

## 肺高血圧症を合併した心房中隔欠損症の自然歴：16歳以上の内科的治療例における検討

## Natural History of Atrial Septal Defect with Pulmonary Hypertension: Follow-up of Medically Treated Patients over 16 Years of Age

早河 秀治  
門間 和夫  
高尾 篤良

Hideji HAYAKAWA  
Kazuo MOMMA  
Atsuyoshi TAKAO

### Abstract

The clinical course and prognosis of 20 consecutive patients aged over 16 years with atrial septal defect and pulmonary hypertension were analyzed. All patients, six men and 14 women, underwent cardiac catheterization at an average age of 43 years and received medical treatment. All patients with the ostium secundum type had a systolic pulmonary arterial pressure of  $87 \pm 18$  mmHg (mean  $\pm$  SD) and a pulmonary arteriolar resistance of  $17 \pm 11$  U $\cdot$ m<sup>2</sup>. At a mean follow-up period of 8 years, nine patients had died of cardiac causes at a mean age of 51 years, 10 were alive, and one was lost to follow-up. Five out of 13 patients with a pulmonary arteriolar resistance of 14 U $\cdot$ m<sup>2</sup> or more had died of progression of the pulmonary vascular obstructive disease. Two of the seven patients with a pulmonary arteriolar resistance less than 13 U $\cdot$ m<sup>2</sup> had died of pulmonary vascular obstructive disease and another two died of congestive heart failure. Although 25% of the patients had become symptomatic before 20 years of age, the diagnosis of atrial septal defect was not made until a mean age of 39 years. Eighteen patients became more severely symptomatic, but the time until the development of the symptoms varied. The mean age of patients in the New York Heart Association class I, II, III-IV were 27, 38, and 48 years of age, respectively. The percent survivals at 50 and 60 years of age were 77% and 54%, respectively.

The clinical symptoms of patients with atrial septal defect and pulmonary hypertension become more severe as their age increased, but the severity and the time to progression were variable due to the complications of atrial arrhythmia, tricuspid valve regurgitation, mitral valve regurgitation, congestive heart failure, and/or pulmonary vascular obstructive disease.

### Key Words

atrial septal defect, pulmonary hypertension, natural history

### はじめに

心房中隔欠損症 (atrial septal defect: ASD) の自然歴については、1) 10歳代までは無症状で経過し、20歳代から軽い労作時呼吸困難や動悸が出現し、加齢とともに症状が増悪すること、2) 合併症として、20歳代から肺高血圧症、30歳代から心房細動や心房粗動などの不整脈、40歳代からうっ血性心不全、三尖弁閉鎖不

全、僧帽弁閉鎖不全などが併発してくること、3) 生命予後は心室中隔欠損症などの他の左-右短絡性心疾患に比べて良好であることなどが知られている<sup>1-3)</sup>。しかしながら、肺高血圧症 (pulmonary hypertension: PH) の合併は、ASDの予後や手術適応を左右する重要な要因にもかかわらず<sup>4)</sup>、その臨床経過については今まで十分に解明されていない。そこで、肺高血圧症を合併した心房中隔欠損症 (atrial septal defect with pulmo-

Table 1 Patient characteristics at cardiac catheterization

	Age (yrs)							Total
	16-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	
Male				4	1		1	6
Female	1	3	2	3	5			14
Total	1	3	2	7	6		1	20

nary hypertension: ASD with PH) の自然歴について、内科的に管理された 16 歳以上の症例を対象として retrospective に検討を行った。

### 対象と方法

1977 年 1 月-1988 年 12 月の 11 年間に東京女子医大心臓血圧研究所で心臓カテーテル検査あるいは手術を受けた 16 歳以上の孤立性 ASD は 508 例であった。今回対象としたのは PH の合併を認めた 51 例中、内科的に管理された 20 例 (19-77 歳, 平均  $43 \pm 14$  歳, 男 6 例, 女 14 例) である (Table 1)。対象から心内膜床欠損型 (一次孔型) ASD は除外したが, 部分肺静脈還流異常, 左上大静脈遺残, 三尖弁閉鎖不全, 僧帽弁閉鎖不全, および肺動脈弁閉鎖不全の合併は含めた。非通院例の調査は同居家族あるいは本人への電話によった。

肺体血流比, 肺体血管抵抗比, および肺小動脈抵抗 (pulmonary arteriolar resistance: PAR) を心臓カテーテル検査値より算出した。肺血流量は Fick 法により計算し, 実測できない場合の酸素消費量は年齢別正常値<sup>9)</sup>を用いた。また従来の報告に基づき, 収縮期肺動脈圧 50 mmHg 以上を有意な PH, PAR  $5 \text{ U} \cdot \text{m}^2$  以上を有意な肺血管閉塞性病変 (pulmonary vascular obstructive disease: PVOD) とした<sup>6)</sup>。心機能評価は NYHA (New York Heart Association) の旧分類で表した。

統計学的検討は Student's *t*-test と paired *t*-test を, 生存率は Kaplan-Meier 法をそれぞれ使用した。データは平均±標準偏差で示した。

### 結 果

#### 1. 血行力学的検討

対象例の心臓カテーテル検査所見では, 収縮期肺動脈圧  $87 \pm 18 \text{ mmHg}$ , PAR  $17 \pm 11 \text{ U} \cdot \text{m}^2$ , 肺体血管抵抗比  $0.5 \pm 0.3$ , 肺体血流比  $1.5 \pm 1.1$  で, 肺動脈血酸素飽和度と体動脈血酸素飽和度はそれぞれ  $73 \pm 11\%$  と  $87 \pm 8\%$  であった (Table 2)。心臓血管造影所見では, ASD は全

Table 2 Cardiac catheterization data

	Mean ± SD	Range
Age at catheterization	$43 \pm 14$	19-77
Systolic pulmonary arterial pressure (mmHg)	$87 \pm 18$	51-115
Pulmonary arteriolar resistance ( $\text{U} \cdot \text{m}^2$ )	$17 \pm 11$	2-38
Ratio of pulmonary to systemic resistance	$0.5 \pm 0.3$	0.1-0.2
Ratio of pulmonary to systemic flow	$1.5 \pm 1.1$	0.3-4.1
Pulmonary arterial oxygen saturation (%)	$73 \pm 11$	47-89
Systemic arterial oxygen saturation (%)	$87 \pm 8$	67-97

例が二次孔型であった。合併症として 5 例に僧帽弁閉鎖不全, 7 例に三尖弁閉鎖不全, 3 例に肺動脈弁閉鎖不全, 1 例に部分肺静脈還流異常を認めた。

心臓カテーテル検査のデータより, 年齢と収縮期肺動脈圧の関係および年齢と PAR の関係を検討した。Fig. 1 に心臓カテーテル検査時年齢と収縮期肺動脈圧との関係を示した。収縮期肺動脈圧は若齢者で高値, 老齢者で低値であった。これは年齢と有意な相関 ( $r = -0.61, p < 0.005$ ) を示し, その回帰直線は, 収縮期肺動脈圧  $= -0.79 \times \text{年齢} + 121.71$  であった。Fig. 2 に心臓カテーテル検査時年齢と PAR との関係を示した。PAR も収縮期肺動脈圧と同様に若齢者で高値, 老齢者で低値であった。40 歳未満の 6 例は, 全例が PAR  $20 \text{ U} \cdot \text{m}^2$  以上であった。PAR も年齢と有意な相関 ( $r = -0.73, p < 0.001$ ) を示し, その回帰直線は, PAR  $= -0.60 \times \text{年齢} + 44.09$  であった。

#### 2. 臨床経過の検討

初発症状とその発現年齢を検討した (Table 3)。無症状で経過した症例はなく, 全例がなんらかの症状を呈していた。最も多いのが労作時の呼吸困難や動悸で, おのおの 55% を占めていた。上気道炎や気管支炎罹患時の血痰が初発症状であった症例を 20 歳以上の 3 例に認めた。初発症状出現時の年齢は 6-52 歳 (平均  $30 \pm 12$  歳) で, 25% が 20 歳までに症状を呈していた。一方, 心疾患を指摘された年齢は 0-49 歳 (平均  $14 \pm 13$  歳) で, 19 例が聴診時の心雑音, 1 例が胸部 X 線写真における心拡大を契機に発見されていた。このうち 15 例は心疾患を指摘されたにもかかわらず初発症状出現まで 4-35 年間 (平均  $22 \pm 11$  年間) 放置されていた。他の 3 例は初発症状出現時に医療機関を受診して心疾患を指摘され, 2 例は初発症状出現後も 2 年間と 17 年間心疾患を指摘されなかった症例であった。ASD

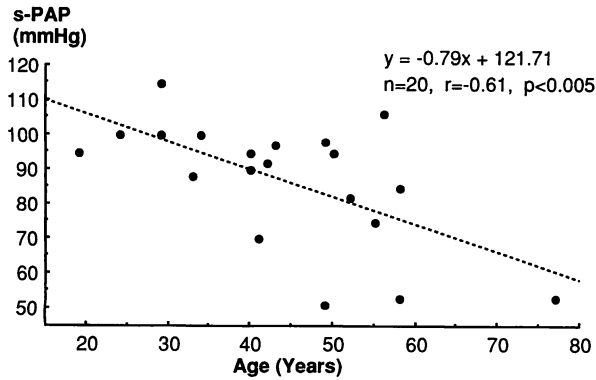


Fig. 1 Relationship between age and systolic pulmonary arterial pressure (s-PAP)

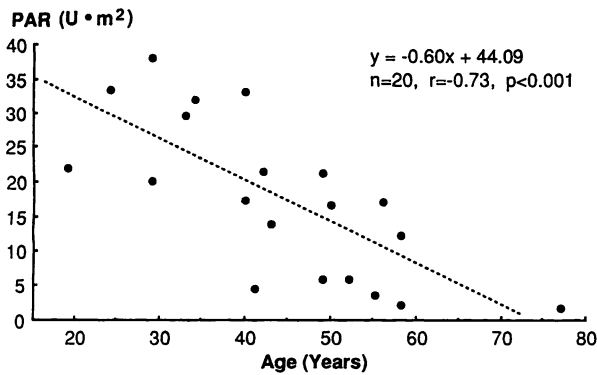


Fig. 2 Relationship between age and pulmonary arteriolar resistance (PAR)

の診断年齢は15-60歳(平均39±12歳)で、このうち9例がASDの診断後1年以内に心臓カテーテル検査が施行されていた。他の11例におけるASDの診断から心臓カテーテル検査までの期間は2-18年(平均9±5年)であった。

1989年10月の調査時での追跡期間は1-20年(平均8±6年)、年齢は21-79歳(平均52±13歳)であった。生存10例、死亡9例、転帰不明1例を認めた。生存中の10例の調査時における年齢は21-79歳(平均53±16歳)で、NYHA機能分類はI度2例、II度2例、III度3例、IV度3例であった。このうち4例が在宅酸素療法を52-63歳(平均56±4歳)で開始されていた。NYHA III-IV度になってからの生存期間は2-21年(平均9±7年)であった。9例の死亡時年齢は36-65歳(平均51±10歳)で、死因はすべて心臓死であった。NYHA III-IV度になってから死亡までの期間は2-12年(平均6±3年)であった。転帰不明例の最終確認時年齢は44歳で、NYHA II度であった。NYHA III-IV度になってからの生存例における生存期間と死亡例に

Table 3 Initial symptoms and age of onset

Age (yrs)	5-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	Total
Patient (n)	2	3	7	9	6	2	20
Dyspnea	1	2	2	4	1	1	11 (55%)
Palpitation	1		4	2	3	1	11 (55%)
Fatigue		1		2			3 (15%)
Hemoptum			1		2		3 (15%)
Edema				1			1 (5%)

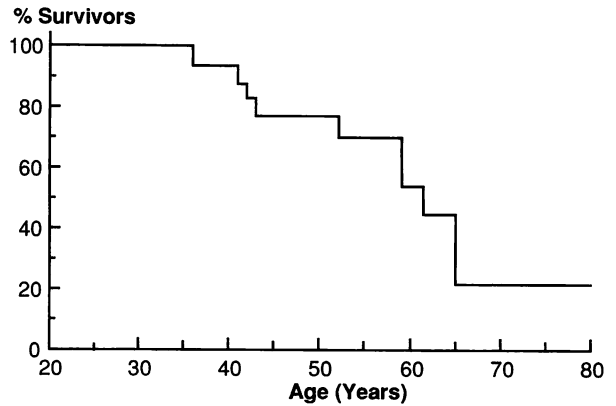


Fig. 3 Kaplan-Meier survival curves

における死亡までの期間には有意差を認めなかった。Retrospectiveに検討したNYHA機能分類では、18例においてNYHA機能分類の悪化を認めた。NYHA I, II, III-IV度別の年齢はそれぞれ6-52歳(平均27±13歳, n=20), 20-50歳(平均38±10歳, n=18), 29-77歳(平均48±12歳, n=16)であった。経過中に心房細動を7例、心房粗動を1例、発作性上室性頻拍を2例に認め、その出現時年齢は25-65歳(平均47±12歳)であった。このうち発作性上室性頻拍の1例は頻回発作のため62歳時にペースメーカー植え込み術が施行されていた。

生存曲線をFig. 3に示した。生存率は35歳過ぎから加齢とともに低下し、50歳および60歳における生存率は77%と54%であった。

転帰とPARの関係を死亡、生存、転帰不明例に分けて検討した(Fig. 4)。括弧内の数字は心臓カテーテル検査時からの追跡年数である。PAR 14 U·m²以上の13例はPVODのため手術適応なし<sup>7)</sup>と判断された症例であった。PAR 13 U·m²以下の7例の内科的に治療された理由は、手術に対する同意の得られなかったもの4例、老齢(77歳)によるもの1例、PVOD (PAR 12 U·

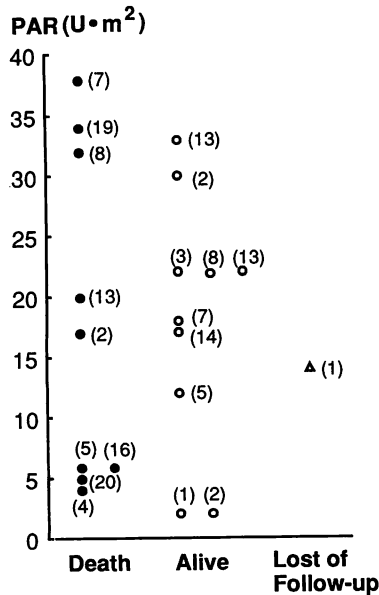


Fig. 4 Relationship between prognosis and pulmonary arteriolar resistance (PAR)

( ) = follow-up period in years

m<sup>2</sup>)によるもの1例であった。PAR 14U·m<sup>2</sup>以上の13例中5例が2-19年(平均10±6歳)の経過で死亡した。PAR 14U·m<sup>2</sup>以上で生存中の7例の追跡年数は2-14年(平均9±5歳)であった。この2群の追跡期間間に有意差は認められなかった。一方、PAR 6U·m<sup>2</sup>以下の症例でも4例が4-20年(平均11±7年)の経過で死亡した。この検討からは、PVODの重症度と死亡までの期間には明らかな関係は見出せなかった。

死亡した9例の心臓カテーテル検査所見と臨床経過を検討した(Table 4)。症例1-5はPAR 14U·m<sup>2</sup>以上の症例、症例6-9はPAR 13U·m<sup>2</sup>以下の症例である。

症例1は56歳時の心臓カテーテル検査でPARは17U·m<sup>2</sup>、NYHA III度であったが、この後2年の経過で死亡した。経過中に心房性不整脈や房室弁逆流の合併は認められなかったが、56歳時より喀血を認め、PVODの進行による死亡と考えられた。

症例2は29歳時の心臓カテーテル検査でPARは20U·m<sup>2</sup>であったにもかかわらずNYHA I度であった。本例は41歳時から気管支炎を繰り返し、42歳時から心房粗動を合併し、気管支炎罹患時に汎発性血管内血液凝固症候群を併発して死亡した。

症例3は34歳時の心臓カテーテル検査でPARは

32U·m<sup>2</sup>で、うっ血性心不全を合併し、NYHA III度であった。本例は8年の経過で死亡したが、死亡3年前より胸痛と失神発作が出現していた。

症例4はPAR 34U·m<sup>2</sup>にもかかわらずNYHA I度で、心臓カテーテル検査後11年の経過で死亡した。本例も死亡3年前より胸痛と失神発作を認め、酸素吸入にて暫時軽快していた。

症例5は26歳時の出産を契機に運動耐容能が悪化した症例である。29歳時の心臓カテーテル検査ではPAR 38U·m<sup>2</sup>と高度のPVODを認め、7年の経過で死亡した。

症例6,8,9は手術の同意が得られなかった症例、症例7は慢性腎不全(クレアチニン・クリアランス 38 ml/min/m<sup>2</sup>)のため手術適応なしと判断された症例であった。症例6と7のPARは4U·m<sup>2</sup>と6U·m<sup>2</sup>であったが、三尖弁閉鎖不全と僧帽弁閉鎖不全の合併のため左房圧と右房圧が高く、うっ血性心不全と心房細動の合併も認めた。この2症例は心臓カテーテル検査時NYHA III度で、その後4年と5年の経過で死亡した。PAR 5U·m<sup>2</sup>の症例8は心臓カテーテル検査後20年の経過でうっ血性心不全から肝性昏睡を併発して病院で死亡した。このときのCTRは70%で、肝腫5横指とチアノーゼを認めた。PAR 6U·m<sup>2</sup>の症例9は49歳の心臓カテーテル検査時には心房細動の合併を認めるのみであったが、16年の経過でチアノーゼと著明な心拡大(CTR 80%)を呈し、65歳で死亡した。本例の剖検所見では著しい肺動脈血栓症を認めた。臨床経過から症例8と9はPVODが15年以上の経過で進行し、右心不全を呈し、死亡したものと考えられた。

## 考 案

ASDは左-右短絡が大きいにもかかわらず、ほとんどの症例では肺動脈圧は正常か軽度上昇するのみである。このためPHの合併頻度は20歳以後に年齢とともに増加するものの、心室中隔欠損症や動脈管開存症などに比べて6-22%と低い<sup>2,6,7)</sup>。また、その成因は多様であり、心房中隔欠損孔の大きさとは相関がないことが知られている<sup>3)</sup>。今回の対象例におけるPHの合併頻度は508例中51例(10%)で従来の報告と同じであった。この中でPVODやその他の合併症のため手術適応がなかったり、あるいは手術の同意が得られなかったなどの理由により内科的に管理された症例を対

Table 4 Summary of clinical and hemodynamic findings in the deceased patients

Patient	Cathe. (yrs)	Pressure (mmHg)			PAR (U·m <sup>2</sup> )	Qp/Qs	Rp/Rs	CTR (%)	Arrhythmia	NYHA (age in years)				Remarks
		LA	RA	PA						I	II	III-IV	Died	
1	56	7	6	106	17	1.5	0.3	54		39	46	55	58	
2	29	4	3	100	20	0.9	0.7	62	AF	28	35	37	42	Bronchitis & DIC
3	34	5	5	100	32	0.5	0.7	64		26	27	30	42	
4	24	5	4	100	34	0.3	1.1	58		20	25	37	43	
5	29	7	7	115	38	0.6	1.2	53		20	26	35	36	
6	55	24	25	75	4	4.1	0.4	75	Af	52	53	54	59	TR & MR
7	52	22	23	82	6	1.8	0.4	77	Af	33	47	52	57	TR & MR, CRF
8	41	12	12	70	5	3.5	0.4	65		40	41	50	61	Liver dysfunction CTR 80% & cyanosis at 65 years of age
9	49	3	2	51	6	1.8	0.4	51	Af	47	60	65	65	

LA=left atrial mean pressure; RA=right atrial mean pressure; PA=systolic pulmonary arterial pressure; PAR=pulmonary arteriolar resistance; Qp/Qs=ratio of pulmonary to systemic flow; Rp/Rs=ratio of pulmonary to systemic resistance; AF=atrial flutter; Af=atrial fibrillation; DIC=disseminated intravascular coagulation; TR=tricuspid valve regurgitation; MR=mitral valve regurgitation; CRF=chronic renal failure

象として、その自然歴について検討を行った。

ASDにおけるPHの合併はその機序から、左-右短絡血流の増大によるhyperkinetic pulmonary hypertension (hyperkinetic PH)を認めるがPVODの合併のない群、hyperkinetic PHが加齢とともにPVODに進行する群、胎児期からのPVODの残存によって生直後からPHを呈する群の3群に分けられることが報告されている<sup>8)</sup>。今回の対象例において、年齢と収縮期肺動脈圧、および年齢とPARの間には有意な相関関係が認められ、若齢者ほど収縮期肺動脈圧とPARは高い傾向を示した。とくに40歳未満の症例においては全例がPAR 20 U·m<sup>2</sup>以上の重度のPVODを認めたことから、これらの症例は胎児期からのPVODの残存によって生直後からPHを呈した群とhyperkinetic PHが加齢とともに急速にPVODの進行を呈した群と考えられた。Craigらもわれわれと同様に重度のPVODは若齢者に多い傾向があることを指摘している<sup>2)</sup>。一方、高齢者では収縮期肺動脈圧およびPARも低い傾向を示していることから、hyperkinetic PHを認めるがPVODの合併のない群およびhyperkinetic PHが加齢とともにPVODに進行した群と考えられた。

臨床経過の検討では、初発症状として労作時呼吸困難や動悸が最も多く、20歳までに25%の症例がなんらかの症状を呈していた。ASDでは20歳までに症状を呈するのは5%にすぎないので<sup>9)</sup>、PH合併例においては症状の出現が早いことが示された。Bestermanも

ASD with PHでは20歳までに33%が症状を呈すると報告している<sup>8)</sup>。しかしながら、今回の対象例において症状出現までに75%の症例が心疾患を指摘されていた。心疾患を指摘された年齢、初発症状出現年齢、ASDの診断年齢は、それぞれ平均14歳、30歳、39歳であった。また、PVODの一症状である血痰<sup>9)</sup>が初発症状であった症例を20歳以上の3例に認め、このうちの2例のPARは34 U·m<sup>2</sup>と17 U·m<sup>2</sup>であった。このことは、学童期を無症状で経過し、PVODが進行してはじめて症状を呈する症例が存在することを示していた。以上のことから、学童期における心臓検診の重要性とASDの正確な診断の必要性が再認識された。

ASD with PHの内科的治療例の死亡時平均年齢は54歳で、その生存率は加齢とともに低下することがSteeleら<sup>4)</sup>によって報告されている。われわれの検討でも、生存率は50歳で77%、60歳で54%と加齢とともに低下し、死亡時平均年齢は51歳であった(Fig. 3)。生存率に影響を及ぼす因子として、PVODの重症度を検討したが、PVODの重症度と死亡までの期間には生存例と比較して明らかな関係は見出せなかった(Fig. 4)。次にNYHA機能分類による臨床経過を検討した。ほとんどの症例において加齢とともにNYHA機能分類の悪化を認め、NYHA I, II, III-IV度別の平均年齢はおのおの27歳、38歳、48歳であった。しかしながら、その進行度は各症例において多様で、NYHA III-IV度になってからの生存例における生存期間と死亡例にお

ける死亡までの期間にも有意差を認めなかった。そこで、死亡した9例について心臓カテーテル検査所見、臨床経過、および合併症を検討した (Table 4)。PAR  $17 \text{ U}\cdot\text{m}^2$  以上の5症例はPVODのため死亡した症例で、このうち3例は死亡する1-3年前よりPVODの症状である胸痛、失神、咯血などの症状<sup>9)</sup>を呈し、1例は死亡1年前から呼吸器感染症を繰り返していた。しかし、重度のPVODの合併にもかかわらず心臓カテーテル検査時のNYHA機能分類はI-III度と多様であった。一方、PAR  $6 \text{ U}\cdot\text{m}^2$  以下の4例中2例は15年以上の経過でPVODが進行して死亡した症例で、NYHA機能分類の悪化も緩徐であった(症例8, 9)。他の2例は心房細動、僧帽弁閉鎖不全、三尖弁閉鎖不全、およびうっ血性心不全の合併のため心臓カテーテル検査時NYHA III度で、その後数年の経過でうっ血性心不全のため死亡したと考えられた(症例6, 7)。ASDにおけるNYHA機能分類の悪化要因として、うっ血性心不全、

三尖弁閉鎖不全、僧帽弁閉鎖不全、心房細動などの合併が報告されていることから<sup>2,10)</sup>、PHの合併症例においてもその症状および症状の進行にはPVODの重症度以外に呼吸器感染を契機とした肺動脈血栓症、うっ血性心不全、三尖弁閉鎖不全、僧帽弁閉鎖不全、心房細動などの不整脈の合併が影響を及ぼしていると考えられた。

## 結 論

肺高血圧症を合併した心房中隔欠損症では、肺高血圧症非合併例と比べて労作時呼吸困難や動悸などの症状出現が早く、加齢とともにNYHA機能分類の悪化と生存率の低下が認められた。しかしながら、その症状および症状の進行には肺血管閉塞性病変の重症度以外に呼吸器感染を契機とした肺動脈血栓症、うっ血性心不全、三尖弁閉鎖不全、僧帽弁閉鎖不全、心房細動などの合併が影響を及ぼしていた。

## 要 約

肺高血圧症を合併した心房中隔欠損症の自然歴について、内科的に管理された16歳以上の20例を対象として検討した。対象の内訳は、男6例、女14例、心臓カテーテル検査時平均年齢43歳で、全例が二次孔型心房中隔欠損を示し、収縮期肺動脈圧および肺小動脈圧抵抗(PAR)はそれぞれ $87 \pm 18 \text{ mmHg}$  (平均)と $17 \pm 11 \text{ U}\cdot\text{m}^2$  (平均)であった。経過観察期間は平均8年で、心臓死9例、生存10例、転帰不明1例であった。

肺血管閉塞性病変のため手術適応なしとされたPAR  $14 \text{ U}\cdot\text{m}^2$  以上の13例中5例が閉塞性病変の進行により死亡した。PAR  $13 \text{ U}\cdot\text{m}^2$  以下の症例においては、7例中2例が閉塞性病変が進行して死亡し、他の2例はうっ血性心不全のため死亡した。臨床経過では、20歳までに25%の症例が労作時呼吸困難などの症状を呈したが、対象例における心房中隔欠損症の診断は平均39歳と遅かった。2例を除く18例が加齢とともにNYHA機能分類の悪化を示し、NYHA I, II, III-IV度別の平均年齢は27歳、38歳、48歳であった。生存率も35歳以降加齢とともに低下し、50歳と60歳における生存率は77%と54%で、死亡時平均年齢は51歳であった。しかしながら、その症状および症状の進行には肺血管閉塞性病変の重症度以外に呼吸器感染を契機とした肺動脈血栓症、うっ血性心不全、三尖弁閉鎖不全、僧帽弁閉鎖不全、心房細動などの不整脈の合併が影響を及ぼしていた。

*J Cardiol* 1994; 24: 107-113

## 文 献

- 1) Campbell M, Neill C, Suzman S: The prognosis of atrial septal defect. *Br Med J* 1957; 1: 1375-1383
- 2) Craig RJ, Selzer A: Natural history and prognosis of atrial septal defect. *Circulation* 1968; 37: 805-815
- 3) Espino-Vela J, Alvarado-Toro A: Natural history of atrial septal defect. *Cardiovasc Clin* 1971; 2: 103-125
- 4) Steele PM, Fuster V, Cohen M, Ritter DG, McGoon DC: Isolated atrial septal defect with pulmonary vascular obstructive disease: Long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation* 1987; 76: 1037-1042
- 5) LaFarge CG, Miettinen OS: The estimation of oxygen consumption. *Cardiovasc Res* 1970; 4: 23-30.
- 6) Cherian G, Uthaman CB, Durairaj M, Sukumar IP, Krishnaswami S, Jairaj PS, John S, Krishnaswami H, Bhaktaviziam A: Pulmonary

- hypertension in isolated secundum atrial septal defect: High frequency in young patients. *Am Heart J* 1983; **105** : 952-957
- 7) 門間和夫, 高尾篤良: 心房中隔欠損症における肺高血圧症. *心臓* 1974; **6** : 1715-1721
- 8) Besterman E: Atrial septal defect with pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1961; **23** : 587-598
- 9) Wood P: The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *Br Med J* 1958; **2** : 755-762
- 10) Ohta A, Fujii J, Watanabe H, Kuboki M, Aizawa T, Sawada H, Kato K: Prognostic significance of initial clinical findings in patients with secundum atrial septal defect over 40 years of age. *J Cardiogr* 1984; **14** (Suppl I) : 137-145