

【総説】

「たかがASD, されどASD, 成人では」 ～肺動脈性肺高血圧の見地からの再考察～

根本 慎太郎

大阪医科大学医学部外科学講座胸部外科学

要 旨

心房中隔欠損 (ASD: atrial septal defect) は最もシンプルな先天性疾患であり、臨床的有意短絡がある場合に多くは小児期に閉鎖される。しかしながら成人期になって突然に治療議論の対象となる場合が少なくない。今日の ASD 治療の基本は年齢に関係なく欠損孔閉鎖による血行動態の是正であるが、効果を得られない患者群が存在する。この問題は閉鎖後に残存する肺動脈性肺高血圧 (PAH: pulmonary arterial hypertension) に起因している可能性があり、低運動能と様々な有病率、そして不幸な転機にも関係している。この成人 ASD における厄介な PAH と対峙するため、肺動脈圧への年齢と ASD サイズの影響、ASD 閉鎖前後の PAH 有病率、ASD 閉鎖後の残存 PAH と予測因子、そして予後を左右する右室機能と他合併症を心リモデリングの視点も交えて概括した。

キーワード：心房中隔欠損, 肺動脈性肺高血圧, 成人先天性心疾患, 右心室機能, 心リモデリング

I. はじめに

近年の経カテーテル閉鎖と選択的肺高血圧治療薬の目覚ましい進歩により、心房中隔欠損症 (ASD: atrial septal defect) に対する治療が成人領域を中心に“攻める治療”へと大きく変貌した。21世紀に入るまでは夢物語であった“treat and repair” and/or “repair and treat”という欠損孔の閉鎖を前提とした時間軸に沿った治療が現実化し、特発性肺動脈性肺高血圧 (IPAH: idiopathic pulmonary arterial hypertension) に合併する ASD または卵円孔開存 (PFO: persistent foramen ovale) や Eisenmenger syndrome (ES) といった領域にまでその挑戦が進んでいる。これらは患者を綿密に観察・治療するわが国ならではの御家芸といっても差し支えない。今日ではこの積極的治療の適応やプロトコールの輪郭が明らかにされつつある¹⁾ (Figure 1)。

一方でどのような進歩的な治療が行われても予後を決する因子は残存肺高血圧の重症度と右室心機能の良否であることは古今東西変わらない。本総説は皆が肌感覚で持つこの ASD に纏わる2つの因子について文献的に考察した。

II. 成人先天性心疾患に合併した肺動脈性肺高血圧の予後

一般的に“成人先天性心疾患 (ACHD: adult con-

genital heart disease) 患者の予後における肺動脈性肺高血圧 (PAH: pulmonary arterial hypertension) の影響”は大きい。選択的 PAH 治療薬が一般的になる前のイタリアからの PAH を有する全 ACHD 患者 192 例 (年齢 41 ± 17 歳, 女性 61%) の Kaplan-Meier 法による生存曲線解析では²⁾, 5, 10, 20 年後の生存率 (%、95% 信頼区間) はそれぞれ 91 (85-94), 85 (78-90), 77 (68-84) であり、死因は心不全死 21, 突然死 16, 咯血²が主なものであった。これを PAH の成因で分けると同観察期間での生存率は ES が 93 (85-97), 89 (79-94), 87 (77-93), 未修復左右短絡に伴う PAH が 93 (76-98), 93 (76-99), 86 (60-96), 有意でない小中隔欠損に伴う PAH が 88 (39-98), 88 (76-99), 66 (16-96, 15年後), そして欠損閉鎖後の残存 PAH では 83 (66-92), 65 (43-80), 36 (12-62) と“逃げ道としての欠損孔がある (いわゆる blue output)”前二者に比較すると後二者は圧倒的に予後が不良である (Figure 2A)。これは十分な PAH 対策がなされない限り“treat and repair” and/or “repair and treat”という治療は成功しないことを示唆している。

III. 成人 ASD における肺動脈性肺高血圧の発生頻度と予後

“treat and repair” and/or “repair and treat”の積

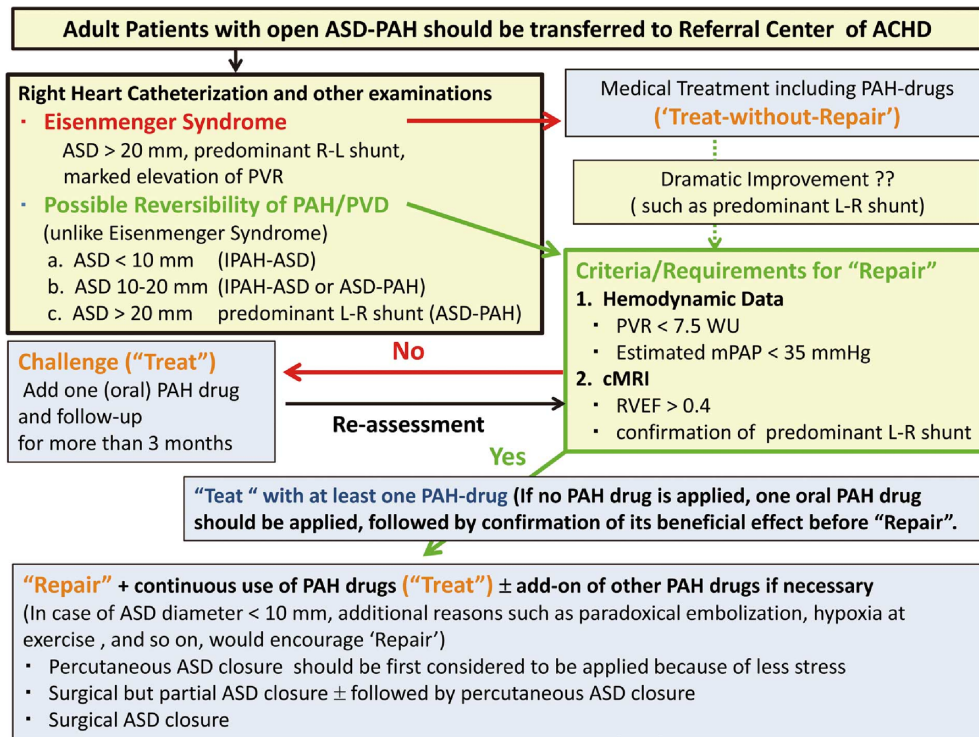


Fig. 1 Algorithm of the current advanced treatment for atrial septal defect with severe pulmonary arterial hypertension in adults (modified from reference 1).

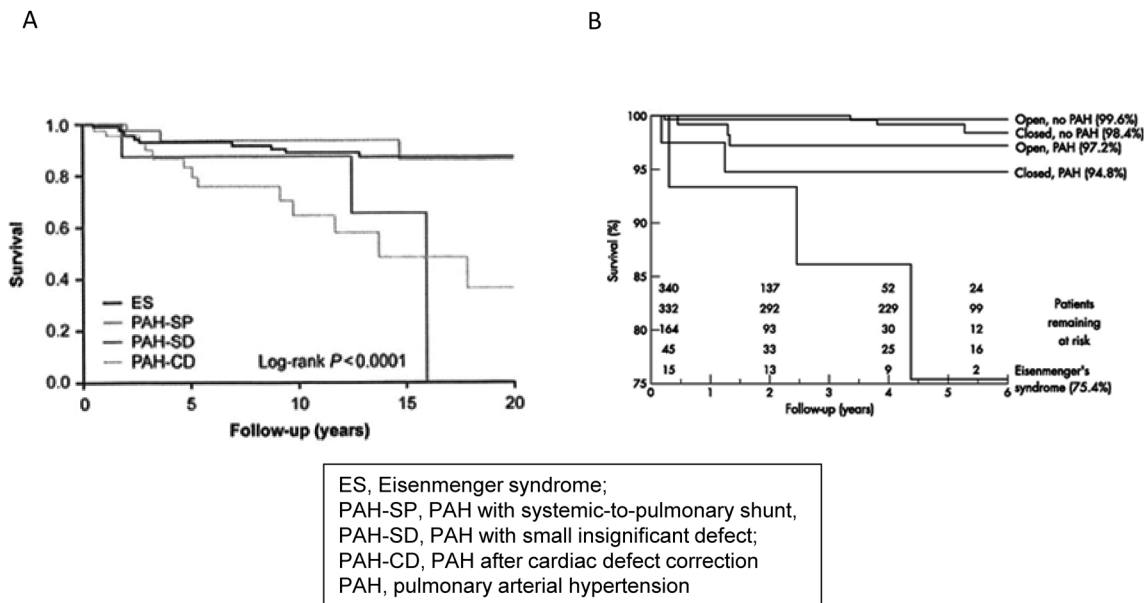


Fig. 2 Prognosis of adult congenital heart disease (ACHD) with pulmonary arterial hypertension (PAH). A: overall (modified from reference 1), B: in atrial septal defect (ASD) (modified from reference 3).

極的な対象である ASD での PAH 合併率はどうか？ 2007年報告の欧州における ACHD1877例5年間の追跡調査³⁾では ASD は896例が登録され、内訳は閉鎖後が337例、無閉鎖で ES 化なし504例、ES 15例であり、PAH 合併率はそれぞれ12% (45例)、33% (164例)、100% (15例)であった (表1)。更に5年生存率%ではそれぞれ94.8, 97.2, 75.4であり (Figure 2B)、言い換えると閉鎖後に PAH が残存する例が12%に発生し、5年後にはその5.2%が死亡すると示

された。この調査でエントリーされた患者年齢の中央値が38~44歳 (最高齢が57歳)であること、かつ現代の医療水準を鑑みるとこの数字は決して小さいとは言えず、ASD における "treat and repair" and/or "repair and treat" では閉鎖以上に PAH 対策が重要であることが再確認できる。

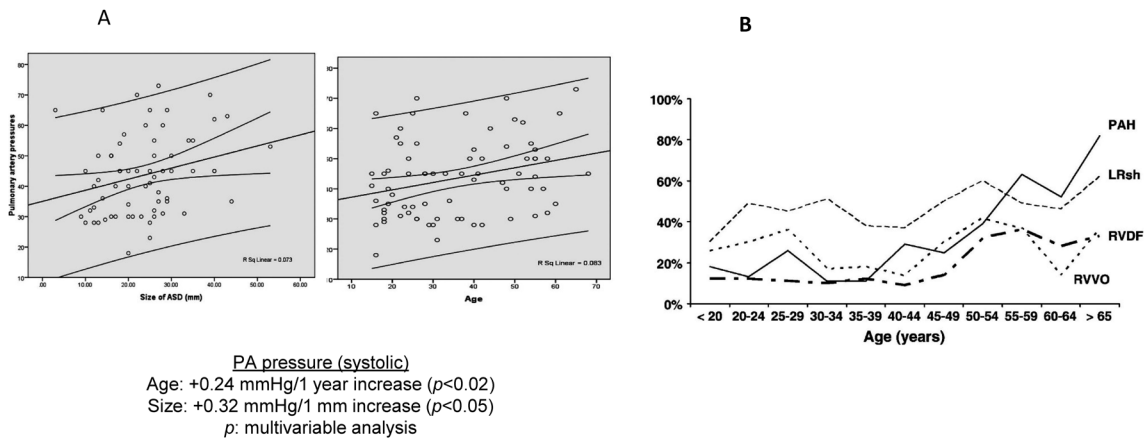


Fig. 3 Prevalence of atrial septal defect (ASD) with pulmonary arterial hypertension (PAH).
 A: relationship between pulmonary arterial pressure and size of ASD, or age in adults (modified from reference 4),
 B: age in relation to prevalence of hemodynamic disorders caused by ASD in adults (modified from reference 5).

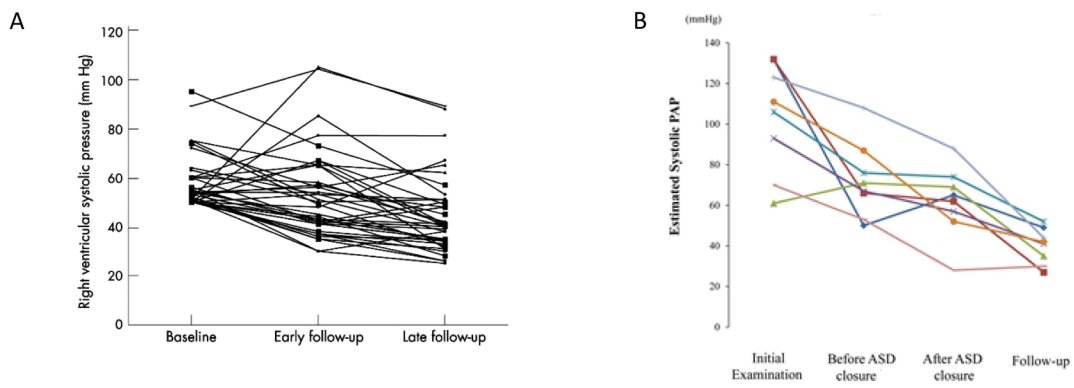


Fig. 4 Persistent pulmonary arterial hypertension (PAH) after closure of atrial septal defect (ASD).
 A: in the patients with >moderate PAH prior to defect closure (modified from reference 7), B: in the patients with “treat and repair” (modified from reference 8).

IV. 成人 ASD における肺動脈性肺高血圧の発生頻度：年齢、欠損孔サイズとの関連

可能であれば、PAHが残存しないASD閉鎖の至適タイミングを決定することが望ましい。ACHDの自然経過がまだ観察できるパキスタンの74例(55.4%女性, 36±15歳)のASD閉鎖前患者の肺動脈圧(三尖弁逆流流速からの推定右室圧)の散布図を見ると⁴⁾(Figure 3A), ASD直径が1mm大きくなるごとに0.32 mmHg肺動脈圧が上昇する相関が見いだされ、径2cm程度では42 mmHg, 4cm程度では50 mmHg程度である。年齢との相関では1歳増加するごとに肺動脈圧が0.24 mmHg上昇しており、20歳では40 mmHg, 60歳では50 mmHg程度であった。一方前出の欧州の大規模調査では⁵⁾, 欠損孔開存ASDでのPAH合併率は10~15%の平坦域から30歳以降に上昇し始め50歳代に40%, 60歳代で60%を突破していた(Figure 3B)。右室機能低下の合併率が40歳代に入ると10%台の平坦から上昇に転じ50代からは40%前後の合併と高止まりしていることを鑑みると、30歳代まではASD閉鎖により肺循環の正常化が

望めること、そして50歳代以降では閉鎖によってもPAHや右室機能低下への対応を必要とする率が高くなることが示された。

V. 成人 ASD 閉鎖後の残存肺高血圧とその予測因子

ASD閉鎖後の残存PAHが予後を左右することから、その発生頻度と予測因子を把握するのは共に重要と考える。2017年までの30の文献の系統的分析結果⁶⁾では、全体として閉鎖前には48%にPAHが合併し、閉鎖によって13~98か月後には肺動脈圧 mmHgは収縮期圧 43±13から32±13(平均肺動脈圧は34±10から28±8)へと年齢に関係なく全例で改善したものの、18%の症例にPAHが残存していた。更に閉鎖前に中等度以上のPAHを合併した症例(中等度34例62%, 高度20例37%)を対象に絞って経カテーテル閉鎖後の収縮期肺動脈圧(推定右室圧)を追跡した他の報告では⁷⁾, 閉鎖後31±15か月で正常化したのは43.6%に留まり15.4%に重症PAHが残存し2例が死亡した(Figure 4A)。またわが国からの重症PAHを

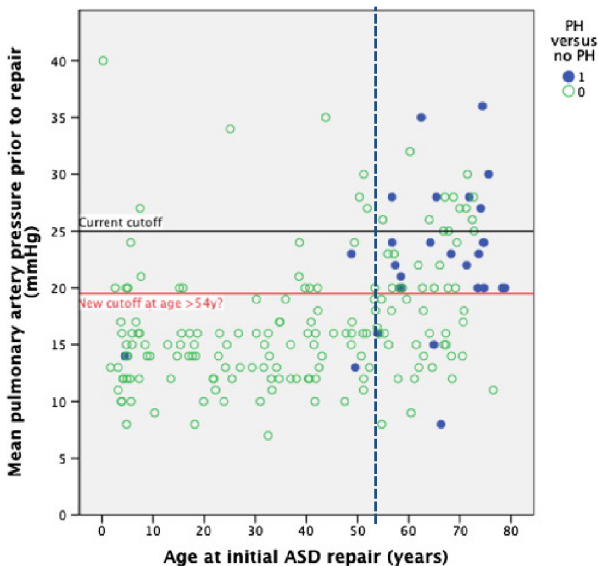


Fig. 5 Predictor of the persistence of pulmonary arterial hypertension after closure of atrial septal defect (ASD) (modified from reference 9).
● persistent pulmonary arterial hypertension (PAH), ○ no PAH.

有する ASD に対する“treat and repair” 8 例の報告では⁸⁾, 全例で合併症なく経カテーテル閉鎖が実施可能で肺動脈圧は改善したものの 5 例 62.5% に中等度 PAH が残存した (Figure 4B). 以上より閉鎖後の長期経過観察で肺動脈圧に一定の改善は得られるものの多くの例で正常化は得られず, PAH の病的血管リモデリングの不可逆性が示唆された. この残存病変に対する選択的 PAH 治療薬のベストプロトコールを吟味する必要がある.

この厄介である残存 PAH を予測する因子の抽出は可能であるか? 閉鎖前の中等度~重症 PAH の存在や遺伝子的素因が候補予測因子であることは誰しもが予想できると考える. 一方で“意外とこの部分は注意が必要である”との盲点の洗い出しが“治療上取りこぼしをしない”という観点で重要なのではないだろうか. ベルギーの ACHD レジストリーからの 273 例の ASD 閉鎖症例 (閉鎖時 39 ± 24 歳) の 4.9 [0.8–11.1] 年間の経過観察から⁹⁾, “54 歳以上かつ平均肺動脈圧 19.5 mmHg 以上に残存 PAH が高率に発生する”という意外かつ単純ともいえる予測因子を提示している (Figure 5). 換言すると世界的な PAH の定義であるカットオフ値の平均肺動脈圧 25 mmHg より低くても高齢者では不可逆的肺血管病変がすでに進行しているという認識を持つことが重要との新しい示唆である. これは Figure 3B に示した“50 代以降の変曲点”と一致と考えられる.

VI. 成人 ASD 閉鎖後の右心室機能と後負荷である肺血管抵抗, PAH との関係

ASD 閉鎖によって劇的に右室容量負荷は改善するが, これのみで右室機能の回復を保証するものではない. 英国からの連続 43 例 (女性 74%, 平均 48 歳 [18~82]) の経カテーテル閉鎖の前および後早期での詳細な心エコーによる調査では¹⁰⁾, 右心房と右室サイズは閉鎖後 2 か月までそれぞれ 88%, 82% にまで連続的に縮小し, その効果は閉鎖前の右室サイズがより小さな例で良好であり ASD 閉鎖を待つ理由はないと主張している. 一方で実際の右室機能の指標としての三尖弁輪収縮期移動距離 (TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion) は 83% にまで減少し, FRAC: fractional area change も全体として 76% にまでの低下をしているとの意外な結果を示した (Figure 6A). 3次元心臓エコーによる同様な 81 例 (女性 70.3%, 18 歳から 59 歳に限定の 41 ± 11 歳) の解析では¹¹⁾, 閉鎖後 24 時間で右室駆出率 (EF: ejection fraction) は上の調査と同様に全体として $53.4 \pm 5.5\%$ から $45.6 \pm 5.6\%$ へと有意に低下したが, これを閉鎖後の EF と右室後負荷である肺血管抵抗値 (Wood units) との関係を展開すると負の相関 ($r = -0.601$, $p < 0.001$) にあることを示した (Figure 6B). 僅かな血管抵抗値 (後負荷) の上昇で EF が大きく落ちることは注目に値する.

著しく後負荷の上昇した状態である PAH では, 予後を決定するのは右室機能の善し悪しであることはよく知られている. 先天性心疾患に関係しない PAH 連続 63 例 (女性 83%, 年齢 55 ± 15 歳, 平均肺動脈圧 45 ± 12 mmHg, WHO クラス III-IV 70%) を追跡した John Hopkins からの報告では¹²⁾, 右室一回拍出係数 29 ml/m^2 の上下を規定する TAPSE 1.8 cm で分けた 2 群で比較検討すると選択的肺高血圧薬投与下であっても < 1.8 群は心拍出係数と FRAC は ≥ 1.8 群に比較し有意に低値であり, Kaplan-Meier 法による生存曲線解析では 1, 2 年後の生存率 (% , 95% 信頼区間) はそれぞれ < 1.8 群 57 (37–73), 42 (24–60), ≥ 1.8 群が 85 (69–94), 79 (69–94) と右室機能による予後の明暗が明確に示された (Figure 6C). この所見は ASD 閉鎖後の残存 PAH 例での議論にも通じるものであり, 後負荷による非代償期に入ってしまった右心室は選択的肺高血圧薬と一般的抗心不全薬を駆使しても心機能の改善は困難であり, 右室後負荷の解除はできるだけ早く開始する必要性が示唆される.

VII. 前負荷 (容量負荷) そして後負荷 (圧負荷) に対する右心室代償性の違い

ASD を閉鎖後の予後を決定する右室機能について, “右室の負荷に対する反応の特異性” の観点から再

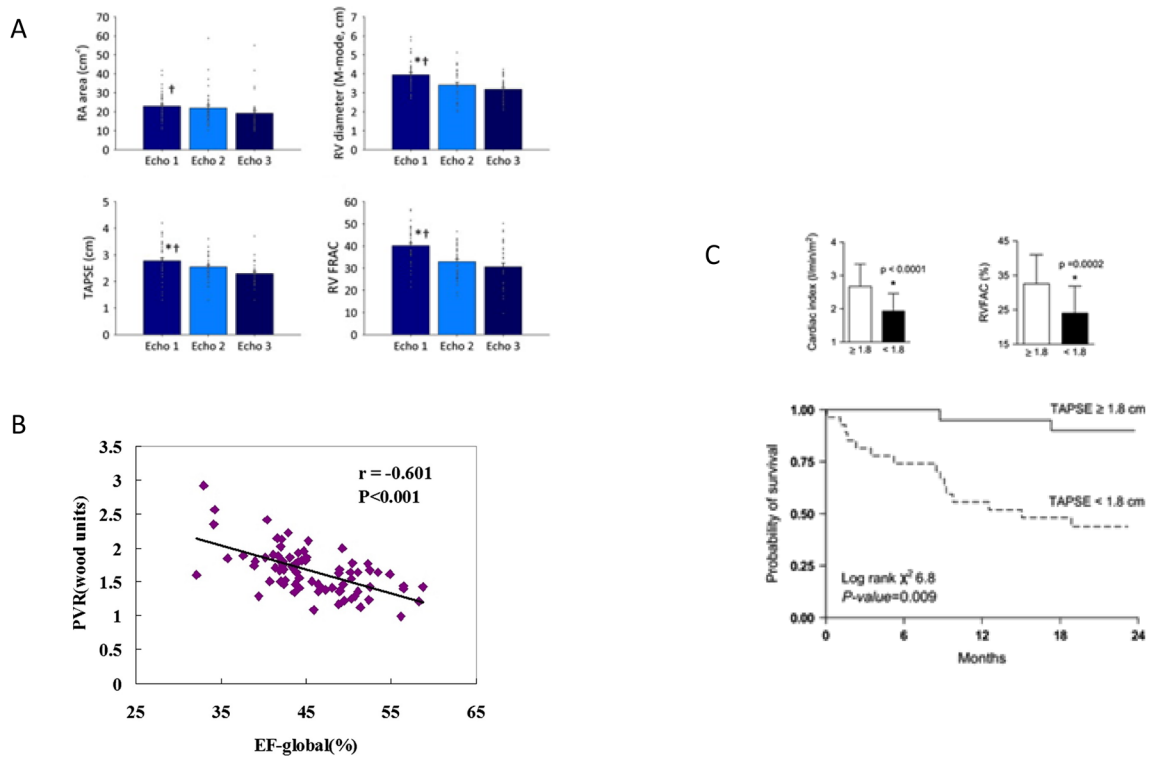


Fig. 6 Impaired RV function after closure of atrial septal defect (ASD) and pulmonary arterial hypertension (PAH). A: Volume reduction after ASD closure failed to normalize RV function (modified from reference 10). RA; right atrium, TAPSE; tricuspid annular plane systolic excursion, FRAC; fractional area change. B: Correlation between RV ejection fraction (EF) and pulmonary vascular resistance (PVR) (modified from reference 11). C: Influence of impaired RV function to survival in non cardiac PAH patients (modified from reference 12).

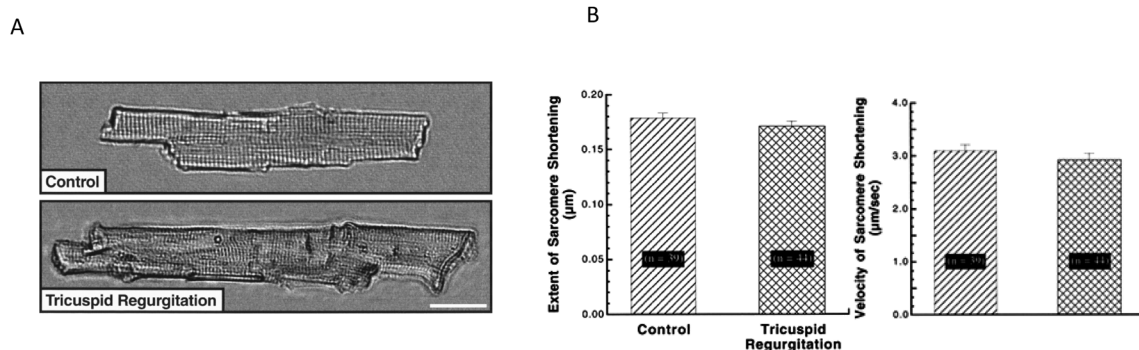
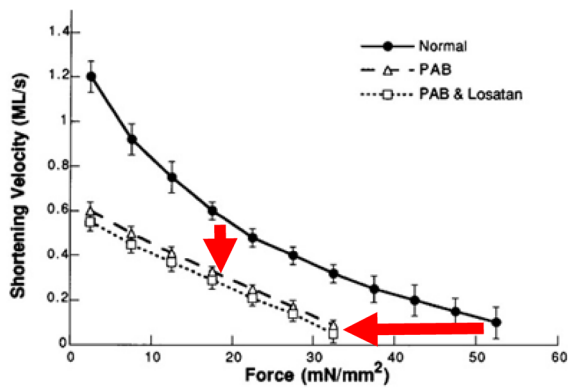


Fig. 7 RV cardiac myocytes function in experimental chronic volume overload created by tricuspid regurgitation (modified from reference 13). A: Photomicrographs of freshly isolated RV cardiac myocytes from a control dog (top) and a dog with tricuspid regurgitation (bottom). The scale bar represents 25 μm, B: sarcomere dynamics in RV cardiac myocytes from tricuspid regurgitation (cross-hatched bars) versus those in RV cardiac myocytes from normal heart (hatched bars).

考察する。前負荷と後負荷をそれぞれ増加させた場合の右室心筋の挙動について私たちは実験検証してきた。純粋な右室前負荷（容量負荷）を与える高度の三尖弁閉鎖不全（右室から肺動脈への心拍出は増加しないため PAH にはならない）をイヌで作製し、経過観察中に腹水などの兆候の出現した3年半～4年後に右室心筋細胞を単離し、その形態と機能を測定した¹³⁾。三尖弁閉鎖不全からの単離心筋長は正常心筋に比較し約20%長くなっていたものの (Figure 7A), 単収縮でのサルコメアの収縮長 μm (0.171±0.005 vs 0.17±

0.005) と収縮速度 μm/sec (2.92±0.12 vs 3.09±0.11) のいずれも正常と変わらなかった (Figure 7B)。これは右室の容量負荷に対する遠心性肥大の高い代償能を示唆している。

一方4週間の肺動脈バンディングにより右室求心性肥大を誘導したネコからの単離乳頭筋の等張性収縮能を測定すると¹⁴⁾、正常右室乳頭筋に比較し同じ張力下での収縮速度はほぼ半減し、かつ収縮が維持できる最大耐用張力は62.3%に減弱していた (Figure 8)。またこれらの変化は renin-angiotensin 系阻害薬によっ



RV systolic pressure :
 21 +/- 3 mmHg → 68 +/- 4 mmHg in PAB
 → 65 +/- 5 mmHg in PAB + Losartan

RV-to-body weight ratio :
 0.52 +/- 0.04 g/kg → 1.11 +/- 0.06 g/kg in PAB,
 → 1.06 +/- 0.06 g/kg in PAB + Losartan

Fig. 8 Reduced RV papillary muscle function in chronic pressure overload created by pulmonary artery banding (modified from reference 14).

て改善させることは不可能であった。これは右室の圧負荷に対する求心性肥大の代償能は低いことが示唆される。よって右室では求心性肥大を起こさせないこと、そして起こしたら徹底的に圧負荷（後負荷）を下げるのが必須である、すなわち臨床ではPAH予防と治療がASDの閉鎖にかかわらず肝要であると換言可能である。

VIII. 負荷としてのASD、肺動脈性肺高血圧、欠損孔閉鎖、そして残存肺動脈性高血圧の右室機能への影響

ASDの経過における右室への前負荷と後負荷の関与をFigure 9に示した。本論文で取り上げた項目がこの図のどこにそれぞれ位置するかを考えると、ASD治療を俯瞰的に捉えることができる。治療の原則は高肺血流によるPAHになる前の年齢での治療であり、やむなくそのタイミングを逃した場合には容量負荷の解消（閉鎖、PAHの誘因の解消でもある）と圧負荷の解消（PAH治療）の組み合わせをセットで考えることは必須であると結論できる。そのための“treat and repair” and/or “repair and treat”の確立が急務であり、レジストリー研究によるデータ集積からのエビデンス構築が提唱されている¹⁵⁾。

IX. 成人ASDにおける右心室以外の心リモデリングとPAHの関与

残存右室機能以外に心リモデリングという構造変化として容量負荷による右心房の拡張性肥大と容量減少と右心室からの圧排を受ける拘束性左心室はASD閉鎖後の患者のQOLに大きく影響する。ASD閉鎖による劇的な血行の正常化で、これらの病的表現型の正

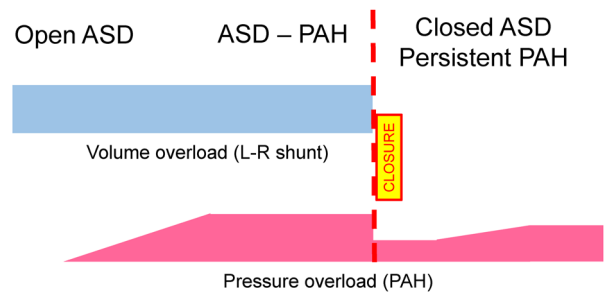


Fig. 9 Change in loading condition to RV in atrial septal defect (ASD) and pulmonary arterial hypertension (PAH) before and after closure of ASD.

常化（リバースリモデリング）を期待するが、すでに不可逆となっている場合が少なくない。経カテーテルASD閉鎖の連続58例の閉鎖前と3か月後における心臓エコーによる右心房容量測定では¹⁶⁾、閉鎖後も31例（53%）で右心房容積が拡大したままであり、容量減少例に比較し有意に高年齢（ 52 ± 17 vs 41 ± 15 歳）、高肺血流（肺/体血流比： 2.57 ± 0.75 vs 2.13 ± 0.73 ）、高肺動脈圧（収縮期： 46 ± 14 vs 38 ± 11 mmHg）であり、かつ心電図上のP波時間の分散もより大きいことから不可逆的電気的リモデリングの存在も示唆される。ASD閉鎖後も遷延する上室性不整脈リスクの主な原因の一つがこのリバースリモデリング不応と考えられ¹⁷⁾、正常洞調律を得るためには高齢に至らずPAHに至っていない状態でのASD閉鎖が肝要であることを支持している。

ASD閉鎖後には左心室への容量負荷が増大する。ASDにより容量が制限された拘束性左室に加齢による左室拡張障害が加わるとASD閉鎖による急激な容量負荷が加わり肺うっ血を生じ重篤な合併症に至る場合が指摘されている¹⁸⁾。この拘束性左室を予測するために60歳以上の59例にASDの試験的一時閉鎖により平均左心房圧が10 mmHg以上上昇するか否か（定義）をベルリンのグループが調べている¹⁹⁾。15例（25%）に拘束性左室の存在を認めており、閉塞前後で左心房圧 mmHgは10（8-22）から21（17-24）に上昇した。更にはこの群は、上昇の少なかった群に比し、よりPAHと心房細動の合併率が高かった（%、それぞれ77 vs 43, 62 vs 34）。右心室機能障害と同様に拡張性肥大右心房と拘束性左室は高齢者とPAH例でリバースリモデリング不応性に至るリスクが示唆される。

X. おわりに

胎児診断、乳児検診、学校検診、職場検診、そして総数178,816の病院と診療所という関所を設けているわが国の保健システム網の目を潜ってひょっこり現れるのがASDである。“穴を閉じればいいんでしょう”

と一瞥するだけでなく、上下裏表から見詰め直すとシンプルながらも含蓄のある疾患でもあるのが ASD である。

利益相反関係の開示

開示すべき COI はない。

付 記

要旨は、第21回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会 シンポジウム3「ACHDの肺高血圧治療の最前線」で発表した。

文 献

- 1) Yao A. "Treat-and-repair" strategy for atrial septal defect and associated pulmonary arterial hypertension. *Circ J.* 2016; **80**: 69-71.
- 2) Manes A, Palazzini M, Leci E, et al. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J.* 2014; **35**: 716-24.
- 3) Engelfriet PM, Duffels MG, Möller T, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Hearty Survey on adult congenital heart disease. *Heart.* 2007; **93**: 682-7.
- 4) Motiwala A, Fatimi SH, Akhtar N, et al. Patients with congenital atrial septal defects: effect of age at repair and defect size on pulmonary artery pressures prior to repair. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; **59**: 281-6.
- 5) Engelfriet P, Meijboom F, Boersma E, et al. Repaired and open atrial septal defects type II in adulthood: an epidemiological study of a large European cohort. *Int J Cardiol.* 2008; **126**: 379-85.
- 6) Zwijnenburg RD, Baggen VJM, Geenen LW, et al. The prevalence of pulmonary arterial hypertension before and after atrial septal defect closure at adult age: a systematic review. *Am Heart J.* 2018; **201**: 63-71.
- 7) Balint OH, Samman A, Haberer K, et al. Outcomes in patients with pulmonary hypertension undergoing percutaneous atrial septal defect closure. *Heart.* 2008; **94**: 1189-93.
- 8) Kijima Y, Akagi T, Takaya Y, et al. Treat and repair in patients with atrial septal defect and significant pulmonary arterial hypertension. *Circ J.* 2016; **80**: 227-34.
- 9) Gabriels C, De Meester P, Pasquet A, et al. A different view on predictors of pulmonary hypertension in secundum atrial septal defect. *Int J Cardiol.* 2014; **176**: 833-40.
- 10) Monfredi O, Luckie M, Mirjafari H, et al. Percutaneous device closure of atrial septal defect results in very early and sustained changes right and left heart function. *Int J Cardiol.* 2013; **167**: 1578-84.
- 11) Kong D, Cheng L, Dong L, et al. Three-dimensional echocardiography in the evaluation of right ventricular global and regional systolic function in the patients with atrial septal defect before and after percutaneous closure. *Echocardiography.* 2016; **33**: 596-605.
- 12) Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; **174**: 1034-41.
- 13) Ishibashi Y, Rembert JC, Carabello BA, et al. Normal myocardial function in severe right ventricular volume overload hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001; **280**: H11-6.
- 14) Koide M, Carabello BA, Conrad CC, et al. Hypertrophic response to hemodynamic overload: role of load vs. renin-angiotensin system activation. *Am J Physiol.* 1999; **276**: H350-8.
- 15) 八尾厚史, 相馬桂, 稲葉俊郎. 心房中隔欠損シャント性肺動脈性肺高血圧に対する Treat and Repair の適用. *日本成人先天性心疾患学会雑誌.* 2019; **8**: 12-24.
- 16) Fang F, Luo XX, Lin QS, et al. Characterization of mid-term atrial geometrical and electrical remodeling following device closure of atrial septal defects in adults. *Int J Cardiol.* 2013; **168**: 467-71.
- 17) Chubb H, Whitaker J, Williams SE, et al. Pathophysiology and management of arrhythmia associated with atrial septal defect and patent foramen ovale. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2014; **3**: 168-72.
- 18) Masutani S, Senzaki H. Left ventricular function in adult patients with atrial septal defect: implication for development of heart failure after transcatheter closure. *J Card Fail.* 2011; **17**: 957-63.
- 19) Schubert S, Peters B, Abdul-Khaliq H, et al. Left ventricular conditioning in the elderly patient to prevent congestive heart failure after transcatheter closure of atrial septal defect. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005; **64**: 333-7.

ASD in adulthood is not a simple cardiac anomaly: Effects of pulmonary arterial hypertension

Shintaro Nemoto

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Osaka Medical College

Abstract

Atrial septal defect (ASD) in childhood is a simple cardiac anomaly that is usually closed if the defect is clinically and hemodynamically significant. However, defects are occasionally undetected in early life and suddenly may require treatment in adulthood. Closure of the defect is always considered as a mainstay for relief of hemodynamic overload regardless of age, but a certain proportion of patients do not benefit from closure. This reality of current treatment of ASD may be attributable to development or persistence of pulmonary arterial hypertension (PAH) after closure in adulthood, since PAH is associated with poor exercise capacity, a variety of morbidities, and a poor prognosis. In this review, the following areas will be discussed to provide clues for countering PAH in adult ASD: effect of age at closure and defect size on pulmonary artery pressure, prevalence of PAH before and after closure, and especially worsening of PAH after closure; predictors of development or persistence of PAH after closure, and right ventricular function in PAH that determines the prognosis.

Key words : atrial septal defect, pulmonary arterial hypertension, adult congenital heart disease, right ventricular function, cardiac remodeling
