

I 總括研究報告

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28年度は、患者記録データ集積のための最適なプロトコールを作成し、それに基づいたデータ集積のための調査票を作成した。単心室循環症候群の患者記録を後方視的に調査について、研究開発代表者の所属する東京女子医科大学を中心に各研究開発分担者の共同研究施設から調査票を用いたデータ集積を行った。その結果、合計1283例の患者記録データの集積が得られた。

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

各分担研究者は、所属する施設の単心室循環症候群（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。

6 . 平成 28 年度の研究成果

平成 28 年度の研究開発の実績において、患者記録データ集積のための最適なプロトコルを作成し、それに基づいたデータ集積のための調査票を作成した。単心室循環症候群の患者記録を後方視的に調査については、研究開発代表者の所属する東京女子医科大学を中心に各研究開発分担者の共同研究施設から調査票を用いたデータ集積を行った。その結果、合計 1283 例の患者記録データの集積が得られた。これは単心室循環症候群(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)の患者の病歴、病態、治療、予後などに関するデータ、また生活の質(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、通院や入院の頻度のデータである。今後この集積データの集計、解析を行い単心室循環症候群の実態把握を行う。また、単心室循環症候群ガイドラインの策定については、集積されたデータをもとに解析を進めており、年度内に治療指針の基礎を作成し、ガイドライン策定に進めたい。

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

II 資料

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

第三回合同班会議

平成28年度厚生労働科学研究費補助金

（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））

研究課題名：「単心室循環症候群の予後に関する研究」

平成28年度日本医療研究開発機構研究費

（難治性疾患実用化研究事業）

研究課題名：「単心室循環症候群の治療管理の質を高めるための研究」

日時：平成28年8月6日（土）13:00～15:00

場所：八重洲倶楽部 第7会議室

住所：東京都中央区八重洲2-1 八重洲地下街B2F

議事録

【出席】

稲井 慶、犬塚 亮、市田 蒔子、大月 審一（代理 栗田佳彦）小野 博、

松山 裕、安河内 聡（代理 武井 黄太）、嘉川 忠博（代理 齋藤美香）、

中西 敏雄

（厚生労働省 健康局難病対策課）徳本 史郎 様、福井 亮 様、遠藤 明史 様

（事務局）大路 栄子、古谷 喜幸、前田 澄美香

【欠席】

白石 公、朴 仁三、小垣 滋豊、武田 充人、新居 正基、丹羽 公一郎、八尾 厚史

議題

1. これまでの経過
2. 調査表の確認
3. 倫理委員会 通過状況

4. 国際シンポジウム開催の申請 難病医学研究財団

平成29年10月21-22日

「単心室循環症候群の合併症」-フォンタン術後の血栓、肝疾患の管理-

議事

1. これまでの経過を確認した。

2. 調査表を改訂した。

これをもって 調査表の最終案とし、調査を開始することとした。

3. 倫理委員会 通過状況を確認した。

第四回合同班会議

平成28年度厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))

研究課題名:「単心室循環症候群の予後に関する研究」

平成28年度日本医療研究開発機構研究費

(難治性疾患実用化研究事業)

研究課題名:「単心室循環症候群の治療管理の質を高めるための研究」

日時:平成28年12月3日(土)13:00~15:00

場所:コンベンションルーム・A P東京八重洲通り O会議室 11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

議事録

【出席】

市田路子、小野 博、大月審一(代理 栗田佳彦)、安河内 聡、嘉川忠博
白石 公、武田充人、朴仁三、中西敏雄、厚労省1名(福井課長補佐)

【欠席】

稲井 慶、犬塚 亮、丹羽公一郎、松山 裕、八尾厚史、小垣滋豊、新居正
基、

【事務局出席】

大路栄子、古谷喜幸、前田澄美香

議題

1. 単心室循環症候群の調査の進捗状況

データの現状 (1,070 症例)

No.	施設名	調査数
1	国立成育医療研究センター	65
2	北海道大学	63
3	富山大学	26
4	岡山大学	140
5	聖路加国際病院	19
6	静岡県立こども病院	3
7	榊原記念病院	43
8	長野県立こども病院	191
9	東京女子医大病院	450

成育、北大、富山大は おおむねすべて登録

東大は増加あるか不明

国循は 進展無し、努力すると

大阪大：倫理委員会審査中

聖路加：増加あるか不明

静岡こども：増加をお願いする

岡山大：まだ 数が増える

長野は多すぎるかも、最近の症例をいれてないかチェックする

女子医大：増加の見込み

登録みこみの数を、2月にだしてもらう

最終締め切りは、平成29年3月31日とする。

研究費を最終の症例数を見こんで配分する。

2. 論文執筆者 案

1) フォンタン術後の長期全体像：NYHA, 心機能、不整脈, 血栓：女子医大

総論的に広く浅い論文内容とする

- 2) 各疾患での subgroup 解析：施設は pending
- 3) 不整脈：長野
- 4) 血栓塞栓：女子医大
- 5) 妊娠 出産：東大、or 榊原？
- 6) PLE：岡山
- 7) 肝臓：東大、or 榊原？
- 8) PH：東大、or 榊原？or 他の施設

症例提出がない施設も著者に入れるのか？ 本研究に貢献あれば入れることとする。

3. 厚生労働省 指定難病に対する政策研究事業

(追加の研究費：200万円)(計1278万円、うち間接経費294万円)

指定難病は以下のとおりとなっている。

I.(単心室循環となることがある疾患)

多脾症候群

無脾症候群

単心室症

左心低形成症候群

*僧帽弁狭窄症

三尖弁閉鎖症

*三尖弁狭窄症

エプスタイン病

心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖症

II.(ほぼ2心室修復がなされる疾患)

心室中隔欠損をともなう肺動脈閉鎖症

ファロー四徴症

22q11.2欠失症候群

総動脈幹遺残症

修正大血管転位症

完全大血管転位症

両大血管右室起始症

*先天性肺静脈狭窄症

*左肺動脈右肺動脈起始症

(*は平成 2 9 年度から)

以上の疾患のうち、予後が明らかでない以下の 5 疾患の予後、QOL 調査をおこなう計画とした。

僧帽弁狭窄症

三尖弁狭窄症

エプスタイン病

心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖症

肺静脈狭窄 (閉鎖) 症

本年度、フォンタン術後の予後調査を実施中だが、それに対象疾患と調査票項目追加で、倫理委員会に提出し、早急を実施することとした。ただ、本年度中に終了することは困難なので、来年度にも計画継続申請することとした。

まとめ役は、決定しなかった。

中西敏雄が調査票を作成し、班員にメールで検討してもらい、早急に倫理委員会に改訂で申請していただく。3 月までには患者数を提出してもらい、研究費の配分をおこなう。来年度前半には調査を終える。

今年度調査は次年度も研究継続で、次年度申請にも織り込むこととした。

4 . 診療ガイドライン作成の件

本班会議で、対象疾患の診療ガイドラインを作成する。

日循で先天性心疾患ガイドラインを作成するので (Dr 安河内)、班会議で作成したガイドラインを使ってもらう。

班会議ガイドラインの作成にあたっては、日本小児循環器学会の学術委員会 (委員長 : 小山耕太郎教授) と協同する。具体的には、小山耕太郎教授をはじめとした学術委員の一部の方に、班会議に入っていただく。

小児から成人への移行に関する項目も作り、その内容を、小児循環器学会の HP に UP する。

拠点病院への紹介、逆紹介の基準の項目もつくる。

5 . 平成 2 9 年度公募への申請計画

「単心室循環症候群、円錐動脈幹異常疾患の医療の向上に向けた研究」

班員

循環器内科医（日循）をいれる。日循成人先天性疾患部会のメンバーを入れる。外科にも入っていただく。

I 群、II 群の疾患をすべて入れる

小児慢性疾患委員長、賀籐先生にも入っていただく。