

201510089A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業

単心室循環症候群の予後に関する研究

平成27年度 総括研究報告書

研究代表者 中西敏雄

平成28(2016)年3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業

単心室循環症候群の予後に関する研究

平成27年度 総括研究報告書

研究代表者 中西敏雄

平成28(2016)年3月

目次

I. 総括研究報告

単心室循環症候群の予後に関する研究・・・・・・・・・・・・・・ 3

中西敏雄（東京女子医科大学循環器小児科）

II. 資料・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 25

III. 研究成果の刊行に関する一覧・・・・・・・・・・・・・・・・ 243

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

総括研究報告書

単心室循環症候群の予後に関する研究

(H27-難治等(難)-一般-022)

研究代表者 中西敏雄

東京女子医科大学循環器小児科

研究要旨

単心室循環症候群は、体循環（大動脈）と肺循環（肺動脈）の双方を一つの心室のみに依存する血行動態を有する疾患の総称である。三尖弁閉鎖症、純型肺動脈閉鎖症、左心低形成症候群、単心室症などの希少な疾患からなる症候群で、個々の疾患概念は確立されている。先天性心疾患で、発症の機序はいまだ明かでない。単心室循環症候群は、重度の慢性低酸素血症、多呼吸、易疲労感などの慢性心不全症状を呈し、長期の療養を必要とする。肺動脈低形成を合併することも多く、手術が不可能であったり、姑息手術しかできないこともある。唯一、チアノーゼを消失させる方法がフォンタン手術であるが、フォンタン手術を施行しても、やがてはフォンタン手術後遠隔期に、不整脈、チアノーゼ、血栓塞栓症、蛋白漏出性胃腸症、心不全、肺高血圧、肝硬変、肝がん、腎不全など全身の臓器不全をきたす。本研究では、我が国全体での、単心室循環症候群、およびそれを構成する疾患の、心不全の程度と頻度、低酸素血症、肺高血圧、不整脈、血栓塞栓症、蛋白漏出性胃腸症、死亡の頻度、生活の質(QOL)を調査することを目的とする。平成27年度には、患者記録データ集積のための最適なプロトコールと調査票の作成を行った。単心室循環症候群の患者記録を後方視的に調査するにあたり、単心室循環症候群の病態把握、自然歴の把握、非自然歴の把握、予後等に関するデータの集積のための最適なプロトコールを作成した。また研究開発分担者が記録データ集積のために用いる共通な調査票を作成した。平成27年度末において、各研究分担者の施設における集積可能な症例数の調査を行ったところ、現在のところ、873症例の集積が見込められた。

1. 研究背景

単心室循環症候群は、体循環（大動脈）と肺循環（肺動脈）の双方を一つの心室のみに依存する血行動態を有する疾患の総称である。三尖弁閉鎖症、純型肺動脈閉鎖症、左心低形成症候群、単心室症などの希少な疾患からなる症候群で、個々の疾患概念は確立されている。先天性心疾患で、発症の機序はいまだ明かでない。単心室循環症候群は、重度の慢性低酸素血症、多呼吸、易疲労感などの慢性心不全症状を呈し、長期の療養を必要とする。肺動脈低形成を合併することも多く、手術が不可能であったり、姑息手術しかできないこともある。唯一、チアノーゼを消失させる方法がフォンタン手術で、フォンタン手術には、心房と肺動脈を吻合する方法や、上大静脈と肺動脈、下大静脈と肺動脈を吻合する方法などがある。フォンタン手術を施行しても、やがてはフォンタン手術後遠隔期に、不整脈、チアノーゼ、血栓塞栓症、蛋白漏出性胃腸症、心不全、肺高血圧、肝硬変、肝がん、腎不全など全身の臓器不全をきたす。単心室循環症候群の術後合併症の治療方法は確立していない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、我が国全体での、単心室循環症候群、およびそれを構成

する疾患の、心不全の程度と頻度、低酸素血症、肺高血圧、不整脈、血栓塞栓症、蛋白漏出性胃腸症、死亡の頻度、生活の質(QOL)を調査することである。

3. 研究体制

我が国の本症候群患者を診療している主要施設による多施設共同の疫学研究を行うべく研究体制を整えた。研究分担者は、所属する施設の本疾患群の患者を登録し、病態、心奇形の組み合わせ、手術法、手術成績、予後、全身症状の種類と頻度などに関するデータを収集することとした。

4. 倫理面への配慮

倫理審査委員会の承認の基に、臨床研究に関する倫理指針に基づき研究を行った。

5. 研究方法

後方視的研究: 分担研究者施設において、過去のケーススタディーを行うための調査項目を検討した。

6. 平成27年度の研究成果

患者記録データ集積のための最適なプロトコールと調査票の作成を行った。単心室循環症候群の患者記録を後方視的に調査するにあたり、単心室循環症候群の病態把握、自然歴の把握、非自然歴の把握、予後等に関するデー

タの集積のための最適なプロトコールを作成した。また研究開発分担者が記録データ集積のために用いる共通な調査票を作成した。現在、研究分担者に調査票を用いた患者記録を集積中である。平成 27 年度末において、各研究分担者の施設における集積可能な症例数の調査を行ったところ、現在のところ、873 症例の集積が見込められた。

7. 成果の活用・提供

本症候群は、我が国で約 5400 人の患者がいると推定されるが、診断基準

の策定、疫学調査に基づいた実態把握、重症度分類の確立、エビデンスに基づいたガイドラインの策定は、いまだ国内外でもなされていないのが現状である。今後、集積予定のデータにもとづいて、治療指針の作成が可能である。指針が作成されれば、本疾患を持つ子どもや成人にとって最適な治療法、管理法が施され、疾患克服のために大きく寄与することができる。長期的にも、難病指定などの指針に用いることができる。ひいては小児、成人の医療、保健のレベルの向上につながるものである。

健康危険情報

なし

知的財産の出願、登録状況

なし

研究者名	分担した研究項目	研究実施場所 (機関)	研究実施期間	代表・分担
中西敏雄	総括・企画	東京女子医科大学	H27.4.1～H28.3.31	代表
稲井 慶	後方視的研究(データ収集と解析)	東京女子医科大学	H27.4.1～H28.3.31	分担
小野 博	後方視的研究(データ収集と解析)	国立成育医療センター	H27.4.1～H28.3.31	分担
朴 仁三	後方視的研究(データ収集と解析)	榊原記念病院	H27.4.1～H28.3.31	分担
小野安生	後方視的研究(データ収集と解析)	静岡県立こども病院	H27.4.1～H28.3.31	分担
白石 公	後方視的研究(データ収集と解析)	国立循環器病センター	H27.4.1～H28.3.31	分担
大月審一	後方視的研究(データ収集と解析)	岡山大学	H27.4.1～H28.3.31	分担
犬塚 亮	後方視的研究(データ収集と解析)	東京大学医学部附属病院	H27.4.1～H28.3.31	分担
丹羽公一郎	後方視的研究(データ収集と解析)	聖路加国際病院	H27.4.1～H28.3.31	分担
小垣滋豊	後方視的研究(データ収集と解析)	大阪大学大学院	H27.4.1～H28.3.31	分担
武田充人	後方視的研究(データ収集と解析)	北海道大学大学院	H27.4.1～H28.3.31	分担
八尾厚史	後方視的研究(データ収集と解析)	東京大学	H27.4.1～H28.3.31	分担
市田路子	後方視的研究(データ収集と解析)	富山大学	H27.4.1～H28.3.31	分担
安河内 聡	後方視的研究(データ収集と解析)	長野県立こども病院	H27.4.1～H28.3.31	分担
嘉川忠博	後方視的研究(データ収集と解析)	榊原記念病院	H27.4.1～H28.3.31	分担

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

単心室循環症候群の予後に関する研究

（H27-難治等(難)-一般-022）

班会議

1. 第1回班会議

日時：平成27年6月21日（日）13:00～15:00

日時：平成27年6月21日（日）13:00～15:00

場所：コンベンションルーム・AP東京八重洲通り V会議室 7階

住所：東京都中央区京橋1丁目10番7号 KPP八重洲ビル7階 TEL:03-6228-8109

班員

出席

小野安生、白石公、大月審一、犬塚亮、丹羽公一郎、高橋邦彦、泉 岳、市田
蒔子、安河内聡、嘉川忠博、中西敏雄

欠席

稲井 慶、小野博、朴仁三、八尾厚史

議事録

1. 研究方法

調査表を用いた後方視的研究

フォンタン術後に限定

毎年 調査する期間（年）をきめておこなう、ちなみに H27年度は2006年1
月-2010年12月に手術された症例 とする。

2. 論文にしたときの first author と分担を決めておく

予後合併症全般、心不全：女子医大

血栓：国順

PLE：岡山大

肝臓：聖路加

肺高血圧薬：長野こども

不整脈：榊原

精神発達：富山大

3. それぞれの分担研究者が、調査表を検討し、論文が書ける調査表、且つ、無駄の無い質問票とする。

4. 調査表 1 個 につき 5000 円 支払う。

具体的な研究課題

1) Fontan 術後の予後は？ 各合併症、Failing Fontan の頻度はフォンタントタイプで異なるか？

2) 心不全管理：HYHA I に血管拡張薬、利尿薬の積極使用により、心不全入院 (event 発生)、予後が改善されるか？ II では？ III、IV では？ (開始時の class)

3) 肺高血圧治療：肺血管拡張薬の積極使用により、予後が改善されるか？ I, II, III, IV ごとに、または CVP 5-10, 11-15, 16-20, 20-ごとに (開始時の class)

4) 不整脈治療：フォンタントタイプで不整脈発生頻度が異なるか？

抗不整脈薬やカテーテルアブレーションによる不整脈コントロールの効果は？

5) 血栓塞栓治療：抗血小板薬や抗凝固薬の積極使用により、予後が改善されるか？

6) PLE の最適な治療法は？ Plastic bronchitis の最適な治療法は？ 各治療法の効果

7) 肝臓障害、その他の腫瘍の発生率

8) 精神発達遅延の発生率

9) TCPC conversion の率、効果

研究方法

単心室循環症候群 (疾患としては三尖弁閉鎖症、純型肺動脈閉鎖症、左心低形成症候群、単心室症) の患者、過去 30 年間の全症例の登録を行う。

病歴、病態、治療、予後などに関するデータ、

具体的には、心臓エコー、心臓カテーテルなどの生理検査データ、血管造影データ、肺動脈の大きさ、肺血管抵抗、心機能、房室弁逆流の有無、程度、血液検査データ、手術内容、内服薬、不整脈などに関するデータを収集する。

単心室循環症候群の予後に関する調査では、生活の質(QOL) (QOLのスコア、New York Heart Association機能分類)、心不全の程度と頻度、低酸素血症、肺高血圧、不整脈、血栓塞栓症、蛋白漏出性胃腸症、死亡、通院や入院の頻度を調査する。

2. 日本医療研究開発機構によるヒアリング

日時：平成27年8月7日 11:00～11:15

AMED本部 〒100-0004 東京都千代田区大手町1-7-1 読売新聞ビル20階

指摘事項

1) 治療法は各施設でバラバラ。過去の文献を調べて、研究の焦点を絞るべき。システマティックレビューが必要である。ガイドラインベース作りが先でしょう。これに1年かけてもよい。

2) 調査票を作る前に、プロトコル、調査要領を作ることが必要。実態調査（応用研究ではない）なのだから、プロトコルが必要。データ集積はwebでやるのか、紙ベースでやるのか。生物統計学者は必須。参考となるプロトコルはあるし、提供している。

3) 過去30年のデータだと、手術方法も違う、それでもよかったか、悪かったかは主観的です。どう判断するのか？データはあるのか → 回答：たとえば血栓ができるか、できないか。発生率を出せる。投薬した内容のデータがある。カルテもある。

4) 2000例を用いた調査の方法論をしっかりさせること。2000例のデータクリーニングは結構大変なはず。データセンターを利用すべき。まずはプロトコルをしっかり作ること。施設間でもデータの取得にも差があるはず、優秀な生物統計学者を入れてデザインを作ること。東大や慶應のデータセンターを利用すべき。東大の松山先生、慶應大の竹内先生とか。

5) よい薬が出た時などは、治療効率が上がったりするはずだから、その時に区切りを入れて検討するなどしたらどうか。そういうことは実態調査の基本のはず。東大、慶應大の統計の先生と連絡してやるべき。

3. 東京大学 公共健康医学専攻 生物統計学分野

松山 裕教授を班員に迎えての検討会

日時：平成27年10月2日（金）13:30-14:30

場所：東京大学医学部3号館別棟

住所：東京都文京区本郷

出席：松山 裕、犬塚 亮、古谷喜幸、中西敏雄

1) 研究方法

調査表を用いた後方視的研究

フォンタン術後に限定

毎年 調査する期間（年）をきめておこなう、ちなみに H27年度は「2006年1月-2010年12月に手術された症例」とする。今後、さかのぼっていく。

2) 研究課題をしぼる

1) Fontan 術後の生死予後、各合併症の頻度はフォンタンタイプで異なるか？

2) 不整脈治療：抗不整脈薬やカテーテルアブレーションによる不整脈コントロールの効果は？

3) 血栓塞栓治療：抗血小板薬や抗凝固薬の積極使用により、血栓塞栓発生率が改善されるか？

4) TCPC conversion の率、効果

5) 患者の基本情報が必要

手術直前のデータ、フォンタン直後のデータ など

6) 上記 event の定義付けが必要

7) まず、上記の event の有無、あればその発生日のみを調査する。その後、追って、2次調査をおこなう。

当初の目標の研究

単心室循環症候群（疾患としては三尖弁閉鎖症、純型肺動脈閉鎖症、左心低形成症候群、単心室症）の患者、過去30年間の全症例の登録を行う。

病歴、病態、治療、予後などに関するデータ、

具体的には、心臓エコー、心臓カテーテルなどの生理検査データ、血管造影データ、肺動脈の大きさ、肺血管抵抗、心機能、房室弁逆流の有無、程度、血液検査データ、手術内容、内服薬、不整脈などに関するデータを収集する。

単心室循環症候群の予後に関する調査では、生活の質(QOL) (QOLのスコア、New York Heart Association機能分類)、心不全の程度と頻度、低酸素血症、肺高血圧、不整脈、血栓塞栓症、蛋白漏出性胃腸症、死亡、通院や入院の頻度を調査する。

調査表

(検討中)

以上の検討をふまえ、11-12月に第2回 班会議を開催し、調査項目を決定する。

4. 第2回班会議

日時：平成27年12月23日（水）13:00～15:00

場所：八重洲倶楽部 第2会議室

住所：東京都中央区八重洲2-1八重洲地下街B2F

出席

稲井 慶先生、小野 博先生、朴 仁三先生、小野安生先生、犬塚亮先生、椎名由美先生(丹羽公一郎先生の代理)、小垣滋豊先生、市田 露子先生、安河内聡先生、中本祐樹先生(嘉川忠博先生の代理)、松山 裕先生、中西敏雄

欠席

白石 公先生、大月 審一先生、丹羽公一郎先生、武田充人先生、八尾厚史先生、嘉川忠博先生

1. 研究課題をしぼる.

何がすでに分かっている、なにが分かっているか？

1) Fontan 術後の生死予後、各合併症の頻度はフォンタンタイプで異なるか？

予後合併症全般：多数の文献がある。

年代で フォンタンタイプ(APC, Lateral tunnel, Extracardiac)の施行年が異なる。おそらく NewZealand study (Circ 2014) (資料) とおなじ結果になる。

2) 心不全: infants で enalapril は 効かないという論文がある。それ以降の次期の心不全に対する治療の効果についての大きな研究は無い。病態が複雑で、コントロールがとりにくい。

ACE inhibitor

ARB

Beta blocker

の効果を調べる方法があるか？

HYHA I に血管拡張薬、利尿薬の積極使用により、心不全入院(event 発生)、予後が改善されるか？ II では？ III、IV では？ (開始時の class) :

血管拡張薬、利尿薬の積極使用症例が少ないのでは？

運動機能を調べていないのでは？

6 分間歩行をやっているか？

不整脈の調査は難しい

3) 不整脈治療：抗不整脈薬やカテーテルアブレーションによる不整脈コントロールの効果は？

不整脈治療の論文が 各施設から出されていて、その集計 くらいのデータしか出ないのでは？

4) TCPC conversion の率、効果

効果を 前後で調べられていないのでは？

5) 肺高血圧治療：肺血管拡張薬の積極使用により、予後が改善されるか？

心不全が改善されるか？

functional class I, II, III, IV ごとに、または CVP 5-10, 11-15, 16-20, 20-ごとに (開始時の class)

まだ、年代が浅く、予後までは明らかにならないのでは？

日本の実態調査はできるのではないかという 意見があった

6) PLE の最適な治療法は？ 各治療法の効果は？

結論がでるか？ **実態調査となるであろう**

いままでの他施設共同研究の進捗状況は？ : **特に進行中の研究はない**

7) 血栓塞栓治療：抗血小板薬や抗凝固薬の積極使用により、血栓塞栓発生率が改善されるか？ とくに failing Fontan までの時期

術後 1-2 年は ワーファリン、アスピリンどちらかが必要 (特に Extracardiac) (文献)

その後は ワーファリン、アスピリン、どちらもいらない は不明

Failing Fontan ではどちらかが必要か？（不整脈出現者では必要）

Ohuchi 論文では ワーファリン群で event 発生が多かった、これは血行動態がもともと悪かった為としている。

Failing Fontan になった時点で いったん打ち切り にしたらどうか？

コメント：

今回の調査は 後方視的研究なので、どの治療法がよい という結論はでない。それは前方視的研究でしかあり得ない。後方視的研究では、基本データに基づいて、因子分析、risk analysis しかできない。

2. 調査表

議論をふまえて 調査項目を検討した。

3. 調査方法

患者数が多い施設は、負担軽減の措置を考える。倫理委員会を通した後に、調査を開始する。今年度には 倫理委員会を通すことを努力する。来年度には 調査を開始。

フォンタン術後調査表（FileMakerで作成）

本調査の定義

1. Failing Fontan の定義：つぎのいずれかをみとめるもの
 - 1) 血栓（無症候性を含む、診断は経胸壁、経食道エコー、CT を含む） 末梢静脈血栓は含まない
 - 2) 塞栓：肺動脈閉塞、体動脈閉塞で症状あるもの
 - 3) PLE：浮腫があり、低蛋白血症がある（TP 5, ALB 3 以下）（便定量、RI 診断は必須でない）
 - 4) 心不全： NYHA III, IV
 - 5) 不整脈（退院後 発症した心房性頻拍、心房粗動、心房細動で抗不整脈薬内服、アブレーションが必要なもの）（術前から起こっていたのと同じ不整脈は除外）
2. 合併症として以下のものを有意なものとして調査する
 - 1) 心室機能不全：駆出率 30%未満（短縮率 0.15 未満）
 - 2) SpO2 80%未満のチアノーゼ
 - 3) 房室弁閉鎖不全：中程度以上
 - 4) 肝硬変：肝生検、画像（エコー、CT, MRI）で専門医が診断したもの
3. 肺高血圧治療、妊娠についても実態調査する

対象

2010年を含めた2010年以前に Fontan 手術され、病院死しなかった患者

基本データ

暗号化された ID ()

生年 西暦 昭和 平成 年 月

最終診察日（最終生存確認日） 西暦 昭和 平成 年 月

調査日 西暦 昭和 平成 年 月

死亡（確認）日 西暦 昭和 平成 年 月

死因 心不全 不整脈 突然死 血栓 PLE 腎不全 肝不全肝癌
感染症 心臓以外の死因 不明

性別 男女

診断名 該当すべてをチェック TA Ia Ib Ic IIa IIb IIc

SRV SLV SV（タイプ不明）

PPA HLHS DORV ECD その他()

多脾症 無脾症 その他症候群記載 { }

フォンタン施行 西暦 昭和 平成 年 月

(施行施設：岡山 …… (プルダウン))

フォンタンタイプ APC Extracardiac conduit Intracardiac conduit

Lateral tunnel Bjork (プルダウン)

Damus-Kaye-Stansel 手術 有 不明

房室弁形成術 有 不明 房室弁置換術 有 不明

短絡術既往有 不明 肺動脈絞扼術既往有 不明 Norwood 手術既往 有 不明
Glenn 手術既往有 不明

Fenestration 有 不明

TCPC conversion 有 西暦 昭和 平成 年 月

フォンタン手術前のカテデータ (短絡術、グレン術など施行例ではそれらの術後)

西暦 昭和 平成 年 月

CVP ()mmHg, LA または PA wedge ()mmHg, 心室 EDP ()mmHg

Cardiac Index () L/min/m², Ao 酸素飽和度 ()%, 主心室 EF ()%

Rp (Wood unit.m²) ()単位、Aorta 圧 (/ , mean mmHg), Rs (Wood unit.m²) ()
単位、PA index () mm²/m²

主心室房室弁逆流 () 度 (I- IV) または None, mild, moderate, severe (エコー)

フォンタン手術後のカテデータ (フォンタン術後、できるだけ早期のもの)

西暦 昭和 平成 年 月

CVP ()mmHg, LA または PA wedge ()mmHg, 心室 EDP ()mmHg

Cardiac Index () L/min/m², Ao 酸素飽和度 ()%, 主心室 EF ()%

Rp (Wood unit.m²) ()単位、Aorta 圧 (/ , mean mmHg), Rs (Wood unit.m²) ()
単位、PA index () mm²/m²

主心室房室弁逆流 () 度 (I- IV) または None, mild, moderate, severe (エコー)

調査データ

1. NYHA

調査時 I -II のまま

III (日常生活の労作で疲労) になったおおよその時期 西暦 昭和 平成 年 月

IV (じっとしていても症状) になったおおよその時期 西暦 昭和 平成 年 月

2. 心室機能 カテ または エコーで 駆出率、 短縮率

good EF 55%以上 SF 0.26 以上

mild dysfunction EF 54-40%, SF 0.25-0.17

moderate dysfunction EF 39-30% SF 0.16- 0.12

severe dysfunction EF 29%- SF 0.11 -

severe dysfunction になった 大体の 時期 西暦 昭和 平成 年 月

3. 不整脈:

1. 無 (術後 入院中はあってもよい、退院後は無し)

2. 有り: DC 以外の治療を必要としない、ときどき発症のもの

3. 有り: DC 以外の治療が必要な場合

2の有りの場合には発症時期、3の場合には治療開始の大体の時期 西暦 昭和 平成 年 月

大体の頻度 常に 日に数回 週数回 月数回 年1-数回

種類 心房頻拍 心房粗動 心房細動 心室頻拍 その他

治療

薬物治療 その後の不整脈

薬物治療のまま 他の治療を追加

アブレーション施行 西暦 昭和 平成 年 月

その後の不整脈

再発 消失

TCPC conversion その後の不整脈

再発 消失

Maze その後の不整脈

再発 消失

4. P L E

無し

既往のみ (現在あきらかなもの無し) だいたいの発症西暦 昭和 平成 年 月