	84	-	-	I	Syncope
7	38 M	VSD, ES	24	Alive	-	80	+	-	II	Hemoptysis, cerebral infarction
8	19 M	VSD, ES	5	Alive	-	84	-	-	II	
9	32 F	VSD, ES	10	Alive	-	75	+	+	II	Syncope, hemoptysis, gout, hemoconcentration, cerebral abscess
10	24 F	VSD, ES	6	Alive	-	93	-	-	I	Cerebral infarction
11	32 F	VSD, ES	15	Alive	-	90	-	-	I	Hemoptysis
12	23 F	VSD, ES	15	Alive	21 trisomy	83	-	-	II	
13	43 M	VSD, ES	16	Alive	-	72	+	-	II	Hemoptysis, gout, cerebral infarction
14	51 F	c-TGA, ES	33	Alive	-	90	+	-	I	
Inoperable Fontan										
15	42 M	SV	3	Alive	-	85	-	-	III	Syncope, af
16	45 F	PA/VSD	5	Alive	-	75	+	-	III	Hemoptysis, renal infarction
17	30 M	PA/VSD	6	Death	22q11 deletion syndrome	70	-	-	III	Hemoptysis, CHF
18	19 F	PA/VSD	4	Alive	-	80	-	-	II	Hemoptysis
19	25 M	TA, TGA	6	Alive	-	85	-	-	II	IE, cerebral abscess
20	32 F	SV	5	Alive	-	83	+	-	II	Hemoptysis, af
Median	32		6			82				

PA/VSD: pulmonary atresia and ventricular septal defect, TA: tricuspid valve atresia, TGA: transposition of the great arteries, SV: single ventricle, DORV: double outlet right ventricle, ES: Eisenmenger syndrome, VSD: ventricular septal defect, ASD: atrial septal defect, PDA: patent ductus arteriosus, c-TGA: corrected transposition of the great arteries, IE: infective endocarditis, af: atrial fibrillation, CHF: congestive heart failure

\*: Patient 6 developed Eisenmenger syndrome after surgical VSD and PDA repair at 4 years of age.

Table 2 Systemic complications

Complications	Cases	Onset of complication		Diagnostic category	
		<18 years	18 years	Eisenmenger	Inope. Fontan
Hemoptysis	8	1	7	4	4
Syncope	5	1	4	4	1
Cerebral infarction	4	1	3	4	0
Cerebral abscess	2	1	1	1	1
Arrhythmia	2	0	2	0	2
Hemoconcentration syndrome	2	1	1	2	0
Gout	2	0	2	2	0
Infective endocarditis	1	1	0	0	1
Renal infarction	1	0	1	0	1

Inope. Fontan: inoperable Fontan

の血行動態となり、18歳頃より歩行時にも失神を伴うようになった。beraprost経口投与などの内科的治療を行ったが症状が進行するため、21歳時に経カテーテル的心房中隔欠損作成術を施行した。最終的にSpO<sub>2</sub>は92%から84%へと低下し、失神や自覚症状は改善した。現在、カテーテル治療より6年が経過するが、NYHA class Iで、アスピリンのみで管理している。もう1例は、肺高血圧を伴う肺動脈閉鎖兼心室中隔欠損症の45歳女性 (Table 1, 症例16)。根治手術不能とされ内科的に経過をみていたが、42歳頃より内科的コントロール困難な喀血を認めるようになり、44歳時に喀血の原因と考えられる体肺側副血行路に対して、経カテーテル的コイル塞栓術を行った。出血の原因と考えられる2本の体肺側副血行路は、完全に閉鎖された。術後、少量の喀血は時折認められるものの、以前のような緊急を要するものはなく、現在内科的な治療により管理可能である。

#### 4. 妊娠・出産

女性13例中2例に妊娠の既往があった。1例は心室中隔欠損症によるEisenmenger症候群 (Table 1, 症例3)で、第2子妊娠中に切迫流産となり当院産科に緊急搬送された。在胎37週で、出生体重1,815gの不当低体重児を経膈分娩で出生した。安静時SpO<sub>2</sub>は90%であったが、分娩中は65%まで低下した。他の1例も、同様に心室中隔欠損症によるEisenmenger症候群 (Table 1, 症例9)で、27歳時に妊娠5週で妊娠に気付いた。本人の出産の希望が強いため経過をみていたが、妊娠10週に自然流産した。安静時SpO<sub>2</sub>は通常75%であったが、妊娠中は65%と低下していた。

Table 3 Treatment

	No. of patients
1) Medication	
Aspirin	7
Diuretic	6
Cardiac glycosides	4
Iron	3
ACEI	3
Ca blocker	2
Allopurinol	1
Antiarrhythmic drugs	1
2) Phlebotomy	2
3) HOT	3
4) Catheter intervention	
Septostomy	1
Embolization	1

ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor, Ca blocker: calcium channel blocker, HOT: home oxygen treatment

#### 5. 死亡例

10年間の観察期間中に死亡例3例を経験した。1例目 (Table 1, 症例1)は、Taussing-Bingタイプの両大血管右室起始症で、肺高血圧のため手術不能とされ内科的管理が行われていた。心不全のため入院を繰り返していたが、18歳時に自宅にて突然死した。2例目 (Table 1, 症例2)は、心室中隔欠損症、Eisenmenger症候群、21 trisomyで、過粘稠症状のため頻回の瀉血の既往があった。18歳時に自宅にて突然死した。3例目 (Table 1, 症例17)は、肺高血圧を伴う肺動脈閉鎖兼心室中隔欠損症の患者で、22q11欠失症候群を合併していた。心不全が増悪したため入院管理を行っていたが、病棟歩行中に

倒れて突然死した。2, 3 例目はいずれも突然死で、不整脈の関与が疑われたが直接死因は確定できなかった。

#### 6. Eisenmenger群とFontan不能群との比較 (Table 2)

Eisenmenger群とFontan不能群とに分け、肺高血圧の程度、合併症、予後をそれぞれ比較した。平均肺動脈圧は、Eisenmenger群 $80 \pm 14$ mmHgとFontan不能群 $59 \pm 16$ mmHgと有意差を認めた( $p < 0.01$ )。合併症は、Table 2に示すように失神、脳梗塞、過粘稠度症候群、痛風はおもにEisenmenger群に認められたのに対し、不整脈はFontan不能群に認められた。NYHA分類において、Eisenmenger群はclass I 6人、class II 6人、class III 2人であったのに対し、Fontan不能群はclass I はおらず、class II 3人、class III 3人と、Fontan不能群のほうが肺高血圧の程度は軽度であっても心症状の重度な例が多かった。死亡例3例の内訳は、Eisenmenger群2例とFontan不能群1例であった。

#### 考 察

近年の医療の進歩により、先天性心疾患患者の予後が改善され長期生存が可能となり、成人期に達する患者が年々増加している<sup>6,7)</sup>。このような患者の病態は複雑で、成人先天性心疾患特有の新たな問題も出現するため、より専門的な知識が必要とされるようになってきた<sup>8,9)</sup>。特に根治手術不能と判断され成人期に達した人たちは、多くの問題を有している<sup>9)</sup>。小児期は比較的安定した状態で経過していても、成人期になるとさまざまな合併症が出現し、長期予後は決して良くない<sup>1,5)</sup>。

今回、われわれの検討した患者20例中6例は、幼少期に誤った診断がなされていたり、家族の判断で受診が途絶えており、成人期に受診した際に初めて手術不能と判断された症例であった。このように、幼少期に適切な診断や治療がなされないまま経過し、手術不能な状態となり成人に至った例が少なくなかった。

合併症は、大部分が成人期に生じていた。18歳未満でも思春期以降に生じたものが多く、喀血や失神などは年齢とともに進行性のものが多かった。今までの報告と同様、根治術へ到達しないまま経過している場合、加齢とともにさまざまな合併症が生じる危険性が高く、注意が必要と考えられた。このような合併症の中には、多血症に伴う血栓症予防のための水分補給や補液、感染性心内膜炎予防のための抗生剤投与、今回提示しているカテーテル治療などで予防や治療可能なものも含まれていた。

喀血の場合、その程度を、喀血量、ヘモグロビン

値、胸部X線およびCTなどで速やかに確認し、安静、加湿、止血剤、必要に応じて去痰剤や鎮咳剤などで保存的に加療を行う必要がある<sup>9)</sup>。肺梗塞を合併している場合もあり、胸部CTは有用である。提示した症例のように、保存的な治療で再発を繰り返す場合には、カテーテル治療が必要な場合もある<sup>10-12)</sup>。

妊娠は、Eisenmenger症候群2例に認められ、1例は自然流産し、他の1例は出産した。Eisenmenger症候群は、母体および胎児の死亡率が非常に高いため、妊娠出産は禁忌とされている<sup>8,13,14)</sup>。しかしながら、現実にはわれわれの症例のように妊娠後に受診したり、出産直前に突然搬入される例もあり、その管理において十分な知識を必要とする。最も重要なことは、妊娠前からの十分な危険性の説明と避妊指導である。

われわれの症例には、染色体異常の4例が含まれている。このうち2例は、経過中に突然死しているが、このような症候群の予後を検討するうえで、21 trisomyを含む染色体異常症を伴う場合は、独自に検討したほうがよいと考えられる。

Eisenmenger群とFontan不能群とに分け検討した結果、失神、脳梗塞、過粘稠度症候群、痛風はおもにEisenmenger群で認められ、一方、不整脈はFontan不能群で認められた。検討時期の酸素飽和度、ヘモグロビン値に関して両群間に有意差は認めなかったものの、成人期のEisenmenger症候群では長期にわたる低酸素状態によって、血栓、塞栓に伴う合併症がより起こりやすく、一方、Fontan不能群では長期の心負荷に伴う心症状(不整脈)が主要症状となっている可能性が推測された。この差異が低酸素状態の持続期間、もしくは心内右左短絡の部位あるいは程度にどの位依存しているのかについては、今回の検討では困難なものの、両群間の長期管理のうえで注意すべき知見と考えられた。

医療技術の進歩および医療環境の充実により、小児期に診断されないまま成人に達する例、根治術不能とされ成人期に達する例は減少してくると考えられる。しかし一方では、このような患者の長期生存が可能となっており、加齢とともに進行する合併症が問題となってくる。Gatzoulisらの報告によると、Fontan型手術を施行せず成人した症例の長期予後は、チアノーゼの問題は残存するものの、Fontan型手術と比較し、そのQOLは必ずしも悪いとは言えず、このような症例に対する長期的な管理が今後も重要となってくると考えられる<sup>15)</sup>。このような患者は、年齢が進むにつれてさまざまな合併症が生じてくるため、小児循環器科医、循環器内科医、外科医、産婦人科医などが連帯を強化し、情報交換を行い、患者診療を行うことが重要と考えら

れる<sup>2, 8)</sup>。また、幼少時期より病気の説明が両親に対してのみ行われているため、このような患者は、重症疾患を抱えながらも、自分の疾患に対して十分な知識を持っていないことが多い。このため、成人期に達した先天性心疾患患者自身に対して、再度十分な患者教育を行い、自己の心疾患の状態を正しく認識してもらうことが、予測可能な合併症の回避において大切と考えられる。

## 結 論

小児期に比較的安定した経過をたどっていた肺高血圧を伴う先天性心疾患でも、成人期にはさまざまな合併症が出現する可能性が高い。このような合併症には生命予後に直結するような重篤なものもあり、その回避が重要である。

## 【参考文献】

- 1) Niwa K, Perloff JK, Kaplan S, et al: Eisenmenger syndrome in adults: Ventricular defect, truncus arteriosus, univentricular heart. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 223–232
- 2) Skorton DJ, Garson A Jr, Allen HD, et al: Task force 5: Adults with congenital heart disease: Access to care. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1193–1198
- 3) Fernandes SM, Newburger JW, Lang P, et al: Usefulness of epoprostenol therapy in the severely ill adolescent/adult with Eisenmenger physiology. *Am J Cardiol* 2003; 91: 632–635
- 4) 中野 起, 青柳成明, 川合明彦, ほか: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(1999–2000年度合同研究班報告)肺高血圧症治療ガイドライン. *J Circ J* 2001; 65 (suppl V): 1077–1126
- 5) Perloff JK, Rosove MH, Sietsema KE, et al: Cyanotic Congenital Heart Disease: A Multisystem Disorder, in Perloff JK, Child JS (eds): *Congenital Heart Disease in Adults*, 2nd edition. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp199–226
- 6) Perloff JK, Warnes CA: Challenges posed by adults with repaired congenital heart disease. *Circulation* 2001; 103: 2637–2643
- 7) Connelly MS, Webb GD, Somerville J, et al: Canadian consensus conference on adult congenital heart disease 1996. *Can J Cardiol* 1998; 14: 395–452
- 8) 門間和夫, 石澤 瞭, 加藤裕久, ほか: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(1998–1999年度合同研究班報告)成人先天性心疾患診療ガイドライン. *J Circ J* 2000; 64 (suppl IV): 1167–1204
- 9) Perloff JK, Miner PD: Specialized facilities for comprehensive care for adults with congenital heart disease, in Perloff JK, et al (eds): *Congenital Heart Disease in Adults*, 2nd edition. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp9–12
- 10) Sharma S, Kothari SS, Rajani M, et al: Life-threatening arterial haemorrhage: Results of treatment by transcatheter embolization using home-made steel coils. *Clin Radiol* 1994; 49: 252–255
- 11) Van der Weijden P, Baur LH, Kool LJ, et al: Embolization as a treatment of life-threatening haemoptysis in an adult with tetralogy of Fallot with pulmonary atresia. *Int J Card Imaging* 1998; 14: 123–126
- 12) 姫野和家子, 赤木禎治, 江上公康, ほか: 咯血を伴う成人肺短絡血管に対するコイル閉鎖術. *心臓* 2003; 35: 295–299
- 13) Weiss BM, Zemp L, Seifert B, et al: Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: A systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1650–1657
- 14) Presbitero P, Somerville J, Stone S, et al: Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus. *Circulation* 1994; 89: 2673–2676
- 15) Gatzoulis MA, Munk MD, Williams WG, et al: Definitive palliation with cavopulmonary or aortopulmonary shunts for adults with single ventricle physiology. *Heart* 2000; 83: 51–57