

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業  
(英語) Practical Research Project for Life-style Related Diseases Including  
Cardiovascular Diseases and Diabetes mellitus
- 研究開発課題名 : (日本語) 成人先天性心疾患の遠隔期合併症・問題点の解明とリスク低減への対処法  
開発に関する研究  
(英語) The study for developing a strategy for long-term morbidities and non-medical  
issues in patients with adult congenital heart disease
- 研究開発担当者 所属 役職 氏名 : (日本語) 国立大学法人東北大学 大学病院 助教 建部俊介  
(英語) Shunsuke Tatebe, Assistant Professor, Tohoku University Hospital, Tohoku University
- 実施期間 : 平成 28 年 9 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名 : (日本語) 国立大学法人東北大学大学院医学系研究科 准教授 坂田 泰彦  
(英語) Yasuhiko Sakata, Associate Professor, Tohoku University Graduate School of  
Medicine

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東北大学大学院医学系研究科 准教授 宮田 敏  
所属 役職 氏名 : (英語) Satoshi Miyata, Associate Professor, Tohoku University Graduate School of Medicine

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東北大学 大学病院 講師 杉村 宏一郎  
所属 役職 氏名 : (英語) Koichiro Sugimura, Associate Professor, Tohoku University Hospital, Tohoku University

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東北大学高度教養教育・学生支援機構 准教授 佐藤 公雄  
所属 役職 氏名 : (英語) Kimio Satoh, Associate Professor, Institute for Excellence in Higher Education, Tohoku University

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東北大学 大学病院 准教授 白戸 崇  
所属 役職 氏名 : (英語) Takashi Shiroto, Associate Professor, Tohoku University Hospital, Tohoku University

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東北大学 大学病院 助教 木村 正人  
所属 役職 氏名 : (英語) Takashi Shiroto, Assistant Professor, Tohoku University Hospital, Tohoku University

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東北大学 大学病院 教授 齋木 佳克  
所属 役職 氏名 : (英語) Yoshikatsu Saiki, Professor, Tohoku University Graduate School of Medicine

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東北大学 大学病院 講師 安達 理  
所属 役職 氏名 : (英語) Osamu Adachi, Associate Professor, Tohoku University Hospital, Tohoku University

研究開発分担者 (日本語) 千葉県循環器病センター 医長 立野 滋  
所属 役職 氏名 : (英語) Shigeru Tateno, Chief Physician, Chiba Cardiovascular Center

研究開発分担者 (日本語) 千葉県こども病院 診療部長 中島弘道  
所属 役職 氏名 : (英語) Hiromichi Nakajima, Medical director, Chiba Children's Hospital

研究開発分担者 (日本語) 岩手医科大学 教授 小山 耕太郎  
所属 役職 氏名 : (英語) Kotaro Oyama, Professor, Iwate Medical University

## II. 成果の概要（総括研究報告）

本研究課題では、現在の我が国の成人先天性心疾患（ACHD）の遠隔期合併症と予後を、小児期因子を含めた後ろ向き実態調査と、前向きに診療状況の変化、合併症・問題点の発症を観察することで、我が国の ACHD 患者の長期予後改善のためのリスク因子の解明と適切な介入方法のあり方を提示することを目的としている。本研究は多施設共同観察研究であり、東北慢性心不全登録研究（the Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District-2(CHART-2) Study）、東北大学病院臨床研究推進センターデータベース（Clinical Research, Innovation and Education Center, Tohoku University(CRIETO)）、千葉県循環器病センター、千葉県こども病院および岩手医科大学病院で診療された 15 歳以上の成人先天性心疾患患者を対象としている。平成 28 年度は、CHART2 研究および CRIETO データベースを用いて後ろ向き解析を行った。

CHART-2 研究（n=10,214）の解析では、慢性心不全を合併する ACHD 患者の臨床像の解明を試みた。ACHD 患者が慢性心不全コホートに占める比率は 1.9%（n=190）であった。また後天性心血管疾患発症のリスク因子である高血圧（55%）、糖尿病（19%）、脂質異常症（65%）、喫煙（28%）などが、ACHD 患者においても併存しており、約 1/3 の症例で貧血と慢性腎臓病の合併があった。顕性心不全である StageC/D 心不全の割合は 43.2%であった。また中央値 5.7 年のフォローアップ期間中、心不全入院および死亡はそれぞれ 18.6%、10.2%に認められた。

フォロー四徴症心内修復術後患者では、機械電気相互作用の重要性が指摘されている。術後遠隔期の致死性不整脈イベントに房室伝導障害が与える影響について、CRIETO データベースの 139 例の患者（男性 50%、年齢中央値 30.7 歳）の臨床情報、心電図および心臓 MRI 所見を調査した。登録時の PR 間隔、QRS 幅、MRI の右室駆出率はそれぞれ 182 msec、144 msec、47%であった。術後フォローアップ期間中(中央値 25 年)、PR 間隔の延長（1.23msec/年）が認められ、右室拡張末期容積指数と有意な関連（ $r=0.32$ ,  $P=0.004$ ）があった。フォローアップ中に 10 名の患者で致死性心室性不整脈が認められた。多変量解析にて PR 間隔は致死性心室性不整脈の独立したリスク因子であった[ハザード比 1.04; 95% CI, 1.02-1.06;  $P<0.05$  (1 msec 増加毎)]。

肺高血圧症は先天性心疾患術後遠隔期の重要な合併症の 1 つである。しかしその臨床像、予後の詳細は不明である。CRIETO データベースを用い、我々は当科で心臓カテーテル検査を受けた連続 189 名を調査した。心内修復術後 85 名の内 25 例に肺高血圧症の合併があり、15 名が肺動脈性肺高血圧症（PAH 群）、10 名が肺静脈性肺高血圧症（PVH 群）であった。両群間の年齢、手術時年齢、手術から診断までの期間、NYHA 機能分類、BNP 値は同等であったが、女性の比率は PAH 群で高値だった(80 vs. 40%,  $P=0.04$ )。死亡、左室補助デバイスまたは移植術は PAH 群 4 例、PVH 群 3 例に認められたが、 Kaplan-Meier 解析で両群間の生存率に有意差はなかった。

これら研究成果より、ACHD 患者には多くの遠隔期合併症が発生しており、予後不良と関連していることが確認された。従ってこの患者群にさらなる注意が必要である。

The purposes of this study are to examine long-term mortality and morbidity in ACHD patients, to determine risk factors associated with these conditions, including parameters in childhood, and to provide effective intervention. We intend to analyze data of ACHD patients aged more than 15 years by using databases of the Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District -2 study (CHART-2 Study), Clinical Research, Innovation and Education Center, Tohoku University (CRIETO), and Chiba Cardiovascular Center, Chiba Children's Hospital, and Iwate Medical University. In fiscal year 2016, we analyzed the CHART-2 and CRIETO databases retrospectively.

As an initial study, we examined the data of ACHD patients registered in the CHART-2 study. ACHD was noted in 190 (1.9%) out of 10,214 CHF patients. Regarding cardiovascular disease risk factors, the prevalence of hypertension, diabetes, hyperlipidemia and smoking was 55%, 19%, 65%, and 28%, respectively. Furthermore, approximately one third of the ACHD patients had anemia and chronic kidney disease stage 3 or more, and 82 (43.2%) had stage C/D HF. During the median 5.7-year follow-up, the incidence of HF hospitalization and all-cause death was 18.6% and 10.2%, respectively.

Several studies have demonstrated the importance of mechano-electrical interaction in patients with surgically corrected tetralogy of Fallot (ToF). We aimed to assess the clinical impact of atrioventricular conduction disturbance in those patients. We examined clinical profiles, including electrocardiogram and cardiac MRI, of 139 patients with repaired ToF (50% male, median age 30.7 years) in the CRIETO database. At enrollment, PR interval, QRS duration and right ventricular ejection fraction by CMR were  $182\pm 34$  msec,  $144\pm 33$  msec, and  $47\pm 10\%$ , respectively. During a median follow-up of 25.0 (20.1-31.9) years after total correction of ToF, PR interval prolongation was noted (1.23 msec/year) and was significantly associated with right ventricular end-diastolic volume index by CMR ( $r=0.32$ ,  $P=0.004$ ). Lethal ventricular arrhythmias (LVAs) were noted in 10 patients during the follow-up. Multivariate analysis showed that increase in PR interval was an independent risk factor for LVAs [Hazard ratio, 1.04; 95% CI, 1.02-1.06;  $P<0.05$  (per 1 msec increase)].

PH is one of the late complications after repair in adult patients of CHD. However, the clinical characteristics and prognosis of post-operative PH remains to be elucidated. By using the CRIETO database, we analyzed 189 consecutive ACHD patients undergoing right heart catheterization from March 2007 to July 2016. Of the 189 patients, 85 (45%) had undergone cardiac surgery, among whom 25 (29%) had PH, including pulmonary arterial hypertension in 15 (PAH group) and pulmonary venous hypertension in 10 (PVH group). Although there were no significant differences in age, NYHA, serum BNP levels, the age at repair and the time from the repair to catheterization between the 2 groups, the PAH group had higher prevalence of female sex (80 vs. 40%,  $P=0.04$ ). There were 4 cardiac events (1 death and 3 lung transplantations) in the PAH group and 3 [1 death and 2 left ventricular assist devices (LVAD)] in the PVH group. Kaplan-Meier analysis showed that there were no significant differences in all-cause mortality or composite endpoint with death, LVAD, and transplantation between the 2 groups.

These results indicate that ACHD patients substantially have long-term comorbidities, which are associated with complicated prognosis. Thus, more attention should be paid in the management of this population.

### III. 成果の外部への発表

1. Tatebe S, Sugimura K, Aoki T, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Koza K, Konno R, Satoh K, Fukuda K, Adachi O, Saito R, Nakanishi N, Morisaki H, Oyama K, Saiki Y, Okada Y, Shimokawa H. The Efficacy of a Genetic Analysis of the BMPR2 Gene in a Patient with Severe Pulmonary Arterial Hypertension and an Atrial Septal Defect Treated with Bilateral Lung Transplantation. Intern Med. In Press.

#### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Clinical Characteristics of Adult Congenital Heart Disease in a Prospective Multicenter Cohort Study -An Initial Report from the CHART-2 Study-. 口頭発表 Tatebe S, Sakata Y, Sugimura K, Satoh K, Shioto T, Konno R, Adachi O, Kimura M, Tateno S, Nakajima H, Oyama K, Saiki Y, Okada Y, Shimokawa H. 第 81 回日本循環器学会学術集会 (2017 年 3 月 17 日～19 日、金沢、国内)
2. Clinical Importance of Pulmonary Hypertension in Adults with Congenital Heart Disease after Cardiac Surgery. 口頭発表 Tatebe S, Sugimura K, Aoki T, Yamamoto S, Yaoita N, Sato H, Koza K, Satoh K, Shimokawa H. 第 81 回日本循環器学会学術集会 (2017 年 3 月 17 日～19 日、金沢)、国内
3. Clinical Impact of Atrioventricular Conduction Disturbance on Lethal Ventricular Arrhythmias in Patients with Total Correction of Tetralogy of Fallot. 口頭発表 Kimura Y, Fukuda K, Nakano M, Hasebe Y, Fukasawa K, Chiba T, Miki K, Tatebe S, Kimura M, Adachi O, Saiki Y, Shimokawa H. 第 81 回日本循環器学会学術集会 (2017 年 3 月 17 日～19 日、金沢)、国内
4. Prospective Multicenter Cohort Study for Clinical Characteristics and Cardiovascular Events of Patients with Adult Congenital Heart Disease -An Initial Report from the CHART-2 Study-. 口頭発表 Tatebe S, Sakata Y, Sugimura K, Satoh K, Shioto T, Konno R, Adachi O, Kimura M, Tateno S, Nakajima H, Oyama K, Saiki Y, Okada Y, Shimokawa H. 第 19 回日本成人先天性心疾患学術集会 (2017 年 1 月 14 日-15 日 三重県津市)、国内
5. PR Interval Prolongation Correlates with Lethal Ventricular Arrhythmias in Patients with Total Correction of Tetralogy of Fallot. 口頭発表 Kimura Y, Fukuda K, Nakano M, Hasebe Y, Fukasawa K, Chiba T, Miki K, Tatebe S, Kimura M, Adachi O, Saiki Y, Shimokawa H. 第 19 回日本成人先天性心疾患学術集会 (2017 年 1 月 14 日-15 日 三重県津市)、国内
6. Japanese Experience of Macitentan. 口頭発表 Tatebe S, Sugimura K, Aoki T, Yamamoto S, Yaoita N, Sato H, Koza K, Konno R, Satoh K, Shimokawa H. Korea ACHD symposium 2016 (2016 年 12 月 3 日 Seoul, Korea)、国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 成人先天性心疾患の遠隔期合併症・問題点の解明とリスク低減への対処法開発に関する研究  
成人先天性心疾患患者の臨床像に関する多施設前向き研究-CHART-2 研究からの第1報・  
建部俊介、2016年度AMED4事業合同成果報告会 東京よみうり大手町ホール 2017/2/24 国内

(4) 特許出願

該当なし