

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業研究事業）
分担研究報告書

先天性心疾患児の成人期以降も含めた長期予後の把握のあり方に関する研究

研究分担者 小川 久雄 国立循環器病研究センター理事長
安田 聡 国立循環器病研究センター副院長

研究要旨 JROAD2015年調査(2014.1~2014.12実績)においてファロー四徴症患者数、Fontan手術件数を全国調査項目として追加した。循環器内科へのファロー四徴症年間入院患者数は1,759例、Fontan手術年間患者数は357例であった。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

(分担研究報告書の場合は、省略)

A. 研究目的
循環器疾患診療実態調査JROADを介した循環器内科レジストリシステムを構築すること。

B. 研究方法
JROAD2015年調査(2014.1~2014.12実績)においてファロー四徴症患者数、Fontan手術件数を全国調査項目として追加した。

(倫理面への配慮)
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守する。

C. 研究結果
循環器内科へのファロー四徴症年間入院患者数は1,759例、Fontan手術年間患者数は357例であった。その他川崎病既往者の急性冠症候群患者数は年間101例であった。

D. 考察
全国実態調査での施設からの報告数をValidateする仕組みが今後必要ではあるが、循環器内科に入院した症例の貴重な量的データであると考えられた。今後実態調査JROADに加えて「DPCデータを用いた心疾患における医療の質に関する事

業」(JROAD-DPC)を行っていく予定である。

E. 結論

JROADによる調査は、循環器内科における成人先天性心疾患診療実態を全国レベルで把握するための一次情報となり得るものと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Development of Nation-Wide

Claim Based Database for

All Cardiac Disease

JROAD-DPC

(日本循環器学会総会(大阪市))

2015.4.25

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

先天性心疾患児の成人期以降も含めた長期予後の把握のあり方に関する研究
成人先天性心疾患の外科手術連携システムの構築
研究分担者 市川 肇 国立循環器病研究センター小児心臓外科

研究要旨

成人期に達した先天性心疾患患者を治療する上で原疾患とその治療法の問題点およびそれが長期遠隔期に及ぼす影響を明らかにし対策を検討した。

A．研究目的

近年ではそのほとんどが成人期に達する先天性心疾患患者の長期予後はいまだに不明であるが、成人期において新たに判明してきた合併症や遺残病変に対する外科的治療、さらには末期住所右心不全に陥った際に代替医療（補助人工心臓、心臓移植）などの現状を明らかにする。

研究 1 予防的 TCPC conversion 手術の妥当性について

B．研究方法

成人に至ったフォンタン手術後単心室患者において心房-肺動脈吻合（APC-Fontan）患者における血行動態の劣性と TCPC に変換すること（TCPC conversion）の適応について検討した。

C．研究結果

症状のない APC-Fontan 患者においても TCPC conversion 手術は安全に行うことが可能であった

D．考察

TCPC conversion 手術は成人先天性心疾患に対する手術としては代表的な大きな手術である。予防的手術であるにも関わらず決して安全な手術とは言えない、しかしながら APC-Fontan で放置した場合の合併症が心臓移植でも救命できない場合もあり、また心臓移植数の少ない本邦では症状のない APC-Fontan 患者の TCPC conversion 手術は正当化されると考えられた。

E．結論

APC-Fontan 手術後患者は今後増加することは無いものの、まだ全国には多く存在し、心臓移植数の少ない本邦において優先度が低くなる制度であることなども考慮すると症状が無くても早期の TCPC conversion 手術が望まれる。

研究 2 本邦先天性心疾患手術の死亡原因 28280 例の検討

B．研究方法

本邦における先天性心疾患患者の死亡原因、術前要因、手術要因について 2008-2012 年の JCTA データベースより抽出 28820 例の検討を行った

C．研究結果

心臓手術の死亡率は新生児では 11.5%、乳児で 4.8%、それ以外の小児 1.8%、成人 2.4% であることが示された。人工心肺使用下の姑息手術、緊急手術、RACHS スコアの高値が死亡の有意な原因となることが示された

D．考察

全日本的データの解析から、新生児期に介入を必要とする Norwood 手術などを代表とする開心姑息手術の死亡率が最も高く、特に緊急手術で高いということは術前の状態が予定手術を許さない状況での手術であるという事である。JCCVSD のデータベースはしかしこれ以上の解析が困難であり、成人になって以降も新たな病変が出現する可能性のある先天性心疾患患者の追跡にはさらなるデータベース構造の改良とそれに必要な制度の構築が必要であると考えられる。

E．結論

心臓手術の成績は改善しているものの、新生児開心姑息術の成績の改善は必要である、また現状より詳細なサーベイランスとデータベースの構築、長期フォローできるシステムが必要である。

成人先天性心疾患女性患者における妊娠と出産の検討

研究分担者・協力者 吉松 淳・神谷 千津子 国立循環器病研究センター 周産期・婦人科部

研究要旨

治療成績の向上により、先天性心疾患をもつ多くの女性が成人となり、挙児を希望するようになった。「心臓病をもっているから、妊娠・出産は不可」と一律に禁止されていた時代は過ぎ、多くの場合、妊娠・出産が比較的安全に行えること、一方、一部の病態では非常に妊娠リスクが高いことがわかってきた。

妊娠・出産を通じ、母体循環動態はダイナミックに変化する。そのため、他の先進国同様、わが国においても、循環器疾患は、間接母体死亡の主因である。心疾患をもつ女性が妊娠・出産する際には、産科、循環器科をはじめとした関係各科が緊密に協力し合う診療体制が必要とされる。

そこで、本研究では、成人先天性心疾患女性患者における妊娠と出産予後について検討した。

A．研究目的

国立循環器病研究センター周産期・婦人科は、1982年の開設以来、多くの循環器疾患を持つ女性の妊娠・出産の診療に携わってきている。そこで、後方視的に診療録をレビューし、疾患背景や診療内容、妊娠出産のアウトカムについて検討した。（倫理面への配慮：本研究は国立循環器病研究センター倫理委員会の承認（M25-026）を得て実施）

B．研究方法

1982年～2015年に国立循環器病研究センター周産期・婦人科で分娩管理を行った循環器疾患合併妊娠について、診療録を後方視的に検討。

C．研究結果

循環器疾患合併妊娠の診療数は、年々増加してきている（図1）が、一方でその基礎循環器疾患には大きな変化がみられる（図2）。また、妊娠中の薬剤使用について、1980～90年代はジギタリス製剤が中心であったものが、2000年以降は必要に応じて遮断薬やその他の抗不整脈薬、利尿剤なども使用するようになってきている（図3）。診療体制は、周産期科を軸に、循環器内科、小児循環器科、麻酔科、心臓外科、遺伝科などがチームとなって周産期診療を行う体制が整ってきている。

図1 国立循環器病研究センターにおける循環器疾患合併分娩数

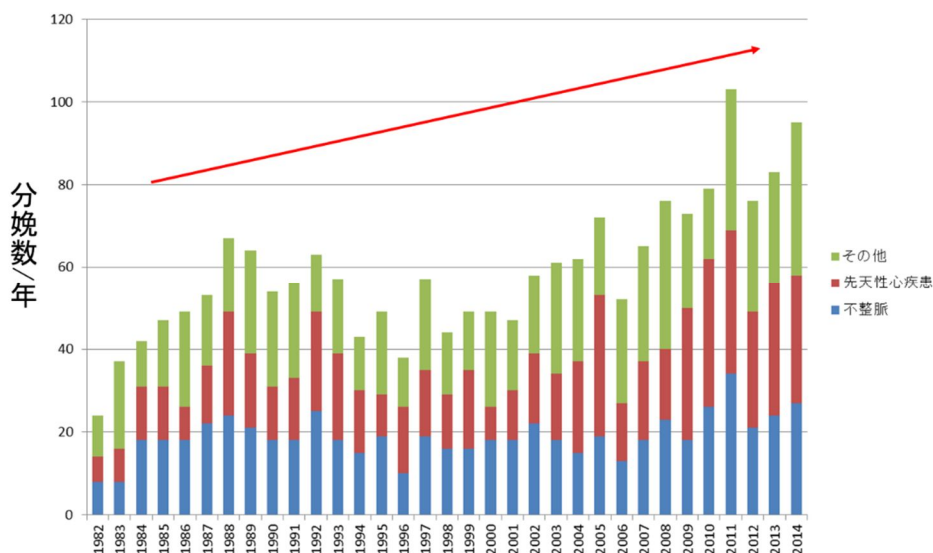


図2 基礎心疾患の内訳（全体/先天性心疾患）

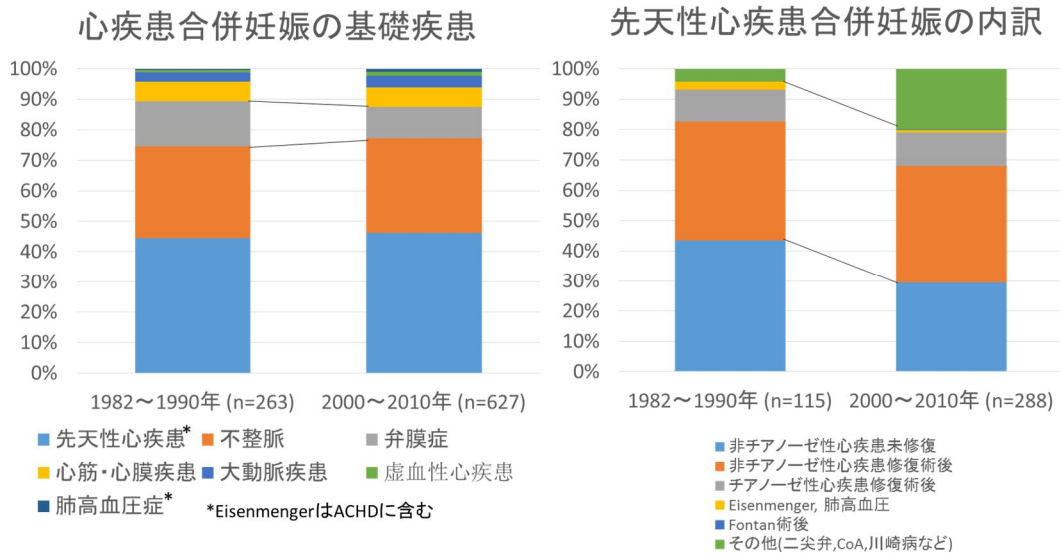
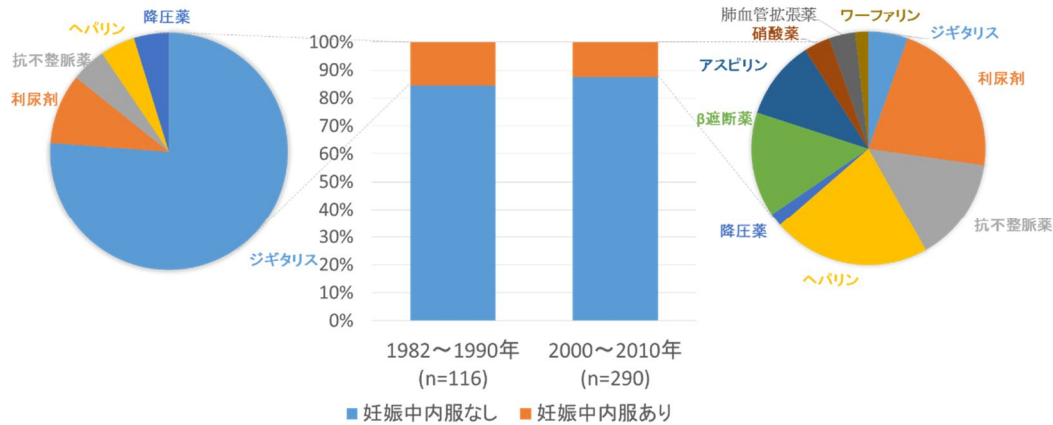


図3 循環器疾患合併妊娠における使用薬剤の変遷



D. 考察

先天性心疾患合併妊娠数は年々増加しているが、特にチアノーゼ性心疾患の割合が増えている。これは、以前は助からなかったチアノーゼ性複雑心疾患が、医療の進歩により予後が改善し、また、妊娠許容される症例が増加したためと考えられる。10-20%の患者が、妊娠中内服治療を受けているが、使用薬剤は大きく変化している。以前はジギタリス製剤が多かったが、近年は、抗凝固療法や 遮断薬の使用が増加している。より重症例も、妊娠出産していると考えられた。

E. 結論

循環器疾患合併妊娠数は増加してきており、修復術後・姑息術後の先天性心疾患合併妊娠の割合が増加している。内服薬の影響や長期予後についてのエビデンスの欠如など、妊娠・出産管理の課題はまだ多い。よりよい妊娠・出産診療の早期確立が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 吉松淳「合併症妊娠（内科疾患）」今日の治療指針 2017 年版. 高久史磨, 矢崎義雄監修, 北原光夫, 上野文昭, 越前宏俊編集, 1282-4, 医学書院, 2017.
2. Tanaka K, Tanaka H, Kamiya C, Katsuragi S, Sawada M, Tsuritani M, Yoshida M, Iwanaga N, Yoshimatsu J, Ikeda T. Beta-Blockers and Fetal Growth Restriction in Pregnant Women With Cardiovascular Disease. *Circ J*, 80(10): 2221-6, 2016.

2. 学会発表

1. 堀内縁, 神谷千津子, 中島文香, 太田沙緒里, 成富祥子, 月永理恵, 澤田雅美, 塩野入規, 横内妙, 上田優輔, 中西篤史, 三好剛一, 陌間亮一, 長澤真由美, 岩永直子, 根木玲子, 吉松淳, 大内秀雄, 白石公「ACHD 合併妊娠におけるバルサルバ洞径変化の検討」第 19 回日本成人先天性心疾患学会学術集会 1.14-15/17 三重

2. 中西篤史、神谷千津子、上田優輔、井出哲弥、堀内縁、三好剛一、釣谷充弘、陌間亮一、長澤真由美、岩永直子、根木玲子、吉松淳「先天性僧房弁疾患に対する intervention の妊娠予後に与える影響について」第 19 回日本成人先天性心疾患学会学術集会 1.14-15/17 三重
3. 成富祥子、神谷千津子、中島文香、太田沙緒里、月永理恵、澤田雅美、塩野入規、横内妙、上田優輔、中西篤史、井出哲弥、堀内縁、三好剛一、陌間亮一、釣谷充弘、岩永直子、長澤真由美、根木玲子、吉松淳「成人先天性心疾患合併妊娠における三尖弁輪収縮期移動距離(TAPSE)の推移」第 19 回日本成人先天性心疾患学会学術集会 1.14-15/17 三重
4. 1. Chinami Horiuchi, Chizuko Kamiya, Atsushi Daimon, Masami Sawada, Tetsuya Ide, Hiroshi Sato, Takekazu Miyoshi, Rina Funada, Mitsuhiro Tsuritani, Naoko Iwanaga, Reiko Neki, Jun Yoshimatsu, Hideo Ohuchi “Pregnancy Outcomes in Women after an Arterial Switch Operation for Transposition of the Great Arteries” The 4th International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy (CPP2016) 2.27-3.1/16 LAS VEGAS, Nevada, USA
5. 澤田雅美、中島文香、太田沙緒里、月永理恵、成富祥子、横内妙、塩野入規、上田優輔、堀内縁、三好剛一、陌間亮一、神谷千津子、岩永直子、吉松淳「慢性高血圧合併妊娠における分娩時非侵襲的心拍出量モニタリングの有用性の検討」第 37 回日本妊娠高血圧学会学術集会 10.7-8/16 埼玉

G . 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究要旨

各疾患の詳細データを用いて成人期以降の予後把握のためにいくつかのデータベースを用いて以下の検討を行っている。1) 修復術後ファロー四徴症における長期予後評価。2) 横断的にファロー四徴症における入院理由を特定し、今後の入院前診療の質の解析および今後構築する診療ネットワークでの先天性心疾患専門医・非専門医での役割分担を検討する。

A．研究目的

成人先天性心疾患における長期予後把握および現在の診療状況の確認のため、大きく二つの研究を行っている。一つは疾患の詳細データを用い、修復後ファロー四徴症の長期予後評価を行うことが目的である。もう一つはファロー四徴症における入院理由を検討し、先天性心疾患患者が抱える後期合併症とその治療をより明確化することが目的である。

それぞれ聖路加国際病院の倫理委員会を通過している(整理番号 14-R022、16-R080)

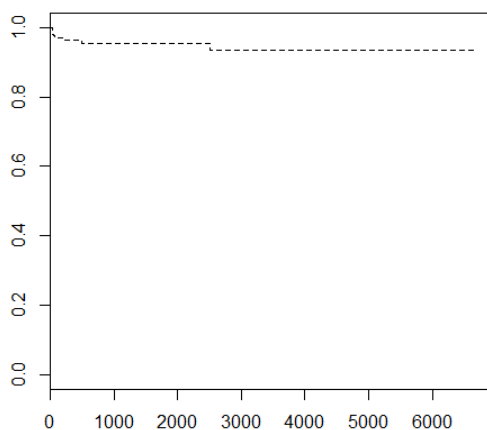
B．研究方法

1) 修復後ファロー四徴症の患者のうち再手術をうけた患者の長期予後評価を行う。成人期ファロー四徴症の再手術を経験している施設に対する一次予備調査を行った。この中から、成人期ファロー四徴症の再手術例を5例以上経験している10施設を対象施設とした(大阪大学,千葉県循環器病センター,東京女子医科大学,東北大学病院,九州大学病院ハートセンター,大阪市立総合医療センター,埼玉県立小児医療センター,北大病院,聖隷浜松病院,倉敷中央病院,国立循環器病センター)。1990年~2013年で15歳以上で再手術を施行した患者全例を対象として、添付する研究計画書の内容について調査している。

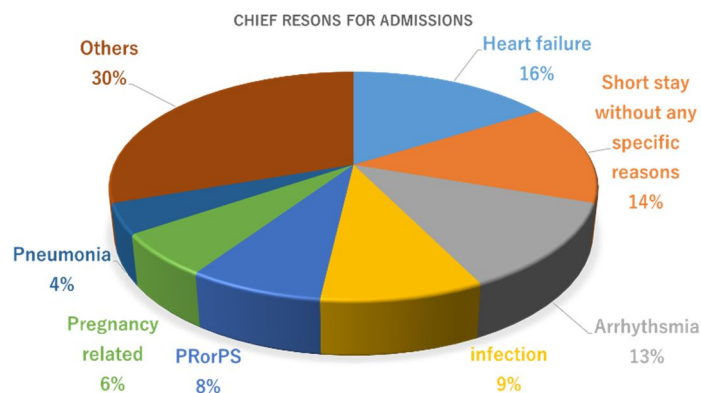
2)成人期先天性心疾患の一つであるファロー四徴症の入院患者を対象に、2015年1月から2016年3月まで連続で入院主病名を評価する。データはコンサルティング会社のサンプルデータを用いて解析している。

C．研究結果

ファロー四徴症においては、165例の再手術症例があり、長期予後の検討では、4.9%の死亡率および6.7%の再再手術が認められた。



連続する330症例/年のファロー四徴症の患者の主病名は以下の通りであり、入院患者数が年間2人以下の施設が71.3%であった。



Number of patients	Hospital num
18	1(0.8)
14	1(0.8)
13	2(1.5)
9	3(2.3)
8	1(0.8)
6	2(1.5)
5	4(3)
4	12(9.1)
3	12(9.1)
2	27(20.5)
1	67(50.8)

D. 考察

フォロー四徴症は、修復術後も心不全、不整脈や再手術、そして、遠隔期死亡を伴うことがあり、後期合併症の種類や頻度、経過などを検討する必要がある。更に再手術適応を含む確な治療方法の適応を検討することも必要である。さらに、再手術後も再々手術が必要となることもあきらかとなった。長期経過観察中に入院理由を検討することも必要であるが、入院主病名は様々であり、専門的な知識が必要であると考えられる。さらに入院施設は非常に限定されており、成人先天性心疾患の入院経験数が非常に少ないことが明らかである。このため、今後の先天性心疾患の治療経験や専門的知識の豊富な人員の早急な育成が必要であることが示唆された。

E. 結論

フォロー四徴症の手術は、遺残症、続発症を伴い、後期合併症を生じることが少なくない。このため、後期合併症である心不全や不整脈、あるいは妊娠出産などで、入院加療が必要になる場合も少なくない。また、修復術後患者も長期的には罹病率、早期死亡を起こすこともあり、適切なフォローアップ体制の確立が必要であると考えられる。

F. 研究発表

1. 学会発表

- 1, 丹羽公一郎. 成人先天性心疾患の現状と未来. 第82回日本心臓血管放射線研究会. 2016.1.30. 東京
- 2, 丹羽公一郎. Current situation of ACHD care in Japan. Roundtable discussion. 第80回日本循環器学会. 2016.3.18. 仙台。
- 3, 丹羽公一郎. 先天性心疾患の妊娠出産：移行、合併症とカウンセリング. シンポジウム、成人先天性心疾患と妊娠出産. 第52回日本周産期・新生児医学会. 2016.7.17. 富山。
- 4, 丹羽公一郎. 循環器内科医は成人先天性心疾患をどう診るか. 教育シンポジウム. 第64回日本心臓病学会. 2016.9.23, 東京。
- 5, Niwa K. Late Sequelae of Fontan Circulation. 5th Asia Pacific Society of Adult CHD. 2016.10.22, Shanghai.
- 6, Niwa K. Status and Challenges of Care for Adult Congenital Heart Disease in Asia. 5th World Society for Pediatric and Congenital Heart Disease. 2016.10.28. Abu Dhabi, UAE.
- 7, Niwa K. Training and certification system for ACHD specialist-North America, Euro and Japan- Korean Adult CHD Society Meeting. 2016.12.3. Seoul Korea,
- 8, Niwa K. Lifelong plan for ACHD : with and without surgery- Japanese experience. Korean Adult CHD Society Meeting. 2016.12.3. Seoul Korea,
- 9, Mizuno A. Niwa K. Reoperation in Patients with Tetralogy of Fallot. Nationwide Survey in Japan 5th Asia Pacific Society of Adult CHD. 2016.10.22, Shanghai.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 ありません
2. 実用新案登録 ありません
3. その他

先天性心疾患児の成人期以降も含めた長期予後の把握のあり方に関する研究

分担研究報告

全国主要施設循環器内科ネットワークによる成人先天性心疾患患者のレジストリー研究

分担研究者	八尾 厚史	東京大学	保健・健康推進本部	講師
研究協力者	犬塚 亮	東京大学	医学部附属病院	小児科 講師
	相馬 桂	東京大学	医学部附属病院	循環器内科
	丹羽 公一郎	聖路加国際病院	心血管センター	特別顧問
	水野 篤	聖路加国際病院	循環器内科	

研究要旨

【目的】

成人先天性心疾患(ACHD)診療体制確立のため結成された循環器内科ネットワーク(JNCVD-ACHD: Japanese Network of Cardiovascular Departments for ACHD)参加施設においてACHD症例レジストリーを行い、多施設臨床研究を立ち上げる。

【方法】

16歳以上の先天性心疾患患者をACHDとして、均一の登録ファイルを配布し、JNCVD-ACHD参加各施設で診療しているACHD患者の登録を行い、各施設の登録患者数(通院患者数)および病態に関する調査を行った。

【結果】

2015年度前回の報告で、登録を呼び掛けたJNCVD-ACHD 33施設のうち、2016年1月31日時点で登録が行われたのは15施設(12大学病院循環器内科、2総合病院循環器内科、1循環器専門施設小児循環器科)であり、登録総数4487例であったが、本年度までに2施設のJNCVD-ACHD加入、そして2017年1月31日時点で20施設(15大学病院循環器内科、3総合病院循環器内科、1循環器専門施設循環器内科、1循環器専門施設小児循環器科)から症例登録が行われ、登録総数6396例となった(表1)。その内、詳細データ回収ができたのは、6施設であり、計961例の詳細データを集計することができた。表2に詳細データを示すが、2心室修復がなされていた例は547例(56.9%)、単心室修復例(Fontan循環)は53例(4.9%)であった。重篤な合併症である肺動脈性肺高血圧(PAH)と右心カテーテルにて確定診断された例は50例(5.2%)で心房中隔欠損と心室中隔欠損が約7割を占めていた。また、PAHのうち15例(1.6%)は2心室修復後の症例で心房中隔欠損が約半数、23例(2.4%)はEisenmenger症候群で心室中隔欠損が約半数を占めていた。2心室修復例のうち体心室右室は19例(2.0%)で多くが大血管転位心房スイッチ術後であった。

【結論】

昨年に比し、参加施設は33から35施設と増加し、レジストリー症例数報告施設は20施設と昨年度の15施設から増加したものの依然15施設からの登録が得られていない。そして、レジストリー症例数は6396例と昨年比43%増加した。今後の各施設の症例数の増加は十分期待でき、加えて残りの施設からの登録を得られれば、1-2万例以上の登録は十分に期待できる。詳細データを登録した施設数は6施設であったが、その症例数分布は全体と比較しても大きなばらつきの違いは無く、全体を反映していると考えられる。通院が必要なACHD患者に占める重篤な病態の割合など推定する材料としては有用と考える。しかしながら、より詳細な解析を行うためには、できるだけ早い全施設でのレジストリーの登録が望まれるのはもちろんであるが、いまだ参加施設がない地域もあり、JNCVD-ACHD参加施設の増加への働きかけも引き続き行う必要がある。このレジストリー推進により各施設からの多施設臨床研究の立ち上げへとつながることも十分に期待できる。

A. 研究目的

先天性心疾患(CHD)患者の出生率は約1%であるが、医療の発達、特に早期診断技術と外科的治療の進歩により、いまやそのほとんどが成人化する。ACHD患者は2007年時点で40万人超と推定されたが¹、最終的には出生率である1%の人口比となり、100万人相当の規模になることは想像に難くない。

2015年、米国では2年間のACHD専門医プログラム・カリキュラムを修了した医師を対象に、ACHD専門医試験が施行され、初のACHD専門医師が誕生し、今後2年ごとの専門医試験により順次専門医が誕生する。全米内の約150施設をACHD診療施設とするべく、約300名のACHD専門医を作っていく構想である。

日本においては、2009年時点で未だ小児科から成人診療科へのACHD患者の診療引継ぎは全くと言っていいほど進んでおらず、循環器内科医師の意識は低く²、2011年に結成されたACHD対策委員会(循環器内科ネットワーク、JNCVD-ACHD: Japanese Network of Cardiovascular Departments for ACHD)への参加が増えるに伴い、一部の地域ではCHD分野における移行医療が急速に進んでいる³。そして、本JNCVD-ACHD参加施設においては、ACHD地域医療体制の確立と並行して、ACHD診療の適切な提供の為に、エビデンスを構築することもその活動の一環としている。そのためには、具体的な臨床研究を立ち上げ推し進めていくことが重要と考えられ、その第一歩として、多施設共同研究へ向けての基礎データとなるデータベースの構築を本ネットワークへの課題とし、本レジストリーを推進しているのである。

B. 研究方法

1. 対象施設

2015年度7月までに成人先天性心疾患対策委員会(循環器内科ネットワーク、JNCVD-ACHD)に所属していた33施設と新たに加入した施設。

2. 調査項目

CHD病名を表1のごとく18項目に分類し、2013年9月にファイルメーカー(ver.11)にて完成した所定の記入ファイルを、2013年10月から2015年7月までに各施設に順次配布した。2017年1月31日までに記入された施設からファイル情報(症例数のみ)と個人

情報を除いたエクセルファイル詳細データを回収した。詳細データに関しては、個人情報を除いているが、各施設において本研究の倫理審査を通過させたのちに回収している。

3. 分析

各項目について記述統計量を算出した。

4. 倫理的配慮

本調査において回収した情報のうち、症例数のみの報告には何ら個人情報をも含められてなく、倫理委員会もしくは治験審査委員会に提出する必要はないと考えられる。エクセルファイル詳細データについては、個人情報は含まれていないものの、個々の医学的情報を入手するため倫理審査通過後に回収した。本研究は、主研究機関である東京大学において倫理審査を2015年7月に通過している。

C. 研究結果

1. 解答施設数

症例数のみに関しては、JNCVD-ACHD所属35施設中20施設(15大学病院循環器内科、3総合病院循環器内科、1循環器専門施設循環器内科、1循環器専門施設小児循環器科)から回答が得られた。詳細データに関しては、6施設(5大学病院循環器内科、1総合病院循環器内科)からファイルの提出が得られた。

2. 成人先天性心疾患診療

JNCVD-ACHD参加施設35のうち20施設において管理されているACHD患者に関する結果を表1に示す。総数は6396症例であった。症例別では、心房中隔欠損が1418例(ASD, 22.1%)と最も多く、続いて心室中隔欠損(VSD, 1099例、17.2%)、ファロー4徴症(TOF, 865例、13.5%)の順であった。複雑心奇形では、TOFに続き単心室(UVH/SV)が491例(7.7%)と全体でも4番目に多かった。

詳細データファイルを回収できた施設は、6施設であり、961症例で、6396例全体の15.0%に相当する。各症例の分布については、全体分布と比較して、ASD 15.0%、UVN/SV 5.9%と全体の割合からすると少なく、VSD 23.2%、TOF 17.3%と多少多かったが、その他に関しては、概ね全体の分布と大きな違いは見られなかった。2心室修復を行った症例が547例(56.9%)であり、2心室修復術が施行されていない症例のうち、単心室修復

(Fontan 循環) 症例が 4.9%であり、UVH/SV の 75%は単心室修復術後(Fontan 循環)であった。2心室修復術後症例における体心室右室の割合は 19 例(2 心室修復術後症例の 3.5%に当たる)であり、その内訳は完全大血管転位(TGA)14 例と修正大血管転位(ccTGA)5 例であった。心臓カテーテル検査にて肺動脈性肺高血圧(PAH)と診断された症例および臨床的に Eisenmenger 症候群と診断された症例の合計は 50 例(5.2%)であった。内訳は、シャント修復例 15 例、シャント未修復例が 35 例(Eisenmenger 23 例を含む)という結果であった。

考察

本調査は、全国主要施設の循環器内科・専門施設において、ACHD 患者がどれくらい管理されているかを調査したものである。昨年度に比べて解答施設が 5 施設増加して 20 施設となったが、詳細ファイル提出施設は 6 施設と不十分な中、いくつかの有益な情報が得られるに至った。

2017 年 1 月末時点で 20 施設から総数約 6400 例の対象疾患がレジストリーされている。未だ診療体制を開始して間もない施設が多いことを含め、循環器内科の ACHD 分野への参入は多くが始まったばかりであることから、まだまだ症例数の増加が見込まれる。また、High volume 施設からの協力が不十分であることも考慮すると、35 施設すべてがレジストリーに協力してもらえれば、単純に 1-2 万例以上の登録は十分見込まれる。これはオランダの CONCOR レジストリー(concor.net/en)に匹敵・凌駕する。そして、最終的な目標でもある、各施設による本レジストリーをもとにした介入試験の立ち上げも十分期待できると考えられた。

レジストリーされた症例は、基本的には通院の必要性がある症例が多くを占めると考えられる。ASD や VSD といった単純奇形においては、未修復例がそれぞれ 38.9%と 62.8%を占めており、最も単純な ASD 患者でさえ、修復後にも関わらず成人期に何らかの問題を抱えて通院しているのが珍しくなく、その原因の解明は今後重要と考えられる。その原因の一つとしても重要であるのが PAH であるが、その PAH に関して言えば、ASD と VSD で ACHD-PAH の 70%程を占めていた。ASD-PAH 症例の内訳では、修復後患者も未修復後患者

もほぼ同数であったが、Eisenmenger 化は少なかった。一方、VSD-PAH に関しては多くが未修復患者の Eisenmenger 症候群である。これは、PAH を生じるような大きな VSD の PAH 進行は速く、1-2 歳時で手術可能な症例は手術が施行され、一旦手術がうまく行われた場合は、以後 PAH の進行はまれであるという病態を反映しているかのようである。一方 ASD については、シャント口が大きくとも、PAH を生じにくい(もしくは生じない)ため、PAH を生じる生じないに関わらず、成人期に ASD が発見される例もまれではなく、そのため修復術施行年齢も高く手術施行が遅れてしまう可能性が考えられる。そのため、修復術後も PAH が残存しているという状況も生じてしまうのであろう。今後の詳しい検討は、ACHD-PAH の治療指針検討に重要である。

成人期に心不全や不整脈のもとになる体心室右室の症例について検討したところ、単心室症例を除いた 2 心室(修復術後)症例 547 例中 19 例(3.5%)であった。この 19 例の内訳は、TGA 14 例、ccTGA 5 例であった。体心室右室症例の治療をどうすべきかは大きな課題ではあるが、TGA については現代では動脈スイッチ術が主流であるため、現在の心房スイッチ術後 TGA の体心室右室症例は減少していくことが予想される。一方、ccTGA に関しては、ダブルスイッチ術が絶対的な治療適応とならないような有意シャント合併が無い無症候性 ccTGA も一定数存在する。現在の体心室右室心不全の治療検討は、本症例数では困難ではあるが、多施設で更に症例をつのり検討を加えていくことにより、観察研究は可能ではないかと思われる。

単心室修復術(Fontan 手術/TCPC 術)は、いまだ単心室疾患および一部の複雑心奇形にとっては避けられない最終的な修復術である。しかし近年、術後長期的に肝臓の障害、心不全、房室弁疾患、不整脈、血栓トラブルなど多くの問題が生じることが判明しており、その対応を取る必要がある。通院患者の約 5%が単心室修復後(Fontan 循環)症例であり、ACHD 診療に携わる循環器内科医師のみならず一般の循環器内科専門医においても精通すべき病態と言える。本研究から症例数はそれなりに期待でき、多施設研究を多く立ち上げ、エビデンスの構築を進めることが強く求められると考えられた。

今後の展望

現在 20 施設から約 6400 例の登録があるが、表 2 のデータを 6 - 7 倍することで現在レジストリー参加 20 施設の予測症例数とすると、種々の問題に対して多施設臨床研究を行うに十分な症例を保持していることが分かる。レジストリーの発展はもちろんであるが、具体的な臨床研究の立ち上げを行う時期にきており、JNCVD-ACHD 各施設に積極的な臨床研究の立ち上げを強く推奨していきたい。

問題点など

以前から、一施設当たり ACHD3000-5000 症例を超える症例数を有する high volume 施設においては、この入力作業にかかる労力が確保されておらず、入力作業代行などが必要と考えられてきたが、この問題に関する根本的な解決策は取られていない。

D. 結論

全国主要循環器内科の ACHD 診療参加は徐々にではあるが確実に進行し、本レジストリーの構築も進んできている。今後更なるレジストリー構築を促し、多施設研究からエビデンスの構築、そして自国データをもとにした治療ガイドラインの作成を目指し、研究の継続を行っていく。

E. 健康危険情報

該当せず。

F. 研究発表

1. 論文発表

1: Sugimoto M, Saiki H, Tamai A, Seki M, Inuzuka R, Masutani S, Senzaki H. Ventricular fibrogenesis activity assessed by serum levels of procollagen type III N-terminal amino peptide during the staged Fontan procedure. *J Thorac*

Cardiovasc Surg. 2016;151:1518-26.

2: Ochiai R, Kato H, Akiyama N, Ichida F, Yao A, Inuzuka R, Niwa K, Shiraishi I, Nakanishi T. Nationwide Survey of the Transfer of Adults With Congenital Heart Disease From Pediatric Cardiology Departments to Adult Congenital Heart Disease Centers in Japan. *Circ J.* 2016;80:1242-50.

3: Inuzuka R, Kuwata S, Kurishima C, Liang F, Sugimoto K, Senzaki H. Influence of Cardiac Function and Loading Conditions on the Myocardial Performance Index - Theoretical Analysis Based on a Mathematical Model. *Circ J.* 2016;80:148-56.

4: Seki M, Kuwata S, Kurishima C, Nakagawa R, Inuzuka R, Sugimoto M, Saiki H, Iwamoto Y, Ishido H, Masutani S, Senzaki H. Mechanism of aortic root dilation and cardiovascular function in tetralogy of Fallot. *Pediatr Int.* 2016;58:323-30.

2. 学会発表

1. 犬塚 亮, 先崎 秀明: 完全大血管転位症の血行動態シミュレーション 第52回日本小児循環器学会学術集会, 東京, 2016年7月6日~7月8日

2. 犬塚 亮, 先崎 秀明: 単一心拍からの前負荷動員一回仕事量の推定(簡易版) 第52回日本小児循環器学会学術集会, 東京, 2016年7月6日~7月8日

3. 中野 克俊, 犬塚 亮, 笠神 崇平, 進藤 孝洋, 清水 信隆, 平田 陽一郎, 平田 康隆: シェント術後の小児における有効開存期間の検討 第52回日本小児循環器学会学術集会, 東京, 2016年7月6日~7月8日

4. 犬塚 亮: 心肺機能検査(CPX)の活用 第242回日本循環器学会関東甲信越地方会 東京 2016年12月3日

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

引用文献

1. Shiina Y, Toyoda T, Kawasoe Y, Tateno S, Shirai T, Wakisaka Y, Matsuo K, Mizuno Y, Terai M, Hamada H and Niwa K. Prevalence of adult patients with congenital heart disease in Japan. *Int J Cardiol.* 2011;146:13-6.
2. Ochiai R, Yao A, Kinugawa K, Nagai R, Shiraishi I and Niwa K. Status and future needs of regional adult congenital heart disease centers in Japan. *Circ J.* 2011;75:2220-7.
3. 落合 亮, 八尾 厚, 永井 良, 丹羽 公, 白石 公 and 成人先天性心疾患対策委員会. 成人先天性心疾患対策委員会参加施設における診療実態. *日本成人先天性心疾患学会雑誌.* 2014;3:25-34.

研究要旨

我が国においては、成人先天性心疾患（GUCH）診療に特化した教育プログラム、研修の具体的なカリキュラムは存在しない。成人に達した先天性心疾患の診療体制の確立に向け、教育プログラム、研修（小児循環器医、循環器医）の具体的なカリキュラム策定を行う。この専門医制度の構築は、先天性心疾患児の成人への移行医療において、必須かつ危急の検討事項である。

A．研究目的

成人に達した先天性心疾患（ACHD）の診療体制の確立に向け、教育プログラム、研修（小児循環器医、循環器医）の具体的なカリキュラム策定を行う。

B．研究方法

日本小児循環器学会の専門医修練目標や日本循環器学会認定、循環器専門医研修カリキュラムの内容を検討し、欧米ACC/AHA/AAPで推奨されている修練プログラム内容と比較検討する。

（倫理面への配慮）

今後、各修練施設での修練内容を調査する場合には、各施設での倫理委員会での承認を得た上で、個人情報の保護に十分に配慮し行う。

C．研究結果

我が国においては、ACHD 診療に特化した教育プログラム、研修の具体的なカリキュラムは存在しない。日本循環器学会の循環器専門医研修カリキュラムでは、わずかに先天性心疾患は3例以上（心室中隔欠損、心房中隔欠損等）の経験が必要とされているのみであり、要求されている専門知識は希薄である。一方、米国においては、循環器内科医、小児循環器医のトレーニングプログラムの一環としてACHD教育が早くから行われ、1987-2011年までの間に63名のACHD専門医が誕生している。そして、2012年12月には、ACHD専門医がABMS(American Board of Medical Subspecialties)より正式に内科の一領域として認可され、翌2013年9月には、米国専門医機構により標準的修練プログラムの評価が行われ、これに沿った修練が開始され、2年後の2015年には最初の専門医試験が行われた。最終的には、全米でACHD修練施設150施設、専門医300人を目標として、ACHD専門医育成プログラムが進んでいる。

D．考察

我が国における対策として、日本循環器学会学術委員会の中に、成人先天性心疾患部会の設立を要望し、2013年3月に承認された。部会では、ACHD診療に対して、若手の循環器医の理解と関心が比較的高い現状が共通認識され、今後の循環器専門医の教育体制におけるACHD教育の重要性が確認された。この成人先天性心疾患部会と本研究班が中心となり、ACHD診療体制の全国的な展開、成人先天性心疾患への関心を持つ循環器内科医がスムーズに臨床研修が受け入れられるような体制の確立、さらには、将来的なわが国におけるACHD専門医制度の確立を目指し検討を続けてきた。現在の問題点を明らかにし、今後の活動方針を検討した。

1) 循環器専門医におけるACHD教育体制確立に向けて

現在、ACHD疾患に対する内科医の意識や関心の低く、循環器内科専門医のACHD知識・経験も低い。術後のACHDの心不全や不整脈に加え、妊娠出産もまた循環器内科医師にとっては大きな問題になっている。日循の循環器専門医におけるACHDの研修に関して、現状より高い専修目標の設定と修練体制の充実が求められる。また、日循学術集会内にACHD教育セミナーを継続的に行い、地方会においてもACHD教育セミナーを全国的に展開する。HP上で、ACHDのe-ラーニングも開設することが望ましい。

2) 移行期医療の改善に向けて

成人先天性心疾患への関心を持つ循環器内科医がスムーズに臨床研修が受け入れられるような体制の確立が必要である一方、小児科医が成人に達した患者を診つづけるのはその専門性から好ましいことではなく、内科医師への適切な移行医療の方法を確立する必要がある。

3) ACHD修練施設の構築

循環器科ネットワークの拡大と構築を全国的に展開し、将来的な専門医制度を目指し、研修施設の条件としてのACHD外来を設置する。他施設からも短期の修練を受け入れる体制を整え、できるだけ多くの医師に研修の機会を与える。

E．結論

成人期の先天性心疾患は、小児期とは全く異なる特徴があり、これらの患者は、小児科医ではなく内科医が診療の中心となり、外科医、麻酔科医、産科医、精神科医、看護師、心理士などのチーム医療が重要である。そのコアとなるのは、ACHD専門医制度であり、今後、我が国の医療体制にマッチしたACHD専門医制度の構築が望まれる。この専門医制度の構築は、先天性心疾患児の成人への移行医療において、必須かつ

危急の検討事項である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Akiko Hiraiwa, Keijiro Ibuki, Kazuhiro Watanabe, Mie Matsui, Naoki Yoshimura, Fukiko Ichida. Neurodevelopmental Outcomes in Children with Congenital Heart Disease. How Humans Evolved Supersize Brains-The Growth of the Brain- edited by Mie Matsui, Ken Oishi, Akiko Yamashita. 2016;11-18 Ichiryusyobou, Japan
- 2) 市田 路子 心疾患患者の妊娠・出産の適応・管理 『今日の治療指針-2017年版』 山口徹、北原光男 編、医学書院、東京 2017 p 429 .
- 3) 小澤綾佳、市田 路子 心臓病の治療 術後起こりうる問題と内科的治療 『心臓を守る』心臓病のこどもを守る親の会編 2016;155-161
- 4) 小澤綾佳、市田 路子 日常生活 先天性心疾患と発達障害 『心臓を守る』心臓病のこどもを守る親の会編 2016;186-190
- 5) 田口雅登、市田 路子 ワーファリンの治療・投与量予測 『小児の遺伝学的検査・診断・カウンセリング実践ケースファイル』 奥山虎之、山本俊至編 診断と治療社 2016;163-165
- 6) 小澤綾佳、市田 路子 心不全とβ遮断薬 「小児日常診療でその薬を使うとき・使うべきでない時」小児科 2016; 57
- 7) Yoko Yoshida, Keiichi Hirono, Kae Nakamura, Tsugutoshi Suzuki, Yukiko Hata, Naoki Nishida A novel *ACTC1* gene mutation in a young boy with left ventricular noncompaction and arrhythmias. *Heart Rhythm Case Report* 2016; 2: 92–97 (DOI:http://dx.doi.org/10.1016/j.hrccr.2015.11.008)
- 8) Miyazaki A, Oguri A, Ichida F. Usefulness of Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol levels in Screening for lifestyle-related disease in Schoolchildren. *Pediatrics Int* 2016; 58: 439-444. doi: 10.1111/ped.12891.
- 9) Hirono K, Hata Y, Miyao N, Nakaoka H, Saito K, Ibuki K, Watanabe K, Ozawa S, Higuma T, Yoshimura N, Nishida N, Ichida F. Anomalous origin of the right coronary artery evaluated with multidetector computed tomography and its clinical relevance. *J Cardiol* 2016 Sep;68(3):196-201. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.12.010. Epub 2016 Feb 20.
- 10) Ikuo Hashimoto, Kazuhiro Watanabe, Fukiko Ichida. Right to Left Ventricular Diameter Ratio ≥ 0.42 is the Warning Flag for Suspecting Atrial Septal Defect in Preschool Children: Age- and Body Surface Area-Related Reference Values Determined by M-Mode Echocardiography.
- 11) Ochiai, Ryota; Kato, Hitoshi; Akiyama, Naomi; Ichida, Fukiko; Yao, Atsushi; Inuzuka, Ryo; Niwa, Koichiro; Shiraishi, Isao; Nakanishi, Toshio; Nationwide Survey of Transfer of Adults with Congenital Heart Disease from Pediatric Cardiology Departments to Adult Congenital Heart Disease Centers in Japan *Circ J* 2016;80:1242-50
- 12) Nakamura S, Watanabe N, Yoshimura N, Ozawa S, Hirono K, Ichida F, Taguchi M. A model analysis for dose-response relationship of Warfarin in Japanese children: an introduction of the SIZE parameter *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 2016;31:234-241
- 13) Hata Y, Kinoshita K, Mizumaki K, Yamaguchi Y, Hirono K, Ichida F, Takasaki A, Mori H, Nishida N. Postmortem Genetic Analysis Of Sudden Unexplained Death Syndrome Under 50 Years Of Age: A Next-Generation Sequencing Study. *Heart Rhythm*. 2016;13(7):1544-51 doi: 10.1016/j.hrthm.2016.03.038.
- 14) J. William Gaynor, Christian Stopp, David Wypij, Dean B. Andropoulos, Joseph Atallah, Andrew M. Atz, John Beca, Mary T. Donofrio, Kim Duncan, Nancy S. Ghanayem, Caren S. Goldberg, Hedwig Hövels-Gürich, Fukiko Ichida, Jeffrey P. Jacobs, Robert Justo, Beatrice Latal, Jennifer S. Li, William T. Mahle, Patrick S. McQuillen, Shaji C. Menon, Victoria L. Pemberton, Nancy A. Pike, Christian Pizarro, Lara S. Shekerdemian, Anne Synnes, Ismee Williams, David C. Bellinger, and Jane W. Newburger, and for the International Cardiac Collaborative on Neurodevelopment (ICCON) Investigators. Impact of Operative and Postoperative Factors on Neurodevelopmental Outcomes after Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 2016;102(3):843-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.05.081.

2. 学会発表

- 1) Yukiko Hata, Koshi Kinoshita¹, Koichi Mizumaki², Yoshiaki Yamaguchi³, Keiichi Hirono[□], Fukiko Ichida[□], Naoki Nishida¹
Sudden Unexpected Death of the People under 50-years-old in Japanese Hot Baths: Molecular Analysis Using Next-generation DNA Sequencing
第 80 回日本循環器学会学術集会、3 月 18 日、仙台
- 2) 岡部 真子,市田 路子他 MDCT 検査が有用であった右冠動脈起始異常の 3 手術例 第 52 回日本小児循環器学会 2016 年 7 月 6 日東京
- 3) 伊吹 圭二郎,市田 路子他：先天性心疾患児の学童期知能指数と乳幼児期の発達指数の関係 第 52 回日本小児循環器学会 2016 年 7 月 8 日東京

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし 2. 実用新案登録 なし 3. その他 なし