

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究  
分担研究報告書

Fontan 術後患者に関する全国疫学調査

研究分担者 大藤 さとこ 大阪公立大学大学院医学研究科 准教授  
研究協力者 考藤 達哉 国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター  
研究センター長  
研究協力者 乾 あやの 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科 部長  
研究協力者 小木曾 智美 東京女子医科大学消化器内科 講師

研究要旨：Fontan 術後肝臓合併症（FALD、Fontan associated liver disease）の患者数および臨床疫学特性を明らかにするため、国立国際医療研究センター・国際医療研究開発費「FALD（Fontan 術後肝臓合併症）のレジストリ構築と病態解明に基づく診療ガイドライン作成に資する研究」との共同研究として、Fontan 術後患者に関する全国疫学調査を実施した。全国の心臓血管外科、循環器科、消化器科、小児科、小児外科 11,162 科から病床規模別に層化無作為抽出法にて 3,557 科（32%）を選定して、2021 年 3 月に一次調査を開始した。一次調査の調査内容は、2018 年から 2020 年の期間に、当該診療科を受療した Fontan 術後の患者数および性別である。1,667 科から返送があり（回収率 47%）、うち「2020 年の 1 年間に Fontan 術後の患者あり」と回答したのは 230 施設で、報告患者数は男性 2,338 人、女性 1,811 人であった。また、二次調査で回答を得た併診率（50%）および FALD 診断率（40%）を考慮して推計した Fontan 術後患者数は 2020 年の 1 年間で 11,670 人（95%信頼区間：5,980–17,350 人）、FALD 患者数は 4,670 人（2,390–6,940 人）であった。

二次調査の情報を元に、FALD 患者と FALD 診断のない患者を比較した結果、FALD 患者は消化器内科・肝胆膵内科で診療を受けている人が多く、年齢が高い、初回 Fontan 術の年齢が高い、Glenn 術を受けていた人が少ない、低出生体重児や早産児が少ない、などの特徴があった。FALD 診断時の年齢は中央値 18.4 歳、初回 Fontan 術から FALD 診断までの経過年数は中央値が 13.6 年であった。FALD 診断の契機は  $\gamma$ GTP 上昇が多く（40%）、うち 44%は肝線維化も認めた。FALD 患者は、Cre 上昇、BNP 上昇、PLT 低下、Alb 低下、Bil 上昇、 $\gamma$ GTP 上昇、ヒアルロン酸上昇が多かった。一方、FALD 診断のない者でも半数以上で、AST・ALT・ $\gamma$ GTP・ALP 上昇を認め、FALD 可能性例の存在が示唆された。

今後、さらに詳細解析を行い、FALD の診断基準構築に向けた検討を行う予定である。

A. 研究目的

わが国における Fontan 術後肝臓合併症（FALD、Fontan associated liver disease）の患者数および臨床疫学特性を明らかにするため、国立国際医療研究センター・国際医

療研究開発費「FALD（Fontan 術後肝臓合併症）のレジストリ構築と病態解明に基づく診療ガイドライン作成に資する研究（2022 年 9 月より「FALD の疫学調査・レジストリ拡充と病態解明に基づく診療ガイドライン作成に

資する研究」として継続)」との共同研究として、Fontan 術後患者に関する全国疫学調査を実施する。

## B. 研究方法

「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル 第3版」に従って実施した。全国疫学調査は、一次調査と二次調査で構成される。一次調査の調査対象科は、心臓血管外科、循環器科、消化器科、小児科、小児外科とし、全国の医療機関から病床規模別に層化無作為抽出法にて選定した。抽出率は、一般病院 99 床以下：5%、100-199 床：10%、200-299 床：20%、300-399 床：40%、400-499 床：80%、500 床以上：100%、大学病院：100%とした。班員の所属医療機関や小児循環器病学会の修練施設など特に患者が集中すると考えられる 44 医療機関は、特別階層として 100%の抽出率で調査対象に含めた。

一次調査の調査内容は、2018 年 1 月 1 日から 2020 年 12 月 31 日の期間に、調査対象診療科を受療した Fontan 術後の患者数および性別である。

二次調査では、一次調査で「患者あり」と回答した診療科に対して、二次調査個人票を送付し、カルテ番号の末尾が偶数の患者について、臨床疫学特性に関する情報を収集する。調査内容は、患者基本情報（性別、生年月、年齢、居住地、医療費の公費負担、身体障害者手帳、療育手帳、精神障害者手帳、身長、体重、出生時身長・体重・週数）、Fontan 術（施行年月、施行した医療機関、原因病名、家系内発症、Glenn 手術、FALD 診断、診断年月、診断した医療機関、FALD 診断の契機）、嗜好品、既往歴、腹腔内手術歴、現在の症状、所見・合併症、身体活動度、血液検査結果、心電図、単純胸部レントゲン、圧測定、心エコー検査、肝臓画像所見、超音波エラストグ

ラフィー、肝組織所見、治療、受療状況、併診医療機関、現在の状況である。

（倫理面への配慮）

一次調査は受診患者数および性別のみの調査であるため、倫理面で問題は生じない。二次調査では診療録から臨床情報を収集するため、個人情報保護の観点より配慮する必要がある。従って、二次個人調査票には氏名および施設カルテ番号を記載せず、本調査独自の調査対象者番号のみ記載し、施設カルテ番号と調査対象者番号の対応表は各診療科で厳重に保管することを依頼した。なお、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」によると、二次調査は「匿名化された既存情報のみを用いる観察研究」に該当するため、対象者からインフォームド・コンセントを取得することを必ずしも要しない。研究の目的を含む研究の実施についての情報公開は、参加施設の外来および病棟に本研究に関するポスターを掲示することにより行う。本研究の実施にあたっては、大阪公立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得た（承認番号：2020-286）。

## C. 研究結果

11,162 科から 3,557 科（32%）を抽出し、2021 年 3 月に一次調査を開始した。1,667 科から返送があり（回収率 47%）、うち「Fontan 術後の患者あり」と回答したのは 245 施設で、報告患者数は男性 3,460 人、女性 2,590 人であった。また、2020 年の 1 年間に「Fontan 術後の患者あり」と回答したのは 230 施設であり、報告患者数は男性 2,338 人、女性 1,811 人であった（表 1）。

2021 年 11 月、一次調査で 2020 年の受療患者「あり」と回答した 230 施設に対して、二次調査を実施した。また、2022 年 2

月には回答のない施設に対して再依頼を行った。2022年8月末日時点で154施設から返送を得て（回収率67%）、合計1,193人の二次調査票を受領した。1,193人のうち、他診療科との併診を行っている患者は50%、FALDの診断を受けている患者は40%であった。この併診率およびFALD診断率を考慮して推計したFontan術後患者数は2020年の1年間で11,670人（95%信頼区間：5,980-17,350人）、FALD患者数は4,670人（2,390-6,940人）であった（表2）。

FALD患者とFALD診断のない患者の特性を比較した（表3）。FALD患者は、消化器内科・肝胆膵内科で診療を受けている人が多く、年齢が高い、初回Fontan術の年齢が高い、Glenn術を受けていた人が少ない、低出生体重児や早産児が少ない、などの特徴があった。

FALD診断時の年齢は中央値18.4歳（図1）、初回Fontan術からFALD診断までの経過年数は中央値が13.6年であった（図2）。FALD診断の契機は $\gamma$ GTP上昇が多く（40%）、うち44%は肝線維化も認めた（図3）。また、その他の多くはエコー・CT・MRIなどの画像所見によるものであった。

また、FALD患者は、FALD診断のない患者と比較して、Cre上昇、BNP上昇、PLT低下、Alb低下、Bil上昇、 $\gamma$ GTP上昇、ヒアルロン酸上昇が多かった（図4）。一方、FALD診断のない者でも半数以上で、AST・ALT・ $\gamma$ GTP・ALP上昇を認め、FALD可能性例の存在が示唆された。

臨床症状に関しては、FALD患者は、FALD診断のない患者と比較して、不整脈、チアノーゼ、浮腫などの心不全所見や、黄疸、肝腫大、静脈瘤、腹水、門脈血流低下、脾腫などのうっ血肝から門脈圧亢進による所

見を多く認めた（図5）。

肝がんを報告した7人の特徴として（表4）、うち5人はFALD診断年齢やFALD診断の契機から判断すると、肝疾患が進展した段階でFALDの診断を受けていた可能性が示唆された。

#### D. 考察

Fontan手術は複雑心奇形（単心室等）に対して実施されるが、施行後5～10年の経過で、うっ血肝から肝硬変に進展し、中には肝がんを発症する症例がある。このようなFontan術後の肝臓合併症（FALD）は、循環器外科と消化器肝臓内科との狭間に存在するため、肝臓精査が遅れ、肝硬変・肝がんへ進展した状態で発見されることもある。実際、本研究においても肝がんを報告した症例を認め、肝がん症例の多くは肝疾患が進展した段階でFALDの診断を受けていた可能性が示唆された。

FALDの病態は多彩であり、肝硬変・肝臓がんへの進展は、患児の生命予後に関連するが、そのような病因病態は未だ解明できていない。また、本研究では、FALD診断を受けていない患者においても、肝機能異常を呈する症例が半数近くを占めていたことから、FALD可能性例の存在が示唆される。

従って、本全国疫学調査で得られた情報を元に、FALDの全体像を把握するのみならず、今後、最適な診断基準の構築や診療・治療ガイドラインを描いて行く必要がある。

#### E. 結論

全国の医療機関を対象に、Fontan術後患者を対象とした全国疫学調査を実施し、わが国におけるFontan術後患者数、FALD患者数を推計し、FALD患者の臨床疫学特性を示した。今後、FALD診断基準の構築に向け

た検討を行う予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 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

表1. 2018年～2020年におけるFontan術後患者の報告患者数（一次調査）

	施設数					報告患者数（2018-2020）			報告患者数（2020）		
	対象	調査	抽出率	回収	回収率	合計	男性	女性	合計	男性	女性
大学医学部付属病院	567	567	100.0%	320	56.4%	2000	1135	865	1465	832	633
500床以上の一般病院	897	897	100.0%	451	50.3%	1353	763	590	1098	610	488
400～500床の一般病院	881	702	79.7%	332	47.3%	115	68	47	107	62	45
300～399床の一般病院	1357	543	40.0%	239	44.0%	76	43	33	71	38	33
200～299床の一般病院	1231	250	20.3%	112	44.8%	1400	845	555	549	332	217
100～199床の一般病院	3337	406	12.2%	139	34.2%	119	57	62	113	55	58
99床以下の一般病院	2848	148	5.2%	50	33.8%	2	0	2	2	0	2
特別階層病院	44	44	100.0%	24	54.5%	985	549	436	744	409	335
合計	11162	3557	31.9%	1667	46.9%	6050	3460	2590	4149	2338	1811

表2. 2018年～2020年におけるFontan術後患者数およびFALD患者数の推計

	2018-2020	2020
Estimated number of cases after Fontan surgery	28290	15550
Proportion of cases who treated at two or more departments		50%
<b>Corrected number of cases after Fontan surgery (95% CI)</b>	<b>21220 (5240-37200)</b>	<b>11670 (5980-17350)</b>
<b>Proportion of cases who diagnosed as Fontan associated liver diseases</b>		<b>40%</b>
<b>Estimated number of cases with Fontan associated liver diseases (95% CI)</b>	<b>8490 (1500-14880)</b>	<b>4670 (2390-6940)</b>

表3. FALD患者とFALDの診断のない患者の特性比較

	FALD (N=477)	Non-FALD (N=716)	P
年齢（歳） 中央値（範囲）	22 (2-56)	14 (1-49)	<0.01
Fontan手術時の年齢（歳）	3.4 (0-41.4)	2.8 (0.2-39.8)	<0.01
男性	55%	53%	0.52
先天性心疾患の家族歴あり	1%	2%	0.61
Glenn手術あり	73%	86%	<0.01
Glenn手術時の年齢（歳）	1.3 (0.2-41.0)	0.9 (0-29.3)	<0.01
出生時体重<2500g	14%	20%	0.02
在胎週数<37W	6%	10%	0.04

図1. FALD 診断時の年齢：中央値 18.4 歳（範囲：0-56.1 歳）

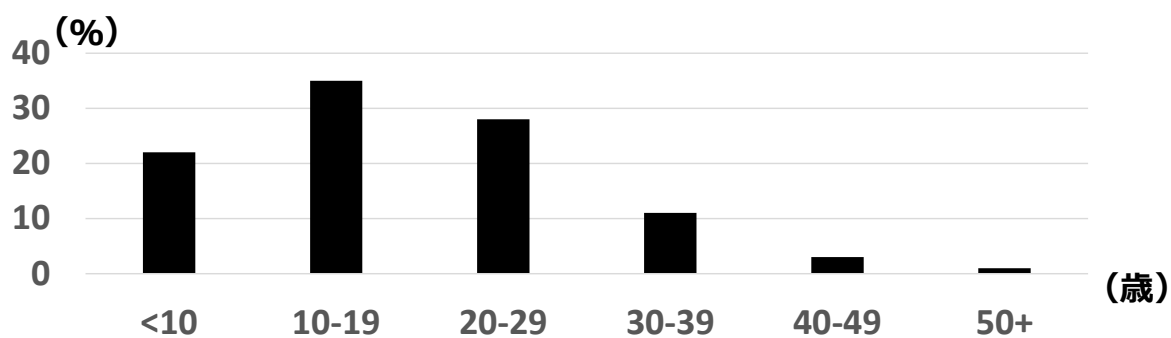


図2. Fontan 術から FALD 診断までの期間：中央値 13.6 年（範囲：0-35.6 年）

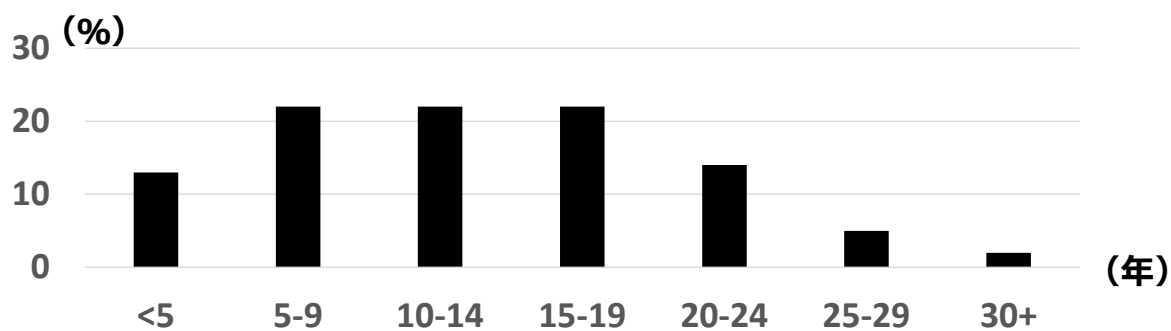


図3. FALD 診断の契機

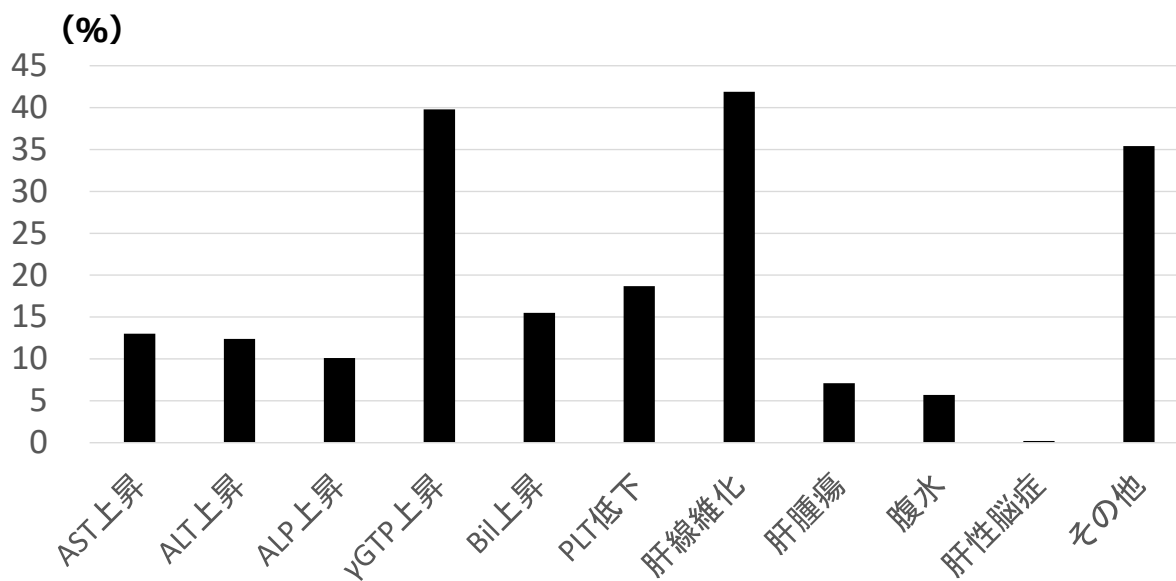


図4. FALD患者とFALD診断のない患者での血液検査所見の比較

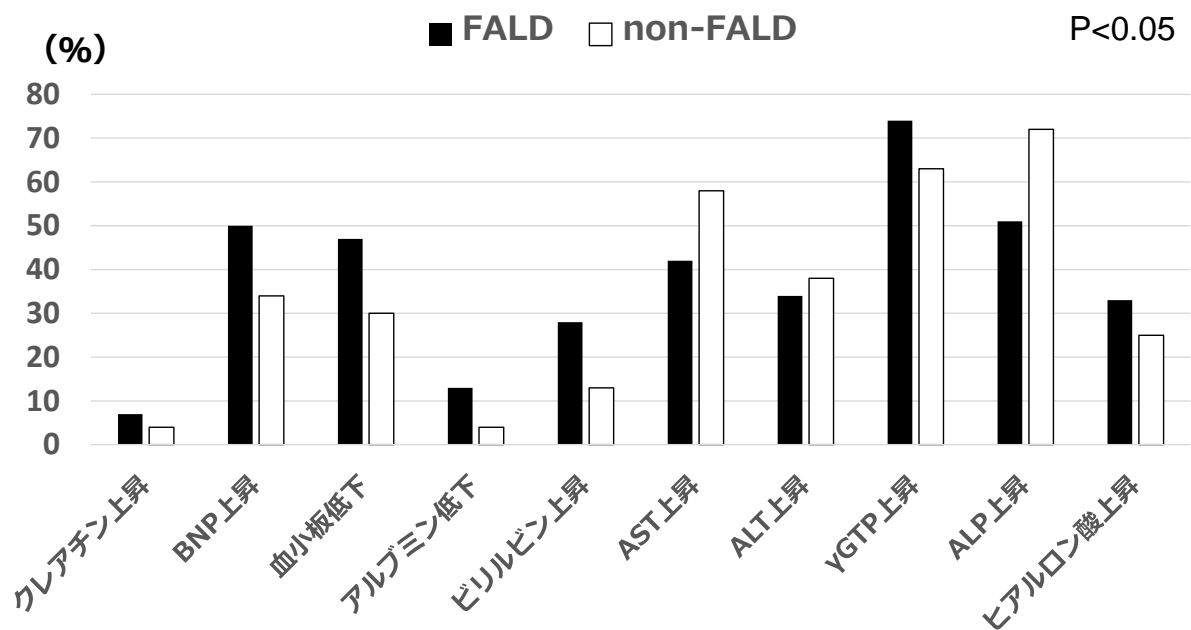


図5. FALD患者とFALD診断のない患者での臨床症状の比較

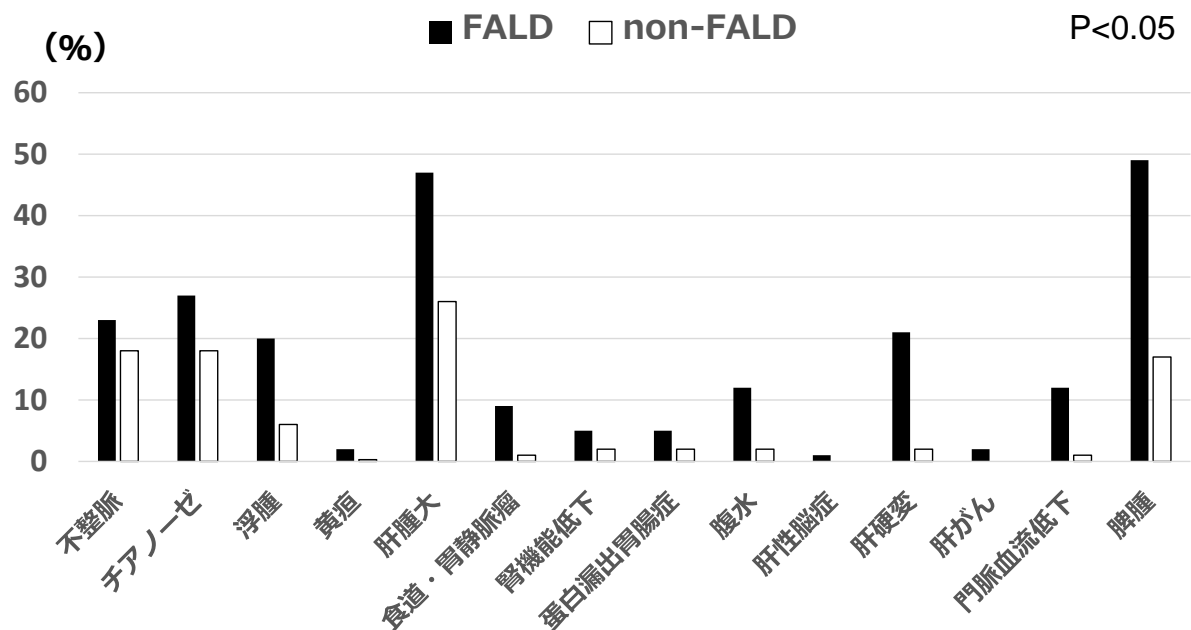


表4. 肝がん合併 FALD の特徴

性	年齢	Glenn 術年齢	Fontan 初回 手術年齢	FALD 診断年齢	FALD 診断契機	静脈瘤	腹水	肝硬変	転帰
男	27 歳	2.8 歳	3.9 歳	15.3 歳	—	あり	高度	なし	死亡 (PLE)
女	38 歳	なし	6.3 歳	35.5 歳	Bi1, PLT, NH3	なし	軽度	あり	
男	33 歳	なし	7.3 歳	31.5 歳	肝腫瘍、 腹水	なし	軽度	なし	死亡 (HCC)
男	33 歳	なし	5.0 歳	32.4 歳	ALP, $\gamma$ GTP, PLT, 肝腫瘍	あり	軽度		死亡 (HCC)
男	27 歳	不明	1.5 歳	—	—	—	—	なし	
男	27 歳	0.7 歳	2.5 歳	25.4 歳	肝腫瘍	なし	なし	なし	
男	33 歳	3.5 歳	5.7 歳	30.5 歳	$\gamma$ GTP, 肝腫瘍	なし	なし	あり	