

令和2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）（H30-難治等（難）一般-010）

「先天性心疾患を主体とする小児期発症の心血管難治性疾患の生涯にわたる QOL 改善のための診療体制の構築と医療水準の向上に向けた総合的研究」

研究代表者：白石 公（国立循環器病研究センター教育推進部）

研究要旨

先天性心疾患は出生約100人に1人の割合で発症する。外科手術成績の向上により、患者の90%以上が成人期に到達するようになった。現在では成人患者は全国に約45万人存在し、先天性心疾患は小児科だけでなく、内科でも看過できない診療領域となってきた。しかしながら、病態のバリエーションが非常に広く診療科も広範囲わたるために、患者の予後改善のために必要なレジストリやデータベースは確立されていない。また患者は年齢や疾患の時右室から、小児施設でも内科施設でも受け入れが困難で、全国で専門施設を設立することが急務である。従って、円滑な移行医療と診療体制の構築が、医学的にも社会的にも大きな課題である。同時に、診療を担う若手医師、看護師、検査技師の教育体制を充実させることも必要である。さらには、患者の医療保障、社会保障、就労支援を充実させることも必須である。

本研究では、先天性心疾患患者をはじめとする小児期発症の心血管難治性疾患患者が、小児期のみならず成人期まで生涯に渡り良好な生活が営めるよう、関連する各学会や患者団体とともに、疾患の診断基準の確立、ガイドラインの作成、患者レジストリ構築、データベース化、シームレスな移行医療の構築、成人患者の診療体制の確立、長期予後の検討、社会医療支援、若手スタッフの教育などを実施し、これら様々の医療政策を実践することを目的とした。

令和2年度は、

1. 循環器内科拠点施設ネットワーク（ACHDネットワーク）とともに、成人先天性心疾患患者の「患者登録システム」の構築を継続して進めた。2021年3月末までに、約26,612名が登録済みである。
2. 日本小児循環器学会で行なっている「小児心血管疾患新規患者の全国調査」を実施および支援した。2019年は12,264名で全出生の1.42%であった。
3. 循環器内科拠点施設ネットワーク（ACHDネットワーク）とともに、成人先天性心疾患患者の「患者登録システム」の構築を継続して進めた。2021年3月末までに、約26,612名が登録済みである。
4. 日本心臓血管外科手術データベースと日本小児循環器カテーテル治療学会データベースを出生届とリンクし、出生届と死亡小票の両データベースの予後を追跡するパイロットスタディーを行った。
5. 指定難病の先天性心疾患術後患者（特にフォンタン手術後）の長期にわたる心機能および循環動態を経時的に追跡し、長期予後の調査研究を継続して行なった。
6. 先天性心疾患の外科治療に携わる心臓血管外科医が激減しているのを踏まえ、その対策と若手医師の育成に努めた。さらには、外科施設の集約化も含めての議論を日本小児循環器学会とともに開始した。
7. 患者および家族への情報提供のために、班会議のホームページを開設（先天性心疾患ポータル-みんなて学ぶ・こころを寄せる）を開設し、各疾患の詳細な病状説明を含めた様々な情報提供を行った。特に令和2年度にはCOVID19感染の蔓延化に伴い、日本の小児循環器疾患の診療状況や患者への感染予防のための注意喚起を行なった。

先天性心疾患は出生約100人に1人の割合で発症する。近年の診断技術の進歩と外科手術成績の目覚ましい向上により、患者の約95%が小児期の心臓外科手術で救命され、90%以上が成人期に到達するよう

例に占める割合については、心室中隔欠損(VSD)、心房中隔欠損(ASD)、ファロー4 徴症(TOF)、単心室(UVN/SV)の順に多いという結果は昨年同様である。詳細データファイル(Excel ファイル)の回収率は42.9%と増加を認め、24 施設から 9743 例(集計総数の 36.6 %)の登録が得られた。各疾患の占める割合は、PDF データとほぼ同等であり、全体を十分代表したサンプルサイズと考えられた。

主要な病態についての統計的解析では、肺動脈性肺高血圧症(PAH: pulmonary arterial hypertension)は 292 例(3.0 %)に見られ、114 例(1.2 %)の症例が Eisenmenger 症候群であった。心不全リスクとなる体心室右室(単心室循環は除く)は 270 例(2.8 %)に見られ、内 167 例が修正大血管転位(ccTGA)、残り 103 例が心房スイッチ術後の大血管転位(TGA)であった。フォンタン手術(古典的フォンタン手術と TCPC: total cavo-pulmonary connection 術)後の症例は 580 例(6.0 %)に見られ、内 501 例が単心室(UVH/SV)で占められていた。

JNCVD-ACHD 参加施設は、2021 年 3 月 31 日時点で、6 協力施設を含む計 56 施設と年々増加している。また、JNCVD-ACHD グループによる多施設研究も進行中であり、今後このレジストリー研究を基に JNCVD-ACHD グループ内での多施設研究による ACHD 分野のエビデンス構築が進むことが期待される。

2. 成人先天性心疾患専門医と修練施設の認定 (日本成人先天性心疾患学会)

2019 年 4 月から日本成人先天性心疾患学会のもと、成人先天性心疾患専門医制度がスタートした。専門医制度では、専門医育成のための修練施設を認定している。ACHD 患者を専門的に診る医師と病院がはっきりしてきた。

1) 成人先天性心疾患専門医制度とは

小児期には、先天性心疾患患者は小児循環器内科医を中心に診療を受けている。さらに、大人になってからも引き続き小児循環器内科医から診療を受けるのが、これまでの日本の実情であった。ACHD 患者が有する(原病以外も含めて)多くの問題は、循環器内科、小児循環器科、心臓血管外科を中心とした成人診療科すべての科と多職種によるチーム医療なしに解決しなければならない。そこで、まずはチームで中心的な役割を果たす、ACHD 患者の主治医が必要である。この役割を担う医師が成人先天性心疾患専門医であり、その専門医を養成する制度が、成人先天性心疾患専門医制度である。

2) 成人先天性心疾患専門医とは

主治医として ACHD 患者を専門的に診療することのできる医師が成人先天性心疾患専門医である。それでは、どういった医師が成人先天性心疾患専門医を目指し、その修練に参加できるのだろうか?大きく 3 つの診療科の専門医を修練の対象にした。十分な ACHD 診療経験のある成人診療科の循環器専門医、小児期だけでなく ACHD の診療にも携わっている小児循環器専門医、(A)CHD 手術を数多く手がけた心臓血管外科専門医である。これらの専門医資格を有する経験豊富な医師が、修練施設で 2~5 年かけてそれぞれ決められた修練単位数を取得し、成人先天性心疾患専門医試験合格を経て、成人先天性心疾患専門医資格を日本成人先天性心疾患学会から授与することになっている。この修練制度施行・運営にあたっては指導医が必要になる。そこで、これまで ACHD に関する診療や学術的功績などにおいて十分な経験を有し、修練施設で指導的立場に立つことのできる医師を暫定専門医として約 170 名承認した。この暫定専門医を中心に、各地

域で専門医育成を行って行く。

3) 成人先天性心疾患専門医修練施設とは

成人先天性心疾患専門医を育成するにあたり、専門的なACHD診療および指導体制が十分であると考える施設を、専門医修練施設として日本各地に認定した。修練施設には、2種類ある。

「総合修練施設」と「連携修練施設」である。ACHD総合診療体制における総合診療施設に相当するのが「総合修練施設」であり、総合修練施設と連携して積極的にACHD診療に携わっている施設が「連携修練施設」である。どこの修練施設であっても、ACHD患者に対する医療は提供できるが、特に難しい治療を要する場合や、難しい妊娠・出産などを行う場合には、総合診療施設での診療・治療が必要になる。重症でなければ総合修練施設にかかれなくてもいいわけではない。また、CHD患者を多く診療している小児病院も、連携修練施設として認定をしているので、修練施設設置により、小児期にかかりつけであった小児病院から成人診療機関への移行も、従来に比べて、全国レベルでもスムーズになる。さらに、専門医制度とは別に現在、各都道府県に移行期医療支援センターを設置する計画もあり、移行医療に関する相談や対策も今後さらに充実していくことが期待される。

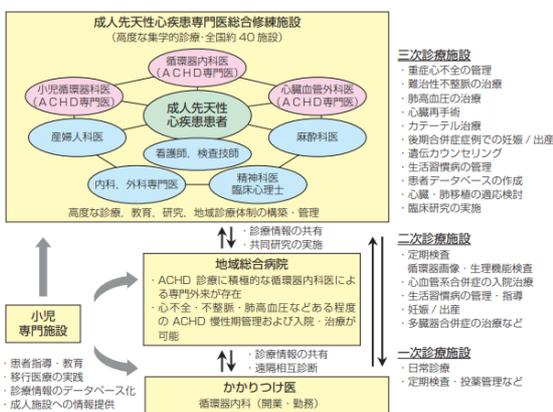


3. J-ROAD/DPC を用いた成人先天性心疾患の日本における診療実態解明 (担当: 三谷義英 三重大学医学部小児科)

小児医療の進歩により、成人期先天性心疾患

(ACHD) の患者数は年々増加し、我が国では、小児患者数を超え既に50万人以上に達し、年間約1万人の割合で増加している。しかし、ACHDの移行医療に関わる日本の全体の診療実態の疫学データは乏しい。一方、JROADは、日本全国の循環器研修(関連)施設の施設毎の診療提供体制と診療規模の悉皆データを提供し、DPC研究は、個々の症例の医療経済的データを提供する。しかし、ACHDの移行医療の実態に焦点をあてたJROAD-DPCデータベースを用いた研究はこれまでにない。本研究では、JROAD-DPCを用いて、日本循環器学会の研修(関連)施設の施設情報、患者情報を用いて、構造指標等(地域、ACHD修練施設か否か、病院関連等)、移行医療関連の過程指標(診療離脱、成人移行の有無)、成果指標(死亡率、医療費等)の基礎データを収集し、過程・成果指標の関連因子を探索的に検討する。

方法としては、JROAD-DPCデータベース(2012-2016)において、ACHD学会専門医制度の要件に示される先天性心疾患等で入院した患者。18歳未満は除外する。Web情報から、ACHD総合(連携)専門施設、小児循環器総合(関連)修練施設の情報を加え



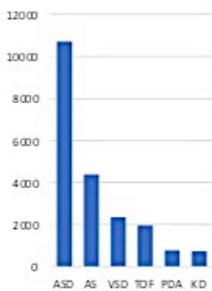
る。

主たる解析項目として、地域、都道府県、国立・私立等母体、病床数、循環器専門医数、ACHD専門医数、小循環専門医数、循環内・心外・小循環の医師数、CHD心カテ数・カテ治療数、MRI設備、AMIに対するPCI数、心臓手術の有無、CHD手術数、川崎病既往者のPCI・バイパス術数などの診療施設関連因子、年齢、性別、NYHA分類、主病名・契機病名・医療資源最傷病名などの患者関連要因、入院の主目的、CHD疾患名、併存疾患、院内転科、持参薬使用状況、入院前手術・カテデバイス治療・投薬などの入院関連因子、診療移行関連の過程指標として、診療離脱例の入院、緊急入院、診療移行後入院、診療移行未入院、予後関連指標として、退院時転帰、入院中・後の手術・カテデバイス治療・投薬、入院後24時間・全死亡、自宅退院、転院、退院時ADLスコア、入院医療費、などを調査する。

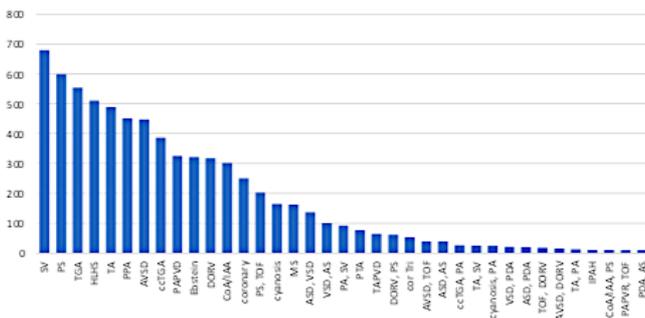
令和2年度に行った、JROAD-DPC入院データに基づく分析を数に紹介する。(2013.4.1-2017.3.31)

32,934名の病名データ。

上位6疾患の分布



7位以下の疾患分布



4. 医療データベースの包括的利用による先天性心疾患の長期予後調査 (担当: 犬塚亮 東京大学医学部小児科)

日本における治療介入を受けた先天性心疾患の患者の長期予後を調査することを目的として、遠隔期死亡の頻度や原因(心不全、突然死、感染症など)、長期予後に関わるリスクを明らかにする。

既に9万件の症例登録が行われている既存の全国規模データベースと、出生個票・死亡個票をリンクすることで、先天性心疾患患者の大規模な長期予後調査を行う。

具体的には、National Clinical Database (NC D) に登録されている先天性心疾患の外科的治療データベース(JCCVSD)および経カテーテル治療データベース(JPICDB)のデータを、出生個票を介して死亡個票をリンクすることで、JCCVSD・JPICDBに登録された症例の予後を追跡する。

1) 人口動態統計を用いたリンケージ・キー1の作成

Probabilistic Linkageに含まれる氏名情報および母児基礎情報(母体生年月日あるいは出産時年齢および、児の生年月日時、性別、在胎週数、胎児数、出生順位、出生体重)を用いて、Probabilistic Linkageにより、各死亡票に対応する出生票を連結する。

2) データベースの自動連結・統合

各データベース(厚生労働省人口動態統計調査出生票、JCCVSD、JPICDB)に共通に含まれる母児基礎情報(母体生年月日、児の生年月日、性別、在胎週数、胎児数、出生順位、出生体重、出生地、病名、手術名、など)を用いて、Probabilistic Linkageを行い、対応するIDのリンケージ・キーを作成する。本解析から得られたリンケージ・キー2、およびA)か

ら得られたリンケージ・キー1を用いて、各データベースをそれぞれ連結する。

3) 電子カルテデータの収集

JCCVSD・JPICDBに登録された各症例の連結可能匿名化に用いた院内管理コードから、患者IDを得て、これらの症例の、母体生年月日、児の生年月日、性別、在胎週数、氏名、最終受診日、死亡日（死亡症例のみ）を収集する。

令和2年度までに以上のような研究立案を行っていたが、実際に解析は進まず、令和3年度以降に解析を繰り返した形となっている。

6. 移行期医療支援センターの設置状況と期待する役割に関する調査（担当：落合亮太 横浜市立大学医学部看護学科）

先天性心疾患をはじめとした小児期発症慢性疾患患者の予後は改善し、成人期に達するようになった。これに伴い、移行期医療支援体制の整備が課題となっている。

移行期医療支援については、2017年に厚生労働省が都道府県に対し、「移行期医療を総合的に支援する役割を果たす移行期医療支援センター」を各都道府県に設置する旨を通達している(1)。循環器領域では、移行期医療支援に病院間連携や日本成人先天性心疾患学会修練施設認定や専門医制度の整備に積極的に取り組んでおり、2020年には循環器病対策推進基本計画の中で、生涯医療の視点から、移行期医療支援に取り組む必要性が盛り込まれている。

しかし、移行期医療支援センターが担うべき役割や機能が不明確であり、事業が十分に推進されていない現状があるとされている。そこで今回、移行期医療支援センターの現状と期待する機能を明らかにすることを目的として、日本成人先天性心疾患学会と合同で調査を行った。

研究計画を立案した2019年10月時点で、日本成人先天性心疾患学会認定修練施設(2)に認定され

ている81施設の施設責任者を対象とした。ウェブアンケートによる自記式調査を実施した。質問紙への回答は施設責任者本人に依頼した。調査期間は2019年11月～12月であった。研究事務局より、日本成人先天性心疾患学会認定修練施設81施設の修練指導責任者・施設指導責任者へウェブアンケートへのリンクをメールで送付した。

ウェブアンケートでは、下記の項目を尋ねた。

1. 移行期医療支援センターの認知度・設置状況
2. 移行期支援全般に必要な内容
3. 移行期医療支援センターに期待する機能
4. 移行期支援に係る多職種との連携体制

移行期医療支援センターの認知度、設置状況

移行期医療支援センターの認知度は、「自治体での設置状況を含めて知っている」と回答したのは17施設(21.5%)であり、「名前は聞いたことがある」は43施設(54.4%)、「わからない」は19施設(24.1%)であった。設置状況は「すでに設置されている」が14施設(17.7%)、「設置準備が進んでいる」は6施設(7.6%)、「設置予定が未定」は25施設(31.6%)、「わからない」は34施設(43.0%)であった。

移行期支援に必要な内容

移行期支援に必要な内容に関して、「とても必要だと思う」と回答した者が多かった項目は、「受診継続が必要な理由を理解してもらう(91.1%)」、「自身の病状を理解してもらう(89.9%)」、「今後起こりえる合併症を理解してもらう(84.8%)」など、医学的側面の強い項目が上位を占めていた。

移行期医療支援センターに期待する機能

移行期医療支援センターに期待する機能に関して、「とても期待する」と回答した者が多かった項目は、「医療費助成制度を知ってもらう(74.7%)」、「福祉制度を知ってもらう(72.2%)」、「成人期以降も受診できる医療機関を知ってもらう(67.1%)」、「就職に関して相談できる機会を持つ(64.6%)」、「進学に関して相談できる機会を持つ(58.2%)」など、社会・福祉的支援に関する情報や相談に関する項目が上位を占めていた。

移行期支援に関係する多職種との連携体制

移行期支援に関係する多職種との連携体制では、小児循環器科医、成人先天性心疾患担当医に関しては、90%以上の回答者が「担当者の名前や顔がわかる」と答えたのに対し、難病相談支援員、母子保健や難病担当の保健師、小児慢性自立支援員、教育関係者、ハローワーク関係者に関しては、「担当者の名前や顔がわかる」と回答した者の割合は10%程度であった。

9. フォンタン術後患者のフォンウィルブランド因子に関する研究、肝癌の発症に関する研究（担当：大内秀雄 国立循環器病研究センター小児循環器科・成人先天性心疾患科）

近年、フォンウィルブランド因子（vWF）は、不整脈や心不全などの循環器疾患の患予後に加えて、肝硬変などの肝臓疾患の予後予測に有用とされている。今回の研究では、フォンタン術後遠隔期のフォンウィルブランド因子測定の臨床的意義を明らかにすることを目的に、国立循環器病研究センターで経過観察され、定期的な心行動態が評価された連続278例（年齢：21±9歳）の血中フォンウィルブランド因子抗原（vWF:Ag）を測定し、フォンタン術後患者の病態と比較した。vWF:Agは心機能低下を反映するBNPとは独立にフォンタン術後の遠隔期死亡を予測することができた。

一方、国立循環器病研究センターで経過観察（2005-2019）しているフォンタン患者339名のうち10名が肝細胞がんを発症していることを明らかにした（中央値年齢29.9歳、フォンタン手術後中央値25.6年）。特に30年を経過した患者には急速に頻度が増し、肝線維化、高いAFP値は肝癌発症のマーカーであることがあきらかであった。

10. 先天性心疾患患者の情報提供のためのリーフレット「先天性心疾患情報ポータル：みんなで学ぶ

心を寄せる」、先天性心疾患患者の自立支援のためのホームページ「まなぶ」の立ち上げ

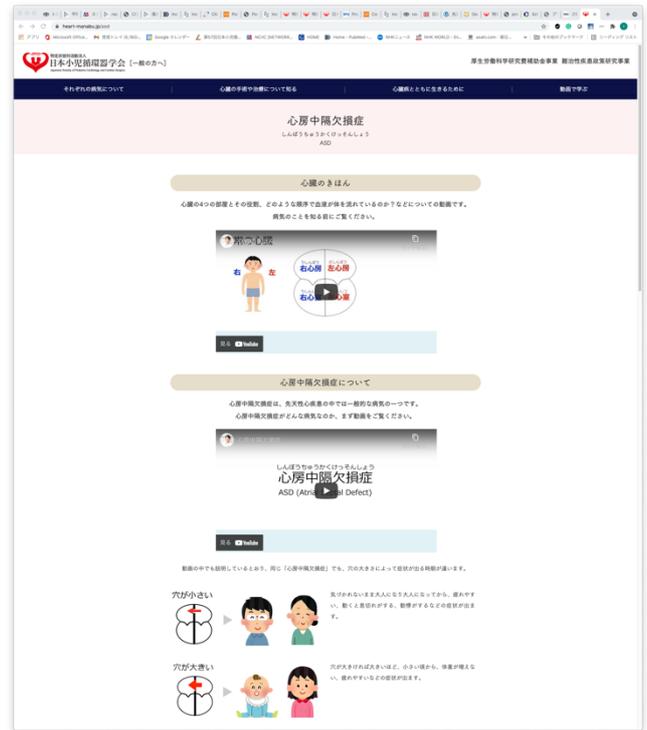
先天性心疾患をはじめとする小児期発症の心血管疾患の患者や両親へ、様々な情報をわかりやすく発信する複数のシステムを立ち上げた。小児期から成人期まで、患者が生涯にわたって快活で有意義な社会生活を営むことができるよう、患者、家族、医師、看護師、医療スタッフ、行政、そして患者団体の方々が力を合わせ、情報を共有し合い、医学的だけでなく社会的な面からも患者を支援して自立を支援することを目的としている。本冊子のようなパンフレットの発行やホームページの作成だけでなく、患者と医療従事者が、お互いの情報のやりとりができるスマートフォンアプリケーションの開発も準備している。特に令和2年度にはCOVID19感染の蔓延化に伴い、日本の小児循環器疾患の診療状況や患者への感染予防のための注意喚起を行なった。

患者のための情報ポータルサイト「先天性心疾患ポータル」(<https://j-achd.jp/>)





先天性心疾患患者の自立支援のための
ホームページ「学ぶ（2020）」より
<https://www.heart-manabu.jp/>



<https://www.heart-manabu.jp/>