

わが国における「先天性心疾患を伴う肺高血圧症例」多施設登録研究の利活用

総説

研究分担者 山岸 敬幸

慶應義塾大学 医学部 予防医療センター 特任教授

研究要旨

先天性心疾患を伴う肺高血圧症(CHD-PH)の実態把握と予防予測因子の解明、手術適応や治療効果を明らかにし、より良い予防・治療につなげるために必要なエビデンス創出を目的に、多施設共同の症例登録研究 JACPHR を立ち上げ、2 年が経過した。本研究では JACPHR で集積されたデータを活用し、わが国における CHD-PH の実態を明らかにすることを目的とした。まず、2023 年 11 月までに登録された全 309 症例を対象に症例背景を検討した。基礎心疾患は心室中隔欠損をはじめとする単純型心疾患が多かったが、複雑型心疾患が 4 割近くを占めた。染色体異常を含む背景疾患は 4 割に認められた。2023 年 5 月までに登録された 179 例において治療内容を詳細に検討したところ、肺高血圧症治療薬は全体の 7 割以上に使用され、多剤併用療法が 4 割に行われていた。肺高血圧症診断時と症例登録時で比較し得た全 63 例において平均肺動脈圧は有意に低下し、特に 5 歳未満で改善例が多かった。CHD-PH の臨床分類別の検討でも複数の肺高血圧症治療薬の使用例で肺高血圧症の改善が確認された。しかし効果が無いまたは増悪する症例も存在することがわかり、CHD-PH の臨床的な予後予測因子、手術適応や治療効果を明らかにし、CHD-PH の標準治療の確立が求められる。多彩な臨床像を呈する CHD-PH の病態把握と治療方針決定に必要なエビデンス創出のためには、今後 JACPHR 登録症例をさらに拡大し、すでに登録されている症例の前向きデータを積み重ね、全国規模のリアルワールドデータを集積した JACPHR の利活用が必須である。

A. 研究目的

多彩な臨床像を呈する先天性心疾患を伴う肺高血圧症（CHD-PH）の予後因子の解明およびより効果的な管理・治療法の確立のため、CHD-PH を対象とした多施設共同症例登録研究 JACPHR の 2 年間の解析データを活用し、CHD-PH 患者の臨床像と治療実態を把握する。

B. 研究方法

JACPHR（2021 年 7 月登録開始）に 2023 年 11 月までに登録された全 309 症例を対象とし、患者背景、肺高血圧症臨床分類、基礎疾患・併存症を、2023 年 5 月までに登録された 179 例において薬物治療の詳細を後ろ向き観察で検討した。

C. 研究結果

JACPHR に登録された CHD-PH 全 309 例の患者背景は、登録時の年齢は中央値 10.4 歳（0.7 歳から 69 歳）で 5 歳未満が 26%と比較的低年齢が多く、男女差はなかった。基礎心疾患は心室中隔欠損、ファロー四徴症、心房中隔欠損の順に単純型心疾患が多かったが、複雑型心疾患が 37.5%を占めた。染色体異常などの背景疾患は 42%に認められ、12%に気道病変が合併していた。CHD-PH の臨床分類上多様な分布を示したが、中でも術後肺高血圧症と Fontan 循環症例が多かった。2023 年 5 月までに登録された 179 例において、肺高血圧症治療薬は 77%に使用され、多剤併用療法は全体の 42%に行われていた。使用薬剤別ではエンドセリン受容体拮抗薬 51%、PDE-5 阻害薬 50%と多く、それぞれマシテンタンとタダラフィルが 5 歳未満も含め年

齢を問わず使用頻度が高かった。プロスタノイドは 15%に使用されていた。肺高血圧症診断時と症例登録時の平均肺動脈圧を比較し得た Fontan 症例を除く全 63 例において、前者よりも後者で有意に低下していた。特に 5 歳未満では、5 歳以上と比較して有意に改善例が多かった。使用薬剤数別では、無投薬または単剤療法群においても併用療法群においても有意に平均肺動脈圧は低下していた。

1 年後のフォローアップの情報が登録されていた 82 例において、臨床的増悪を認めたのは 5 例 (6.1%) で、このうち 2 例 (2.4%) が死亡していた。死亡例は 2 例とも肺静脈狭窄を合併していた。

次に、症例数は限られるが CHD-PH の臨床分類に分けて検討した。Eisenmenger 症候群においては、SpO₂ の低下に伴い BNP が上昇すること、SpO₂ が 85%未満の症例では BNP 上昇と総ビリルビンの上昇がみられること、多剤併用療法によって SpO₂ が上昇することがわかった。術後残存する肺高血圧症例においては、8 割が薬物療法を受けており、診断時と症例登録時とを比較して平均肺動脈圧と肺血管抵抗係数の中央値は有意に低下していた。肺高血圧が上昇した症例には女性が多く主要大動脈肺動脈側副結構路の合併の割合が高かった。小さな欠損孔を有する肺高血圧症においては、87.5%に肺血管拡張薬が使用され、そのうち 50%は平均肺動脈圧が 10%以上改善していた。Fontan 循環においては、58%に肺血管拡張薬が使用され、経肺動脈圧較差と肺血管抵抗係数は有意に改善していた。区域性肺高血圧症においては、肺血管拡張薬の使用にもかかわらず 22q11.2 欠失症候群合併例で平均肺動脈圧の上昇が認められ、治療効果が乏しい可能性が示唆された。

D. 考察

JACPHR による全国規模の CHD-PH のリアルワールドデータの蓄積が確実に進み、JACPHR のシステムを利活用することにより、多彩な病態像をもつ CHD-PH のわが国における実態の一部が明らかになってきた。多施設の症例を集約することによって、希少疾患である CHD-PH のさらに症例数が限定される各臨床分類別の薬物療法について、いずれの分類においても肺血管拡張薬の治療効果の認められる症例が比較的多く存在することを確認し得た。今後は JACPHR 登録症例をさらに増やすことと、すでに登録されている症例の前向きデータを積み重ね、このデータベースを利活用することにより、CHD-PH の臨床的な予後予測因子、手術適応や治療効果を明らかにし、CHD-PH の標準治療の確立を目指したい。

E. 結論

わが国における CHD-PH の多くの症例で肺高血圧治療薬が使用され肺高血圧症が改善されているが治療効果の限定的な症例も存在することが確認された。多彩な臨床像を呈する CHD-PH の病態把握と治療方針決定に必要なエビデンス創出のためには、全国規模のリアルワールドデータを集積した JACPHR の利活用が必須である。

F. 研究発表

1. 論文

Ishida H, Maeda J, Uchida K, Yamagishi H. Unique Pulmonary Hypertensive Vascular Diseases Associated with Heart and Lung Developmental Defects. J Cardiovasc Dev Dis. 2023 Aug 3;10(8):333.

2. 学会発表

- (1) 先天性心疾患を伴う肺高血圧症レジストリ JACPHR, 土井庄三郎, 第 24 回日本成人先天性心疾患学会・学術集会(愛媛), 2023/01/13, 国内, 口頭.
- (2) 教育セッション内服肺高血圧治療薬の初期併用療法の重要性や単剤から治療すべき症例、また肺血管拡張薬を使用すべきでない症例など、(非専門施設での) PH 初期治療戦略, 一般病院で診る肺高血圧症, 田村雄一, 第 87 回日本循環器学会学術集会(福岡), 2023/03/10, 国内, 口頭.
- (3) 先天性心疾患を伴う肺高血圧症例の多施設症例登録研究 JACPHR, 土井庄三郎, 石井卓, 内田敬子, 細

川奨, 石田秀和, 高月晋一, 小垣滋豊, 稲井慶, 福島裕之, 山岸敬幸, 第 8 回 日本肺高血圧・肺循環学会学術集会(神戸), 2023/06/04, 国内, 口頭.

- (4) 区域性肺高血圧症に対する肺高血圧治療薬の効果の違い, 内田敬子, 住友直文, 石崎怜奈, 福島裕之, 石井卓, 石田秀和, 高月晋一, 小垣滋豊, 稲井慶, 土井庄三郎, 山岸敬幸, 第 8 回 日本肺高血圧・肺循環学会学術集会(神戸), 2023/06/04, 国内, 口頭.
- (5) 先天性心疾患を伴う肺高血圧症例の多施設症例登録研究 JACPHR, 石井卓, 内田敬子, 細川奨, 石田秀和, 高月晋一, 小垣滋豊, 稲井慶, 福島裕之, 山岸敬幸, 土井庄三郎, 第 59 回 日本小児循環器学会総会・学術集会(横浜), 2023/07/06, 国内, 口頭.
- (6) 高肺血管抵抗の Fontan 術後患者に対する肺血管拡張薬使用の検討, 石井良, 石田秀和, 石井卓, 内田敬子, 高月晋一, 細川奨, 稲井慶, 福島裕之, 小垣滋豊, 山岸敬幸, 土井庄三郎, 第 59 回 日本小児循環器学会総会・学術集会(横浜), 2023/07/07, 国内, 口頭.
- (7) 二心室修復術後に残存する肺高血圧症の臨床像に関する検討 : from Japan CHD-PH registry, 住友直文, 石崎怜奈, 内田敬子, 高月晋一, 石井卓, 石田秀和, 福島裕之, 小垣滋豊, 稲井慶, 土井庄三郎, 山岸敬幸, 第 59 回 日本小児循環器学会総会・学術集会(横浜), 2023/07/07, 国内, ポスター.
- (8) 先天性心疾患に伴う区域性肺高血圧症に対する薬物治療効果の検討, 内田敬子, 住友直文, 石崎怜奈, 福島裕之, 石井卓, 石田秀和, 高月晋一, 小垣滋豊, 稲井慶, 土井庄三郎, 山岸敬幸, 第 59 回 日本小児循環器学会総会・学術集会(横浜), 2023/07/07, 国内, ポスター.
- (9) JACPHR registry における小さな欠損孔を伴う肺動脈性高血圧症患者の解析, 高月晋一, 石井卓, 細川奨, 石田秀和, 原田元, 内田敬子, 住友直文, 石崎怜奈, 福島裕之, 小垣滋豊, 稲井慶, 土井庄三郎, 山岸敬幸, 第 59 回 日本小児循環器学会総会・学術集会(横浜), 2023/07/07, 国内, ポスター.
- (10) Baseline characteristic of pulmonary hypertension patients with congenital heart disease in Japan: Insights from Japanese association of congenital heart disease with pulmonary hypertension registry (JACPHR), Taku Ishii, Keiko Uchida, Susumu Hosokawa, Hidekazu Ishida, Shinichi Takatsuki, Shigetoyo Kogaki, Kei Inai, Hiroyuki Fukushima, Hiroyuki Yamagishi, Shozaburo Doi, PH Korea 2023 with EASOPH(大韓民国), 2023/07/14, 国外, 口頭.

Review

Unique Pulmonary Hypertensive Vascular Diseases Associated with Heart and Lung Developmental Defects

Hidekazu Ishida ¹, Jun Maeda ², Keiko Uchida ^{3,4,*} and Hiroyuki Yamagishi ³

¹ Department of Pediatrics, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamadaoka, Suita 565-0871, Osaka, Japan; hideishi@ped.med.osaka-u.ac.jp

² Department of Cardiology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, 2-8-29 Musashidai, Fuchu 183-8561, Tokyo, Japan; jun_maeda@tmhp.jp

³ Department of Pediatrics, Keio University of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku 160-8582, Tokyo, Japan; hyamag@keio.jp

⁴ Keio University Health Center, 4-1-1 Hiyoshi, Kohoku-ku, Yokohama 223-8521, Kanagawa, Japan

* Correspondence: keiuchid@keio.jp; Tel.: +81-3-3353-1211

Abstract: Although pediatric pulmonary hypertension (PH) shares features and mechanisms with adult PH, there are also some significant differences between the two conditions. Segmental PH is a unique pediatric subtype of PH with unclear and/or multifactorial pathophysiological mechanisms, and is often associated with complex congenital heart disease (CHD), pulmonary atresia with ventricular septal defect, and aortopulmonary collateral arteries. Some cases of complex CHD, associated with a single ventricle after Fontan operation, show pathological changes in the small peripheral pulmonary arteries and pulmonary vascular resistance similar to those observed in pulmonary arterial hypertension (PAH). This condition is termed as the pediatric pulmonary hypertensive vascular disease (PPHVD). Recent advances in genetics have identified the genes responsible for PAH associated with developmental defects of the heart and lungs, such as *TBX4* and *SOX17*. Targeted therapies for PAH have been developed; however, their effects on PH associated with developmental heart and lung defects remain to be established. Real-world data analyses on the anatomy, pathophysiology, genetics, and molecular biology of unique PPHVD cases associated with developmental defects of the heart and lungs, using nationwide and/or international registries, should be conducted in order to improve the treatments and prognosis of patients with these types of pediatric PH.

Keywords: congenital heart disease; developmental disorders; Fontan circulation; genetic analysis; major aortopulmonary collateral arteries; pulmonary hypertension; tetralogy of Fallot



Citation: Ishida, H.; Maeda, J.; Uchida, K.; Yamagishi, H. Unique Pulmonary Hypertensive Vascular Diseases Associated with Heart and Lung Developmental Defects. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* **2023**, *10*, 333. <https://doi.org/10.3390/jcdd10080333>

Academic Editors: Rosario Rossi and Grzegorz Kopec

Received: 28 May 2023

Revised: 10 July 2023

Accepted: 1 August 2023

Published: 3 August 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a progressive and lethal disorder. Its estimated incidence is 2.5–7.5 cases per million per year and its prevalence is 15–50 cases per million individuals, according to French [1] and Scottish registries [2]. Also, its estimated prevalence is 4.8–8.1 cases per million for pediatric-onset [3] and 5.6–25 cases per million for adult-onset disease [4]. PAH is defined as a mean pulmonary arterial pressure of >20 mmHg and pulmonary vascular resistance of ≥ 3 Wood Units (WU) [5]. Childhood PAH is frequently associated with congenital heart disease (CHD) resulting from developmental defects of the cardiovascular system, and belongs to group 1.4.4 of the sixth World Symposium of Pulmonary Hypertension (WSPH) classification (Table 1) [6]. Pulmonary hypertension (PH) has a negative impact on the natural course of CHD and worsens the clinical status and overall outcome. Patients with PAH or CHD are a heterogeneous population. Other than group 1.4.4 of PAH associated with CHD, group 5.4 in the 6th WSPH includes several anomalies involving differential pulmonary blood flow under the category of “segmental PH”, indicating the distinct nature of these entities as compared with other forms of PH [7]. Some types of complex CHDs are associated with congenital abnormalities