

**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 28 年度 総括研究報告書

研究代表者 中西敏雄

**平成 29(2017)年 5 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……………	1
中西敏雄（東京女子医科大学循環器小児科）	
II. 資料……………	6
III. 研究成果の刊行に関する一覧……………	13

# 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 蒔子、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、早急に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。

### III 研究成果の刊行に関する一覧

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Niwa K	History of Aortopathy.	Niwa K, Kammerer H	Aortopathy	Springer	Tokyo	2017	3-14
Niwa K	Pathological background.	Niwa K, Kammerer H	Aortopathy	Springer	Tokyo	2017	15-30
Niwa K.	Tetralogy of Fallot and pulmonary atresia with ventricular septal defect.	Niwa K, Kammerer H	Aortopathy	Springer	Tokyo	2017	277-290
市田 露子	心疾患をもつ乳幼児の日常生活の管理と指導	山口 徹、北原光男	今日の治療指針-2017年版	医学書院	東京	2017	
市田 露子	心疾患患者の妊娠・出産の適応・管理	山口 徹、北原光男	今日の治療指針-2017年版	医学書院	東京	2017	
Niwa K, Kamiya C.	Management of maternal cardiac arrhythmias in pregnancy.	Steer PJ and Gatzoulis MA	Heart disease and pregnancy. second edition.	Cambridge university press	London	2016	180-190
小澤綾佳、市田露子	心筋緻密化障害	竹中 克	心エコーハンドブック 心不全	金芳堂	京都	2016	
Hirono K, Ichida F	Kawasaki Disease: Current Understanding of Mechanism and Evidence-based Treatment	Saji, B.T., Newburger, J.W., Burns, J.C., Takahashi, M.	Evidences of endothelial damage in acute stage.	Springer	Japan	2016	335-340
廣野 恵一、市田 露子	心筋疾患	三浦大、島袋林秀	『ガイドラインと最新文献で学ぶ小児科学レビュー2016-17』	総合医学社	東京	2016	
廣野 恵一、市田 露子	心筋緻密化障害	和泉 徹・廣江道昭	診断モダリティとしての心筋病理	南江堂	東京	2016	
西田直樹、市田露子	ダノン病	和泉 徹・廣江道昭	診断モダリティとしての心筋病理	南江堂	東京	2016	

小澤綾佳、市田路子	心臓病の治療	心臓病のこどもを守る親の会	術後起こりうる問題と内科的治療			2016	155-161
小澤綾佳、市田路子	日常生活	心臓病のこどもを守る親の会編	先天性心疾患と発達障害			2016	186-190
田口雅登、市田路子	ワーファリンの治療・投与量予測	奥山虎之、山本俊至	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	診断と治療社		2016	163-165
Hiraiwa A, Ibuki K, Watanabe K, Matsui M, Yoshimura N, Ichida F.	Neurodevelopmental Outcomes in Children with Congenital Heart Disease.	Mie Matsui, Ken Oishi, Akiko Yamashita	How Humans Evolved Super-sized Brains-The Growth of the Brain-	Elchiryus	Aichi	2016	11-18
廣野恵一、市田路子	孤立性左室緻密化障害		最新ガイドライン準拠 小児科診断・治療指針	中山書店	東京	2016	
市田路子	心筋症、心筋炎の管理		学校心臓検診のガイドライン(2016年版) 日本循環器学会・日本小児循環器学会合同ガイドライン	一般社団法人日本循環器学会		2016	57-60

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Masuda K, Ishizu T, Niwa K, Takeuchi F, Tateno S, Horigome H, Aonuma K.	Increased risk of thromboembolic events in adult congenital heart disease patients with atrial tachyarrhythmias.	Int J Cardio	234	69-75	2017
Mizuno A, Niwa K.	The problems related with primary repair for tetralogy of Fallot, especially about transannular patch repair.	Transl Pediatr	6	8-10	2017

Shiina Y, Murakami T, Kawamatsu N, Niwa K	Aortopathy in adults with tetralogy of Fallot has a negative impact on the left ventricle.	Int J Cardio	228	380-384	2017
Kuwabara M, Niwa K, Nishihara S, Nishi Y, Takahashi O, Kariya K, Yamamoto K, Yamashita T, Hisatome I.	Hyperuricemia is an independent competitor risk factor for atrial fibrillation.	Int J Cardio	231	137-142	2017
Shiina Y, Niwa K.	Cardio-ankle vascular index(CAVI) and plasma transforming growth factor- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)level correlate with aortopathy in adults with repaired tetralogy of Fallot.	Pediatr Cardiol	38	338-343	2017
Masuda K, Ishizu T, Niwa K, Takeuchi F, Tatenos S, Horigome H, Aonuma K.	Increased risk of thromboembolic events in adult congenital heart disease patients with atrial tachyarrhythmias.	Int J Cardio	234	69-75	2017
Wang C, Takasaki A, Watanabe O, Izawa S, Nakaoka H, Okabe M, Miyayao N, Saito K, Ibuki K, Hirano K, Yoshimura N, Yu X, Ichida F.	Long-term prognosis of patients with Left Ventricular Noncompaction: A Comparison between Infantile and Juvenile Types	Circ J	81	694-700	2017
Ichida F	Management and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy in Children. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy.	Circ J	80	753-774	2016

Mori H, Park I, S, Yamagishi H, Nakamura M, Ishikawa S, Takigiku K, Yasukoichi S, Nakayama T, Saji T, Nakanishi T.	Sildenafil reduces pulmonary vascular resistance in single ventricular physiology.	Int J Cardiol	15;221:	122-7	2016
Murakami T, Shimada Y, Niwa K.	Final common pathway of aortic dilation?: Heterogeneity of aortic wall property causes the aneurysmal change.	J Am Coll Cardiol	67	735	2016
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	80	1242-1250	2016
Mizuno A, Morita Y, Fuwa S, Arizono H, Harano Y, Niwa K, Saido Y	Transcatheter embolization of high-flow renal arteriovenous fistula using N-butyl cyanoacrylate accompanied by delayed hydronephrosis.	Intern Med	23	3459-3463	2016
Yoshida Y, Hirohata Y, Nakamura K, Suzuki T, Hayashi Y, Nishida N.	A novel <i>ACTC1</i> gene mutation in a young boy with left ventricular noncompaction and arrhythmias.	Heart Rhythm Case Report	2	92-97	2016
Miyazaki A, Oguri A, Ichida F.	Usefulness of Non-High-Density Lipoprotein in Cholesterol levels in Screening for lifestyle-related disease in Schoolchildren.	Pediatrics	158	439-444	2016

Hirono K, Hata Y, Miyao N, Nakaoaka H, Saito K, Ibuki K, Watanabe K, Ozawa S, Higuma T, Yotsushima N, Nishida N, Ichida F.	Anomalous origin of the right coronary artery evaluated with multidetector computed tomography and its clinical relevance.	<i>J Cardiol</i>	68(3)	196-201	2016
Hashimoto I, Watanabe K, Ichida F.	Right to Left Ventricular Diameter Ratio $\geq 0.42$ 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.	<i>Pediatric Cardiology</i>	37(4)	704-13	2016
Hachiya A, Motoki K, Hirono K, Hata Y, Nishida N, Ichida F, Koike K.	LVNC revealed by aortic regurgitation due to Kawasaki disease in a boy with LDB3 gene mutation.	<i>Ped Int</i>	58(8)	797-800	2016
Ochiai R, Kato H, Akiyama N, Ichida F, Yao A, Inuzuka R, Niwa K, Shiraishi I, Nakanishi T.	Nationwide Survey of Transfer of Adults with Congenital Heart Disease from Pediatric Cardiology Departments to Adult Congenital Heart Disease Centers in Japan	<i>Circ J</i>	80	1242-50	2016
Kodo K, Onq SG, Jahanbani F, Termalinchan V, Hirono K, Inanloo Rahatloo K, Ebert AD, Shukla P, Abilez OJ, Churko JM, Karakikes I, Jung G, Ichida F, Wu SM, Snyder MP, Bernstein D, Wu JC.	Abnormal activation of TGF signaling is a pathogenesis of left ventricular non-compaction cardiomyopathy.	<i>Nature Cell Biology</i>	10	1031-42	2016

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	<i>Drug Metabolism and Pharmacokinetics</i>	31	234-241	2016
Matsuura H, Ichida F, Saji T, Ogawa S, Waki K, Kaneko M, Tadahara M, Soga T, Ono Y, Yasukochi S.	Clinical Features of Acute and Fulminant Myocarditis in Children; 2nd Nationwide Survey by Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery.	<i>Circ J</i>	80	2362-236	2016
Kobayashi T, Fuse S, Sakamoto N, Mikami M, Ogawa S, Hamaoka K, Arakaki Y, Nakamura T, Nagasawa H, Kato T, Jibiki T, Iwasahima S, Yamakawa M, Ohkubo T, Shimoyama S, Asano K, Sato S, Saji T	Z Score Project Investigators. A New Z-Score Curve of the Coronary Arterial Intimal Diameter Using the Lambda-Mu-Sigma Method in a Pediatric Population	<i>AJES</i>	29(8)	794-801	2016
Izumi G, Yokoshiki H, Takeda A.	Pulmonary Vein Tachycardia after Pulmonary Vein Isolation for Persistent Atrial Fibrillation in a Young Patient with the Dilated Right Atrium Following Surgical Repair.	<i>Pediatrics &amp; Therapeutics</i>	6	272	2016
Izumi G, Yokoshiki H, Takeda A.	Atypical lower loop reentrant tachycardia associated with multiple hepatic veins.	<i>Europace</i>	Epub ahead of print		2016
Murakami T, Shiraishi M, Nawa T, Takeda A.	Loss of pulse pressure amplification between the ascending and descending aorta in patients after an aortic arch repair.	<i>J Hypertens</i>			2016