

成人チアノーゼ性先天性心疾患症例の罹病率， 生存率に関連する危険因子の検討 多施設共同研究

日本小児循環器学会研究委員会

「成人チアノーゼ性先天性心疾患の予後に関する酸素飽和度の重要性」

委員長

中澤 誠(東京女子医科大学心臓病センター循環器小児科)

報告者

坂 尚徳(兵庫県立尼崎病院心臓センター小児循環器科)

委員

丹羽公一朗(千葉県立循環器病センター小児科)

越後 茂之(国立循環器病センター小児科)

村上 智明(北海道大学医学部小児科)

高室 基樹(札幌医科大学小児科)

小山耕太郎(岩手医科大学小児科)

百々 秀心(国立成育医療センター小児循環器科)

高橋 一浩(東京女子医科大学心臓病センター循環器小児科)

林 憲一(神奈川県立こども医療センター循環器科)

松島 正氣(社会保険中京病院小児循環器科)

松村 正彦(天理よろづ相談所病院小児科)

福嶋 教偉(大阪大学医学部心臓血管外科)

塚野 真也(国立循環器病センター小児科)

馬場 清(倉敷中央病院小児科)

赤木 禎治(前 久留米大学医学部小児科，現 岡山大学医学部循環器疾患治療部)

城尾 邦隆(九州厚生年金病院小児科)

姫野和家子(久留米大学医学部小児科)

緒 言

心臓外科手術と内科的治療の進歩により，チアノーゼ性先天性心疾患(cyanotic congenital heart disease: CCHD)成人例の数は，増加しつつある．しかしながら，これらの症例の5～20%は，まだ修復手術を受けることができず¹⁾，心機能障害，不整脈，multi-system disorder²⁾を併発する．そして，これらの問題は，成人期の生命予後に影響を及ぼしている．このような成人期の問題は，小児期の慢性的な低酸素血症や心負荷と関連していることが推測される．成人CCHDの生存率や罹病率については，Eisenmenger症候群³⁻¹³⁾，三尖弁閉鎖¹⁴⁾，肺動脈閉鎖兼心室中隔欠損¹⁵⁾，Glenn短絡術後¹⁶⁾，上大静脈・肺動脈短絡術後または大動脈・肺動脈短絡術後¹⁷⁾，Ebstein奇形¹⁸⁾，単心室¹⁹⁾の疾患群で，いくつかの論文が報告されている．しかしながら，小児期の低酸素血症や心負

との関連をみた報告はない．

われわれは，CCHDの成人期の罹病率や生存率が，小児期の簡便な臨床データ(酸素飽和度，心胸郭比，ヘマトクリット値など)により予測しうるとの仮説を立てた．そして，日本の多施設横断研究により，CCHD患者の生命予後と罹病状況を明らかにし，小児期の臨床データが，成人期の生命予後や罹病率を予測しうるかどうかを検討した．

対象と方法

1998～2003年に共同研究施設で経過観察できていたCCHD症例のうち，未修復，修復不能または姑息手術しか受けられていない成人例(18歳以上)を対象とした．各症例の臨床的特徴，全身合併症，死亡についてのデータを調べた．さらに，成人期の予後予測因子として，15歳時の酸素飽和度(SpO₂)，血液検査所見(ヘマトクリット値(Ht)，平均赤血球

別刷請求先：〒660-0828 兵庫県尼崎市東大物町 1-1-1

兵庫県立尼崎病院心臓センター小児循環器科 坂 尚徳

表 1 診断名

複合心奇形 (200)		単純心奇形 (53)	
Univentricular heart	61	VSD	22
Pulmonary atresia with VSD	33	AVSD	13
Tricuspid atresia	25	PDA	11
Double outlet right ventricle	24	ASD	7
Tetralogy of Fallot	18		
Corrected TGA	12		
TGA	11		
PA/IVS	5		
Ebstein's anomaly	3		
Other	8		
肺血管障害例	39 (19%)	PVD	50 (94%)

TGA: transposition of great arteries, PA/IVS: pulmonary atresia/ intact ventricular septum, AVSD: atrioventricular septal defect

容量 (MCV), 血小板数 (Pl-c), 血清尿酸値 (UA)), 心胸郭比 (CTR) を調べた。各施設の共同研究員がこれらのデータを臨床記録から調べ、本研究用に作成されたファイルに入力した。これらのファイルは、兵庫県立尼崎病院で収集し解析された。小児期から経過観察されている症例に対し、Kaplan-Meier 曲線による生存率解析を行い、Cox 比例ハザードモデルを用いて、全身合併症、死亡の危険因子を求めた。

結 果

1) 253例 (男性126例, 女性127例, 年齢18~56歳) のデータが解析可能であった。そのうち、複合心奇形症例は200例, 89例が肺血管障害 (PVD, いわゆる Eisenmenger 症候群) を来していた (表 1)。

2) 134例 (53%) が、全身合併症に罹患していた。その内訳は、喀血 (41例; 16%), 痛風 (22例; 9%), 脳梗塞 (20例; 8%), 慢性腎不全 (17例; 7%), 感染性心内膜炎 (11例; 4%), 脳膿瘍 (10例; 4%), 胆嚢炎 (3例; 1%) などであった (表 2)。

3) 23例が、中央値29歳 (18~54歳) で死亡した。死亡原因は、心不全 (9例; 39%), 突然死 (6例; 26%), 全身合併症 (9例; 39%) であった (表 3)。

診断名の内訳は、単心室 (n=7), 修正大血管転位 (n=4), 三尖弁閉鎖 (n=3), 完全大血管転位 (n=3), 両大血管右室起始 (n=3), 肺動脈閉鎖・心室中隔欠損 (n=1), ファロー四徴 (n=1), 完全型心内膜症欠損 (n=1) であった。PVDのない群 (17例) では、心不全死が突然死よりも多かった (心不全死 (n=7; 41%), 突然死 (n=4; 24%))。一方、PVDを有する6例では、突然死のほうが多かった (突然死 (n=2; 33%), 心不全死 (n=1; 17%))。

4) 小児期から経過観察できていた187例において、18歳からの10年生存率は91%, 20年生存率は84%であった。

5) 全身合併症、死亡の危険因子 (RR: リスク比) は、以下に示す通りである。

全身合併症 (表 4)

喀血; $PI-c < 130 \times 10^9 / L$ (RR 4.2)

腎不全; $Ht > 65\%$ (RR 3.8)

死亡

独立した危険因子は、 $PI-c < 130 \times 10^9 / L$ (RR 2.5) であった (表 5)。

肺血管障害のない複合心奇形例に絞ると、15歳時の $SpO_2 < 79\%$ の症例は、 $SpO_2 \geq 79\%$ の症例より、有意に生存率が低かった ($p=0.02$ log rank test) (図 1)。

考 察

本研究は、CCHD 成人例の罹病率や死亡率に関する最初の規模な多施設共同研究である。そして、小児期の段階で、将来的な成人期の罹病率や死亡率を予測するパラメータ (血小板減少, 心拡大, 尿酸血症, ヘマトクリット値の上昇) を明らかにした。

1. 全身合併症

肺動脈合併症: 18% の症例が、喀血, 肺出血, 肺塞栓または肺血栓を併発した。これは、喀血の頻度をみた Eisenmenger 症候群の研究 (16.9%³⁾, 20.2%⁶⁾, 21~57%⁷⁾) より、やや低い。本研究では、肺血管障害のない症例が3分の2を占めることが一因と考えられる (PVD のみに絞ると肺動脈合併症は25%)。

頭蓋内合併症: 30例 (12%) が脳梗塞 (8%) または脳膿瘍 (4%) を合併した。脳梗塞の頻度は、3,556人・年の経過観察

表 2 全身合併症

	No. of cases	% of total cases	Age at onset (years)
Hemoptysis	41	16	22 (16-48)
Gout	22	9	25 (16-41)
Cerebral infarction	20	8	30 (16-43)
Renal failure (Cr.>1.5mg/dl)	17	7	28 (16-45)
Hyperviscosity	14	6	23 (16-36)
Infective endocarditis	11	4	25 (18-33)
Brain abscess	10	4	24 (16-30)
Intrapulmonary hemorrhage	8	3	26 (18-34)
Nasal bleeding	6	2	33 (16-29)
Pulmonary embolism/thrombosis	5	2	29 (22-46)
Nephrosis	5	2	27 (20-36)
Acute cholecystitis	3	1	19.24
Other	4	1	26 (17-55)
Total	134	53	25 (16-55)

* Some complications are overlapping

Other complications: brain hemorrhage, gastrointestinal hemorrhage, occlusion of retinal artery, renal infarction in one each

表 3 死亡例

Number	23
Age at death, years	29 (18-54)
Male, <i>n</i>	10
Complex anomaly, <i>n</i>	22
PVD, <i>n</i>	6
Cause of death, <i>n</i>	
Heart failure	8 (35%)
Sudden death	6 (26%)
<i>Vf</i> (3), <i>Unknown cause</i> (3)	
Cardiac and systemic complications	9 (39%)
<i>MOF</i> (2), <i>Intrapulmonary hemorrhage</i> (2)	
<i>Renal failure</i> (2), <i>Hypoxia</i> (2), <i>Cerebral infarction</i> (1)	

Vf: ventricular fibrillation

表 4 喀血，腎不全に関する危険因子

Predictors	Hemoptysis				Renal failure			
	Univariate		Multivariate		Univariate		Multivariate	
	Risk ratio	p value	Risk ratio	p value	Risk ratio	p value	Risk ratio	p value
SpO ₂ <79%	1.7 (1.0-2.8)	0.032		0.79	2.1 (0.9-5.6)	0.058		0.38
Pl-c<130×10 ⁹ /l	3.3 (1.6-8.8)	0.001	4.2 (1.6-18)	0.002		0.54		
HT>65%		0.65			5.2 (2.0-22)	0.0003	3.8 (1.3-18)	0.03

(95% confidence limit)

表 5 死亡に関する危険因子

Predictors	Univariate		Multivariate	
	Risk ratio	p value	Risk ratio	p value
Rt-isomerism	2.5 (1.2-4.6)	0.02		0.13
Systemic right ventricle	1.7 (1.0-2.8)	0.04		0.23
PI-c <130×10 ⁹ /l	2.2 (1.3-3.8)	0.005	2.5 (1.3-5.0)	0.007
CTR>65%	2.1 (1.0-3.0)	0.04		0.2

(95% confidence limit)

期間で、100人・年あたり0.56回の割合であった。これらのデータは、Daliento⁶⁾らのEisenmenger症候群の報告(脳梗塞7.9%、脳膿瘍3.7%)と近似している。しかしながら、Perloff²⁰⁾らは124例の成人CCHD症例において、748人・年の経過観察期間中に脳梗塞を来した症例はなかったと報告している。われわれの頻度(0.56回/100人・年)は、Dalientoらの報告(0.92回)よりやや低いものの、脳血管病変の合併は一定数に認められた。

2. 死亡原因

Eisenmenger症候群の過去の報告では、死亡原因は突然死が最も多く(25~63%^{3, 6-8, 10, 13)}、心不全(23~48%^{3, 6, 8, 10)}が続いている。本研究では、心不全死が最も多く(35%)、突然死は26%であった。しかしながら、Eisenmenger症候群では、突然死(2/6)、心不全死(1/6)と突然死のほうがやや多く、Eisenmenger症候群以外では、心不全死(7/17)、突然死(4/17)と心不全死のほうが多かった。本研究では、Eisenmenger症候群以外の群のほうが多いため、心不全死の占める割合が増えたものと考えられる。

3. 生命予後

ヨーロッパの最近の多施設サーベイランス²¹⁾によると、CCHD症例の5年死亡率は、12.6%であった。Eisenmenger症候群の他の研究では、15年生存率は76%、20年生存率は56%、25年生存率は42%であった。cavopulmonary shuntまたはaortopulmonary shuntの症例の検討では、10年、20年生存率は、それぞれ89%、52%¹⁷⁾であった。われわれの研究では、CCHD全体の20年生存率は、84%と他の研究と比較して高かった。本研究は、1998~2003年の5年間の横断研究であり、1998年以前に死亡したケースは含まれていない。よって、最近の内科的・外科的治療の改善を反映している可能性がある。

4. 全身合併症の予測因子

喀血の予測因子は、単因子解析ではSpO₂<79%とPI-c<130×10⁹/lであったが、独立した予測因子はPI-c<130×10⁹/lで

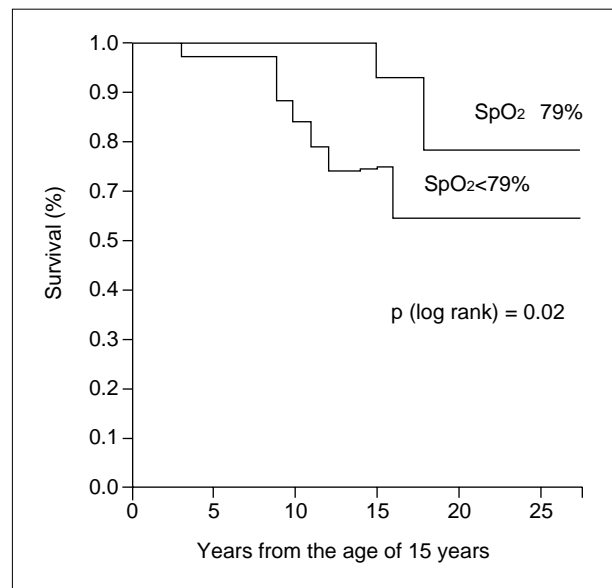


図1 肺血管障害を伴わない複合心奇形例のKaplan-Meier生存率曲線。SpO₂<79%の症例の生存率は、SpO₂ ≥79%の症例より有意に低かった(p=0.02 log rank)。

あった。喀血は、多くの場合、自然に改善するが、大量喀血で突然死する場合もある。Vongpatanasin⁵⁾らは、喀血の原因として、気管支炎、肺塞栓、aortopulmonary collateralの破裂、肺動脈または肺小動脈の破裂を挙げている。持続する低酸素血症は、angiogenic growth factorの産生を誘導し、aortopulmonary collateralの発達を促し²²⁾、これらの新生血管が成人期に破裂する可能性がある。血小板減少(PI-c<130×10⁹/l)は、出血傾向の主要な原因であり、気管支での出血を長引かせる。CCHD症例は、出血と塞栓のいずれのリスクも高い。喀血は、突然死につながることもあり、迅速かつ適切な治療が必要となる。

腎不全の予測因子は、単因子解析ではHt>65%とSpO₂<79%であったが、独立した予測因子はHt>65%であった。Dittrichら²³⁾は、ヘマトクリット値の上昇と持続的な低酸素

血症の両方が、CCHDの症例の糸球体腎症の危険因子であることを示した。持続性のチアノーゼによる二次性の赤血球増多は、CCHDの腎障害の一因であると報告されている²⁴⁻²⁶。

脳梗塞の予測因子は同定できなかった。CCHDの乳児または小児では、小球性の貧血が、中枢神経合併症の危険因子であるとされてきた²⁷⁻²⁹。一方、CCHDの成人では、心房細動、高血圧、小球性貧血が脳梗塞の危険因子と報告されている³⁰。われわれの研究では、Ht>65%やMCV<80flは脳梗塞と関連しなかった。

5. 死亡の予測因子

1) 血小板減少

死亡の独立した予測因子は、PI-c<130×10⁹/lであった。さらに、血小板減少は、咯血や心不全入院の予測因子でもあった。血小板減少は、肺高血圧を伴うCCHD例でよく認められる³¹。血小板数とヘマトクリット値は、有意な正の相関関係がある³²。血小板減少を含む止血機能の異常は、咯血や肺出血の原因となり、死亡につながる可能性もある。血小板減少(PI-c<130×10⁹/l)は、CCHD患者の重症度の指標の一つである可能性がある。

2) チアノーゼの重症度

今回の検討では、肺血管障害を伴わない複合心奇形例に限ると、小児期の酸素飽和度が、生命予後に影響を及ぼす。すなわち、SpO₂<79%の症例の生存率は、SpO₂ 79%の症例より、有意に低かった。出生時から持続する重度の低酸素血症は、赤血球増多症を伴い、小児期の心機能^{33, 34}や心筋組織^{35, 36}に悪影響を及ぼす。そして、全身合併症を引き起こし、心機能を低下させ、成人期に心不全や不整脈を招来させ死に至らせると推測できる。しかし、成人CCHD全体を対象とすると、小児期の酸素飽和度は、生命予後や罹病率の予測因子ではなかった。その理由の一つは、チアノーゼ性心疾患そのものが、多くの病態や背景を有しており、その影響を排除するためには症例数が少なかったことである。また、肺血管閉塞性病変は、加齢とともに進行し、酸素飽和度は徐々に低下する。このため、小児期後期の時点での酸素飽和度(チアノーゼの程度)だけでは、将来的な成人期の肺血管閉塞性病変の程度を予測できない可能性もある。

3) Study limitations

われわれは、1998年に生存しているCCHD症例の2003年までの5年間の生命予後と罹病率に対する予測因子を検討した。この観察期間は短く、死亡率や罹病率は、過小評価している可能性がある。しかしながら、1998年に生存していた症例に限ることで、死亡率に大きな影響を及ぼす時代による内科的・外科的治療のレベルの違いというバイアスを少なくすることができた。

この研究は、後方視的研究であり、種々の心奇形や合併奇形を含む。この因子は、全身合併症の危険因子の検討に

影響を及ぼした可能性がある。今後は、将来の死亡率や罹病率を予測するより正確な因子を同定するために、CCHDの個々の疾患群の前方視的な多施設研究が必要である。

結 論

成人CCHD症例253例の検討の結果、52%の症例が全身合併症を併発し、9%が死亡した。小児期の血小板減少(PI-c<130×10⁹/l)、低酸素血症(SpO₂<79%)、ヘマトクリット値の上昇(Ht>65%)は、全身合併症、死亡の危険因子であった。

【参考文献】

- 1) Niwa K, Perloff JK, Webb GD, et al: Survey of specialized tertiary care facilities for adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2004; 96: 211-216
- 2) 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 ed, Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp199-226
- 3) Saha A, Balakrishnan KG, Jaiswal PK, et al: Prognosis for patients with Eisenmenger syndrome of various aetiology. *Int J Cardiol* 1994; 45: 199-207
- 4) Perloff JK, Rosove MH, Child JS, et al: Adults with cyanotic congenital heart disease: Hematologic management. *Ann Intern Med* 1988; 109: 406-413
- 5) Vongpatanasin W, Brickner ME, Hills LD, et al: The Eisenmenger syndrome in adults. *Ann Intern Med* 1998; 128: 745-755
- 6) Daliento L, Somerville J, Presbitero P, et al: Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998; 19: 1845-1855
- 7) Niwa K, Perloff JK, Kaplan S, et al: Eisenmenger syndrome in adults: Ventricular septal defect, truncus arteriosus, univentricular heart. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 223-232
- 8) Cantor WJ, Harrison DA, Moussadji JS, et al: Determinants of survival and length of survival in adults with Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol* 1999; 84: 677-681
- 9) Oya H, Nagaya N, Satoh H, et al: Haemodynamic correlates and prognostic significance of serum uric acid in adult patients with Eisenmenger syndrome. *Heart* 2000; 84: 53-58
- 10) Oya H, Nagaya N, Uematsu M, et al: Poor prognosis and related factors in adults with Eisenmenger syndrome. *Am Heart J* 2002; 143: 739-744
- 11) Berman EB, Barst RJ: Eisenmenger's syndrome: Current management. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 45: 129-138
- 12) Silversides CK, Granton JT, Konen E, et al: Pulmonary thrombosis in adults with Eisenmenger syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1982-1987
- 13) Dechslin EN, Harrison DA, Connelly MS, et al: Mode of death in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1111-1116
- 14) Warnes CA, Somerville J: Tricuspid atresia in adolescents and

- adults: Current state and late complications. *Br Heart J* 1986; 56: 535–543
- 15 Marelli AJ, Perloff JK, Child JS, et al: Pulmonary atresia with ventricular septal defect in adults. *Circulation* 1994; 89: 243–251
- 16 Kopf GS, Laks H, Stansel HC, et al: Thirty-year follow-up of superior vena cava-pulmonary artery (Glenn) shunts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 662–671
- 17 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
- 18 Jaiswal PK, Balakrishnan KG, Saha A, et al: Clinical profile and natural history of Ebstein's anomaly of tricuspid valve. *Int J Cardiol* 1994; 46: 113–119
- 19 Hager A, Kaemmerer H, Eicken A, et al: Long-term survival of patients with univentricular heart not treated surgically. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 1214–1217
- 20 Perloff JK, Marelli AJ, Miner PD: Risk of stroke in adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation* 1993; 87: 1954–1959
- 21 Engelfriet P, Boersma E, Oechslin E, et al: The spectrum of adult congenital heart disease in Europe: Morbidity and mortality in a 5 year follow-up period. *The Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. Euro Heart J* 2005; 26: 2325–2333
- 22 Himeno W: Angiogenic growth factors in patients with cyanotic congenital heart disease and in normal children. *Kurume Med J* 2001; 48: 111–116
- 23 Dittrich S, Haas NA, Buhner C, et al: Renal impairment in patients with long-standing cyanotic congenital heart disease. *Acta Paediatr* 1998; 87: 949–954
- 24 Passwell J, Orda S, Modan M, et al: Abnormal renal functions in cyanotic congenital heart disease. *Arch Dis Child* 1976; 51: 803–805
- 25 Wilcox CS, Payne J, Harrison BD: Renal function in patients with chronic hypoxaemia and cor pulmonale following reversal of polycythaemia. *Nephron* 1982; 30: 173–177
- 26 De Jong PE, Weening JJ, Donker AJ, et al: The effect of phlebotomy on renal function and proteinuria in a patient with congenital cyanotic heart disease. *Nephron* 1983; 33: 225–226
- 27 Phornphutkul C, Rosenthal A, Nadas AS, et al: Cerebrovascular accidents in infants and children with cyanotic congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1973; 32: 329–334
- 28 Cottrill CM, Kaplan S: Cerebral vascular accidents in cyanotic congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1973; 125: 484–487
- 29 Linderkamp O, Klose HJ, Betke K, et al: Increased blood viscosity in patients with cyanotic congenital heart disease and iron deficiency. *J Pediatr* 1979; 95: 567–569
- 30 Ammass N, Warnes CA: Cerebrovascular events in adult patients with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 768–772
- 31 Trowbridge EA, Martin JF, Slater DN: Evidence for a theory of physical fragmentation of megakaryocytes implying that all platelets are produced in the pulmonary circulation. *Thromb Res* 1982; 28: 461–475
- 32 Horigome H, Hiramatsu Y, Shigeta O, et al: Overproduction of platelet microparticles in cyanotic congenital heart disease with polycythemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1072–1077
- 33 Como AF, Milano G, Samaja M, et al: Chronic hypoxia: A model for cyanotic congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 105–112
- 34 Silverman NA, Kohler J, Levitsky S, et al: Chronic hypoxemia depresses global ventricular function and predisposes to the depletion of high-energy phosphates during cardioplegic arrest: Implications for surgical repair of cyanotic congenital heart defects. *Ann Thorac Surg* 1984; 37: 304–308
- 35 Hopkins WE, Waggoner AD, Gussak H: Quantitative ultrasonic tissue characterization of myocardium in cyanotic adults with an unrepaired congenital heart defect. *Am J Cardiol* 1994; 74: 930–934
- 36 Hu J, Sun P, Ruan X, et al: Mechanism of myocardial microvessel formation in cyanotic congenital heart disease. *Circ J* 2005; 69: 1089–1093