

## Outcomes of idiopathic pulmonary arterial hypertension in Japanese children: a retrospective cohort study

研究分担者 山岸敬幸  
慶應義塾大学医学部 小児科 教授

### 研究要旨

本邦の特発性肺動脈性肺高血圧症の小児例の生命予後と予後不良因子を明らかにするために、15歳以下の患者91例を対象として多施設共同後方視的コホート研究を実施した。死亡もしくは肺移植をアウトカムとして解析したところ、1、3、5、10年生存率はそれぞれ96、89、86、77%と本邦成人例や海外小児例と同等であった。また、推定右室圧の増加、平均肺動脈圧の増加、心胸郭比の拡大、BNPの増加が予後不良のリスク因子であった。

### A. 研究目的

特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）に対する標的治療薬の発展により、成人IPAH患者の予後は改善したが、小児IPAH患者の予後やリスク因子については未だ不明である。そこで本研究では、本邦の小児IPAH患者の生命予後と予後不良のリスク因子を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

全国多施設共同後方視的コホートスタディーを実施した。診断時年齢15歳以下のIPAH患者の1994年から2014年の臨床データを質問紙によって収集した。PAHの定義は、右心カテーテル検査で安静時平均肺動脈圧25 mmHg以上かつ肺動脈楔入圧15 mmHg以下とした。対象は、孤発性または家族性のPAHで先天性心疾患や肺疾患、門脈シャント、新生児遷延性肺高血圧症や結合組織疾患を伴わないものとし、60例に対してBMPR2、ALK-1、SMAD8遺伝子変異を検索した。東京女子医科大学倫理委員会の承認を得て実施した。

### C. 研究結果

1994年から2014年の研究期間に28施設から91例の小児患者が登録された。診断時年齢は平均8歳、平均観察期間は7±4年、家族性PAHが13%、遺伝性PAHが28%、女性は45%、診断時のNYHA機能分類I、II、III、IV度がそれぞれ17%、45%、36%、1%であった。92%の症例に肺血管拡張薬が投与されており、61%の症例に利尿薬が投与されていた。観察期間中の死亡は16例で、死因は肺高血圧クライシス5例、呼吸不全4例、心不全2例、心室頻拍1例、突然死1例、その他3例であった。3例が肺移植を受けていた。死亡または肺移植の症例では有意な心エコーによる推定右室圧上昇、右心カテーテル検査による平均肺動脈圧上昇、胸部X線検査による心胸郭比上昇、血液検査によるBNP値上昇が認められた。1、3、5、10年生存率はそれぞれ96、89、86、77%であり、平均肺動脈圧52 mmHg以上、心胸郭比55%以上、BNP300 pg/ml以上は有意に生存率が低かった。

### D. 考察

本邦3施設からの成人例の報告では3年、5年生存率は92%、86%であり、2008年から2013年の登録研究によると3年生存率は88%であった。また、米国で2009年までに診断された小児例の3年、5年生存率はそれぞれ92%、75%、英国で1986年から2000年に登録された小児例の3年、5年生存率がそれ

ぞれ 84%、75%であり、今回解析した本邦小児例の生存率はこれらの報告と同等だった。今回の検討で予後不良因子とされた平均肺動脈と心胸郭比は、リスク因子として過去に報告されていない。海外の報告によると右室機能が予後を規定する因子として重要であり、心胸郭比や BNP の上昇は右室機能不全を反映する可能性がある。

#### **E. 結論**

本邦における小児 IPAH 例の生存率は、本邦成人例や欧米小児例と同等であった。推定右室圧、平均肺動脈圧、心胸郭比、BNP 値は予後不良を予測する因子となる。

#### **F. 研究発表**

##### 1. 論文

Miyamoto K, Inai K, Kobayashi T, Maeda J, Takatsuki S, Nakayama T, Furutani Y, Yamagishi H, Nakanishi T. Outcomes of idiopathic pulmonary arterial hypertension in Japanese children: a retrospective cohort study. *Heart Vessels*. 2021 Sep;36(9):1392-1399.

日本小児循環器学会発行の「NEWS LETTER 2021 No.3 (2021 年 11 月号)」に掲載された。  
<https://jspccs.jp/wp-content/uploads/JSPCCSNewsLetter2021-3.pdf>



## Outcomes of idiopathic pulmonary arterial hypertension in Japanese children: a retrospective cohort study

Kenji Miyamoto<sup>1,7</sup> · Kei Inai<sup>1</sup> · Tohru Kobayashi<sup>2</sup> · Jun Maeda<sup>3,4</sup> · Shinichi Takatsuki<sup>5</sup> · Tomotaka Nakayama<sup>6</sup> · Yoshiyuki Furutani<sup>1</sup> · Hiroyuki Yamagishi<sup>4</sup> · Toshio Nakanishi<sup>1,8</sup> 

Received: 1 January 2021 / Accepted: 9 February 2021 / Published online: 18 March 2021  
© Springer Japan KK, part of Springer Nature 2021

### Abstract

Recently, targeted therapy has been developed for idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH). Studies evaluating the prognosis of IPAH have been conducted in adults. However, there is no nationwide survey of pediatric patients with IPAH regarding the long-term prognosis in Japan. Therefore, we investigated the clinical outcomes of Japanese pediatric patients with IPAH and risk factors for a poor prognosis. This multi-center, retrospective cohort study included pediatric patients with IPAH under the age of 15 years, who were gleaned from the nationwide network of Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (JSPCCS). The questionnaire was sent to members of JSPCCS in 2015. Patients who were diagnosed with IPAH from 1994 to 2014 were included. The primary endpoint was death or lung transplantation. Ninety-five patients were finally enrolled. Both the mean age at diagnosis and the mean follow-up duration were 7 years. Ninety-five percent of patients had received targeted therapy for IPAH during follow-up. The overall 1, 3, 5, and 10-year event free rate, estimated using Kaplan–Meier survival estimate, was 96, 91, 83, and 74%, respectively. The prognosis was significantly poorer in patients with increased right ventricular systolic pressure (RVp), mean pulmonary artery pressure (mPAP) ( $\geq 52$  mmHg), cardiothoracic ratio ( $\geq 55\%$ ), and levels of B-type natriuretic peptide (BNP) during follow-up ( $\geq 300$  pg/mL) than in those without these parameters. In conclusion, in Japanese children with IPAH, the event-free rate for death or lung transplantation was found to be good. Greater RVp, mPAP, BNP levels during follow-up, and cardiothoracic ratio may be predictive indicators for a poor prognosis.

**Keywords** Pulmonary arterial hypertension · Pediatric · Mortality · Cohort · Japanese children

### Introduction

Idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) is caused by progressive pulmonary vascular occlusion and is characterized by increased pulmonary artery pressure (PAP) and

pulmonary vascular resistance (PVR). Its prognosis had been poor, especially in children, until targeted therapies to reduce pulmonary vascular resistance were developed [1, 2]. After the introduction of several pulmonary vasodilators, including prostacyclin, endothelin receptor antagonists (ERA), and

<sup>1</sup> University of Health and Welfare, Narita Hospital, 852 Hatakeda, Narita, Chiba 286-8520, Japan

