

## 本邦における Eisenmenger 症候群成人例の臨床像の検討

坂崎 尚徳<sup>1)</sup>, 丹羽公一郎<sup>2)</sup>, 中澤 誠<sup>3)</sup>, 赤木 禎治<sup>4)</sup>

兵庫県立尼崎病院小児循環器内科<sup>1)</sup>,  
 千葉県立循環器病センター成人先天性心疾患診療部<sup>2)</sup>,  
 財団法人脳神経疾患研究所附属南東北病院小児・生涯心臓疾患研究所<sup>3)</sup>,  
 岡山大学循環器疾患治療部<sup>4)</sup>

## Key words:

Eisenmenger syndrome, ability index, complex anatomy, hypoxemia, cardiac dysfunction

## Study of Clinical Status of Adult Patients with Eisenmenger Syndrome in Japan

Hisanori Sakazaki,<sup>1)</sup> Koichiro Niwa,<sup>2)</sup> Makoto Nakazawa,<sup>3)</sup> and Teiji Akagi<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pediatric Cardiology, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital, Hyogo, <sup>2)</sup>Department of Adult Congenital Heart Disease and Pediatric, Cardiology, Chiba Cardiovascular Center, Chiba, <sup>3)</sup>Southern Tohoku General Hospital, Pediatric and Lifelong Congenital Cardiology Institute, Fukushima, <sup>4)</sup>Okayama University Hospital, Cardiac Care Unit, Okayama, Japan

**Background:** In order to evaluate the efficacy of a new treatment for Eisenmenger syndrome (ES), it is essential to know the detailed clinical status and prognosis of patients with ES. But there have been few single institutional studies on these issues in Japan.

**Methods:** 67 patients with ES were selected from the database of the Japanese multicenter study between 1998 and 2003. Clinical courses in these patients (28 males, 18–56 yrs) were investigated, and variables related to deterioration of ability index (AI) were examined.

**Results:** The median age at first visit was 6 yrs. The median follow-up period after 15 yrs of age was 12 yrs. Four patients with complex anatomy died. AI deteriorated in 21 patients, and 46 patients (68%) had an AI  $\leq 2$  during the last visit. Systemic complications occurred in 27 patients (40%), including hemoptysis (16), gouty arthritis (10), brain abscess (4), renal failure (4), pulmonary thrombosis (3), and cerebral infarction (2). Medications for heart failure were given to 48 patients, including medications for arrhythmia (15), antiplatelet therapy (12) and home oxygen therapy (24). In patients with AI deterioration, the incidence of complex anatomy was higher (67% vs 37%,  $p=0.02$ ), and the mean value of cardiothoracic ratio at the last visit was higher ( $60 \pm 1.7\%$  vs  $56 \pm 1.2\%$ ,  $p=0.045$ ) than in those with no AI deterioration. However, the mean value of percutaneous oxygen saturation at the last visit showed no significant difference between the two groups.

**Conclusion:** As in the previous reports, the prognosis for patients with complex anatomy was poor, and it was suggested that the deterioration of AI was mainly due to cardiac dysfunction rather than hypoxemia.

## 要 旨

**背景:** Eisenmenger 症候群(以下 ES)に対する新戦略の評価には, ES 患者の現状を知ることが不可欠だが, 本邦における臨床像の検討は少ない。

**方法:** 1998~2003 年の多施設研究のデータベースから ES 67 例(男 28)の臨床経過を調べ, ability index (AI)悪化に関連する因子を検討した。

**結果:** 初診時年齢の中央値は 6 歳(0~55 歳, 15 歳以上 18 例), 最終受診時年齢の中央値は 29 歳(18~56 歳), 15 歳以降の経過観察期間の中央値は 12 年(0~28 年)であった。死亡例は 4 例, すべて complex anatomy 例であった。

21 例の AI が悪化し, 最終受診時 AI  $\leq 2$  の症例は 46 例(68%)であった。全身合併症は, 27/67(40%)に認め, 咯血(16), 痛風(10), 脳膿瘍(4), 腎不全(4), 肺血栓(3), 脳梗塞(2)等であった。成人期治療は, 抗心不全治療(48), 抗不整脈治療(15), 抗血小板療法(12), 在宅酸素療法(24)等であった。AI 悪化群では, complex anatomy の頻度が高く(67% vs 37%  $p=0.02$ ), AI 不変群より最終受診時の心胸郭比の平均値が高かった( $60 \pm 1.7\%$  vs  $56 \pm 1.2\%$ )

平成 21 年 6 月 3 日受付 別刷請求先: 〒 660-0828 兵庫県尼崎市東大物 1-1-1

平成 21 年 10 月 30 日受理 兵庫県立尼崎病院小児循環器内科 坂崎 尚徳

p=0.045). 一方, 最終受診時の経皮酸素飽和度の平均値は2群間で有意差がなかった.

**結論:** 従来の報告通り, complex anatomy の予後は不良であったが, AI の悪化は, 経年的に進行し, 低酸素血症より心機能障害によることが示唆された.

## はじめに

1958年, Wood は Eisenmenger 症候群 (ES) を定義しその臨床所見を示した<sup>1)</sup>. 以後 ES はチアノーゼ性心疾患の中の重要な疾患群として位置づけられてきた. 近年, 心臓外科学および小児循環器学は目覚ましく進歩し, ES は小児期に発症を回避できる疾患群となりつつある. しかしながら, すでに ES の病態に至った症例は, 少なからず存在して, 成人期に達し, さまざまな問題を抱える. このような ES の生命予後や罹病率に関する論文は少なくないが<sup>2-5)</sup>, 多くは, 一施設の報告に限られている<sup>6, 7)</sup>. 今回, 本邦での ES の臨床像, 予後, 予後悪化因子を明らかにするため, チアノーゼ性先天性心疾患の多施設共同研究のデータベースを用いて検討した.

## 対 象

チアノーゼ性先天性心疾患の多施設共同研究<sup>8)</sup>では, 1998~2003年に共同研究施設を受診した18歳以上のチアノーゼ性先天性心疾患症例を対象としたデータベースが作成された. このデータベースの中から, ES (Wood の定義<sup>1)</sup>に準じる) と診断された症例 67例 (男性 28例) が抽出された. なお, 姑息手術を含む心臓手術既往例は除外された. 診断の内訳は, 心室中隔欠損 (VSD) 単独が 19例, 心房中隔欠損 (ASD) 単独が 6例, 動脈管開存 (PDA) 単独が 4例, VSD・PDA 合併が 3例, PDA・ASD 合併が 2例, VSD・ASD 合併が 1例, VSD・ASD・PDA 合併が 1例で, これら合計 36例を simple anatomy 群とした. また, 房室中隔欠損 (AVSD) が 12例, 両大血管右室起始 (DORV) が 6例, 単心室が 5例, 完全大血管転位が 3例, 三尖弁閉鎖が 3例, 修正大血管転位が 1例, 総動脈幹遺残が 1例で, これら合計 31例を complex anatomy 群とした. 21トリソミーは, 27例 (40%) に認められた. 22q11欠失症候群は認められなかった. 初診時年齢の中央値は 6歳 (0~55歳) で, 初診時年齢が 15歳以上の症例は 18例 (27%) であった. また, 15歳以降の初回受診時年齢の中央値は 25歳 (15~55歳) であった. 最終受診時年齢の中央値は 29歳 (18~56歳) で, 15歳以降の経過観察期間の中央値は 12年 (0~28年) であった.

## 方 法

データベースから, 生存死亡, 死亡原因, 社会生活 (就業状況, 既婚の有無, 妊娠出産の有無), 成人期の全身合併症, 成人期の内科的治療を調べた. さらに, 15歳以降の初回受診時と最終受診時の臨床データを調べた. また, 多施設共同研究の際に定めた全身合併症の定義は以下の通りである.

脳膿瘍; 従来の診断基準に準じる.

脳梗塞; 従来の診断基準に準じる.

肺血栓; 喀血などの症状があり, CT scan で血栓状陰影を認めるもの.

肺出血; 血痰などの症状があり, CT scan で high density area を認めるもの.

喀血; 血痰の症状があるが, CT scan で異常所見を認めないもの.

鼻出血; 医療機関での治療を要する大量出血.

痛風; 痛風発作を伴うもの.

腎不全; Cr>1.5 mg/dl のもの.

ネフローゼ症候群; 従来の診断基準に準じる.

胆石・胆嚢炎; 胆石または胆嚢炎により治療を要したものの.

過粘稠度症候群; 赤血球増多による頭痛めまいなどの症状を認め, 輸液や瀉血などの治療を要したものの.

感染性心内膜炎; 従来の診断基準に準じる.

データベースから調べることができた臨床データは, ability index (AI), 経皮酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>), 心胸郭比 (CTR), 血液検査データ [赤血球数, ヘモグロビン値, ヘマトクリット値, 血小板数, 平均赤血球容積, 平均赤血球色素量, 血漿尿酸値 (UA), 血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド濃度 (BNP)] であった.

生存率曲線は, Kaplan-Meyer 法を用い, Log-rank test で検定を行った. また, 2群間比較には, Fisher 直接法または student t 検定を用い, p<0.05 をもって統計学的有意とした.

## 結 果

1. 死亡例は 4例 (三尖弁閉鎖 2例, 完全大血管転位 1例, AVSD 1例), 死亡時年齢の中央値は 29歳 (26~38歳) で, 死因は心室細動, 低酸素血症, 肺出血,

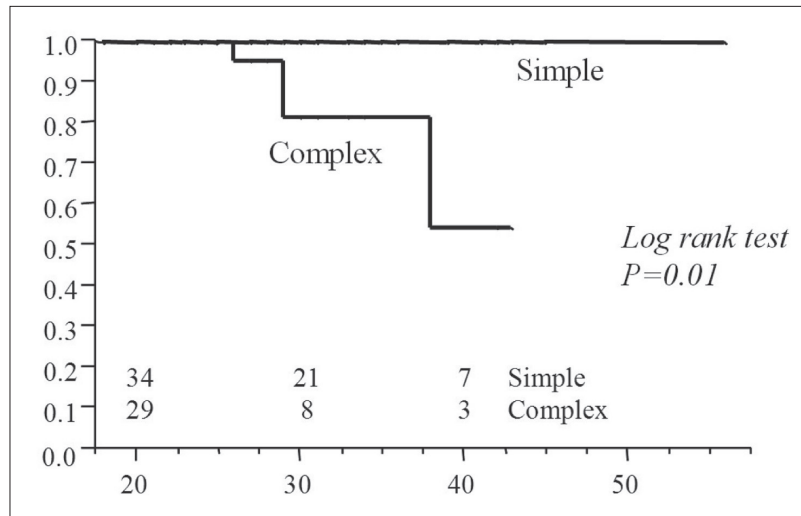


Fig. 1 Kaplan-Meier survival curves, from 18 years of age. The survival rate of patients with a complex anatomy is significantly lower than the survival rate of patients with a simple anatomy.

Table 1 Systemic complications

	Case	%	Median age at onset (yrs)
Hemoptysis	16	24	22
Gout	10	15	29
Brain abscess	4	6	19
Renal failure	4	6	23
Pulmonary thrombosis	3	4	41
Hyperviscosity	3	4	21
Cerebral infarction	2	3	33
Intrapulmonary hemorrhage	2	3	22
Nasal bleeding	2	3	23
Total	27	40	

- 腎不全であった。最終受診時のAI 1の症例が1例(肺出血例), AI 3が2例, AI 4が1例であった。
- 18歳以降の生存率曲線では, complex anatomy 群の25年生存率は51%と低く, 死亡例のない simple anatomy 群と有意差を認めた(Fig. 1)。
  - 社会生活では, 就業者14例(正規雇用者10例), 作業所8例, 学生7例, 専業主婦4例, 不明4例で, 残り30例(45%)は無職であった。既婚例は9例(女性7例), 妊娠例は2例(3件)で, すべて自然または人工流産していた。
  - 成人期以降の全身合併症については, 27/67(40%)と高率で, 咯血(24%)と痛風(15%)の頻度が最も高かった。また, 肺血栓の発症年齢の中央値は41歳

で最も高かった(Table 1)。

- 成人期の内科的治療では, 48例(72%)が抗心不全治療を受け, そのうち16例(33%)が15歳以降に治療を開始されていた。治療の内容は, 強心薬内服例が41例, 利尿薬内服例が28例, アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)またはアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)内服例が11例,  $\beta$ ブロッカー内服例が2例であった(Table 2)。また, complex anatomy 群で抗心不全治療を受けている割合は, simple anatomy 群よりも高い傾向であった(84% vs 61%  $p=0.057$ )。

さらに, 15例(22%)が抗不整脈治療を受け, そのうち14例(93%)が15歳以降に治療を開始されて

Table 2 Medical therapy

	n	%
Medications for CHF	48	72
Medications for arrhythmia	15	22
PGI <sub>2</sub> therapy		
oral	11	17
intravenous	1	1
Antiplatelet therapy	12	18
Anticoagulant therapy	4	6
Medications for hyperuricemia	17	25
Home oxygen therapy	24	36
Phlebotomy	6	9

CHF: congenital heart failure, PGI<sub>2</sub>: prostaglandin I<sub>2</sub>

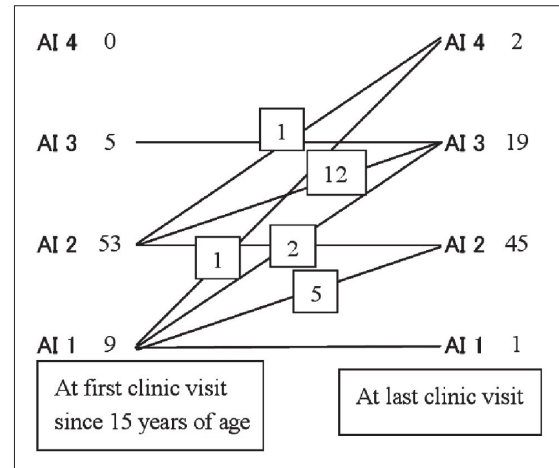


Fig. 2 Changes in ability index.

いた。不整脈の内訳は、心房粗細動などの上室性頻拍が5例、心室頻拍が4例、不整脈の記載なしが6例であった。治療としては、内服薬が14例、cardioversionが1例、ペースメーカー植込みが1例であった。また、complex anatomy群で抗不整脈治療を受けている割合は、simple anatomy群よりも、有意に高かった(38% vs 8% p=0.0037)。

プロスタサイクリン療法は、12例(18%)(経口11例、経静脈1例)に行われていた。そのうち9例(75%)が15歳以降に治療を開始されていた。

抗血小板療法は12例(18%)に行われ、そのうち6例(50%)が15歳以降に治療を開始されていた。この12例の全身合併症は、咯血4例、過粘稠度症候群3例、脳膿瘍2例、脳梗塞2例、肺出血1例(死亡)であった。抗凝固療法は4例に行われ、そのうち3例が15歳以降に治療を開始されていた。2例は肺血栓を合併し、ほか2例の使用理由は不明であったが、4例ともに出血性合併症を来していなかった。

高尿酸血症に対する治療は17例(25%)に行われ、そのうち13例(76%)が15歳以降に治療を開始されていた。17例中9例が痛風の症状を伴っていた。

在宅酸素療法は24例(36%)に行われ、そのうち19例(79%)が15歳以降に開始されていた。

瀉血は6例(9%)に行われ、そのうち5例(83%)が15歳以降に行われていた。

6. 15歳以降の初回受診時 AI $\leq$ 2 の症例は62例(92%)であったが、最終受診時には46例(68%)へ減少した。また、21例のAIが悪化し、AI 2からAI 3へ悪化したものが12例と最も多かった(Fig. 2)。

7. 15歳以降の初回受診時と最終受診時の臨床データでは、CTR高値、SpO<sub>2</sub>低値、赤血球数高値、ヘモグロビン高値、ヘマトクリット高値、尿酸値高値を認めたが、有意な変化を呈した臨床データはなかった(Table 3)。

8. AI悪化群と非悪化群の特徴を比較したところ、complex anatomyの頻度がAI悪化群で有意に高かった(67% vs 37% p=0.03)。一方、女性の頻度(62% vs 57% p=0.79)、21トリソミーの頻度(76% vs 52% p=0.10)は2群間で有意差を認めなかった。

また、最終受診時の臨床データを2群間で比較すると、CTRの平均値は、AI悪化群で有意に高値を示し(60 $\pm$ 1.7% vs 56 $\pm$ 1.2% p=0.045)、BNPの平均値は、高い傾向を示した(198 $\pm$ 59 pg/ml vs 61 $\pm$ 51 pg/ml p=0.09)。一方、SpO<sub>2</sub>の平均値(83 $\pm$ 1.6% vs 86 $\pm$ 1.2% p=0.18)、UA値(6.6 $\pm$ 0.5 mg/dl vs 6.8 $\pm$ 0.4 mg/dl p=0.75)は、両群間で有意差はなかった(Table 4)。

## 考 察

Wood<sup>1)</sup>がESを定義して以来、多くの臨床研究が行われてきたが、本邦においては、単施設の研究に限られている。われわれは、1998~2003年に行われた成人チアノーゼ性先天性心疾患多施設共同研究の際に作成されたデータベースからESの症例を抽出し、臨床像、予後、予後悪化因子に関する検討を行った。

### 1. 生命予後

本研究では、死亡例4例はすべてcomplex anatomy例で、その死亡原因は、心室細動、低酸素血症、肺出血、腎不全であった。Dalientoらの報告では<sup>2)</sup>、突然

Table 3 Clinical data at first visit since 15 years of age and at last visit

		First visit since 15 years of age			Last visit		
		Mean	SD	n	Mean	SD	n
CTR	(%)	56	6.7	48	58	7.8	60
SpO <sub>2</sub>	(%)	85	6.4	39	85	7.1	55
RBC count	( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	585	118	41	588	118	61
Hemoglobin	(g/dl)	17.5	3.4		18.3	2.9	
Hematocrit	(%)	53.0	9.2		55.0	8.0	
Platelet count	( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	15.7	8.0		15.8	7.0	
MCV	( $\mu\text{m}^3$ )	91	14		107	112	
MCH	(pg)	30	4.8		35	37	
UA	(mg/dl)	7.4	2.3	25	6.7	2.5	59
BNP	(pg/ml)	25.7	-	1	120	213	28

SD: standard deviation, CTR: cardiothoracic ratio, RBC: red blood cell, MCV: mean corpuscular volume, MCH: mean corpuscular hemoglobin, UA: serum uric acid, BNP: serum brain natriuretic peptide

Table 4 Comparison of clinical data at last visit between groups of patients with and without deterioration in ability index

		Deterioration in ability index						p value
		+			-			
		Mean	SD	n	Mean	SD	n	
CTR	(%)	60	1.7	21	56	1.2	39	0.045
SpO <sub>2</sub>	(%)	83	1.6	20	86	1.2	30	0.18
RBC count	( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	602	27	20	581	19	39	0.51
Hemoglobin	(g/dl)	18.1	0.6		18.5	0.5		0.64
Hematocrit	(%)	54.0	9.1		56.0	7.4		0.55
Platelet count	( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	17.1	1.5		15.2	1.1		0.32
MCV	( $\mu\text{m}^3$ )	90.9	25.0		115.0	18.0		0.44
MCH	(pg)	30.2	8.4		38.3	5.9		0.43
UA	(mg/dl)	6.6	0.5	20	6.8	0.4	39	0.75
BNP	(pg/ml)	198	59	12	61	51	16	0.09

SD: standard deviation, CTR: cardiothoracic ratio, RBC: red blood cell, MCV: mean corpuscular volume, MCH: mean corpuscular hemoglobin, UA: serum uric acid, BNP: serum brain natriuretic peptide

死が29.5%，慢性右心不全による死亡が22.9%であり，突然死の原因は，肺動脈破裂による大量咯血，高度脱水，抗凝固療法中のくも膜下出血としている。Niwaらの報告<sup>3)</sup>では，突然死が63%を占め，その原因は肺出血，肺動脈破裂などであるが，突然死の半数以上は，原因不明であり，不整脈死の可能性がある。また，単心室例は，VSDなど2心室例と比べ予後が悪く心不全の関与も示唆している。Cantorらの報告<sup>4)</sup>では，大量咯血による死亡は3%と少なく，心不全による死亡(42%)が突然死(21%)よりも多かったとして

いる。Dillerらの報告<sup>5)</sup>では，突然死が55%，進行性心不全による死亡が45%を占めていた。突然死の原因については示されていないが，死亡の関連因子として，不整脈既往やQTc延長が証明されており，不整脈による死亡が推測されている。本研究では，心室細動と肺出血による死亡例があり，ESの突然死の典型的な病態と考えられる。また，本研究では，心不全による死亡例はなかったが，1例を除いてAI $\geq$ 3であり，死亡例の75%は重度の心機能障害を伴っていた。すなわち，Daliento<sup>2)</sup>，Niwa<sup>3)</sup>，Diller<sup>5)</sup>らの報告と

同様、complex anatomy と心機能障害は予後不良因子と考えられた。

## 2. 全身合併症

全身合併症は、40%と高率に認められ、ES の罹病率の高い原因と考えられる。咯血の頻度が最も多く、24%を占めていた。本研究では、定義の段階で、咯血は肺出血や肺血栓と区別されていた。このため、他の論文に比較してやや過小評価している可能性はある。Daliento らの報告<sup>2)</sup>では、咯血の頻度は20.2%で、咯血は生命予後に影響を及ぼさなかったとしている。

次に多い合併症は、痛風(15%)であった。Niwa<sup>3)</sup>らの報告では、痛風の頻度は13~25%で、尿酸値とは関連がなかったとしている。本研究では、痛風発症前の尿酸値のデータは少なく、尿酸値との関連は検討できなかった。

中枢神経合併症としては、脳膿瘍が6%、脳梗塞が3%に認められた。Daliento らの報告<sup>2)</sup>では、脳膿瘍が3.7%、脳梗塞が7.9%、Cantor らの報告<sup>4)</sup>では、脳膿瘍が6%に認められたとしている。脳梗塞は、他の合併症と比べ、年齢が高い傾向があった。脳膿瘍の症状は、過粘稠度症候群と見誤られやすいため、診断にあっては、常に疑いを持って早めに適切な検査を行うことが必要とされる<sup>9)</sup>。

また、肺血栓の頻度は4%であった。Silversides らの報告<sup>10)</sup>では、近位部肺動脈血栓の頻度は21%、Broberg らの報告<sup>11)</sup>でも、肺動脈血栓の頻度は20%と高率で、older age, 両心室機能障害、肺動脈血流速度遅延と関連し、チアノーゼや血液凝固能異常との関連は乏しかったとしている。本研究でも、肺血栓の発症年齢の中央値は41歳で最も高かった。本研究における肺血栓の低頻度の理由としては、最終受診時年齢の中央値が29歳と低いことや、無症状の例でCT検査を施行していない、アジア人が欧米人に比べ血栓形成の頻度が低い<sup>12)</sup>という特異性が考えられる。

## 3. 内科的治療

抗心不全治療は72%に行われていたが、15歳以降に開始されたものは33%で、6割以上が小児期から開始されていた。これは、肺血管閉塞性病変が十分に進行していない小児期で肺体血流量比が高い時期に使用開始し、そのまま継続投与されている場合もあると考えられる。また、有意差はなかったが、complex anatomy 群では、simple anatomy 群と比較して、抗心不全治療を受けている割合が多かった。Daliento ら<sup>2)</sup>が指摘しているように、complex anatomy 群では、simple

anatomy 群より早期に臨床症状が悪化することを反映したものと考えられる。

抗不整脈治療は22%に行われていたが、1例を除きほぼ全例が15歳以降に開始されていた。上室性頻拍と心室頻拍がほぼ同等に認められた。成人先天性心疾患に認められる不整脈は成人期以降増加することが多い、とする傾向と同様と考えられる。また、complex anatomy 群では、simple anatomy 群と比較して、抗不整脈治療を受けている割合が有意に多かった。不整脈は、心不全心では、急速な循環動態の変化を来して、突然死につながる可能性が高く、complex anatomy 群の予後不良因子の一つと考えられる。

プロスタサイクリン療法は、本研究期間では日本で使用できる唯一のdisease-target therapyであった。プロスタサイクリン持続療法の有効性は報告されているが<sup>13)</sup>、静脈ライン確保、合併症の問題があり、本研究でも1例のみであった。一方、経口薬(beraprost)については、exercise capacity の改善が乏しかったとの報告<sup>14)</sup>もあるが、簡易性から比較的よく用いられてきた。現在では、bosentan<sup>15)</sup>やsildenafil<sup>16)</sup>の有効性が報告され、治療の幅は広がりつつある。

抗血小板療法は、12例(18%)に、抗凝固療法は、肺血栓の2例を含む4例に行われていた。抗血小板療法は、脳膿瘍・脳梗塞後と過粘稠度症候群の症例に行われていたが、全身合併症を伴わない6例にも行われていた。また、抗血小板療法を受けていた症例のうち、4例が咯血を合併し1例は肺出血で死亡した。抗血小板療法の血栓症予防効果と出血傾向助長作用の功罪については、今後検討する必要があると考えられる。一方、抗凝固療法中に出血性合併症を来した症例はなかった。一般には、抗凝固療法は、咯血を伴わないか軽症の場合に限り<sup>9)</sup>、塞栓症状を伴う肺血栓<sup>2, 3)</sup>やその他の塞栓症に対し慎重に投与されている。しかしながら、抗凝固療法中に、くも膜下出血を来して死亡した症例<sup>2)</sup>や肺出血で突然死した症例の報告もあり<sup>17)</sup>、管理は難しいとされる。本報告では、肺内出血、咯血が、20歳代早期に認められることが多いのに対して、脳梗塞と肺血栓例は、より年齢が高い例に生じることが多く、無症状例での抗血小板療法、抗凝固療法の開始時期の参考になるかもしれない。前述したように、本邦での肺血栓の合併率が低いことから、抗血小板療法や抗凝固療法の適応については、さらに検討する必要がある。

高尿酸血症に対する治療は、17例に行われ、8例が痛風の症状を伴わなかった。特発性高尿酸血症に比べ痛風、尿酸結石の発症頻度は低いいため、無症状の高尿

酸血症に対する痛風や尿酸結石の予防効果，治療適応は不明な点が多い。

在宅酸素療法は，36%の症例で行われ，その大半が15歳以降に開始されていた。夜間酸素療法の長期効果については否定的な論文<sup>18)</sup>があるも，労作時の低酸素に対する補充として有用とも考えられる。在宅酸素療法の意義に関しては，論文も少なく，今後検討する余地がある。

#### 4. 臨床データの検討

本研究は retrospective study であり，15歳以降初回受診時と最終受診時の臨床データの推移を比較検定するために十分な症例数は得られなかった。しかしながら，両方の時点とも，心拡大，低酸素血症，赤血球増多症，高尿酸血症を同程度に認めた。一方，MCVやMCHは正常範囲で，小球性小色素性の傾向は認めなかった。

##### 1) AI悪化例

本研究では，15歳以降12年の経過観察中に21例(31%)のAIが悪化した。また，15歳以降の初回受診時AI $\leq$ 2例の割合は，92%から68%へと低下した。AIは，経年的に徐々に悪化していくことが示唆された。Dalielloらは，AI悪化が生命予後と関連することを示したが<sup>2)</sup>，経時的な悪化例については検討されていない。本研究では，AI悪化群で，complex anatomyの頻度が高く，最終受診時のCTRの平均値が有意に大きいことが示された。また，統計学的に有意差はなかったが，最終受診時のBNPの平均値は，AI悪化群で高い傾向を認めた。一方，最終受診時のSpO<sub>2</sub>の平均値は有意差がなかった。このことから，AI悪化の原因としては，肺血管閉塞性病変の進行，SpO<sub>2</sub>の低下によるものよりは，心機能障害によるものが示唆された。すなわち，房室弁閉鎖不全の進行や心収縮能低下により心房心室容量負荷が進行し，AI悪化につながるが推測される。また，complex anatomyの頻度が高い理由としては，一方または両房室弁の異常を伴う頻度が高いため，房室弁閉鎖不全を来しやすいことが考えられる。さらに，complex anatomy例のほうが，生来低酸素血症に曝されやすいこと，また，逆にSpO<sub>2</sub>の高い症例ほど肺血流量が多く心室への容量負荷を来しやすいことも原因であると考えられる。Oyaらは，尿酸値が生命予後に関連すると報告した<sup>6)</sup>が，本研究では，最終受診時の尿酸値はAI悪化と関連しなかった。

##### 2) 本研究の制約・限界

本研究は，1998～2003年に行われた成人チアノー

ゼ性先天性心疾患の多施設共同研究のデータベースからESの診断基準を満たすものを抽出して検討した。しかし，全体の症例数が十分でなく，血液検査データに欠損値が多いため，その点から生命予後や罹病率に関連する予測因子を求めることはできなかった。また，bosentan<sup>15)</sup>やsildenafil<sup>16)</sup>などの肺血管拡張剤が登場する前のデータであり，今後生命予後も改善されることが期待される。しかしながら，ESの臨床像の検討としては臨床上有用なデータであると考えられる。

## 結 論

本邦でのESの成人例67例を検討した結果，4例が死亡し，全身合併症を40%に認め，21例のAIが悪化した。AI悪化に関連する因子は，complex anatomyと最終受診時のCTR高値であり，経年的な心機能低下の関与が考えられる。ESの内科的治療および管理には，改善の余地が残されており，今後，症例を増やして，さらなる検討が必要である。

## 謝 辞

本研究では，成人チアノーゼ性先天性心疾患の多施設共同研究<sup>8)</sup>で作成されたデータベースを利用した。データベース作成時の共同研究員であった越後茂之氏，村上智明氏，高室基樹氏，小山耕太郎氏，百々秀心氏，高橋一浩氏，宮本朋幸氏，松島正氣氏，松村正彦氏，福嶋教偉氏，塚野真也氏，馬場清氏，城尾邦隆氏，姫野和家子氏に深謝します。

## 【参考文献】

- 1) Wood P: The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *BMJ* 1958; 46: 755-762
- 2) Daliello L, Somerville J, Presbitero P, et al: Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998; 19: 1845-1855
- 3) 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
- 4) Cantor WJ, Harrison DA, Moussadjji JS, et al: Determinants of survival and length of survival in adults with Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol* 1999; 84: 677-681
- 5) Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, et al: Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J* 2006; 27: 1737-1742
- 6) Oya H, Nagaya N, Miyatake K, et al: Haemodynamic correlates and prognostic significance of serum uric acid in adult patients with Eisenmenger syndrome. *Heart* 2000; 84: 53-58
- 7) Oya H, Nagaya N, Miyatake K, et al: Poor prognosis and related factors in adults with Eisenmenger syndrome. *Am Heart*

- J 2002; 143: 739–744
- 8) 中澤 誠, 坂崎尚徳, 丹羽公一郎, ほか: 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—. 日小循誌 2006; 22: 585–590
  - 9) Diller GP, Gatzoulis MA: Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2007; 115: 1039–1050
  - 10) Silversides CK, Granton JT, Konen E, et al: Pulmonary thrombosis in adults with Eisenmenger syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1982–1987
  - 11) Broberg CS, Ujita M, Prasad S, et al: Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 634–642
  - 12) Keenan CR, White RH: The effects of race/ethnicity and sex on the risk of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 377–383
  - 13) Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ: Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999; 99: 1858–1865
  - 14) Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al, for the Arterial Pulmonary Hypertension and Beraprost European (ALPHABET) Study Group: Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1496–1502
  - 15) Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al: Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114: 48–54
  - 16) Chau EMC, Fan KYY, Chow WH: Effects of chronic sildenafil in patients with Eisenmenger syndrome versus idiopathic pulmonary artery hypertension. *Int J Cardiol* 2007; 120: 301–305
  - 17) Jensen AS, Iversen K, Vejlstrup NG, et al: Images in cardiovascular medicine. Pulmonary artery thrombosis and hemoptysis in Eisenmenger syndrome. *Circulation* 2007; 115: e632–e634
  - 18) Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, et al: Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1682–1687