

## 本邦における Eisenmenger 症候群成人例の検討

日本小児循環器学会研究委員会

坂崎 尚徳<sup>1)</sup>, 丹羽公一郎<sup>2)</sup>, 上野 倫彦<sup>3)</sup>, 高室 基樹<sup>4)</sup>  
 中西 敏雄<sup>5)</sup>, 賀藤 均<sup>6)</sup>, 松島 正気<sup>7)</sup>, 小島奈美子<sup>8)</sup>  
 市田 露子<sup>9)</sup>, 小垣 滋豊<sup>10)</sup>, 城戸佐知子<sup>11)</sup>, 新垣 義夫<sup>12)</sup>  
 赤木 禎治<sup>13)</sup>, 城尾 邦隆<sup>14)</sup>, 須田 憲治<sup>15)</sup>, 中澤 誠<sup>16)</sup>  
 佐地 勉<sup>17)</sup>

## Key words:

Eisenmenger's syndrome, mortality,  
 morbidity, predictive factor, medical  
 treatment

兵庫県立尼崎病院小児循環器内科<sup>1)</sup>, 千葉県循環器病センター成人先天性心疾患診療部<sup>2)</sup>, 北海道大学医学部小児科<sup>3)</sup>,  
 札幌医科大学小児科<sup>4)</sup>, 東京女子医科大学循環器小児科<sup>5)</sup>, 国立成育医療研究センター小児循環器科<sup>6)</sup>, 社会保険中京病院  
 小児循環器科<sup>7)</sup>, KKR 名城病院小児循環器科<sup>8)</sup>, 富山大学小児科<sup>9)</sup>, 大阪大学医学部小児科<sup>10)</sup>, 兵庫県立こども病院循環  
 器科<sup>11)</sup>, 倉敷中央病院小児科<sup>12)</sup>, 岡山大学循環器疾患治療部<sup>13)</sup>, 九州厚生年金病院小児科<sup>14)</sup>, 久留米大学医学部小児科<sup>15)</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>16)</sup>, 東邦大学医学部小児科<sup>17)</sup>

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

Hisanori Sakazaki<sup>1)</sup>, Koichiro Niwa<sup>2)</sup>, Michihiko Ueno<sup>3)</sup>, Motoki Takamuro<sup>4)</sup>, Toshio Nakanishi<sup>5)</sup>, Hitoshi Kato<sup>6)</sup>,  
 Masaki Matsushima<sup>7)</sup>, Namiko Kojima<sup>8)</sup>, Fukiko Ichida<sup>9)</sup>, Shigetoyo Kogaki<sup>10)</sup>, Sachiko Kido<sup>11)</sup>, Yoshio Arakaki<sup>12)</sup>,  
 Teiji Akagi<sup>13)</sup>, Kunitaka Joo<sup>14)</sup>, Kenji Suda<sup>15)</sup>, Makoto Nakazawa<sup>16)</sup>, Tsutomu Saji<sup>17)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pediatric Cardiology, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital, Hyogo, Japan,

<sup>2)</sup>Department of Adult Congenital Heart Disease and Pediatrics, Chiba Cardiovascular Center, Chiba, Japan,

<sup>3)</sup>Department of Pediatrics, Hokkaido University Hospital, Hokkaido, Japan,

<sup>4)</sup>Department of Pediatric Cardiology, Sapporo Medical University, Hokkaido, Japan,

<sup>5)</sup>The Section of Pediatric Cardiology, Tokyo Woman's Medical University, Tokyo, Japan,

<sup>6)</sup>Department of Pediatric Cardiology, National Center for Child Health, Tokyo, Japan,

<sup>7)</sup>Department of Pediatric Cardiology, Social Insurance Chukyo Hospital, Aichi, Japan,

<sup>8)</sup>Department of Pediatric Cardiology, Meijou Hospital, Aichi, Japan, <sup>9)</sup>Department of Pediatrics, Toyama University Hospital, Toyama, Japan,

<sup>10)</sup>Department of Pediatric cardiology, Osaka University Hospital, Osaka, Japan,

<sup>11)</sup>Department of Pediatric Cardiology, Hyogo prefectural Kobe Children's Hospital, Hyogo, Japan,

<sup>12)</sup>Department of Pediatric Cardiology, Kurashiki Central Hospital, Okayama, Japan,

<sup>13)</sup>Cardiac Care Unit, Okayama University Hospital, Okayama, Japan,

<sup>14)</sup>Department of Pediatric cardiology, Kyushu Kousei Nenkin Hospital, Fukuoka, Japan,

<sup>15)</sup>Department of Pediatrics, Kurume University Hospital, Fukuoka, Japan,

<sup>16)</sup>Department of Pediatrics Southern Tohoku General Hospital, Pediatric and Lifelong Congenital Cardiology Institute, Fukushima, Japan, and

<sup>17)</sup>Department of Pediatrics, Toho University Omori Medical Center, Tokyo, Japan

**Background:** Recently, pulmonary vasodilatation therapy for patients with Eisenmenger syndrome (ES) has become widely available. However, only a little information has been provided on prognosis and pulmonary vasodilatation therapy in Japanese adult patients with ES.

**Methods:** The characteristics, medications and morbidity and mortality of 136 patients with ES (83 female: a median age: 32 years, range: 16-68 years) were investigated in 15 independent institutes in Japan from 1998 to 2009.

**Results:** Fifty-one patients (38%) had NYHA class III or above during the last clinic visits. Medical treatment was provided for heart failure in 85 patients, for arrhythmia in 26 patients, and for pulmonary hypertension in 60 patients. During a follow-up with median year of 10 (0-28years), 17 patients died, 8 of them died suddenly. The actual survival rate at 40, and 50 years of age was 87%, and 76%, respectively. The forty-years survival rate was significantly lower in patients with syncope than those without syncope. The cumulative mortality rate was significantly lower in patients with pulmonary

2010年10月4日受付 別刷請求先: 〒660-0828 兵庫県尼崎市東大物 1-1-1

2011年2月8日受理 兵庫県立尼崎病院小児循環器内科 坂崎 尚徳

vasodilatation therapy (hazard ratio 0.18, 96% C.I. 0.01-0.94,  $p = 0.0399$ ) than those without, after adjustment of clinical differences from matching propensity scores. Multivariate analysis concluded that body weight  $\leq 45$  kg and platelet cell counts  $\leq 12.9 \times 10^4/\mu\text{l}$  during the last clinic visits were independently related to mortality.

**Conclusions:** The current status of adult patients with ES in Japan was clarified, and it is suggested that pulmonary vasodilatation therapy may possibly improve mortality in patients with ES.

## 要 旨

**背景:** Eisenmenger 症候群(ES)に対する肺血管拡張療法が普及しつつあるが、本邦における ES 成人例の臨床像、薬物治療の現状とその予後に与える影響についての情報は乏しい。

**方法:** 1998 年から 2009 年の間に 15 施設を受診した ES136 例(女性 83 例、最終受診時年齢中央値 32 歳、16 ~ 68 歳)を対象とし、16 歳以降の臨床経過および臨床検査データを検討した。

**結果:** 最終受診時 NYHA class  $\geq$  III の症例は 51 例(38%)で、抗心不全療法が 85 例に、抗不整脈療法が 26 例に、肺血管拡張療法が 60 例に行われていた。中央値 10 年(0 ~ 28 年)の経過観察期間中に 17 例が死亡し、8 例が突然死した。40 年、50 年実測生存率は、それぞれ 87%、76%で、失神既往例の 40 年生存率は、既往のない例より有意に低かった。Propensity score matching により調整された肺血管拡張療法群の死亡率は、肺血管拡張療法未施行群より有意に低かった(hazard ratio 0.18, 96% C.I. 0.01 - 0.94,  $p = 0.0399$ )。死亡の独立した危険因子は、最終受診時の BW  $\leq 45$  kg, PLc  $\leq 12.9 \times 10^4/\mu\text{l}$  であった。

**結論:** 本研究において、本邦の ES 成人例の現況が明らかになり、肺血管拡張療法が生命予後を改善することが示唆された。

## はじめに

近年、Eisenmenger 症候群(ES)の成人例に対し、bosentan<sup>1,2)</sup>や sildenafil<sup>3,4)</sup>などの肺血管拡張療法の有効性が報告され、生命予後の改善<sup>5)</sup>も期待されている。一方、ES 成人例の生命予後や合併症に関する臨床研究は、過去に報告されている<sup>6-13)</sup>が、本邦では多数例の検討<sup>10, 11, 13)</sup>は少なく、いずれも肺血管拡張療法が普及する以前のものである。そこで、われわれは多施設共同研究を行い、生命予後、合併症および内科治療を調べた。さらに、肺血管拡張療法が死亡率に及ぼす影響、死亡の危険因子についても検討したのでここに報告する。

## 対象と方法

1998 ~ 2009 年までに 15 共同研究施設の外来を受診した 16 歳以上の ES 症例を対象とした。ES 症候群の定義は、心房間、心室間、動脈間の逆シャントまたは両方向性シャントを認め、肺血管抵抗値  $\geq 10$  単位、体肺血圧比  $\geq 1.0$  とした。また、心エコー図検査により肺動脈圧が体血圧と等圧かそれ以上と推測される場合を含めた。心疾患については、European Society of Cardiology のガイドラインに従い<sup>14)</sup>、simple anatomy、complex anatomy の 2 群に分類した。また、姑息手術を含む心臓外科手術例および肺動脈閉鎖兼心室中隔欠損例を除外した。

各施設に、以下の調査内容を入力できるようにしたデータベースファイル(File-Maker Pro 10, Filemaker, Ink)を、E-mail に添付して送信するか、または CD file にコピーして郵送した。各施設でデータを入力後、兵庫県立尼崎病院小児循環器内科まで E-mail に添付して返信してもらうか、または入力した CD file を郵送してもらいデータベースファイルを回収した。これらのデータベースファイルを筆者が統合し解析した。調査内容は、心疾患の診断、染色体異常、生存死亡、最終受診時症状、社会生活状況、妊娠出産、16 歳以降の NYHA 心機能分類の悪化や心不全・不整脈の出現、全身合併症、抗心不全療法、抗不整脈療法、disease-specific therapy (DST)、抗血栓療法、在宅酸素療法、瀉血、16 歳以降の初診時と最終受診時の体重(BW)、身長(BH)、body mass index (BMI)、NYHA 心機能分類、経皮酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)、心胸郭比(CTR)、心電図所見(QRS 時間、QTc 時間)、心エコー図検査所見、血液検査所見であった。心エコー図検査所見において、左心室(体心室)機能低下、右心室(肺動脈弁下部心室)機能低下を、none, mild, moderate, severe に分類した。mild とは、軽度の心収縮力低下または LVEF が 0.4 以上 0.50 未満、moderate とは、中等度の心収縮力低下または LVEF が 0.3 以上 0.4 未満、severe とは重度の心収縮力低下または LVEF が 0.3 未満とした。また、僧帽弁(体心室側房室弁)逆流、三尖弁(肺動脈弁下部心室側房室弁)逆流、肺動脈弁逆流、大動脈弁逆流を、

American Society of Echocardiography の推奨する基準<sup>15)</sup>に従い, none, mild, moderate, severe に分類した。また, 調査した血液検査項目は, 赤血球数(RBC), ヘマトクリット値(Ht), ヘモグロビン値(Hb), 血小板数(PLC), 尿酸(UA)値, 総ビリルビン値(TB), 脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)値, 心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)値であった。全身合併症の定義は, チアノーゼ性先天性心疾患成人例の多施設共同研究の際に定めた定義<sup>13)</sup>に準じた。

連続変数は, 中央値または平均値±標準偏差値で記載し, 2群間比較には, t検定, Fisherの正確確率検定またはMcNemar検定を用いた。2変量の相関関係は, Pearsonの相関係数により求めた。生存率はKaplan-Meier曲線より求め, 群間比較はlog-rank testを用いた。また, 死亡の危険因子については, ロジスティック回帰分析を用いて検討した。検討した関連因子は, 16歳以上の初診時と最終受診時のBW, BH, SpO<sub>2</sub>, CTR, QRS時間, QTc時間, RBC, Hb, Ht, PLC, 平均赤血球容積(MCV), 平均赤血球ヘモグロビン量(MCH), Cr, UA, BNPであった。16歳以上の初診時検査値については, 単因子分析のみを行い, 最終受診時検査値については, 単因子分析により $p < 0.1$ の因子を抽出し, 欠測値補完を行った後, ステップワイズ回帰分析を行った。有意な変数については, odds ratio(OR)を求めた。それぞれの変数の境界値は, receiver operating characteristic 曲線から求められた。また, 肺血管拡張療法の死亡率に及ぼす効果を調べるため, propensity score analysisを行った。まず, propensity scoreを求めるため, 肺血管拡張療法を独立変数とし, 以下の因子を従属変数とするロジスティック回帰モデルを作成した。従属変数とした因子は, Down症, complex anatomy, 15歳以降の初診時年齢, 初診時NYHA心機能分類 $\geq$ Ⅲ, NYHA心機能分類の悪化, 失神既往, digoxin, 利尿剤, amiodaroneの内服であった。肺血管拡張療法施行例60例よりランダムに30例抽出し, 肺血管拡張療法群とした。肺血管拡張療法群のそれぞれの症例に対し, propensity scoreの最も近いまたは0.15 SD未満の肺血管拡張療法未施行例を3例までマッチングした。こうしてマッチングされた肺血管拡張療法群30例と肺血管拡張療法未施行群74例の生存率解析を行い, Cox回帰分析によりhazard ratioを求めた。生存率曲線の開始点は, 本研究の症例でDSTが最初に開始されていた2001年とした。いずれも, 両側 $p$ 値 $< 0.05$ をもって統計学的有意差ありとした。統計解析には, JMP 8.0.2(2009 SAS institute inc)を用いた。また, 本研究は, 各施設の倫理委員会

の承認を得て行われた。

## 結 果

### 1. 患者背景

136例(女性83例, 最終受診時年齢:中央値32歳, 16~68歳)のデータが解析可能であった(Table 1)。Simple anatomyは62%を占め, trisomy 21は40%を占めていた。

### 2. 臨床症状・心機能・不整脈・全身合併症

最終受診時症状は, 息切れ82例(60%), 動悸16例(12%), 失神既往7例(5%)で, 無症状のものは42例(32%)であった。16歳以降, 右心不全症状は22例(16%)に認められ, 末梢浮腫16例, 肝腫大8例, 腹水貯留3例であった。最終受診時のNYHA心機能分類, 不整脈, 全身合併症はTable 2に示す。

### 3. 社会生活状況

正規雇用17例, 非正規雇用27例, 作業所21例, 主婦11例, 学生6例, ボランティア1例, 不明4例で, 就労不能のものが49例(36%)であった。既婚者は23例(女性15例), 妊娠例は4例, 出産例は1例であった。

### 4. 初診時・最終受診時臨床データ

16歳以降の初診時データと最終受診時データをTable 3, Table 4に示す。NYHA $\geq$ Ⅲの症例の頻度が18%から38%へと有意に増加, CTRの平均値が55%から56%へ有意に増加し, 中等度以上の右心室(肺動脈弁下部心室)機能低下症例の頻度が3.2%から10%へ有意に増加した(Table 3)。また, 血液検査データでは, 血小板数の平均値が15.7万/mm<sup>3</sup>から14万/mm<sup>3</sup>へ, 尿酸値の平均値が7.8 mg/dlから6.5 mg/dlと有意に低下した(Table 4)。

### 5. 内科治療

抗心不全療法は85例(63%)に行われていた。その内容は, digoxin 58例(43%), furosemide 48例(35%), spironolactone 29例(43%), angiotensin converting enzyme inhibitor/ angiotensin II receptor blocker 22例(16%),  $\beta$ -blocker 4例(3%), pimobendan 4例(3%)であった。

抗不整脈療法は26例(19%)に行われていた。発作性上室性頻拍および心房粗細動16例に対しては, verapamil, disopiramide,  $\beta$ -blocker, sotalol, amiodarone, mexiletine, bepridilのいずれかが投与されていた。持続性心室頻拍3例に対しては全例amiodarone, 非持続性心室頻拍6例に対しては, amiodarone, mexiletine,

Table 1 Patient characteristics

Clinical characteristic	n=136			
Female	83	(61%)		
median age at the last visit (years)	32	(range 16-68)		
Cardiac defects				
Simple	85	(62%)	VSD	55
			ASD	12
			PDA	10
			Combined	7
			TAPVR	1
Complex	51	(38%)	AVSD	22
			Univentricular physiology	17
			TGA/DORV/cTGA	9
			AP window	3
Chromosome abnormality (syndrome)				
Trisomy 21	54	(40%)		
22q11deletion	1			
Noonan	1			

VSD: ventricular septal defect, ASD: atrial septal defect, PDA: patent ductus arteriosus, TAPVR: total anomalous pulmonary venous return, AVSD: atrioventricular septal defect, TGA: transposition of the great arteries, DORV: double outlet right ventricle, cTGA: corrected transposition of the great arteries, AP window: aortopulmonary window

Table 2 Clinical appearance at the last clinic visit

	n	%
NYHA functional class at the last visit		
I	10	7%
II	75	55%
III	44	32%
IV	7	5%
Arrhythmia		
AF/AFL	9	
PSVT	9	
nsVT/sustained VT/PVC	7/3/3	
Systemic complications		
hemoptysis	33	24%
goat	17	13%
pulmonary hemorrhage	14	10%
renal failure	9	7%
brain abscess	8	6%
cerebral infarction	7	5%
nephrosis	5	4%
pulmonary thromboembolism	4	3%
cholecystitis with gallstone	4	3%
hyperviscosity syndrome	3	2%
infectious endocarditis	1	1%
pulmonary abscess	1	1%

AF: atrial fibrillation, AFL: atrial flutter, PSVT: paroxysmal supraventricular tachycardia, nsVT: non sustained ventricular tachycardia

Table 3 Variables at the first visit and the last visit

	at the first visit since 16yrs of age		at the last visit		p
		n		n	
age (y)	22 ± 9.3	136	33 ± 9.8	136	
NYHA ≥ III	24 (18%)	136	51 (38%)	136	0.001
BW (kg)	48 ± 11	73	48 ± 9.8	98	0.36
BMI	21 ± 5.2	64	21 ± 4.6	83	0.72
SpO <sub>2</sub> (%)	85 ± 7.6	73	84 ± 8.1	115	0.35
CTR (%)	55 ± 6.5	85	56 ± 7.3	125	0.006
ECG					
QRS time (ms)	96 ± 24	48	103 ± 30	115	0.36
QTc (ms)	423 ± 27.0	41	428 ± 32.4	110	0.13
Echocardiography					
SVD ≥ moderate	5 (6.7%)	75	11 (10%)	109	0.25
SVVR ≥ moderate	7 (9.5%)	74	11 (10%)	108	0.31
SPVD ≥ moderate	2 (3.2%)	62	9 (10%)	87	0.046
SPVVR ≥ moderate	15 (21%)	70	20 (20%)	108	0.9
BVD ≥ moderate	0 (0%)	75	5 (4.6%)	109	—
AR ≥ moderate	1 (1.5%)	66	1 (0.9%)	104	—
PR ≥ moderate	13 (20%)	66	17 (17%)	100	0.47

SVD: systemic ventricle dysfunction, SVVR: systemic ventricle valve regurgitation, SPVD: subpulmonary ventricle dysfunction, SPVVR: subpulmonary ventricular valve regurgitation, BVD: biventricular dysfunction, AR: aortic valve regurgitation, PR: pulmonary valve regurgitation

Table 4 Laboratory data at the first visit and the last visit

		at the first visit since 16yrs of age		at the last visit		p
			n		n	
RBC	( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	601 ± 121	83	601 ± 132	125	0.91
Hb	(g/dl)	17.7 ± 3.2	83	18.1 ± 3.3	125	
Ht	(%)	55 ± 8.6	83	54 ± 10	125	0.84
Ht > 60%		23 (28%)		40 (32%)		
MCV	(fl)	91 ± 11	83	92 ± 10.5	125	0.61
MCV < 80 fl		12 (14%)		13 (10%)		
PLc	( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	15.7 ± 6.8	82	14.0 ± 6.8	125	0.007
PLc < $10 \times 10^4/\mu\text{l}$		20 (24%)		40 (32%)		
Cr	(mg/dl)	0.8 ± 0.3	76	0.9 ± 0.6	120	0.05
Cr > 1.5 mg/dl		4 (5%)		8 (7%)		
Uric acid	(mg/dl)	7.8 ± 2.9	71	6.5 ± 2.0	117	0.002
UA > 8.0 mg/dl		29 (41%)		24 (21%)		
BNP	(pg/ml)	117 ± 153	24	184 ± 405	90	0.22
BNP > 200 pg/ml		4 (16%)		18 (20%)		
ANP	(pg/ml)	38 ± 39	14	94 ± 162	41	0.2

flecainide, sotalolのいずれかが投与されていた。DCは、発作性上室性頻拍、心房粗動、心室頻拍の3例に行われていた。また、DCを要した心室頻拍症例にはcatheter ablationも施行されていた。

肺血管拡張療法は60例(44%)に行われていた(Table 5)。開始理由は、労作時息切れ、SpO<sub>2</sub>の低下、労作時チアノーゼ、WHO機能分類 ≥ IIIであった。併

用療法は23例に行われていた。肺血管拡張療法の効果は、48例で明らかであった。改善とした根拠は、安静時SpO<sub>2</sub>の上昇、息切れの改善、6分間歩行の延長、WHO機能分類の改善、PVR低下、BNP低下であった。beraprostの効果としては、改善例が5例(15%)、変化なしが28例(80%)、悪化例が2例(5%)であった。悪化した2例の症状は低酸素血症の増悪と悪寒で、

Table 5 Disease specific therapies

Bosentan	Beraprost	Sildenafil	Epoprostenol	n
+	-	-	-	19
-	+	-	-	17
+	+	-	-	10
+	+	+	-	7
+	-	+	-	3
(+)	-	+	+	2
-	-	+	+	1
-	-	-	+	1
41	34	13	3	60

(+): Bosentan was switched to sildenafil

beraprostは中止されていた。Bosentanの効果としては、改善例が19例(46%)、変化なしが16例(39%)、悪化例が6例(15%)であった。悪化した6例の症状は、WHO機能分類ⅢからⅣへ悪化、心不全の悪化、低酸素血症の悪化、肺鬱血で、全例中止されていた。sildenafilの効果としては、改善例が10例(76%)、変化なしが3例(23%)であった。悪化症例はなかった。

Warfarinは15例(11%)に使用され、適応は、心房細動(5例)、脳梗塞(2例)、肺動脈血栓塞栓症(2例)、血栓予防(4例)、不明(2例)であった。合併症は肺出血の1例のみであった。抗血小板療法は34例(25%)に施行され、aspirin内服例が27例と最も多かった。適応は血栓予防が30例、脳梗塞1例、その他3例であった。2例が肺出血と鼻出血のためaspirinを中止していた。

高尿酸血症に対する治療59例(45%)に行われていた。Allopurinolが45例に使用されていた。適応は、痛風(12例)、痛風予防(44例)、不明(3例)であった。予防の適応は、尿酸値9 mg/dl以上が最も多く(10例/21例)、8 mg/dl以上が7例、10 mg/dl以上が4例であった。

在宅酸素療法は60例(46%)、瀉血は7例(5%)に行われていた。瀉血の適応は6例が過粘稠症候群、1例のみHt > 65%であった。10回以上が3例、2~9回が3例、1回のみが1例であった。

## 6. 生命予後

17例が中央値27.5歳(16~46歳)で死亡した。突然死例は8例で、死因は心室細動2例、肺出血1例、不明5例であった。突然死例以外の死因は、低酸素血症4例、鬱血性心不全3例、肺出血1例、多臓器不全1例であった。実測30年、40年、50年生存率は、それぞれ87%、87%、76%であった(Fig. 1)。40年生存率で比較すると、simple anatomyとcomplex anatomy

(90% vs 83%,  $p = 0.24$ )、Down症とDown症以外(92% vs 84%,  $p = 0.20$ )、不整脈既往例と不整脈既往のない例(85% vs 88%,  $p = 0.24$ )の2群間に有意差はなかったが、失神既往例は失神既往のない例より有意に生存率が低かった(60% vs 89%,  $p = 0.008$ )。

## 7. 肺血管拡張療法が死亡率に及ぼす効果

Propensity score matchingにより調整された肺血管拡張療法群30例と肺血管拡張療法未施行群74例の死亡率を比較したところ、肺血管拡張療法群が肺血管拡張療法未施行群より有意に低かった(Fig. 2)。

## 8. 死亡の危険因子

死亡の危険因子は、16歳以上初診時のHt  $\geq 61.5\%$  (OR = 4.6,  $p = 0.024$ )、PLc  $\leq 14.7 \times 10^4/\mu\text{l}$  (OR = 6.5,  $p = 0.009$ )、UA  $\geq 10.5 \text{ mg/dl}$  (OR = 5.4,  $p = 0.03$ )であった。また、最終受診時の危険因子は、BW  $\leq 45 \text{ kg}$ 、初診時からの体重減少  $\geq 1 \text{ kg}$ 、BMI  $\leq 19$ 、SpO<sub>2</sub>  $\leq 81\%$ 、CTR  $\geq 65\%$ 、QRS  $\geq 130 \text{ ms}$ 、MCV  $\leq 90 \text{ fl}$ 、MCH  $\leq 31 \text{ pg}$ 、Plc  $\leq 12.9 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、TB  $\geq 1.7 \text{ mg/dl}$ 、BNP  $\geq 206 \text{ pg/ml}$ であったが、独立した危険因子は、BW  $\leq 45 \text{ kg}$  (OR 7.3,  $p = 0.0004$ )、Plc  $\leq 12.9 \times 10^4/\mu\text{l}$  (OR 8.6,  $p = 0.0005$ )であった(Table 6)。

## 考 察

ES成人例の生命予後や合併症に関する臨床研究は、主に欧米で報告され<sup>3-9, 12)</sup>、本邦においての報告は少ない<sup>10, 11, 13)</sup>。また、これらの論文のほとんどは、bosentanやsildenafilが普及する以前のものである。本研究では、新しい治療戦略時代における生命予後や合併症、内科的治療状況、肺血管拡張療法の生命予後に対する効果、死亡の危険因子を検討した。

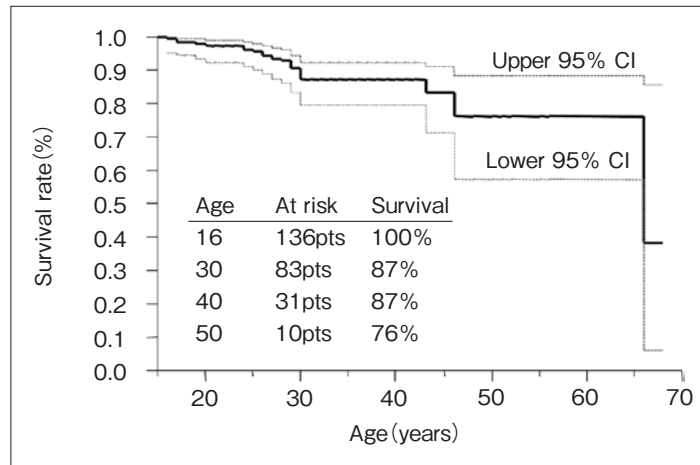


Fig. 1 Kaplan-Meier survival curve of adult patients with Eisenmenger syndrome; Actual survival rate at 30, 40, and 50 years of age was 87%, 87%, and 76%, respectively

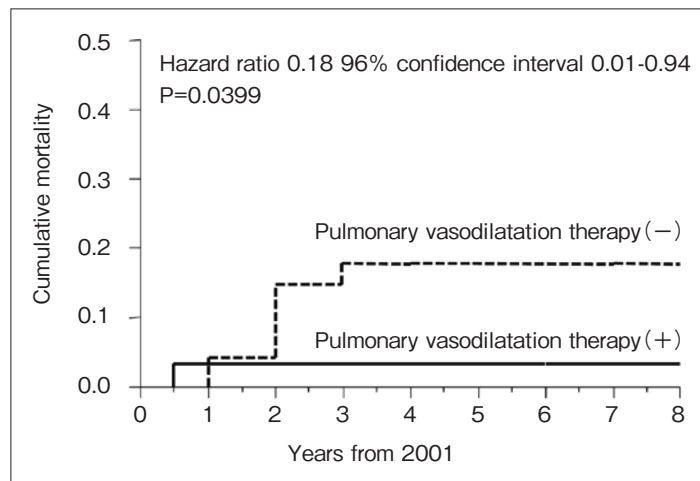


Fig. 2 Adjusted cumulative mortality curves of patients with Eisenmenger syndrome; The cumulative mortality rate of patients with pulmonary vasodilatation therapy was lower than those without

Table 6 Predictive factors of mortality

variables at last clinic visits	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	RR	p	RR	p
BW $\leq$ 45 kg	20.5	0.0001	7.3	0.0004
Bw loss $\geq$ 1 kg	9.1	0.04		
BMI $\leq$ 19	6.8	0.009		
Spo2 $\leq$ 81%	10.8	0.0001		
CTR $\geq$ 65%	11.8	0.0002		
QRS $\geq$ 130 ms	6.1	0.036		
MCV $\leq$ 90 fl	3.8	0.02		
MCH $\leq$ 31	5.3	0.01		
Plc $\leq$ $12.9 \times 10^4 / \mu\text{l}$	16.4	0.0002	8.6	0.0005
TB $\geq$ 1.7	3.9	0.028		
BNP $\geq$ 206 pg/ml	27.5	< 0.0001		

## 1. 心機能

最終受診時(中央値年齢 32 歳)において、息切れ、動悸、失神既往などの症状を呈するものが 77%で、NYHA 心機能分類  $\geq$  III の症例は 38%であった。Diller ら<sup>17)</sup>の報告では、最終受診時年齢中央値が 37 歳で、症状を呈するものが 94%に、NYHA 心機能分類  $\geq$  III の症例は 46%に認められており、本研究の方が対象者の年齢がやや若く、重症例の占める割合がやや低い傾向であった。

16 歳以降の右心不全症状は 16%の症例で認められた。最終受診時の心エコー図検査所見(Table 3)においても、中等度以上の右心室(肺動脈弁下部心室)機能低下症例は 10%、中等度以上の三尖弁(肺動脈弁下部心室側房室弁)逆流は 20%に認められた。これは、心エコー図検査における中等度以上の右心機能低下が 70%とする Daliento らの報告<sup>7)</sup>より低い頻度であり、本研究における ES 症例は、比較的右心機能が保たれていると考えられる。

## 2. 不整脈

ES 症候群における心房粗細動は臨床症状の悪化に関連し<sup>16)</sup>、その頻度は、10%<sup>16)</sup>、16.5%<sup>9)</sup>、35.5%<sup>7)</sup>であったと報告されている。本研究での心房粗細動の頻度は 6.6%で、これらの報告と比較して低かった。心室頻拍については、Daliento ら<sup>7)</sup>が Holter 心電図による検討を行い、その頻度は 22.2%と報告しているが、本研究の心室頻拍の頻度は 7.4%で彼らの報告に比べて低い頻度であった。ただし、本研究では全例に Holter 心電図をとられているわけではなく、治療を要した例が主体となっており、過小評価している可能性がある。今後、前向き研究で Holter 心電図をとり、正確な心室性不整脈の頻度を調べ、突然死との関連についても明らかにする必要がある。

## 3. 全身合併症

喀血の頻度が 24%と最も多く、従来の報告(11 ~ 20.2%)<sup>7, 8, 12)</sup>と同様であった。一方、肺動脈血栓塞栓症の頻度は 3%で、欧米の報告(20 ~ 33%)<sup>8, 17-19)</sup>よりも低い頻度であった。Broberg ら<sup>19)</sup>は、肺動脈血栓症が、older age と両心室機能障害と肺動脈血流速度の低下に関連していると報告している。本研究においても、肺動脈血栓塞栓症例の心エコー図検査上の左心機能障害例の頻度は、肺動脈血栓塞栓症を合併しない症例より有意に高かった(75% vs 7.5%,  $p = 0.003$ )。また、肺動脈塞栓症の頻度が低い理由として、最終受診時の両心機能障害の頻度が 5%と低かったことが考えら

れる。さらに、アジア人種における初回の静脈血栓塞栓症の頻度が白人種より低いこと<sup>20)</sup>から、本邦またはアジア人種の特徴の 1 つである可能性がある。今後、前向き研究により、正確な肺動脈血栓塞栓症の頻度を明らかにする必要がある。

## 4. 臨床データの推移

16 歳以降初診時と最終受診時の臨床データを比較したところ、NYHA 心機能分類 III 以上の症例の頻度、心胸郭比の平均値、中等度以上の右心室(肺動脈弁下部心室)機能低下症例の頻度が、初診時から最終受診時にかけて増加した。一方、経皮酸素飽和度の平均値は変わらず、NYHA 心機能分類の悪化は、低酸素血症の進行よりむしろ右心室機能障害の進行が原因である可能性が高いと考えられる。また、血小板数が初診時から最終受診時にかけて有意に低下していた。今回の検討では、最終受診時の血小板数は、同時期の赤血球数( $r = -0.02$ ,  $p < 0.0001$ )と SpO<sub>2</sub>( $r = +0.29$ ,  $p = 0.0002$ )に相関しており、低酸素血症や赤血球増多症が血小板減少にかかわっていると考えられる。また、尿酸値が有意に減少していたが、これは高尿酸血症に対する薬剤の効果を示しているものと考えられる。

## 5. 内科治療

抗心不全療法では、digoxin が最も多く約 4 割の症例に投与され、spironolactone を含む利尿剤は約 3 割の症例に投与されていた。Diller らの報告では、digoxin が 10%、利尿剤が 27%の症例に投与されており、本研究では digoxin の頻度が高い傾向であった。digoxin は、潜在性の右心不全に対して効果がある可能性はあるものの、それを支持するエビデンスは乏しく、その使用に関しては、専門家の見解のみに基づく弱い推奨<sup>21)</sup>または II b-C<sup>14)</sup>とされている。

抗不整脈療法は、16 例の上室性頻拍、9 例の心室頻拍に対して行われていた。Tonger ら<sup>16)</sup>は、心房粗細動が、右心不全を伴う臨床症状の悪化と関連し、心房細動の持続は生命予後を悪化させることを示し、洞調律の維持が重要な治療目標となることを示唆している。amiodarone は、こうした洞調律の維持のため、または心室頻拍に対しよく用いられるようになったが、sildenafil との併用は禁忌で、bosentan との併用も注意を要する<sup>14)</sup>。

肺血管拡張療法は 44%の症例に行われ、Diller らの報告(10%)<sup>12)</sup>、Dimopoulos<sup>5)</sup>らの報告(29.7%)に比べて、本研究の肺血管拡張療法症例の割合は多かった。薬剤の効果は 48 例で明らかになったが、beraprost は



変化なしが多く、bosentan は約半数が改善したとなっているが、悪化例も15%と比較的多かった。sildenafil は症例数が少ないものの、改善例の頻度が高く、悪化例や中止例はなかった。現在のところ、ES 症例に対する肺血管拡張療法の evidence は、WHO 機能分類Ⅲの症例に対する bosentan の効果のみ<sup>1)</sup>である。WHO 機能分類Ⅱの症例に対する効果<sup>22)</sup>については、ES 症例の evidence はないが、Galie らは失神や心不全症状または重度の低酸素血症などの予後不良とされる症例に限り考慮して良いのではないかと提案している<sup>23)</sup>。併用療法は、単剤療法と至適基礎治療にもかかわらず臨床効果が不十分である症例に対し考慮すべきであり、併用療法を手がけて良いのは専門医療機関に限られるとされている<sup>14)</sup>。特に bosentan と sildenafil はそれぞれ、cytochromeP450 CYP3A4 の誘導物質と競合物質として作用するため、sildenafil の血中濃度が下がり、bosentan の血中濃度が上昇するという点<sup>24)</sup>に注意を要する。最近、Iversen ら<sup>25)</sup>が、bosentan に sildenafil を追加し、6分間歩行は改善しなかったが、安静時の酸素飽和度は上昇したと報告している。今後、肺血管拡張療法の適切な開始時期、適切な薬剤選択と併用方法を検討する必要がある<sup>26)</sup>。

Warfarin の適応は心房細動、脳梗塞、肺動脈血栓症であった。また、4例は血栓予防として使用されていた。一方、出血の合併症は1例のみであった。ガイドラインでは、特発性肺動脈性肺高血圧/遺伝性肺動脈性肺高血圧(IPAH/HPAH) に対する使用は、専門家の見解のみに基づく中等度の推奨<sup>21)</sup>またはⅡa-C<sup>14)</sup>となっているが、ES に対しては、出血傾向を助長させる可能性があり、賛否両論がある。Diller ら<sup>12)</sup>は、咯血を伴わないまたは軽度の咯血を伴う肺動脈血栓症の患者に対してのみ warfarin を勧めるとしている。今後、前向き研究により、肺動脈血栓症の頻度を含め warfarin の功罪を検討する必要がある。

在宅酸素療法は、IPAH/HPAH に対しては、専門家の見解のみに基づく強い推奨<sup>21)</sup>またはⅠ-C<sup>14)</sup>となっているが、ES 症例に対しては、少なくとも夜間の酸素投与による生命予後の改善は証明されておらず、補充療法として勧められる<sup>27)</sup>。

## 6. 生命予後

本研究では、47%が突然死し、18%が鬱血性心不全死であった。ES 症例に突然死が多い事は、過去の報告通りであった<sup>7,12)</sup>。突然死例8例のうち、2例が心室細動、1例が肺出血で死亡していた。心室細動で死亡した2例のうち、1例は重度僧帽弁閉鎖不全(TA I

c)、1例は重度三尖弁閉鎖不全(ASD)を認めており、それぞれ PSVT、AF を認め、右心不全症状が強かった症例であり、心室細動の誘因となった可能性が高い。突然死例5例の死因は不明で、不整脈との関連が疑われるが、症例数が少ないため、統計学的に証明することはできなかった。また、突然死の原因としては、不整脈以外に、大量肺出血、肺動脈瘤破裂、上行大動脈解離、気管支動脈破裂、血管攣縮性脳梗塞などが考えられている<sup>8)</sup>。今後、前向き研究により、突然死の原因や危険因子について解明してゆく必要がある。

30年、40年、50年実測生存率は、それぞれ87%、87%、76%で、Diller らの報告<sup>12)</sup>とほぼ同様であった。本研究では simple anatomy と complex anatomy 群に有意差を認めなかったが、これは complex anatomy の生存率が simple anatomy より低いとする過去の報告<sup>7,12)</sup>と異なる。本研究では、complex anatomy の40年生存率は83%で、Daliento らの報告<sup>7)</sup>(40%)、Diller らの報告<sup>12)</sup>(60%)と比較しても明らかに高かった。本研究と Daliento らの報告との大きな差は、対象の受診時期にあると考えられる。診断技術、治療法や管理法の差が大きく影響していると考えられる。一方、Diller らの報告<sup>12)</sup>は症例の受診時期と大きな差はないが、Down 症の頻度が28%と本研究(40%)より低かった。Down 症については、有意差こそでなかったが40年生存率が92%で、Down 症でない症例(84%)に比べてむしろ良好であった。また、本研究では complex anatomy 51例中、房室中隔欠損が22例を占め、その内 Down 症が16例を占めていた。このような背景が本研究での complex anatomy の生存率の高さに寄与している可能性がある。ただし、complex anatomy では、体心室が右室形態症例や、一側房室弁閉鎖や共通房室弁による房室弁逆流症例など心機能に影響する因子が多く、長期的な生命予後については simple anatomy との差が出てくるものと予想される。一方、失神既往者において有意に生存率が低かった。これは Saha らの報告<sup>6)</sup>と一致しており、失神既往例については不整脈を含め注意深い経過観察が必要である。

Propensity score matching により調整された肺血管拡張療法群と肺血管拡張療法未施行群の死亡率を比較したところ、肺血管拡張療法群の死亡率が、未施行群より有意に低かった。これは Dimopoulos らの報告<sup>5)</sup>を支持する結果であり、肺血管拡張療法が生存率の改善に寄与する可能性が示唆された。今後、前向き研究により心機能障害、不整脈、全身合併症への効果を含め検証してゆく必要がある。

## 7. 死亡の危険因子の検討

16歳以上の初診時データは、欠測値を多く含むため、単変量解析のみを行い、 $Ht \geq 61\%$ 、 $PLc \leq 14.7 \times 10^4/\mu l$ 、 $UA \geq 10.5 \text{ mg/kg}$ が死亡との関連因子であった。また、最終受診時のデータについては、欠測値を補完して、独立した危険因子を求めた。単因子解析では、体重減少、BMI低値、CTR高値、QRS時間延長、 $SpO_2$ 低値、MCV低値、PLC低値、BNP高値などさまざまな因子が死亡と関連していたが、独立した因子は、 $BW \leq 45 \text{ kg}$ と $PLC \leq 12.9$ 万であった。

尿酸値高値が死亡の危険因子であることは過去に報告されている<sup>10)</sup>。本研究では、初診時データでは有意な関連因子であったが、最終受診時データでは関連因子とならなかった。チアノーゼ性先天性心疾患における高尿酸血症の原因は、尿酸の再吸収亢進にあるとされており<sup>28)</sup>、腎血流減少を来す心機能障害や利尿剤など色々な因子が絡んでいる。本研究では、高尿酸血症に対する治療例における最終受診時の尿酸値の平均値は $6.6 \text{ mg/dl}$ で、未治療例の平均値( $6.3 \text{ mg/dl}$ )と有意差がなかった( $p = 0.42$ )。つまり、最終受診時の尿酸値は治療により修飾されているため、生命予後の危険因子として有意にならなかった可能性が考えられる。

本研究では、最終受診時の低体重が独立した危険因子であった。低体重が生命予後に関連するといった論文は今のところ報告されていないが、初診時から $1 \text{ kg}$ 以上の体重減少とBMI低値も生命予後と関連しており、循環血液量の減少または低栄養状態が関連している可能性が示唆される。すなわち、cardiac cachexiaとして心機能障害を反映している可能性がある。体重については、性差や人種差があり、危険因子としての閾値の設定については問題があるも、今後注目すべき因子であると考えられる。

また、血小板数低値も独立した危険因子であった。前述したように血小板減少は低酸素血症や赤血球増多症と関連している。これは、右左短絡の増加により血小板産生能が低下すること<sup>29)</sup>、血液の過粘稠により高いshear stressが生じ、血液凝固異常を来すこと<sup>30)</sup>が原因と考えられている。つまり、低酸素血症により赤血球増多症が進行すると血小板減少および血液凝固異常を来して、生命予後が悪化することが考えられる。以上より、ES症例に対する早期の肺血管拡張療法の適応<sup>23)</sup>を決める際に、本研究で示された危険因子が一つの参考となるのではないかと考えられる。

## 8. Limitation

本研究は、retrospective studyであり、16歳以降初診

時の検査データは欠測値が多く、死亡の独立した危険因子を求めることができなかった。また、肺血管拡張療法については、各施設で適応や薬剤選択法が異なること、効果判定が主観的であるため、それぞれの薬物の効果や問題点を明らかにすることはできなかった。Propensity score analysisの際に使用した従属変数は、生命予後に関連する因子をすべて含んでいないため、死亡率の低下が肺血管拡張療法のみの効果と断定できない。本研究の参加施設は日本小児循環器学会関連の15施設であるが、本邦のES症例を網羅しているとは言いがたく、罹病率や生存率については、過小評価している可能性はある。今後、循環器内科の施設を含め、大規模な共同研究が望ましい。

## 結 論

本邦において、肺血管拡張療法が普及しつつある時代のEisenmenger症候群の現況を調べた結果、NYHA心機能分類 $\geq$ Ⅲの症例が38%、右心不全症例が16%、上室性頻拍例が13%、心室頻拍例が7%、全身合併症例が52%を占めていた。50年生存率は76%で突然死が多かった。死亡の危険因子は、失神既往例、低体重例、血小板減少例であった。また、肺血管拡張療法群の死亡率が未施行群より低く、肺血管拡張療法が生存率を改善する可能性が示唆された。今後、prospective studyを行い、突然死の危険因子、肺血管拡張療法が心機能障害、不整脈および全身合併症に及ぼす効果について検討する必要がある。

## 【参考文献】

- 1) Galiè 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**(1): 48-54
- 2) Gatzoulis MA, Beghetti M, Galiè N, et al: Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol* 2008; **127**(1): 27-32
- 3) Singh TP, Rohit M, Grover A, et al: A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J* 2006; **151**(4): 851.e1-851.e5
- 4) Chau EM, Fan KY, Chow WH: Effects of chronic sildenafil in patients with Eisenmenger syndrome versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2007; **120**(3): 301-305
- 5) Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, et al: Improved survival

- among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010; **121**(1): 20-25
- 6) Saha A, Balakrishnan KG, Jaiswal PK, et al: Prognosis for patients with Eisenmenger syndrome of various aetiology. *Int J Cardiol* 1994; **45**(3): 199-207
  - 7) D'Aliento L, Somerville J, Presbitero P, et al: Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998; **19**(12): 1845-1855
  - 8) 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**(1): 223-232
  - 9) 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**(6): 677-681
  - 10) Oya H, Nagaya N, Satoh T, et al: Haemodynamic correlates and prognostic significance of serum uric acid in adult patients with Eisenmenger syndrome. *Heart*. 2000; **84**(1): 53-58
  - 11) Oya H, Nagaya N, Uematsu M, et al: Poor prognosis and related factors in adults with Eisenmenger syndrome. *Am Heart J*. 2002; **143**(4): 739-744
  - 12) 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**(14): 1737-1742
  - 13) 坂崎尚徳, 丹羽公一郎, 中澤 誠, 他: 本邦における Eisenmenger 症候群成人例の臨床像の検討. *日小循環誌* 2010; **26**: 168-175
  - 14) Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; **30**(20): 2493-2537
  - 15) Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al: Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003; **16**(7): 777-802
  - 16) Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, et al: Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007; **153**(1): 127-132
  - 17) Perloff JK, Hart EM, Greaves SM, et al: Proximal pulmonary arterial and intrapulmonary radiologic features of Eisenmenger syndrome and primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 2003; **92**(2): 182-187
  - 18) Silversides CK, Granton JT, Konen E, et al: Pulmonary thrombosis in adults with Eisenmenger syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**(11): 1982-1987
  - 19) 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**(7): 634-642
  - 20) Keenan CR, Whilte RH: The effect of race/ethnicity and sex on the risk of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med* 2007; **13**: 377-383
  - 21) Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, et al: Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**(1 Suppl): S78-84
  - 22) Galiè N, Rubin LJ, Hoeper M, et al: Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; **371**(9630): 2093-2100
  - 23) Galiè N, Manes A, Palazzini M, et al: Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs* 2008; **68**(8): 1049-1066
  - 24) Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, et al: Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005; **60**(1): 107-112
  - 25) Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, et al: Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J* 2010; **31**(9): 1124-1131
  - 26) Beghetti M, Galiè N: Eisenmenger syndrome a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; **53**(9): 733-740
  - 27) Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T: Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **164**(9): 1682-1687
  - 28) Perloff JK, Rosove MH, Sietsema KE, et al: cyanotic congenital heart disease: a multisystem disorder. In: Perloff JK, Child JS, editors. *Congenital Heart Disease in Adults*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 199-226
  - 29) Lill MC, Perloff JK, Child JS: Pathogenesis of thrombocytopenia in cyanotic congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2006; **98**(2): 254-258
  - 30) 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**(6): 1072-1077