

## 主 論 文

### Impact of Disease Complexity on Cardiovascular Events After the Transition to an Adult Congenital Heart Disease Specialized Medical Unit

(成人先天性心疾患センターへ移行後の疾患複雑性が心血管イベントに与える影響)

#### [緒言]

ここ数十年での先天性心疾患に対する内科的・外科的治療成績の向上に伴い、近年では90%以上の患者が成人期に到達することが可能となった。しかし一方で小児期の適切な治療にも関わらず完治が得られず、遺残症、合併症、続発症などのため成人後も長期間のフォローアップを要する患者が存在している。成人先天性心疾患 (Adult Congenital Heart Disease; ACHD) 患者のフォローアップは社会的に重要な課題であるという認識が広まり、循環器医師が担当するACHD 専門外来も増加しているが、ACHD 患者の心血管イベントについての報告は本邦では限られており、本研究で ACHD 患者の原疾患の疾患複雑性が心血管イベントの種類や頻度に与える影響について調査した。

#### [方法]

2014年8月から2017年9月の間に岡山大学 ACHD 外来を受診した18歳以上の連続535名(年齢中央値35歳)を対象とした。Bethesda 複雑性分類に基づき原疾患複雑性を軽度/中等度/高度複雑群 (simple 群/moderate 群/complex 群) の3群に分類した。心血管イベントは心疾患に起因する死亡、開胸心臓手術と、心不全、不整脈、肺高血圧、冠動脈疾患による予期せぬ入院と定義した。本研究では予定されたカテーテル治療はイベントから除外した。疾患複雑性と心血管イベントの関連は log-rank test を用いた単変量生存分析を行い、危険因子の定量化のため Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析を行った。補正因子として性別、年齢、他院からの紹介、肺高血圧既往、心室性不整脈既往、BNP(B-type natriuretic peptide), eGFR(estimated glomerular filtration rate)を用いた。

## [結果]

### 患者背景

535名の患者の年齢の中央値は35歳、フォローアップの中央値は537日(787人年)であった。simple群、moderate群、complex群が、それぞれ330名(62%)、102名(19%)、103名(19%)を占めた。疾患ごとでは心房中隔欠損症(ASD; Atrial Septum Defect)が43%と最多で、ファロー四徴症が9%、心室中隔欠損症が8%、その他の疾患は0.4~5%であった。Fontan手術後患者、アイゼンメンジャー患者は0.5%含まれていた。simple群の多くが他院からの紹介であったのに対し、moderate群、complex群の大半が院内の小児科からの移行であった。

### 心血管イベント頻度と危険因子

計158の心血管イベントがあり、simple群の8%、moderate群の23%、complex群の30%の患者に認められた。無イベント生存曲線では、いずれの群でも初診時に何らかの治療を要する紹介患者が含まれ直後の数ヶ月でイベントの発生が認められた。しかし、およそ180日以後はsimple群ではイベント発生がほとんど認められなかったのに対して、moderate群、complex群ではイベントの発生が継続的に認められた。予測3年無イベント生存率はsimple群85%、moderate群65%、complex群58%であり疾患複雑性が有意に関連していた(simple群 vs moderate群;  $p=0.009$ , simple群 vs complex群;  $p=0.002$ )。Hazard risk(HR)はsimple群に比してmoderate群で4.0(95%信頼区間, 2.0-7.8;  $p<0.001$ )、complex群で5.1(95% CI, 2.8-9.3;  $p<0.001$ )であった。その他、年齢(HR, 1.3 per 10 years of age),肺高血圧既往(HR; 2.4), 低eGFR(HR; 0.9 per 10 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)が独立した危険因子であった。

### 心血管イベント内訳

全体の心血管イベントのうち不整脈、心不全、開胸手術は41%、33%、16%を占めていた。入院した理由は群間で異なっていた。不整脈はいずれの群でも多く認められsimple群の最多の理由であったが、全て上室性不整脈であり、致死性心室性不整脈はmoderate群、complex群のみに認められた。moderate群の開胸心手術のうち75%がファロー四徴症の右室流出路再建術であった。心不全は特にcomplex群で多く認められ、心不全で入院したcomplex群の患者の70%が観察期間中に複数回の入院を要していた。2名の死亡があり、1名は67歳のファロー四徴症(心内未修復)患者で左

室機能低下により、もう1名は44歳の failed Fontan 患者で多臓器不全のため死亡した。

#### [考察]

ここ数年で本邦でも ACHD 外来が増加しているが、本研究は一地域における ACHD センターの中期間的な概要を示すものである。ACHD の複雑性と死亡に関して、いくつかの探索的な報告があるが、本研究のように疾患複雑性が心血管イベントへの影響を検討したものは多くない。また重要なことは simple 群においても 15%もの患者が(ASD カテーテル治療を除く)入院加療を要しており、このことは全ての ACHD 患者に対して定期的なフォローアップが推奨されることを示唆していると考えられる。Limitation として本研究は単施設での後方視的研究であること、mortality を評価するには比較的症例数が少なくフォローアップが短いこと、疾患複雑性は疾患重症度を完全に反映するものではなく、疾患特異的な危険因子の特定のためには、より多くのパラメータを収集する必要があることなどが考えられた。

#### [結論]

ACHD の疾患複雑性が 3 年無イベント生存率に有意に影響を与えることが示された。しかしながら simple 群においても心血管イベントは稀では無く一定数のイベントが認められた。他に年齢、肺高血圧既往、腎機能低下が独立した危険因子であった。入院した理由は群間で異なり simple 群では不整脈が、moderate 群では開胸心手術が、complex 群では心不全が最多であった。これらの多様な心血管イベントを起こしうる ACHD 患者に対して適切な医療を提供するため、ACHD 専門外来での定期的なフォローアップと地域連携システムの構築が不可欠となる。疾患特異的な危険因子の特定のために多施設でより長期間の研究が必要である。