

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
「先天性心疾患を主体とする小児期発症の心血管難治性疾患の救命率の向上と
生涯にわたる QOL 改善のための総合的研究」

分担研究報告書

国立循環器病研究センター 大内秀雄 国立循環器病研究センター 成人先天性心疾患科
フォンタン循環患者の総死亡予測に関するリスク評価の検討
—肝腎関連の画像所見はフォンタン患者の総死亡を強力に予測する—

研究協力者	森 有希	国立循環器病研究センター小児循環器内科
研究分担者	黒寄健一	国立循環器病研究センター小児循環器内科
研究分担者	白石 公	国立循環器病研究センター小児循環器内科
研究分担者	中井陸運	宮崎大学医学部 社会医学講座

研究要旨

背景：多臓器障害を考慮したフォンタン循環（F）患者の予後を含めた重症度評価は治療管理上極めて重要な課題である。

目的：総死亡と多臓器障害の関係から F 病態の重症度評価を再考する。

方法：F 術後 454 例（年齢：22±10 歳、男：248 例、経過観察：18±8 年）の神経体液性因子、生化学、心行動態評価に加え、肝臓エコーから肝スコア（LS：0 - 5）、腎ドプラーから抵抗指数（RRI）、運動負荷試験から PV02 を求め総死亡（ACM）との関連を評価した。

結果：検査後 3.6±2.6 年の経過で 31 例が死亡した。Cox ハザードモデルから C-index（≥ 0.80）を基に最良に ACM と関連する 7 指標を見出し、これらは NYHA クラス、心行動態（中心静脈圧、血中脳性ナトリウムペプチド）、肝腎指標（アルブミン濃度、コリンエステラーゼ濃度、LS、RRI）であった（全て $p < 0.0001$ ）。この多変量解析では LS と RRI が独立に ACM と関連した（ $p < 0.05$ ）。この中で客観的 6 指標からカットオフ値（CV）を基にした 2 指標分類では RRI-LS 分類、BNP-LS 分類と BNP-RRI 分類が ACM と良好に関連し、それらの c-index は各々 0.90, 0.89, 0.89 であった。これらの分類法は従来の CVP-CI 分類（c-index, 0.77）や PV02-BNP 分類（c-index, 0.67）より優れていた（ $p < 0.05$ ）。

結論：F 術後 ACM 予測には従来の運動能と心行動態異常に加え、肝腎機能指標が有用である。特に肝腎画像所見を基にした分類法は非侵襲的で、かつ従来の分類法より優れる。

A. 研究目的

非生理的なフォンタン循環患者では他の術後遠隔期の先天性心疾患術後患者より morbidity と mortality は高い (1)。高い mortality の主な原因はフォンタン関連の病態として心不全、不整脈や血栓や出血事故が多い (2)。加えて、フォンタン患者でも腎機能は死亡と関連し心腎関連の重要性が認識さ

れている (3)。更に肝硬変や肝臓癌などの FALD と予後不良との関連から心肝関連の重要性も注目されている (4)。これらはフォンタン病態を多臓器疾患として評価し管理治療することの重要性を示す。しかし、これまでに多臓器と心血管機能を総合的に評価しフォンタン患者の予後との関連を明らかとした研究は少ない。加えて多様な危険因子の相対的な重要

性は不明で、臨床現場での使用は普及していない。これらの背景から、今回の研究目的は、フォンタン患者で、1) 血行動態や神経体液性因子など確立された総死亡との関連を確認し、2) 多臓器、特に画像診断を含めた肝腎指標と総死亡との関連を明らかにする。更に、3) 従来の確立された指標と多臓器関連指標の総死亡予測力の優劣を C-index から明らかにする。最終的に多臓器障害も念頭に置いた新たなフォンタン病態の分類法の提示することにある。

B. 研究方法

当院で 2005 年から 2023 年までに定期入院検査された 454 例のフォンタン患者を対象とした。フォンタン病態は心臓カテーテル検査による血行動態、神経体液性因子、心肺運動負荷試験、呼吸機能検査、肝臓超音波エコー、腎臓ドプラ、肝心機能を含めた血液学検査から評価した。また、フォンタン病態の分類を血行動態様式から分類（中心静脈圧－心係数分類：CC 分類）と運動耐容能と BNP からの分類（PV02-BNP 分類）を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は国立循環器病研究センター倫理委員会の承認を得て施行された（No: M24-001-6）。

C. 研究結果

中央値 3.0 年の経過観察で 31 例のフォンタン患者の死亡が観察された。

臨床背景：死亡群は手術年齢が遅く、高齢、APC フォンタン、NYHA が高く、主要合併症と利尿剤、不整脈、抗凝固療法の頻度が高かった。総死亡（ACM）との関連で NYHA のみが c-index ≥ 0.80 であった。

血行動態と神経体液性因子：生存群に比べ死亡群は多くの血行動態指標で差があった。死亡例では CI が高く、EF と Rp に差はなかった。生存群に比べ死亡群は全ての neurohormone 活性

が高かった。ACM との関連では CVP と BNP が c-index ≥ 0.80 であった。

心肺機能：生存群に比べ死亡群の運動耐容能は低く、心拍応答不良と換気効率低下を認め、肺活量が低下していた。ACM との関連で c-index ≥ 0.80 の指標はなかった。

肝臓機能：生存群に比べ死亡群の肝臓の合成能は低く、全ての線維化指標と MELD-XI スコアは高かったが、肝臓うっ血や肝細胞障害指標に差はなかった。ACM との関連では Albumin と Cholinesterase が c-index ≥ 0.80 であった。

肝臓超音波：生存群に比べ死亡群では、hyperechoic spots 以外の肝臓画像スコア (LS) の所見の頻度は高かった。従って、ACM の関係を考慮し hyperechoic spots 以外の 5 要素の grading から LS (0 - 5) を算出した。ACM との関連では LS は c-index ≥ 0.80 であった。腎機能：eGFRcr は両群に差がなかったが、アルブミン尿 (log ACR) は死亡群で高かった ($p < 0.001$)。Kidney size は両群に差がないが、腎臓ドプラによる腎血流抵抗指数 (RRI) は死亡群が高く ($p < 0.0001$)、ACM との関連では RRI は c-index は 0.88 と検討した指標で最も高かった。

フォンタン病態の総死亡予測力：死亡群と生存群で差のあった 36 指標存在した。この中で ACM との関連で分別能が良好 (c-index ≥ 0.70) な指標は 16 指標で内 7 指標が優良 (c-index ≥ 0.80) であった。優良指標は NYHA、CVP、BNP、Albumin、Ch-E、LS と RRI で、これらの分別能に差はなく、各々のカットオフ値 (CV) は III、13、42、4.1、217、2 と 0.81 であった。これら 7 指標の多変量解析では LS (2.0 [1.2 - 3.6]) と RRI (2.2 [1.1 - 4.2]) が独立に ACM と関連した ($p < 0.05$)。各々の CV で患者を 2 群に分けると CVP ≥ 13 、BNP ≥ 42 、Albumin < 4.1 、

Ch-E < 217、LS ≥ 2 と RRI ≥ 0.81 の患者はそうでない患者に比べ各々10.2 (4.9 - 21.9)、11.8 (5.61 - 27.0)、12.0 (5.77 - 26.5)、9.5 (4.5 - 21.1)、13.2 (5.69 - 35.8)および28.0 (12.3 - 69.8)倍 ACM のリスクが高かった (全て $p < 0.0001$)。尚、PV02 と CI の CV は41 と 3.0 で、PV02 $\leq 41\%$ 、CI ≥ 3.0 の ACM リスクは各々12.9 (5.5 - 32.4, $p < 0.0001$)と2.7 (1.3 - 5.9, $p = 0.008$)であった。

NYHA を除いた客観的指標である 6 指標の CV から CV 以上群を H、低い群を L とし患者を HH、HL、LH と LL の 4 群に分類し全ての分類法を比較した。全ての分類法から、ACM との関係から c-index が高い 3 分類法、RRI-LS 分類、BNP-LS 分類、BNP-RRI 分類を見出した (各々の c-index は 0.90, 0.89, 0.89)。従来の分類法 (CVP-CI 分類[c-index = 0.77]、PV02-BNP 分類[c-index = 0.67]) に比べ新たな 3 分類法の ACM 予測の discriminatory power は良好であった。従来の 2 分類法と今回の新たな 3 つの分類法を図 1 に示す。

D. 考察

今回のフォンタン患者の総死亡と多臓器関連指標との関連を網羅的に評価し以下のことが明らかとなった。第一に、1) 従来から報告される指標、即ち、心行動態 (CVP、心室容積、SaO₂、CI)、CPX 関連指標 (最高 HR、PV02)、神経体液性因子 (NE、BNP) は総死亡との関連が再確認された。特に CVP、BNP、PV02 は強く関連し、CVP-CI 分類や PV02-BNP 分類の有用性が確認された。第二に、2) 多くの肝腎機能、特に非侵襲的な画像指標 (RRI と LS) は従来の指標と独立に総死亡と強く関連した。最後に、従来の単一指標や病態分類法に比べ、3) BNP、RRI と LS による侵襲性の低い 3 分類法 (RRI-LS 分類、BNP-LS 分類、BNP-RRI 分類) の有用性が明らかとなり、フォンタン遠隔期の病態評価に加え、その治療と管理の有益な情報を提供する

(図 2)。

E. 結論

我々は網羅的なフォンタン病態評価と ACM との関連解析から肝腎画像所見 (RRI と LS) を含めた 7 種の優良な臨床指標を見出した。更に、これら指標を基に従来の心行動態や運動能による分類法より優れた ACM 予測能力の高い BNP と肝腎指標による侵襲性の低い新たな 3 分類法を見出した。今後これら分類法も有用性の検証が必要である。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

第 25 回日本成人先天性心疾患学会学術集会にて発表した。

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず

I. 引用文献

1. Rychik J, Atz AM, Celermajer DS, et al; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. [Evaluation and Management of the Child and Adult With Fontan Circulation: A Scientific Statement From the American Heart Association.](#) Circulation. 2019 Aug 6;140(6):e234-e284.
2. Ohuchi H, Inai K, Nakamura M, et al; JSACHD Fontan Investigators. [Mode of death and predictors of mortality in adult Fontan survivors: A Japanese multicenter observational study.](#) Int

- J Cardiol. 2019 Feb 1;276:74-80.
3. Ohuchi H, Mori A, Fujita A, et al. Determinants and prognostic value of albuminuria in adult patients with congenital heart disease. Am Heart J. 2023 Sep;263:15-25.
 4. Téllez L, Payancé A, Tjwa E, et al. [EASL-ERN position paper on liver involvement in patients with Fontan-type circulation.](#) J Hepatol. 2023 Nov;79(5):1270-1301.

