

令和4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)

「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 (21FC1014)」

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	助教
	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	
	白石 公	国立循環器病研究センター 小児循環器部	客員研究員

研究要旨

【目的】

2011年、成人先天性心疾患(ACHD: adult congenital heart disease)診療体制確立のため結成された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: Japanese Network of Cardiovascular Departments for ACHD)参加施設を拡大しACHD診療体制を確立する。並行して行うACHD症例レジストリーを基点にして多施設臨床研究を立ち上げ、ACHD診療に不足しているエビデンスを構築する。

【方法】

2015年5月8日に東京大学倫理審査における承認後、15歳以上の先天性心疾患患者をACHD患者と規定し、JNCVD-ACHD参加施設に均一の登録ファイルを配布(2018年度報告書参照)し、各施設で外来診療しているACHD患者の登録を行った。毎年度、各施設より診断名別患者数ファイル(PDF file)と個人情報を除いた各患者の詳細データファイル(Excel file)を回収し、登録患者数(通院患者数)および病態に関する集計・解析を行い比較検討した。2022年8月に2020年12月までのデータ並びにその解析結果を公表するに至った。

【結果】

2023年3月31日時点で、7協力施設を含む計61施設(前年度より4施設増加)がJNCVD-ACHDに加盟していた。内訳は、38大学病院循環器内科、19総合病院(14循環器内科、3小児科、1心臓外科、1成人先天性心疾患センター)、3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であった。しかしながら、いまだ参加施設が無い県も存在している(図1)。2020年12月までのレジストリーデータを2022年8月にJournal of Cardiology(添付ファイル参照)へ公表するに至ったが今回はその公表された結果を記す。2020年12月までに加盟したJNCVD-ACHD54施設を対象に、レジストリーデータの回収と解析を施行した。2020年12月時点でJNCVD-ACHD参加54施設は、47都道府県中32都道府県に分布していた(図1a)。人口の多い県からは人口に応じて参加施設数は多く、参加施設がない15県は

すべて人口 300 万未満の県であり、100 万未満の県が多くを占めた(図 1b)。54 施設中 50 施設から疾患別症例数の提出(全 24,048 例:表 1)があり、24 施設からは詳細データの提出があった(全 9743 例:表 1,2)。詳細データに使用された通院患者全体の平均年齢は 37.7±17.1 歳であり、女性の平均年齢は 39.1±17.5 歳と男性より有意に高かった(表 1)。全通院患者に占める疾患の割合は、心房中隔欠損症(20.5%)、心室中隔欠損症(20.5%)、ファロー4徴症(12.9%)、単心室症(6.6%)の順であった(表 1)。2心室修復に至っていない患者は 37%であり、特異的病態として、肺動脈性肺高血圧、2心室循環体心室右室、Fontan 循環患者は、それぞれ 3.0%(Eisenmenger 症候群は 1.2%)、2.8%、6.0%を占めた(表 2)。2心室循環体心室右室症例は、修正大血管転位がその 61.9%を占め心房スイッチ術後の大血管転位が 38.1%を占めるという結果であった(表 2)。Fontan 循環患者の 86.4%が単心室症例であった。発生異常として、無脾症候群・多脾症候群は、それぞれ 0.9%と 0.7%に見られ、染色体/遺伝子異常に関しては、21-トリソミー(ダウン症候群)・22q11.9欠損症・ターナー症候群・Marfan 症候群は、それぞれ 4.0、0.9、0.2、1.1%に見られた(表 3)。

【結論】

日本において、ACHD 総合診療体制は、JNCV-ACHD が発足した 2011 年以降で大きく進歩してきたが、いまだ地域格差を含め完成とは言えない。JNCVD-ACHD 参加施設は最新の 2023 年 3 月時点で 61 施設となりやはり人口に沿った分布が見られているが、未だに参加施設が無い県も存在しており、ACHD 診療体制の不備が懸念される。今回論文により公表した患者数は、最新の数ではないけれども ACHD 外来患者の特徴を見るにおいては十分なサンプル数と考えられる。肺動脈性肺高血圧・体心室右室・Fontan 手術後の患者・内臓錯位や主な染色体/遺伝子異常の合併に関してのデータの公表により、本来の目的である今後のエビデンス構築へ向けての多施設研究の立ち上げに大きく貢献すると考えられる。

A. 研究目的

先天性心疾患(CHD)患者の出生率は約1%で、早期診断技術と外科的治療の進歩により、現代では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¹。最終的には出生率である 1%の人口比、すなわち約 100 万人相当の規模になることは想像に難くない。

2008 年 4 月東京大学医学部附属病院において、ACHD 専門外来を日本で初めて循環器内科専門医が開設した。それはすなわち、日本においては、未だ小児科から成人診療科への ACHD 患者の診療引継ぎ(移行医療)は全くと言っていいほど進んでいないということを暗に示唆する。その時点での一般の循環器内科医師の ACHD 診療に対する意識は低く²、2011 年に東京大学からの呼びかけにより結成された 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)の活動が次第に実を結び、2018 年には全国 40 施設を超える施設で循環器内科医師が積極的に ACHD 患者を受け入れるようになった³。2017 年 10 月、厚生労働省から移行期医療支援事業に関する通達がなされているが、CHD 分野ではすでに移行期医療の受け手側の準備が進んでいたことになる。

また、JNCVD-ACHD 参加施設は移行期医療を含め CHD 地域医療体制の確立に加え、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であり、この JNCVD-ACHD という組織は多施設研究のネットワーク的役割を果たす。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 JNCVD-ACHD グループの課題としたが、その結果を 2022 年公表するに至った⁴。今回、公表データの詳細を報告するとともに、今後の JNCVD-ACHD の活動について報告する。

B. 研究方法

1. 対象施設

2020 年 12 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: Japanese Network of Cardiovascular Departments for ACHD)に所属した 54 施設。

2. 調査項目

先天性心疾患病名・病態ならびに外科的治療状況を、所定のファイルメーカー(ver. 11)ファイルに登録する(2018 年度報告書参照)。その記入用ファイルを、2013 年 10 月から順次各施設に配布し、レジストリーファイルの作成をお願いした。2015 年 7 月に個人情報を除いた詳細な患者データ(Excel ファイルデータ)集計に関する倫理申請が東京大学で承認を受け、以降、随時各施設での倫理申請を進めてつつ、データ回収を行った。

今回、2020 年 12 月 31 日までに各施設から診断名別患者数(PDF ファイル)情報を回収したところ、PDF ファイル(診断名別患者数)のみのデータ回収には倫理申請は不要であるため 50 施設から収集ができています。個別の患者詳細データを有する詳細データファイル(Excel file)回収に関しては 24 施設からのデータ収集が行われた。

3. 分析

各項目について記述統計量を算出し、適宜必要な統計処理を行っている(各図表の脚注欄に使用した統計手法を表示している)。

4. 倫理的配慮

本調査において回収した情報のうち、各施設における各疾患の症例数のみ(PDF file 情報)の報告には何ら個別の患者情報を有するものは含まれておらず、倫理委員会もしくは治験審査委員会では審査する必要はないと考えられる。Excel file 詳細データについて

は、個人情報に含まれていないものの、個々の医学的情報をインターネットを介して入手するため、倫理審査通過後に収集するとしている。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、最終修正審査は 2020 年 4 月に通過している。

C. 研究結果

1. JNCVD-ACHD 加盟施設およびレジストリー回答に関して

2020 年 12 月 31 日時点で、JNCVD-ACHD 所属施設は 54 施設であった。全国都道府県における分布状況に関しては、[図 1](#)に示されている。各都道府県の施設数([図 1 a](#))と人口([図 1 b](#))との対比では、各都道府県の人口に応じた加盟施設数の分布状況になっているが、人口 100 万人以下の 10 県においては 7 県で加盟施設が無い結果となっている。また、その他加盟施設が無い 8 県においても人口は 100-300 万の県であった。

今回、50 施設(31 大学病院、15 総合病院、3 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 PDF file の提出があり、Excel file 詳細データに関しては、24 施設(17 大学病院、5 総合病院、2 循環器専門施設)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 54 施設のうち 50 施設において管理されている各疾患別 ACHD 通院患者数に関する結果を[表 1](#)に示す。総数は 24,048 症例であった。症例別では、心房中隔欠損(ASD)が 4,941 例(20.5%)と最も多く、続いて心室中隔欠損(VSD) 4,920 例(20.5%)とほぼ同数、ファロー4 徴症(TOF) 3,093 例(12.9%)の順であった。複雑心奇形では、TOF に続き単心室(UVH/SV)が 1,592 例(6.6%)と全体でも 4 番目に多かった。

次に症例数を提出した 50 施設のうち Excel file 詳細データを提出した 24 施設 9,743 例のデータの検討を行った([表 2, 3](#))。Excel file 詳細データにおける各症例の患者数分布([表 2](#))については、PDF file 症例の全体分布([表 1](#))と比較して、大きな違いはないと考えられた。

ACHD 通院患者全体の平均年齢は 37.6±17.1 歳であり、女性の平均年齢は 39.1±17.5 歳と男性より有意に高かった(表 1)。また、ASD、大動脈 2 尖弁(BAV)、エプシュタイン病(Ebstein)、動脈管開存(PDA)の通院患者の年齢 40 歳を超える高い傾向であった。

詳細データが出された 9,743 例に関して、外科的治療についての解析では、2 心室修復施行後の症例が 6,131 例(62.9%)と多くを占めた(表 2)。

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、すなわち ACHD-PAH 全症例数は 292 例(3.0%)であった(表 2)。内訳は、シャント修復例 101 例、シャント未修復例の 191 例には Eisenmenger (ES) 例が 114 例含まれており、やはりシャント残存症例が大半を占め、多くが ES 症例という結果になった。注目すべきは、VSD に関しては、未修復 VSD-PAH 54 例中 ES が 46 例と、実に 85.2%が ES であったのに対し、ASD においては未修復 ASD-PAH 69 例中 20 例(29.0%)しか ES 化していないという点である。

2 心室形態循環体心室右室症例は、270 例(2.8%)に認めた(表 2)。うち、先天性修正大血管転位(ccTGA)が 167 例(61.8%)と大部分を占めた。残りの 103 例(38.1%)は心房スイッチ術後の TGA 症例であった。

2 心室修復術が施行されていない症例 3,604 例(ACHD 全体の 37.0%、表 2)のうち、単心室修復(Fontan 循環)症例は 580 例(全体の 6.0%)であった(表 2)。Fontan 循環症例のほとんどは単心室(UVH/SV)であり、全 Fontan 循環症例の 86.4%に当たる 501 例を占めるに至った。逆に、UVH/SV の 80.9%が Fontan 循環症例ということでもあった。

次に、内臓錯位(heterotaxy syndrome: 無脾症・多脾症)および染色体・遺伝子異常の合併に関する検討を行った(表 3)。

Marfan 症候群以外、通院患者の年齢は基本的に低い傾向が見られた。

内臓錯位に関する検討では、無脾症は 83 例(0.9%)に見られ、76 例(91.6%)が UVH/SV を合併し UVH/SV の 12.3%を占めるに至っていた。多脾症は 72 例(0.7%)に見られ、約半数の 35 例がやはり UVH/SV を、18 例(25.0%)に房室中隔欠損(AVSD/ECD)を合併していた。

ダウン症(trisomy-21)は 388 例(4.0%)に見られ、主な合併症としては、128 例に VSD、114 例に AVSD/ECD、56 例に TOF、40 例に ASD を認めた。

22q11.2 欠損は 91 例(0.9%)に見られ、72 例(79.1%)は TOF 関連疾患(TOF および肺動脈閉鎖-心室中隔欠損:PA-VSD)の合併であった。

ターナー症候群合併は 19 例(0.2%)と少なく、マルファン症候群は 103 例のエントリーがあったが、うち 93 例はそれ自体を CHD としてその他(others)に分類されていた。

考察

本調査は、JNCVD-ACHD に所属する全国主要施設の循環器内科・ACHD 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。この調査により、全国の ACHD 専門施設数およびその分布、そして ACHD 患者の成人診療科への移行状況に関しても情報が得られることとなり、非常に意味深い統計となり、本年度(2022 年度)に論文化・公表に至ったのは今後の多施設研究の推進にとって非常に重要な業績⁴となったと言える。

2023 年 3 月までの最新の集計では総数約 30,000 例の ACHD 患者がレジストリーされているが、論文化した 50 施設からの詳細なデータは十分に現在の ACHD 患者の特徴も反映していると考えられる。2008 年 4 月東京大学医学部附属病院循環器内科に ACHD 専門外来を開設以来、2011 年 12 月 JNCVD-ACHD 結成から積み重ねてきた数字である。2007 年時点で ACHD 患者は約 40 万人¹と推定されていることから、1 年当たり 1 万人が成人化するとすれば 2020 年では約 53 万人程度の ACHD 患者がいると推定される。今回の公表データは、日本に生存していると考えられる ACHD

全患者の約 4.5 %に相当すると考えられる。本来、通院が必要な患者数が ACHD 総数の 1/3 と仮定すると¹、通院が必要な全患者数 175,000 人の約 14%に当たる患者データと考えられる。すなわち、JNCVD-ACHD グループ内において、通院が必要な ACHD 患者全体像を推定することに関しては、十分なサンプル数を得ていると考えられる⁴。

しかしながら、移行医療の普及の観点からは、人口の少ない県であっても ACHD 専門外来を有する施設は必要であるし、北海道のような広大な県では各地域に設置する必要がある。そして、東北・関東・北陸といったいくつかの都道府県でまとまった診療連携を構築する必要があると考えられ、まだまだ十分な普及には至っていない。人口の少ない県を中心に、今後さらなる加盟施設の増加が必要である。

・ ACHD 通院患者の特徴

ACHD 通院患者の平均年齢は 37 歳ほどであったが(表 1)、これはすなわち人工心肺の発達による修復術の確立が 1980 年台であることを鑑みれば、理解しやすい数字と思われる。ここで、内臓錯位や重篤な染色体・遺伝子異常(ダウン症、22q11.2 欠損)合併患者の平均年齢が低い理由は、小児期の臨床経過が重篤であり手術難易度も高いため、手術を含め治療法の確立がさらに遅れていることが考えられる。一方、ASD、大動脈 2 尖弁(BAV)、エプシュタイン病(Ebstein)、動脈管開存(PDA)では、平均年齢が 40 歳を超えて高い傾向にあったが、その理由として、これらの疾患は必ずしも小児期手術が必要でないもしくは無症候性故に疾患の発見が遅れてしまう傾向にあるということが考えられた。また、ACHD 全体において女性の平均年齢は 39.1±17.5 歳と男性より有意に高かったが、その理由は本研究からは不明であった(表 1)。いずれにしても、年々 ACHD 予後改善は十分期待できるため、ACHD 通院患者の平均年齢は今後もより高くなっていくものと考えられる。

本レジストリー(表 1)により、最も多く通院している疾患は ASD (20.5 %)で、ほぼ同数で VSD (20.5 %)、次に TOF (12.3 %)であり、ほぼ不動の順位付け・頻度である。ASD に関しては、成人期発見され通院する症例も珍しくなく、出生頻度では上回り基本発見され治療される VSD に通院者数として成人期に並んだものと考えられる。TOF に関しては、出生頻度は 3-6%とされているが、術後ほぼ全例成人期に通院が必要と考えられるため、通院患者全体の 12.9%を占めるに至ったと考えられる。つまり、チアノーゼ疾患である TOF 患者は小児期に適切な修復術を受けない限り成人期を迎えることはまず無い。そして一方、通院が必要な ACHD 患者は出生した全 CHD 患者の 1/3 であることから、修復術を受けた TOF はその後全例通院が必要となる為、全通院患者に占める比率が出生率の約 3 倍になったのではないかと推察される。

4 番目に位置する UVH/SV 患者(6.6%)においては、ほぼすべての患者が 2 心室修復に至っておらず(未修復 99.5 %, 表 2)であり、そのほとんど(UVH/SV の 80.9 %)が Fontan 循環患者であるということである。つまり、UVH/SV 患者の成人例はほぼ Fontan 循環患者であり、残りは他の姑息術後のチアノーゼ患者と考えて良いという推察が成り立つ。その平均年齢も 30 歳未満と低く、遠隔期の多彩な合併症を含め、UVH/SV 症例は未だに重篤な疾患と言える。

また、表 2 に示されているように、2 心室循環症例で体心室が解剖学的右室(体心室右室)例は ccTGA と心房スイッチ後の TGA で占められていることが分かる。TGA の修復術における現代の主流は大動脈-肺動脈スイッチ術(解剖学的 2 心室修復術)であり、心房スイッチ術(機能的 2 心室修復術)は基本現代では第一選択とはならない。一方、ccTGA の解剖学的 2 心室修復術であるダブルスイッチ術は現在でも一般的ではない。したがって、今後 TGA 修復術後の体心室右室例の増加は少なくなり、ccTGA における体心室右室例が主流となっていくと考えられる。こういった

体心室右室症例における本邦での心不全発生の数字ならびに薬剤効果に関する多施設研究が今後望まれる。

・ ACHD 修復術に関して

Fontan/TCPC (total cavo-pulmonary connection) 術は、肺-心臓間には右-左シャントが無く順列に機能するのでチアノーゼは消失し、一見根治的手術(現代では死語である)に見えるかもしれない。しかしながら、肺心室は存在せず、十分な心肺機能回復には至らない。したがって、Fontan 術は基本的には姑息術とし、未修復群に分類されている。そして、元々もしくは修復術によりほぼ正常な2心室循環を有する症例を(2心室)修復術後とした。さて、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った症例が占めると考えられる。詳細は不明であるけれども、ASD や VSD といった単純奇形においてさえも修復例がそれぞれ 64.8 % と 52.4 % を占め(表 2)、すなわち単純奇形の修復後患者であっても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いということが伺える。ACHD 全体で見ても修復例が 62.9 % であり、2心室修復術を根治としてはならないということを裏付ける結果とも言える。

・ 成人期先天性心疾患患者の重篤な合併症

1) 肺動脈性肺高血圧 (PAH: pulmonary arterial hypertension)

通院原因としても最も重篤な病態の 1 つであるのが難病指定されている肺動脈性肺高血圧 (PAH) である。PAH の原因としてはシャント性に生じるものがほとんどを占め、今回のレジストリー結果からは、ACHD 全体の 3.0 % に PAH を認めた(表 2)。2心室修復後 ACHD では 1.6 %、未修復 ACHD では 5.3 % に PAH を生じており、未修復症例において PAH 頻度が 3 倍以上高いという結果が得られた。シャント性 PAH の極型ともいえる Eisenmenger 症候群は、ACHD 全体の 1.2 % に認めた。

1)-1. 2心室修復後 ACHD-PAH

修復後 ACHD-PAH に関して考察すると、PAH

が残存・発症している症例 101 例中、ASD が最多で 33 例と全体の 32.7 % を占めた(表 2)。しかしながら、各疾患における PAH 発生頻度では、ASD では 2.6 % であるのに対し、(PA-IVS 25.0% は症例数が少ないため参考にしづらいが)複雑心奇形 PA-VSD 4.4 %、TAPVR 3.1 %、TGA 2.7 % と、3 複雑心奇形において修復術後 PAH 発生頻度が ASD を上回った。やはり、Post-tricuspid shunt (三尖弁後シャント) や著明な肺血流増加を来す疾患は PAH 進行が早いと、生後早急な修復が必要となることを裏付けた結果と言える。ここで、次に症例数で多いのが VSD であったが、PAH 発生頻度は全体の頻度を下回る 1.3 % であった。Post-tricuspid shunt であり PAH 進行が早い VSD ではあるが、出生早期に心不全発症や雑音聴取ゆえに、PAH を来すような大きな VSD のほとんどが早期に発見されかつ修復がスピーディーに行われ修復後の残存・発生する PAH の発生頻度はそれほど高くないと考えられた。

修復後 PAH の症例数では、ASD-PAH と VSD-PAH で全体の半数ほどを占めていたが、TOF、TGA、PA-VSD といった複雑心奇形もそれぞれ 1 割前後を占めており、果たして治療に関して ASD や VSD と同じで良いのかどうか興味深い。

修復後に残存・悪化・新規発症して生じる成人期 PAH の詳細な発症機序・経過は不明なことも多いが、修復時にすでに肺血管床に障害が生じており修復後にも進行し続けるのではないかと考えられる。つまり、修復時期が十分に早くはなかったということであろう。今後その理由を突き止めるためには、シャント量と修復時期などに関する詳細な調査が必要と考える。

1)-2 未修復 ACHD-PAH

未修復 ACHD-PAH は、ACHD-PAH の半数以上 191 例 (PAH 全体の 65.4 %) を占め、未修復 ACHD 全体では 5.3 % に発生するという結果であった。その未修復 ACHD-PAH のうち、Eisenmenger 症候群は 114 例 (未修復 ACHD-PAH の約 60%, ACHD-PAH 全体の 39.0%) に見

られ、ACHD 全体の 1.2 %に当たる。

未修復 ACHD において、未修復 ACHD-PAH の症例数では、VSD と ASD で半数以上を占めていたが、発生頻度的にはそれぞれ 5.3%と 9.9%とむしろ Pre-tricuspid shunt の ASD において PAH 発症頻度が高い結果であった。これは、成人期まで未治療の VSD の多くは PAH を生じないような小欠損例であることが原因と考えられる一方、ASD は大きな欠損 (non-restrictive shunt) 例も見逃されたまま成人期を迎えることが稀ではないことに起因すると考えられる。

未修復例で PAH 発症率が高い疾患は、順に PA-VSD (40.6 %)、AVSD/ECD (39.4 %)、TOF (17.4 %)、TGA (9.8 %) であり、その理由としては、小児期の発見時にすでに PAH を発症し、手術適応外であったのではないかと思われる。実際、そのほとんどもしくは全てが Eisenmenger 症候群であった。

PAH 治療薬が多く開発され⁵、本邦では ACHD を含め PAH 全般的な予後も著明に改善されている⁶。そして近年、PAH 治療薬投与により、これまでは手術不能 PAH 例にシャント閉鎖手術を可能にする方法“Treat and Repair Strategy”の成績が示されている⁷⁻¹⁰。まだまだ確立した方法ではないが、その効果は極めて有望と考えられる。今後まとまった国内データの集積が急務であり、東京大学の成人先天性心疾患グループを主研究施設として、Treat and Repair の本邦での結果を後ろ向きに集積する多施設共同研究が JNCVD-ACHD グループで行われている。

2) 心不全

先天性心疾患における特異的心不全が体心室右室不全である。通常、低圧系循環を担う肺心室としての機能しか右室には備っていない。従って、体心室右室においては、ほとんどの症例で成人期に心不全や不整脈のもとになるとされてきた¹¹⁻¹²。そこで、2心室循環体心室右室症例について検討した。全 ACHD 9,743 例中 270 例(2.8 %)に 2心室循環体心室右室を認めた(表 2)。この 270 例の内訳は、ccTGA 167 例、TGA 103 例であっ

た。TGA 症例は全て心房スイッチ術後であったが、ccTGA には古典的修復術後、修復不要、未修復、姑息術後が含まれた。

術後、早かれ遅かれ体心室としての右室は心不全を生じることが多い¹¹⁻¹²。三尖弁閉鎖不全合併は重要な心不全悪化因子であり、早期の外科的治療も必要になる。また、体心室右室不全症例の治療方針には課題も多い¹³。β遮断薬や ACE 阻害薬/ARB (アンジオテンシン II 受容体拮抗薬) といった心不全標準治療薬の有効性は確立していないどころか、β遮断薬については使用すべきではないという意見すらある。こういった症例の治療法に関する調査は早急に必要であるが、本レジストリーですでに 270 例での検討ができることが分かっている。今回、Excel ファイル詳細データを提出していただけなかった施設の症例を加味すればこの 3-4 倍程度の症例はすでに調査対象になることが期待される。東京大学の成人先天性心疾患グループでは、この疾患群に対し ACE 阻害薬/ARB や β 遮断薬の基本投与を行い定期的に心臓 MRI により経過を追ってきた。平均約 6 年の経過観察において、これら薬剤により体心室右室機能が維持されるという未発表データを得るに至っている。先の Treat and Repair の多施設研究に倣い、現在、体心室右室に対する ACE 阻害薬/ARB や β 遮断薬の治療効果に関する多施設研究の立ち上げを進めている。

3) 単心室循環 (Fontan 循環)

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。しかしながら、チアノーゼは消失するものの、肺心室を欠くこの循環体形は、姑息術としての範疇を出るものではない。実際、成人期に多くの合併症を呈してることが分かっている。近年、術後長期的に肝臓の障害 (肝硬変、肝癌)、蛋白漏出性腸症、鋳型肺炎、心不全 (特に単心室右室)、房室弁疾患、不整脈、血栓トラブル、種々のシャント血管の増生など多くの問題が生じ、その対応には難渋することも多い。今回の Excel ファイルデ

一タの解析では全 ACHD 通院患者の 6.0 % (580 例)が単心室修復後(Fontan 循環)症例であった(表 2)。仮に、24,048 例全症例についての情報が得られたとすると、JNCVD-ACHD 50 施設には約 1,200 例の Fontan 循環患者が外来通院していると考えられる。Fontan 症例における問題点に関する調査を行うには十分な例数である。今後の JNCVD-ACHD グループによる Fontan 循環患者における種々の調査は極めて有用なデータを提供してく売れるものと考えられる。現在、東京大学、国立循環器病研究センター、九州大学、東邦大学、榊原記念病院といった JNCVD-ACHD メンバー施設が中心になって Fontan 関連肝臓病や蛋白漏出性腸症に関する多施設研究の話し合いが進行中である。

4) 内臓錯位

内臓錯位の代表として、無脾症(asplenia)と多脾症(polysplenia)があり、予後は不良とされてきた。実際、内臓錯位通院患者の平均年齢はいずれも 30 歳未満で特に低い値であった(表 3)。無脾症・多脾症に合併する CHD としては、UVH/SV が多く、特に無脾症のほとんどに UVH/SV が合併していた。論文上では、これらの内臓錯位には兩大血管右室起始症(DORV)の合併が多いとされているが、DORV という病名が形態上の分類病名であり、発生学上の病名ではないためここでは病名としては採用していない。しかし、DORV の多くは UVH/SV であり、本研究の結果は特に矛盾するものではないと考えられる。

5) 染色体・遺伝子異常

- ・ ダウン症 (Down syndrome, 21-trisomy)

ダウン症は、最も出生頻度が高い染色体異常であり、約 800 人に 1 人出生する¹⁴。そして 4-6 割に CHD を合併するとされる。ダウン症-ACHD 通院患者に合併する CHD は、AVSD/ECD (31.1%)が最も多く、次いで PDA, VSD, 総動脈管(PTA), TOF, Ebstein, ASD の順であり、これはダウン症に合併する CHD の頻度とほぼ合致し、成人期通院ダウン症患者においても発生頻度に応じた疾患が見られることが伺えた。この結果から、CHD 合併ダウン症患者はほぼ全員循

環器系外来にて経過を追われるのではないかと推察される。

- ・ 22q11.2 欠損

22q11.2 欠損は、4,000-6,000 人に 1 人出生する稀な染色体異常であるが、その 6-8 割に CHD を合併する¹⁵。特に TOF が多く、その他大動脈系発生異常(総動脈管:PTA, 大動脈縮窄/離断:CoA/IAA)、VSD、ASD の合併が知られている。本研究でも TOF 関連疾患(TOF+PA-VSD)で約 80%を占めていた。やはり、出生時の特徴を成人期通院患者は引き継いでいた。

- ・ ターナー症候群(Turner syndrome)

ターナー症候群は 10 万人の新生女児に 50 人の頻度で出生するとされる稀な染色体異常である¹⁶。頻度として多いのは、BAV および CoA/IAA の合併とされ、データが少ないものの本研究の結果はそれに矛盾しない。

- ・ マルフアン症候群(Marfan syndrome)

大動脈解離を合併する重篤な遺伝子異常疾患であり、通常は専門外来か通常の循環器外来でフォローされることが多いと考えられるが、ACHD 専門外来でも経過観察されていることが伺えた。CHD 合併については僧帽弁逸脱の合併頻度が高いとされその他の CHD 合併については特に因果関係は言われておらず、ほとんどの症例が本レジストリーでの others に分類されており、これまでの報告と矛盾しないと思われた。

2. 今後の展望

今回の論文化においては、当時 JNCVD-ACHD54 施設中 50 施設(92.6%)がレジストリーファイルの構築を行っていることが判明し、24,043 例の提出が得られた(表 1)。Excel file 詳細データも同数得られるはずであることは分かっているが、実際に提出された症例は 24 施設 9,743 例であり(表 1, 2)、参加施設での倫理申請が十分には進んでいないということが推察される。

また、JNCVD-ACHD 内では多施設研究が徐々に進んでいる。以前から行われている ACHD 患者における抗凝固薬剤ワーファリンや DOAC(direct oral anticoagulant)使用に関する調査や ASD-PAH 治療(Treat and Repair Strategy)に関する調査¹⁷に加え、現在、JNCVD-ACHD グループは多施設共同研究にお

いて新しい展開を迎えようとしている。全 ACHD-PAH に対する Treat and Repair の効果、体心室右室に関する心不全治療薬の効果、Fontan 関連肝臓病や蛋白漏出性腸炎といった事象に関する多施設研究が計画され、一部実施中である。今後 ACHD 種々の問題に関しても、JNCVD-ACHD メンバーにより多施設研究が提起されることが期待される。

3. 問題点など

多施設研究が多く立ち上がった場合、参加施設の負担が非常に大きくなる。症例数が多い施設は、スタッフは多いけれども 1 研究当たりの入力数が多くなり負担が多い。一方、症例数が少ない施設は通常スタッフ数も限られ、やはり入力数の負担が多くなる。多施設研究が必要な事項は多くあり、どのような進め方をするのがデータ収集に有効であるのかを議論していく必要がある。1 つの提案として、「入力者=著者」の原則が提案されている。そしてこの原則を元に、研修医を含めた若い医師を入力者とする事で、マンパワーを確保しやすくなり、かつ若い医師に臨床研究に触れていただきながら ACHD 分野に興味を持っていただくことが期待できる。実際、このレジストリー研究の著者には若い医師が少なからず含まれており、今後の多施設研究での若手医師勧誘に期待が持てる。

D. 結論

全国主要循環器内科の ACHD 診療参入は、

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 亮太, 八尾 厚史, 永井 良三, 丹羽 公一郎, 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

確実に進行し、論文作成時で 54 施設、2023 年 3 月時点で 61 施設が JNCVD-ACHD に加盟し、ACHD 診療体制の構築に寄与している。しかしながら、未だ専門施設が不十分な地域もあり今後も引き続き参加施設を募ることは必要である。一方、レジストリーデータ数は、多施設研究を行うレベルに達している。このレジストリーデータの検討から、今後の JNCVD-ACHD による多施設研究の立ち上げは、ACHD 分野のエビデンス構築に大きく貢献すると期待がかかる。今後の多施設研究の進め方の検討が必要となる。

E. 健康危険情報

該当せず。

F. 研究発表

1. 論文発表

Journal of Cardiology 80 (2022) p525-531 に掲載⁴

2. 学会発表

2021, 2022 年日本心不全学会年次学術集会および 2022, 2023 年日本成人先天性心疾患学会年次学術集会にて一部データの発表を行った。

G. 知的財産権の出願・登録状況：なし

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.

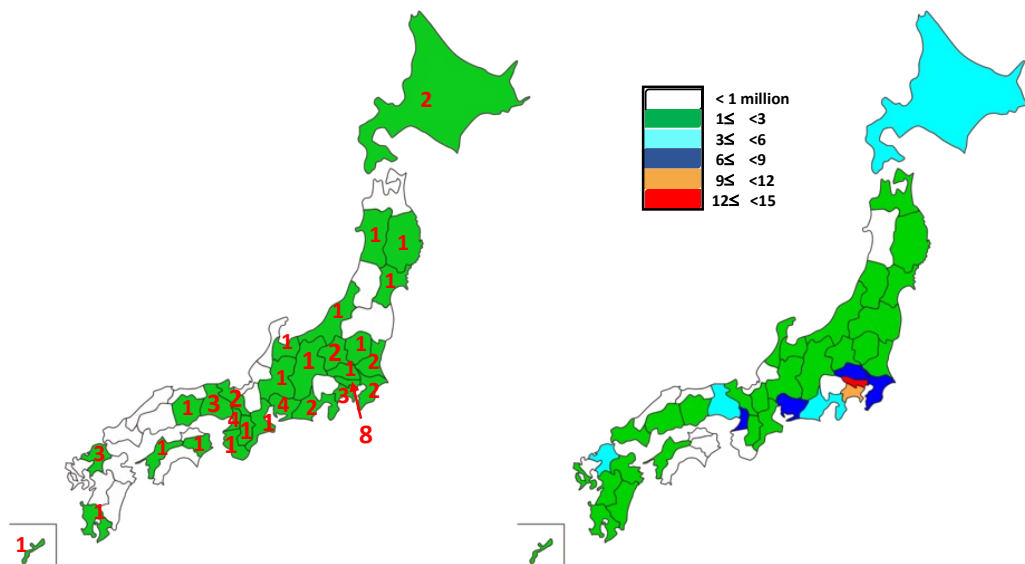
4. Yao A., Inuzuka R., Mizuno A., Iwano H., Tatebe S., Tsukamoto Y., Sakamoto I., Watanabe H., Fukuda N., Takechi F., Adachi S., Akazawa Y., Kuwahara K., Dohi K., Ishizu T., Miyake M., Koitabashi N., Hasegawa-Tamba S., Sato S., Fujii T., Ehara E., Minamino T., Yamada H., Yamashita E., Kawamatsu N., Masuda K., Soma K., Shiraishi I., Nagai R., Niwa K. and investigators Jncvd-Achd. Status of adult outpatients with congenital heart disease in Japan: The Japanese Network of Cardiovascular Departments for Adult Congenital Heart Disease Registry. *J Cardiol.* 2022;80:525-531.

5. Yao A. Recent advances and future perspectives in therapeutic strategies for pulmonary arterial hypertension. *J Cardiol.* 2012;60:344-9.
6. Tamura Y., Kumamaru H., Satoh T., Miyata H., Ogawa A., Tanabe N., Hatano M., Yao A., Abe K., Tsujino I., Fukuda K., Kimura H., Kuwana M., Matsubara H., Tatsumi K. and Japan P. H. Registry Network. Effectiveness and Outcome of Pulmonary Arterial Hypertension-Specific Therapy in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ J.* 2017.
7. 八尾 厚史. 【肺高血圧症の診断と治療】成人先天性心疾患に合併する肺動脈性肺高血圧成人先天性心疾患に合併する肺動脈性肺高血圧症. *日本内科学会雑誌.* 2018;107:219-225.
8. Yao A. "Treat-and-Repair" Strategy for Atrial Septal Defect and Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ J.* 2016;80:69-71.
9. Fujino T., Yao A., Hatano M., Inaba T., Muraoka H., Minatsuki S., Imamura T., Maki H., Kinugawa K., Ono M., Nagai R. and Komuro I. Targeted therapy is required for management of pulmonary arterial hypertension after defect closure in adult patients with atrial septal defect and associated pulmonary arterial hypertension. *Int Heart J.* 2015;56:86-93.
10. Kijima Y., Akagi T., Takaya Y., Akagi S., Nakagawa K., Kusano K., Sano S. and Ito H. Treat and Repair Strategy in Patients With Atrial Septal Defect and Significant Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ J.* 2016;80:227-34.
11. Puley G., Siu S., Connelly M., Harrison D., Webb G., Williams W. G. and Harris L. Arrhythmia and survival in patients >18 years of age after the mustard procedure for complete transposition of the great arteries. *Am J Cardiol.* 1999;83:1080-4.
12. Kirjavainen M., Happonen J. M. and Louhimo I. Late results of Senning operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117:488-95.
13. 相馬 桂 and 八尾 厚史. 【右心不全を考える】 識る 成人先天性心疾患における右心不全にどう対処すべきか. *Heart View.* 2018;22:36-43.
14. Bull M. J. Down Syndrome. *N Engl J Med.* 2020;382:2344-2352.
15. Goldmuntz E. 22q11.2 deletion syndrome and congenital heart disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2020;184:64-72.
16. Donadille B. and Christin-Maitre S. Heart and Turner syndrome. *Ann Endocrinol (Paris).* 2021;82:135-140.
17. Takaya Y., Akagi T., Sakamoto I., Kanazawa H., Nakazawa G., Murakami T., Yao A., Nanasato M., Saji M., Hirokami M., Fuku Y., Hosokawa S., Tada N., Matsumoto K., Imai M., Nakagawa K. and Ito H. Efficacy of treat-and-repair strategy for atrial septal defect with pulmonary arterial hypertension. *Heart.* 2022;108:382-387.

図1. Distribution of the 54 JNCVD-ACHD institutions (文献4より引用)

a) JNCVD-ACHD distribution

b) Population map



Referred to 2020 National Census - Statistics Bureau, Ministry of Internal Affairs and Communications, <https://www.stat.go.jp/data/kokusei/2020/kekka/pdf/outline.pdf>

表 1 Profiles of adult outpatients with congenital heart disease in the Japanese Network of Cardiovascular Departments for Adult Congenital Heart Disease (文献4より引用)

Main Diagnostic Name	(Abbreviation)	PDF files		Excel files		age (Dec 31 st , 2020)		
		N (%)	N (%)	Female N (%)	All	Male	Female	
Aortic Stenosis	(AS)	503 (2.1)	108 (1.1)	44 (40.7)	29.9±12.2	28.6±8.2	31.8±16.4	
Atrial Septal Defect	(ASD)	4941 (20.5)	1978 (20.3)	1273 (64.4)	47.4±21.6	46.2±22.2	48.1±21.2***	
Atrioventricular Septal Defect/Endocardial Cushion Defect	(AVSD/ECD)	1089 (4.5)	366 (3.8)	228 (62.3)	35.8±15.4	33.8±13.8	37.1±16.2	
Bicuspid Aortic Valve	(BAV)	951 (4.0)	381 (3.9)	147 (38.6)	44.7±20.0	44.5±20.3	44.9±19.6	
Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries	(ccTGA)	589 (2.4)	219 (2.2)	102 (46.6)	39.0±14.8	37.5±14.1	40.8±15.4	
Coarctation of Aorta/Interrupted Aortic Arch	(CoA/IAA)	807 (3.4)	343 (3.5)	162 (47.2)	29.8±10.8	29.3±11.6	30.4±9.9***	
Ebstein Disease	(Ebstein)	390 (1.6)	187 (1.9)	105 (56.1)	42.2±17.9	40.6±18.1	43.5±17.8	
Mitral Valve Disease	(MV)	287 (1.2)	116 (1.2)	76 (65.5)	30.8±9.7	29.3±10.1	31.6±9.5	
Pulmonary Atresia with Intact Ventricular Septum	(PA-IVS)	334 (1.4)	124 (1.3)	68 (54.8)	28.0±6.8	26.4±6.5	29.3±6.7**	
Pulmonary Atresia with Ventricular Septum Defect	(PA-VSD)	599 (2.5)	260 (2.7)	131 (50.4)	31.1±9.8	31.1±10.2	31.2±9.3	
Patent Ductus Arteriosus	(PDA)	599 (2.5)	256 (2.6)	192 (75.0)	44.1±21.9	30.3±13.3	48.7±22.3*	
Pulmonary Stenosis	(PS)	630 (2.6)	282 (2.9)	161 (57.1)	32.6±14.2	31.1±14.4	33.8±13.9***	
Persistent Truncus Arteriosus	(PTA)	91 (0.4)	22 (0.2)	9 (40.9)	29.9±6.5	29.5±5.2	30.4±8.2	
Total Anomalous Pulmonary Venus Return	(TAPVR)	292 (1.2)	98 (1.0)	46 (46.9)	29.5±9.7	28.2±6.8	31.0±12.0	
Transposition of the Great Arteries	(TGA)	993 (4.1)	414 (4.2)	132 (31.9)	30.1±8.7	29.8±8.0	30.8±9.9	
Tetralogy of Fallot	(TOF)	3093 (12.9)	1360 (14.0)	662 (48.7)	36.4±13.2	36.0±13.2	36.9±13.1	
Univentricular Heart/Single Ventricle	(UVH/SV)	1592 (6.6)	619 (6.4)	275 (44.4)	29.5±8.7	29.4±8.7	29.6±8.7	
Ventricular Septal Defect	(VSD)	4920 (20.5)	2135 (21.9)	1178 (55.2)	35.1±14.7	34.2±15.1	35.8±14.5*	
others		1348 (5.6)	475 (4.9)	247 (52.0)	37.8±16.9	35.7±16.4	39.7±17.1**	
Total		24048 (100)	9743 (100)	5238 (53.8)	37.6±17.1	35.8±16.3	39.1±17.5*	

N: the number of patients
 The Kolmogorov-Smirnov test did not showed Gaussian distribution in the data of age.
 * p < 0.001, ** p < 0.01, *** p < 0.05 vs Male by Man-Whitney test

表2 Clinical Status of adult outpatients with congenital heart disease in JNCVD-ACHD. (文献4より引用)

Dx	Total	PAH	2V-ICR		non 2V-ICR (palliations, Fontan, no cardiovascular repair)				sRV
	N (%)	N (% of Dx)	N (% of Dx)	PAH (% of 2V-ICR)	N (% of Dx)	PAH (% of non 2V-ICR)	ES (% of Dx)	Fontan (% of Dx)	N (% of Dx)
AS	108 (1.1)	1 (0.9)	73 (67.6)	0 (0.0)	35 (32.4)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ASD	1978 (20.3)	102 (5.2)	1282 (64.8)	33 (2.6)	696 (35.2)	69 (9.9)	20 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AVSD/ECD	366 (3.8)	17 (4.6)	333 (91.0)	4 (1.2)	33 (9.0)	13 (39.4)	12 ((3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
BAV	381 (3.9)	1 (0.3)	143 (37.5)	0 (0.0)	238 (62.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ccTGA	219 (2.2)	4 (1.8)	116 (53.0)	1 (0.9)	103 (47.0)	3 (2.9)	1 (0.5)	20 (9.1)	167 (76.3)
CoA/IAA	343 (3.5)	6 (1.7)	317 (92.4)	4 (1.3)	26 (7.6)	2 (7.7)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ebstein	187 (1.9)	0 (0.0)	60 (32.1)	0 (0.0)	127 (67.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.7)	0 (0.0)
MV	116 (1.2)	1 (0.9)	41 (35.3)	1 (2.4)	75 (64.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PA-IVS	124 (1.3)	1 (0.8)	4 (3.2)	1 (25.0)	120 (96.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	53 (42.7)	0 (0.0)
PA-VSD	260 (2.7)	23 (8.8)	228 (87.7)	10 (4.4)	32 (12.3)	13 (40.6)	7 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
PDA	256 (2.6)	11 (4.3)	187 (73.0)	2 (1.1)	69 (27.0)	9 (13.0)	7 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
PS	282 (2.9)	1 (0.4)	162 (57.4)	1 (0.6)	120 (42.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PTA	22 (0.2)	0 (0.0)	22 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TAPVR	98 (1.0)	3 (3.1)	97 (99.0)	3 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TGA	414 (4.2)	14 (3.4)	373 (90.1)	10 (2.7)	41 (9.9)	4 (9.8)	6 (1.4)	1 (0.2)	103 (24.9)
TOF	1360 (14.0)	17 (1.3)	1337 (98.3)	13 (1.0)	23 (1.7)	4 (17.4)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
UVH/SV	619 (6.4)	10 (1.6)	3 (0.5)	0 (0.0)	616 (99.5)	10 (1.6)	7 (1.1)	501 (80.9)	0 (0.0)
VSD	2135 (21.9)	68 (3.2)	1119 (52.4)	14 (1.3)	1013 (47.4)	54 (5.3)	46 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
others	475 (4.9)	12 (2.5)	234 (49.3)	4 (1.7)	236 (49.7)	8 (3.4)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	9743 (100.0)	292 (3.0)	6131 (62.9)	101 (1.6)	3604 (37.0)	191 (5.3)	114 (1.2)	580 (6.0)	270 (2.8)

AS, aortic stenosis; ASD, atrial septal defect; AVSD/ECD, atrioventricular septal defect/endocardial cushion defect; BAV, bicuspid aortic valve; ccTGA, congenitally corrected transposition of the great arteries; CoA/IAA, coactation of aorta/interrupted aortic arch; Ebstein, Ebstein disease; MV, mitral valve disease; PA-IVS, pulmonary atresia with intact ventricular septum; PA-VSD, pulmonary atresia with ventricular septum defect; PDA, patent ductus arteriosus; PS, pulmonary stenosis; PTA, persistent truncus arteriosus; TAPVR, total anomalous pulmonary venous return; TGA, transposition of the great arteries; TOF, tetralogy of Fallot; UVH/SV, univentricular heart/single ventricle; VSD, ventricular septal defect; Dx, diagnostic name of congenital heart disease; ES, Eisenmenger syndrome; N, the number of patients; PAH, pulmonary arterial hypertension; sRV, systemic right ventricle; 2V-ICR, two ventricular intracardiac repair.
2 patients with residual shunt-associated ES after 2V-ICR for TGA were included in 6 TGA-ES patients, while other ES-patients were composed with those with non-2V-ICR.

Table 3 Developmental/Chromosomal/Genetic Disorders of adult outpatients with congenital heart disease (文献4より引用)

	all ACHD	Heterotaxy		Chromosomal/Genetic Disorders			
	Total	Asplenia	Polysplenia	trisomy 21	22q11.2 deletion	Turner	Marfan
Total (%)	9743 (100.0)	83 (0.9)	72 (0.7)	388 (4.0)	91 (0.9)	19 (0.2)	103 (1.1)
Female (%)	5238 (53.8)	42 (49.4)	39 (54.2)	178 (45.9)	46 (50.5)	-	58 (56.3)
Mean age (yrs)							
All	37.6 ± 17.1	26.9 ± 7.6 [†]	28.8 ± 7.8 [†]	30.4 ± 9.9 [†]	26.6 ± 5.3 [†]	30.5 ± 9.4	40.9 ± 15.0 ^{††}
Male	35.8 ± 16.3	26.0 ± 6.9	28.8 ± 8.2	30.2 ± 9.3	27.1 ± 5.4	-	38.7 ± 15.0
Female	39.1 ± 17.5*	27.8 ± 8.2	28.7 ± 7.5	30.7 ± 10.6	26.2 ± 5.1	-	42.6 ± 15.0
	N	N(% of each Dx)	N(% of each Dx)	N(% of each Dx)	N(% of each Dx)	N(% of each Dx)	N(% of each Dx)
AS	108	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
ASD	1978	0 (0.0)	3 (0.2)	40 (2.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
AVSD/ECD	366	3 (0.8)	18 (4.9)	114 (31.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
BAV	381	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	6 (1.6)	0 (0.0)
ccTGA	219	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CoA/IAA	343	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	7 (2.0)	5 (1.5)	0 (0.0)
Ebstein	187	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
MV	116	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.4)
PA-IVS	124	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PA-VSD	260	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.2)	29 (11.2)	1 (0.4)	0 (0.0)
PDA	256	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (9.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
PS	282	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PTA	22	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
TAPVR	98	1 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TGA	414	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TOF	1360	0 (0.0)	2 (0.1)	56 (4.1)	43 (3.2)	2 (0.1)	1 (0.1)
UVH/SV	619	76 (12.3)	35 (5.7)	4 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
VSD	2135	1 (0.0)	2 (0.1)	128 (6.0)	9 (0.4)	2 (0.1)	2 (0.1)
others	475	0 (0.0)	5 (1.1)	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	93 (19.6)

AS, aortic stenosis; ASD, atrial septal defect; AVSD/ECD, atrioventricular septal defect/endocardial cushion defect; BAV, bicuspid aortic valve; ccTGA, congenitally corrected transposition of the great arteries; CoA/IAA, coactation of aorta/interrupted aortic arch; Ebstein, Ebstein disease; MV, mitral valve disease; PA-IVS, pulmonary atresia with intact ventricular septum; PA-VSD, pulmonary atresia with ventricular septum defect; PDA, patent ductus arteriosus; PS, pulmonary stenosis; PTA, persistent truncus arteriosus; TAPVR, total anomalous pulmonary venous return; TGA, transposition of the great arteries; TOF, tetralogy of Fallot; UVH/SV, univentricular heart/single ventricle; VSD, ventricular septal defect; Dx, diagnostic name of congenital heart disease; N, the number of patients. [†]p < 0.001, ^{††}p < 0.01 vs all other ACHD by Man-Whitney test; * p < 0.001 vs Male by Man-Whitney test



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jjcc

Original Article

Status of adult outpatients with congenital heart disease in Japan: The Japanese Network of Cardiovascular Departments for Adult Congenital Heart Disease Registry☆



Atsushi Yao (MD, PhD)^{a,*}, Ryo Inuzuka (MD, PhD)^b, Atsushi Mizuno (MD, PhD, FJCC)^c, Hiroyuki Iwano (MD, PhD, FJCC)^d, Shunsuke Tatebe (MD, PhD)^e, Yasumasa Tsukamoto (MD, PhD)^f, Ichiro Sakamoto (MD, PhD)^g, Hiroyuki Watanabe (MD, PhD, FJCC)^h, Nobuyuki Fukuda (MD, PhD)ⁱ, Fumie Takechi (MD, PhD)^j, Shiro Adachi (MD, PhD)^k, Yusuke Akazawa (MD, PhD)^l, Koichiro Kuwahara (MD, PhD, FJCC)^m, Kaoru Dohi (MD, PhD, FJCC)ⁿ, Tomoko Ishizu (MD, PhD, FJCC)^o, Makoto Miyake (MD, PhD)^p, Norimichi Koitabashi (MD, PhD, FJCC)^q, Saki Hasegawa-Tamba (MD, PhD)^r, Seiichi Sato (MD, PhD)^s, Takanari Fujii (MD, PhD)^t, Eiji Ehara (MD, PhD)^u, Tohru Minamino (MD, PhD, FJCC)^v, Hirosugu Yamada (MD, PhD, FJCC)^w, Eiji Yamashita (MD, PhD)^x, Naoto Kawamatsu (MD, PhD)^y, Keita Masuda (MD, PhD)^z, Katsura Soma (MD, PhD, FJCC)^{aa}, Isao Shiraishi (MD, PhD, FJCC)^{ab}, Ryozo Nagai (MD, PhD, FJCC)^{ac}, Koichiro Niwa (MD, PhD, FJCC)^c, JNCVD-ACHD investigators¹

^a Division for Health Service Promotion, the University of Tokyo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

^b Pediatric Department, the University of Tokyo Hospital, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

^c Department of Cardiology, St. Luke's International Hospital, Choo-ku, Tokyo, Japan

^d Department of Cardiovascular Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Hokkaido, Japan

^e Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Miyagi, Japan

^f Department of Cardiovascular Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Osaka, Japan

^g Department of Cardiovascular Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Fukuoka, Japan

^h Department of Cardiovascular Medicine, Akita University Graduate School of Medicine, Akita, Akita, Japan

ⁱ Second Department of Internal Medicine, University of Toyama, Toyama, Toyama, Japan

^j Department of Pediatrics, Chiba Cerebral and Cardiovascular Center, Ichihara, Chiba, Japan

^k Department of Cardiology, Nagoya University Hospital, Nagoya, Aichi, Japan

^l Department of Cardiology, Pulmonology, Hypertension and Nephrology, Ehime University Graduate School of Medicine, Toon, Ehime, Japan

^m Department of Cardiovascular Medicine, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Nagano, Japan

ⁿ Department of Cardiology and Nephrology, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu, Mie, Japan

^o Division of Cardiology, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaragi, Japan

^p Department of Cardiology, Tenri Hospital, Tenri, Nara, Japan

^q Department of Cardiovascular Medicine, Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi, Gunma, Japan

^r Saitama Medical University International Medical Center, Hidaka, Saitama, Japan

^s Division of Pediatric Cardiology, Okinawa Prefectural Nambu Medical Center & Children's Medical Center, Shimajiri-gun, Okinawa, Japan

^t Pediatric Heart Disease and Adult Congenital Heart Disease Center, Showa University Hospital, Shinagawa-ku, Tokyo, Japan

^u Department of Pediatric Cardiology, Osaka City General Hospital, Osaka, Osaka, Japan

^v Department of Cardiovascular Biology and Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

^w Department of Community Medicine for Cardiology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Tokushima, Japan

^x Division of Cardiology, Gunma Prefectural Cardiovascular Center, Maebashi, Gunma, Japan

^y Mito Saiseikai General Hospital, Department of Cardiology, Mito, Ibaragi, Japan

^z Department of Cardiology, Yokohama Rosai Hospital, Yokohama, Kanagawa, Japan

^{aa} Cardiovascular Department, the University of Tokyo Hospital, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

^{ab} Department of Pediatric Cardiology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan

^{ac} Jichi Medical University, Shimotsuke, Tochigi, Japan

☆ **IRB information:** This study (reference no. 10680) was approved by the Ethics Committee of the Office for Human Research Studies, Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine, University of Tokyo, Japan.

* Corresponding author at: Division for Health Service Promotion, the University of Tokyo, 7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan.

E-mail address: yaoo-int@h.u-tokyo.ac.jp (A. Yao).

¹ Described in the acknowledgments.

<https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2022.07.019>

0914-5087/© 2022 Japanese College of Cardiology. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 March 2022

Received in revised form 4 June 2022

Accepted 1 July 2022

Available online 19 August 2022

Keywords:

JNCVD-ACHD

Lifelong care

Adult congenital heart disease

ABSTRACT

Background: The Japanese Network of Cardiovascular Departments for Adult Congenital Heart Disease (JNCVD-ACHD) was founded in 2011 for the lifelong care of adult patients with congenital heart disease (ACHD patients). This network maintains the first Japanese ACHD registry.

Methods and results: From 2011 to 2019, the JNCVD-ACHD registered 54 institutions providing specialized care for ACHD patients in 32 of the 47 prefectures in Japan. The registry collected data on the disease profile for 24,048 patients from 50 institutions and the patient characteristics for 9743 patients from 24 institutions. The most common ACHDs were atrial septal defect (20.5%), ventricular septal defect (20.5%), tetralogy of Fallot (12.9%), and univentricular heart (UVH)/single ventricle (SV; 6.6%). ACHD patients without biventricular repair accounted for 37.0% of the population. Also examined were the serious anatomical and/or pathophysiological disorders such as pulmonary arterial hypertension (3.0%) including Eisenmenger syndrome (1.2%), systemic right ventricle under biventricular circulation (sRV-2VC; 2.8%), and Fontan physiology (6.0%). The sRV-2VC cases comprised congenitally corrected transposition of the great arteries without anatomical repair (61.9%) and transposition of the great arteries with atrial switching surgery (38.1%). The primary etiology (86.4%) for Fontan physiology was UVH/SV. In addition, developmental/chromosomal/genetic disorders were heterotaxy syndromes (asplenia, 0.9%; polysplenia, 0.7%), trisomy 21 (4.0%), 22q11.2 deletion (0.9%), Turner syndrome (0.2%), and Marfan syndrome (1.1%).

Conclusions: Although the specific management of ACHD has systematically progressed in Japan, this approach is still evolving. For ideal ACHD care, the prospective goals for the JNCVD-ACHD are to create local networks and provide a resource for multicenter clinical trials to support evidence-based practice.

© 2022 Japanese College of Cardiology. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

In Japan, the number of adult patients with congenital heart disease (CHD) in 2007 was >400,000, which accounts for >50% of all Japanese patients with CHD [1]. However, only few cardiologists specialized in adult CHD (ACHD), and these patients were thus primarily treated by pediatric cardiologists. Until around 2010, this care model resulted in pediatric cardiologists caring for most ACHD patients, particularly those with complex CHD and/or severe comorbidities, such as residual cyanosis, critical arrhythmias, heart failure, pulmonary arterial hypertension (PAH), and Fontan physiology [2]. Furthermore, in many cases outpatient care may be discontinued for ACHD patients because of improper transfer to this care setting. In an ideal setting, the care for ACHD patients would be provided at ACHD-specialized and well-equipped institutions with a multidisciplinary team comprising ACHD specialists or experienced physicians, including adult cardiologists, cardiac surgeons, pediatric cardiologists, and interventionists, and other medical staff such as mental health specialists and nurses specializing in ACHD [3].

Because the lack of cardiologists interested in ACHD was a critical problem [3], we undertook a project to provide cardiologists specialized in ACHD. To meet this goal, we founded the Japanese Network of Cardiovascular Departments for ACHD (JNCVD-ACHD, <https://www.jncvd-achd.jp/> and https://www.jncvd-achd.jp/english/?l=en_US) in 2011 with 8 institutions, which has since grown to 54 member institutions by 2019 (Fig. 1). All member institutions complete the uniform registry file to provide their data on ACHD patients. This article summarizes these data.

Materials and methods

JNCVD-ACHD institutions

The criterion to become a member institution of the JNCVD-ACHD is that the institution should aim to provide a multidisciplinary care system for ACHD patients with care provided by cardiologists who are willing to specialize in ACHD and cooperate with pediatric cardiologists.

Registry file and data

Each JNCVD-ACHD member institution received and maintained an original registry file (FileMaker Pro, Apple Japan, Tokyo, Japan) that is used for the collection of their data for ACHD patient age 15 years and older (Online Fig. 1). The 18 categories for CHD diagnosis were: 1) aortic

stenosis (AS); 2) atrial septal defect (ASD); 3) atrioventricular septal defect/endocardial cushion defect (AVSD/ECD); 4) bicuspid aortic valve (BAV); 5) congenitally corrected transposition of the great arteries (ccTGA); 6) coarctation of aorta/interrupted aortic arch (CoA/IAA); 7) Ebstein disease (Ebstein); 8) mitral valve disease (MV); 9) pulmonary atresia with intact ventricular septum (PA-IVS); 10) pulmonary atresia with ventricular septum defect (PA-VSD); 11) patent ductus arteriosus (PDA); 12) pulmonary stenosis (PS); 13) persistent truncus arteriosus (PTA); 14) total anomalous pulmonary venous return (TAPVR); 15) transposition of the great arteries (TGA); 16) tetralogy of Fallot (TOF); 17) univentricular heart/single ventricle (UVH/SV); and 18) ventricular septal defect (VSD); and others. Patients with previously diagnosed double-outlet right ventricle (DORV) were recategorized into one of the 18 CHD categories or others because DORV comprises several anomalies such as UVH/SV, ccTGA, TGA, TOF, and VSD.

Registry protocol

The original registry file data were created by retrospectively collecting the data on new patients. To transfer the data, PDF and Excel files were created from the original registry file. The PDF file data (Table 1) contained only information on the number of adult outpatients in each CHD category and were transferred annually to the JNCVD-ACHD secretariat at the University of Tokyo, Japan. After obtaining approval from the ethics committee of each institution, password-locked Excel file data containing anonymized patient information (Online Table 1) were also transferred to the JNCVD-ACHD secretariat via the internet. These data collected until 2020 were used for analyses in the present study.

IRB approval

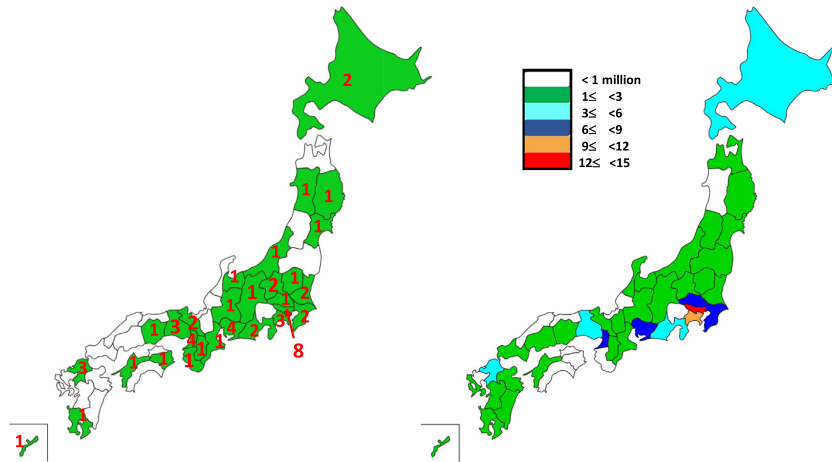
This study (reference no. 10680) was approved by the Ethics Committee of the Office for Human Research Studies, Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine, the University of Tokyo, Japan.

Statistical analysis

The statistical software Origin Pro 2019 (LightStone Corp. Tokyo, Japan) was used to determine mean age differences between the groups. Because the Kruskal–Wallis test did not show Gaussian distribution in all the analyses performed, a *p*-value of <0.05 by Mann–Whitney test indicated significance.

a) JNCVD-ACHD distribution

b) Population map



Referred to 2020 National Census - Statistics Bureau, Ministry of Internal Affairs and Communications, <https://www.stat.go.jp/data/kokusei/2020/kekka/pdf/outline.pdf>

Fig. 1. Distribution of the 54 Japanese Network of Cardiovascular Departments for Adult Congenital Heart Disease (JNCVD-ACHD) institutions. (a) The 29 of 47 prefectures in Japan with JNCVD-ACHD institutions are shown (green), implying the lack of an ACHD-specialized institution in 18 prefectures (white). The number of JNCVD-ACHD institutions is in red. (b) The population for each area is shown as colored. The 29 areas with one or more institutions shown in panel (a) covered all densely populated (≥ 3 millions) areas, whereas the other 18 areas had < 3 million people in each.

Results

JNCVD-ACHD registry outlines

Fifty-four JNCVD-ACHD institutions were located in 32 of the 47 prefectures in Japan, covering all densely populated areas in Japan (Fig. 1).

Datasheets provided as PDF files for 24,048 adult outpatients with CHD (ACHD outpatients) were collected from 50 (92.6 %) of the 54 JNCVD-ACHD institutions (Table 1). On average, 480.8 ± 626.4 (37–4021; median 319.5) ACHD outpatients received care in each institution. For the anonymized patient information provided as Excel files, although the collection rate of 44.4 % among 24 institutions was much lower than

Table 1
Profiles of adult outpatients with congenital heart disease in the Japanese Network of Cardiovascular Departments for Adult Congenital Heart Disease.

Main diagnostic name	(Abbreviation)	PDF files		Excel files			
		All N (%)	All N (%)	Female N (%)	Age (Dec 31st,2020)		
					All	Male	Female
Aortic stenosis	(AS)	503 (2.1)	108 (1.1)	44 (40.7)	29.9 ± 12.2	28.6 ± 8.2	31.8 ± 16.4
Atrial septal defect	(ASD)	4941 (20.5)	1978 (20.3)	1273 (64.4)	47.4 ± 21.6	46.2 ± 22.2	48.1 ± 21.2***
Atrioventricular septal defect/endocardial cushion defect	(AVSD/ECD)	1089 (4.5)	366 (3.8)	228 (62.3)	35.8 ± 15.4	33.8 ± 13.8	37.1 ± 16.2
Bicuspid aortic valve	(BAV)	951 (4.0)	381 (3.9)	147 (38.6)	44.7 ± 20.0	44.5 ± 20.3	44.9 ± 19.6
Congenitally corrected transposition of the great arteries	(ccTGA)	589 (2.4)	219 (2.2)	102 (46.6)	39.0 ± 14.8	37.5 ± 14.1	40.8 ± 15.4
Coarctation of aorta/interrupted aortic arch	(CoA/IAA)	807 (3.4)	343 (3.5)	162 (47.2)	29.8 ± 10.8	29.3 ± 11.6	30.4 ± 9.9***
Ebstein disease	(Ebstein)	390 (1.6)	187 (1.9)	105 (56.1)	42.2 ± 17.9	40.6 ± 18.1	43.5 ± 17.8
Mitral valve disease	(MV)	287 (1.2)	116 (1.2)	76 (65.5)	30.8 ± 9.7	29.3 ± 10.1	31.6 ± 9.5
Pulmonary atresia with intact ventricular septum	(PA-IVS)	334 (1.4)	124 (1.3)	68 (54.8)	28.0 ± 6.8	26.4 ± 6.5	29.3 ± 6.7**
Pulmonary atresia with ventricular septum defect	(PA-VSD)	599 (2.5)	260 (2.7)	131 (50.4)	31.1 ± 9.8	31.1 ± 10.2	31.2 ± 9.3
Patent ductus arteriosus	(PDA)	599 (2.5)	256 (2.6)	192 (75.0)	44.1 ± 21.9	30.3 ± 13.3	48.7 ± 22.3*
Pulmonary stenosis	(PS)	630 (2.6)	282 (2.9)	161 (57.1)	32.6 ± 14.2	31.1 ± 14.4	33.8 ± 13.9***
Persistent truncus arteriosus	(PTA)	91 (0.4)	22 (0.2)	9 (40.9)	29.9 ± 6.5	29.5 ± 5.2	30.4 ± 8.2
Total anomalous pulmonary venous return	(TAPVR)	292 (1.2)	98 (1.0)	46 (46.9)	29.5 ± 9.7	28.2 ± 6.8	31.0 ± 12.0
Transposition of the great arteries	(TGA)	993 (4.1)	414 (4.2)	132 (31.9)	30.1 ± 8.7	29.8 ± 8.0	30.8 ± 9.9
Tetralogy of Fallot	(TOF)	3093 (12.9)	1360 (14.0)	662 (48.7)	36.4 ± 13.2	36.0 ± 13.2	36.9 ± 13.1
Univentricular heart/single ventricle	(UVH/SV)	1592 (6.6)	619 (6.4)	275 (44.4)	29.5 ± 8.7	29.4 ± 8.7	29.6 ± 8.7
Ventricular septal defect	(VSD)	4920 (20.5)	2135 (21.9)	1178 (55.2)	35.1 ± 14.7	34.2 ± 15.1	35.8 ± 14.5*
Others		1348 (5.6)	475 (4.9)	247 (52.0)	37.8 ± 16.9	35.7 ± 16.4	39.7 ± 17.1**
Total		24,048 (100)	9743 (100)	5238 (53.8)	37.6 ± 17.1	35.8 ± 16.3	39.1 ± 17.5*

N: the number of patients, The Kolmogorov-Smirnov test did not show Gaussian distribution in the data of age. * p < 0.001, ** p < 0.01, *** p < 0.05 vs Male by Mann-Whitney test.

that for the PDF files, disease categorization was similar between the Excel and the PDF files.

Patient characteristics

The mean patient age was 37.6 ± 17.1 years, and female patients were significantly older (Table 1). Slightly more than half of the patients were female (53.8%), and female predominance (>55%) was observed in ASD, AVSD/ECD, Ebstein, MV, PDA, PS, and VSD, whereas male predominance was noted in AS, BAV, PTA, TGA, and UVH/SV (Table 1).

Two simple CHDs, VSD and ASD, and two complex CHDs, TOF and UVH/SV, were the four most common ACHD, in approximately 60% of all patients (Table 1), followed by TGA, BAV, AVSD/ECD, CoA/IAA, PS, PA-VSD, PDA, and ccTGA, ranging from 4.2% to 2.2%; biventricular intracardiac repair (2V-ICR) was performed in 62.9%. Almost all patients underwent 2V-ICR for cyanotic complex CHDs (87.7%–99.0%), including AVSD/ECD, PA-VSD, PTA, TAPVR, TGA, and TOF, but not UVH/SV and PA-IVS (Table 2).

Serious anatomical and pathophysiological disorders

Pulmonary arterial hypertension

PAH, including Eisenmenger syndrome (ES, Online Fig. 1), was observed in 292 (3.0%) patients, including 101 patients with 2V-ICR (1.6% of 2V-ICR) and 191 with non-2V-ICR (5.3% of non-2V-ICR; Table 2). Most (58.2%) of those with PAH had ASD (102 patients) or VSD (68 patients). In 114 patients (1.2%), ES was observed, primarily VSD, ASD, and AVSD/ECD. Among 54 patients with unrepaired VSD-PAH, 46 (85.1%) had ES. In contrast, among 69 patients with unrepaired ASD-PAH, 20 had ES (29.0%).

Systemic right ventricle under biventricular circulation

Of all patients, 2.8% had a systemic right ventricle under biventricular circulation (sRV-2VC), comprising ccTGA without anatomical repair (ccTGA-sRV, 76.3% of ccTGA; 61.9% of sRV-2VC) and TGA with atrial switching surgeries (24.9% of TGA; 38.1% of sRV-2VC; Table 2). Patients with ccTGA-sRV consisted of those with classical 2V-

ICR (functional repair, 29.2% of ccTGA) and with no significant surgery required (47.0% of ccTGA).

Fontan circulation

Fontan circulation was observed in 580 (6.0%) of all patients (Table 2): 501 cases (80.9%) with UVH/SV and 53 (42.7%) with PA-IVS (Table 2). Of the ccTGA cases, 20 (9.1%) underwent Fontan surgery.

Developmental/chromosomal/genetic disorders

We investigated the incidence of heterotaxy syndromes (asplenia, polysplenia), trisomy 21 (Down syndrome), 22q11.2 deletion, Turner syndrome, and Marfan syndrome. The mean age was significantly younger in patients with versus without asplenia, polysplenia, trisomy 21, and 22q11.2 deletion, whereas patients with Marfan syndrome were significantly older (Table 3).

More than 90% (76 of 83) of asplenia cases (0.9% of all ACHD patients) were categorized with UVH/SV, representing 12.3% of UVH/SV cases (Table 3). Polysplenia was most common in UVH/SV (48.6%), representing 5.7% of UVH/SV cases. Of those with UVH/SV, 17.9% had a heterotaxy syndrome. Less frequent but noted were asplenia (0.8%) and polysplenia (4.9%) among AVSD/ECD cases.

Among the studied chromosomal/genetic disorders, trisomy 21 was the most common (388 patients, 4.0%) (Table 3), especially in AVSD/ECD (114 patients, 31.1%), whereas most (128 patients) had VSD (6.0% of VSD cases). Moreover, trisomy 21 had a high prevalence in patients with PDA (9.4%), PTA (4.5%), TOF (4.1%), Ebstein (3.7%), and ASD (2.0%). The presence of 22q11.2 deletion was most frequent in TOF (43 patients), with the highest prevalence (11.2%) in PA-VSD, both of which accounted for 79.1% of the patients with 22q11.2 deletion-ACHD, whereas VSD and CoA/IAA accounted for 9.9% and 7.7%, respectively. Turner syndrome was not often observed (19 patients, 0.2%). This syndrome mainly influenced the incidences of BAV and CoA/IAA (Table 3). Patients with Marfan syndrome accounted for 1.1% of the total population (Table 3). These patients were mostly categorized into others.

Table 2
Clinical Status of adult outpatients with congenital heart disease in JNCVD-ACHD.

Dx	PAH		2V-ICR		Non 2V-ICR (palliations, Fontan, no cardiovascular repair)				sRV
	Total N (%)	N (%) of Dx	N (%) of Dx	PAH (%) of 2V-ICR	N (%) of Dx	PAH (%) of non 2V-ICR	ES (%) of Dx	Fontan (%) of Dx	N (%) of Dx
AS	108 (1.1)	1 (0.9)	73 (67.6)	0 (0.0)	35 (32.4)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ASD	1978 (20.3)	102 (5.2)	1282 (64.8)	33 (2.6)	696 (35.2)	69 (9.9)	20 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AVSD/ECD	366 (3.8)	17 (4.6)	333 (91.0)	4 (1.2)	33 (9.0)	13 (39.4)	12 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
BAV	381 (3.9)	1 (0.3)	143 (37.5)	0 (0.0)	238 (62.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ccTGA	219 (2.2)	4 (1.8)	116 (53.0)	1 (0.9)	103 (47.0)	3 (2.9)	1 (0.5)	20 (9.1)	167 (76.3)
CoA/IAA	343 (3.5)	6 (1.7)	317 (92.4)	4 (1.3)	26 (7.6)	2 (7.7)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ebstein	187 (1.9)	0 (0.0)	60 (32.1)	0 (0.0)	127 (67.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.7)	0 (0.0)
MV	116 (1.2)	1 (0.9)	41 (35.3)	1 (2.4)	75 (64.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PA-IVS	124 (1.3)	1 (0.8)	4 (3.2)	1 (25.0)	120 (96.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	53 (42.7)	0 (0.0)
PA-VSD	260 (2.7)	23 (8.8)	228 (87.7)	10 (4.4)	32 (12.3)	13 (40.6)	7 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
PDA	256 (2.6)	11 (4.3)	187 (73.0)	2 (1.1)	69 (27.0)	9 (13.0)	7 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
PS	282 (2.9)	1 (0.4)	162 (57.4)	1 (0.6)	120 (42.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PTA	22 (0.2)	0 (0.0)	22 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TAPVR	98 (1.0)	3 (3.1)	97 (99.0)	3 (3.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TGA	414 (4.2)	14 (3.4)	373 (90.1)	10 (2.7)	41 (9.9)	4 (9.8)	6 (1.4)	1 (0.2)	103 (24.9)
TOF	1360 (14.0)	17 (1.3)	1337 (98.3)	13 (1.0)	23 (1.7)	4 (17.4)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
UVH/SV	619 (6.4)	10 (1.6)	3 (0.5)	0 (0.0)	616 (99.5)	10 (1.6)	7 (1.1)	501 (80.9)	0 (0.0)
VSD	2135 (21.9)	68 (3.2)	1119 (52.4)	14 (1.3)	1013 (47.4)	54 (5.3)	46 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Others	475 (4.9)	12 (2.5)	234 (49.3)	4 (1.7)	236 (49.7)	8 (3.4)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	9743 (100.0)	292 (3.0)	6131 (62.9)	101 (1.6)	3604 (37.0)	191 (5.3)	114 (1.2)	580 (6.0)	270 (2.8)

AS, aortic stenosis; ASD, atrial septal defect; AVSD/ECD, atrioventricular septal defect/endocardial cushion defect; BAV, bicuspid aortic valve; ccTGA, congenitally corrected transposition of the great arteries; CoA/IAA, coarctation of aorta/interrupted aortic arch; Ebstein, Ebstein disease; MV, mitral valve disease; PA-IVS, pulmonary atresia with intact ventricular septum; PA-VSD, pulmonary atresia with ventricular septum defect; PDA, patent ductus arteriosus; PS, pulmonary stenosis; PTA, persistent truncus arteriosus; TAPVR, total anomalous pulmonary venous return; TGA, transposition of the great arteries; TOF, tetralogy of Fallot; UVH/SV, univentricular heart/single ventricle; VSD, ventricular septal defect; Dx, diagnostic name of congenital heart disease; ES, Eisenmenger syndrome; N, the number of patients; PAH, pulmonary arterial hypertension; sRV, systemic right ventricle; 2V-ICR, two ventricular intracardiac repair. 2 patients with residual shunt-associated ES after 2V-ICR for TGA were included in 6 TGA-ES patients, while other ES-patients were composed with those with non-2V-ICR.

Table 3
Developmental/chromosomal/genetic disorders of adult outpatients with congenital heart disease.

	All ACHD	Heterotaxy		Chromosomal/genetic disorders			
	Total	Asplenia	Polysplenia	Trisomy 21	22q11.2 deletion	Turner	Marfan
Total (%)	9743 (100.0)	83 (0.9)	72 (0.7)	388 (4.0)	91 (0.9)	19 (0.2)	103 (1.1)
Female (%)	5238 (53.8)	42 (49.4)	39 (54.2)	178 (45.9)	46 (50.5)	–	58 (56.3)
Mean age (yrs)							
All	37.6 ± 17.1	26.9 ± 7.6 [†]	28.8 ± 7.8 [†]	30.4 ± 9.9 [†]	26.6 ± 5.3 [†]	30.5 ± 9.4	40.9 ± 15.0 ^{††}
Male	35.8 ± 16.3	26.0 ± 6.9	28.8 ± 8.2	30.2 ± 9.3	27.1 ± 5.4	–	38.7 ± 15.0
Female	39.1 ± 17.5 [*]	27.8 ± 8.2	28.7 ± 7.5	30.7 ± 10.6	26.2 ± 5.1	–	42.6 ± 15.0
	N	N (% of each Dx)	N (% of each Dx)	N (% of each Dx)	N (% of each Dx)	N (% of each Dx)	N (% of each Dx)
AS	108	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
ASD	1978	0 (0.0)	3 (0.2)	40 (2.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
AVSD/ECD	366	3 (0.8)	18 (4.9)	114 (31.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
BAV	381	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	6 (1.6)	0 (0.0)
ccTGA	219	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CoA/IAA	343	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	7 (2.0)	5 (1.5)	0 (0.0)
Ebstein	187	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
MV	116	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.4)
PA-IVS	124	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PA-VSD	260	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.2)	29 (11.2)	1 (0.4)	0 (0.0)
PDA	256	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (9.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
PS	282	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PTA	22	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
TAPVR	98	1 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TGA	414	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TOF	1360	0 (0.0)	2 (0.1)	56 (4.1)	43 (3.2)	2 (0.1)	1 (0.1)
UVH/SV	619	76 (12.3)	35 (5.7)	4 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
VSD	2135	1 (0.0)	2 (0.1)	128 (6.0)	9 (0.4)	2 (0.1)	2 (0.1)
Others	475	0 (0.0)	5 (1.1)	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	93 (19.6)

AS, aortic stenosis; ASD, atrial septal defect; AVSD/ECD, atrioventricular septal defect/endorocardial cushion defect; BAV, bicuspid aortic valve; ccTGA, congenitally corrected transposition of the great arteries; CoA/IAA, coarctation of aorta/interrupted aortic arch; Ebstein, Ebstein disease; MV, mitral valve disease; PA-IVS, pulmonary atresia with intact ventricular septum; PA-VSD, pulmonary atresia with ventricular septum defect; PDA, patent ductus arteriosus; PS, pulmonary stenosis; PTA, persistent truncus arteriosus; TAPVR, total anomalous pulmonary venous return; TGA, transposition of the great arteries; TOF, tetralogy of Fallot; UVH/SV, univentricular heart/single ventricle; VSD, ventricular septal defect; Dx, diagnostic name of congenital heart disease; N, the number of patients.

[†]p < 0.001, ^{††}p < 0.01 vs all other ACHD by Mann-Whitney test; * p < 0.001 vs Male by Mann-Whitney test.

Discussion

This study presents data from the first national ACHD registry in Japan, including diagnostic profiles and clinical characteristics of outpatients treated for ACHD at JNCVD-ACHD member institutions, which can be a resource for ACHD clinical studies. Based on the CHD diagnosis, even patients with severe ACHD, including complex or cyanotic CHDs, Fontan circulation, and developmental/chromosomal/genetic disorders, were transferred to the outpatient setting without restriction for treatment by adult cardiologists in cooperation with pediatric cardiologists. Now that a Japanese national resource for ACHD care has been created, the next step is to assess JNCVD-ACHD for points of improvement.

JNCVD-ACHD and other registries

According to a report by Shiina et al. [1] the number of Japanese ACHD patients was approximately 530,000 in 2020, including 175,000 moderate to severe cases, such as the outpatients in the current study. Based on these data, approximately 26,000 ACHD outpatients, representing 0.02% of the Japanese population, are cared for in 54 JNCVD-ACHD institutions (Table 1), suggesting that the national registration data are sufficient to represent the profile of all moderate to severe cases. However, in terms of transfer to the outpatient setting, only 1/7 (14.7%) of patients with moderate to severe CHD have been transferred to the JNCVD-ACHD institutions. This estimated low rate of transfer cannot be explained by the lack of JNCVD-ACHD institutions in 18 of the 47 prefectures in Japan (Fig. 1). As previously reported [4], the referral relationship between regional ACHD centers, such as the JNCVD-ACHD institutions, and local facilities in each prefecture (a local network) is thought to be relatively important for the proper transfer of ACHD patients in each prefecture.

The Netherlands CONCOR registry, founded in 2002, has similar criteria for voluntary participation as the JNCVD-ACHD registry. The CONCOR registry has collected data for 17,198 ACHD patients from 107 hospitals till date in 2020, approximately 0.1% of the total population (<https://concor.net/en/>). This registration rate (0.1%) and the number of voluntarily participating hospitals (107) were five times higher and two times larger than those in the JNCVD-ACHD registry, respectively, suggesting that the JNCVD-ACHD registry has much room for improvement.

In this context, the next step is to encourage the JNCVD-ACHD institutions to make a locally suitable network for CHD care in cooperation with local facilities in each prefecture, in addition to establishing more JNCVD-ACHD institutions in the areas of need.

Patient characteristics

The mean patient age was 37.6 ± 17.1 years, with younger patients who had AVSD/ECD, CoA/IAA, or complex/cyanotic CHDs often requiring 2V-ICR/Fontan surgeries (rather difficult open heart surgeries), such as for PA-IVS, PA-VSD, PTA, TAPVR, TGA, TOF, and UVH/SV (Table 1), especially among those with an additional developmental/genetic/chromosomal disorder, such as a heterotaxy syndrome, 21 trisomy, and 22q11.2 deletion (Table 3). This young mean age of the ACHD outpatients may reflect recent (these 40 years) advance of medicine and surgical technique to allow most of infants and children to expect for their adult lives. In another word, it was quite difficult for newborn babies with CHDs before 1980, especially those with complex CHDs, to survive in adulthood.

Regarding ACHD outpatients with 2V-ICR, it is understandable that those with complex/cyanotic CHDs and/or valvular CHDs require ACHD-specialized care for postoperative concerns and various comorbidities that occur later throughout their lifespan. Notable, however, is

the large number of ACHD outpatients requiring treatment for simple CHDs, such as ASD and VSD, who visited the ACHD-specialized institutions (Table 2). This rate may simply reflect the high birth rates of VSD (30%–40%) [5,6] and ASD (4%–35% of large variance caused by a large ascertained bias due to low disease detectability) [5–8] (35.2% and 19.3%, respectively, in Japan, Online Table 2). For those with repaired ASD, we speculate that they may have had, in addition to PAH (Table 1), other conditions such as RV dysfunction, symptomatic arrhythmias, or stroke in adulthood [9]. Concerning VSD, the infundibular/conus/subarterial VSD type that typically does not close naturally [10] may account for 30% or more of VSD cases in Japan [11], an extremely high rate compared with the Caucasian population (approximately 7%) [12]. Also in this type of VSD, residual or postoperative aortic valve disorders may require medical follow-up, contributing to the large number of adult outpatients with repaired as well as unrepaired VSD in this study.

Pulmonary arterial hypertension

Epidemiologic data are lacking on the prevalence of PAH in ACHD patients. A European survey reported a range of 5%–10% [13]. However, the data were based on echocardiograms as well as hemodynamic studies; thus, overestimation was inevitable. Our rate of PAH was based on PAH/ES diagnosed by hemodynamic criteria (mean pulmonary arterial pressure ≥ 25 mm Hg and mean pulmonary arterial wedge pressure < 15 mm Hg, Online Fig. 1) and clinically diagnosed ES, guaranteeing the reliability (3.0% and 1.2%, respectively) for PAH/ES and for ES only. Until adulthood, unrepaired post-tricuspid shunts represented by VSD was a more likely cause of ES (46 of 54 patients; Table 2) than unrepaired pre-tricuspid shunts represented by ASD (20 of 69 patients). Based on an estimated 175,000 patients with moderate to severe CHD, approximately 5000 ACHD patients with PAH/ES and 2000 with ES may exist in Japan.

Systemic right ventricle

A CHD-specific pathophysiology is sRV, and these patients are at high risk of heart failure and serious arrhythmias [14]. In this study, sRV-2VC was observed in 2.8% of all patients, including those with cTGA without anatomical repair (61.8%) and TGA after atrial switching surgery (38.1%). These rates may correspond to the estimation of nearly 5000 adult patients with sRV-2VC in Japan, strongly supporting the need for a treatment algorithm specific for sRV failure in this population.

Fontan circulation

The proportion of ACHD patients with Fontan circulation was 6.0%, about 1600 of those among all 54 JNCVD-ACHD institutions and approximately 10,000 in Japan. Most patients (86.4%) with Fontan circulation were in UVH/SV, resulting in the fourth highest composite rate (6.6%, Table 1) of UVH/SV in this study, despite a low birth rate of UVH/SV (1%–2%) [5–8,15] (Online Table 2). These patients may develop Fontan-associated liver disease in adulthood and are at high risks for heart failure, valvular disorders, serious arrhythmias, venous thrombosis, congestive organ failure, and protein-losing enteropathy [16]. Finally, some patients become candidates for heart and/or liver transplantation. To date, no surgeries have replaced Fontan surgeries, so effective treatment strategies must be developed to address such adverse events in adult patients after Fontan surgery.

Developmental/chromosomal/genetic disorders

Heterotaxy syndromes

The heterotaxy syndromes of asplenia and polysplenia are strongly associated with complex CHDs [17], represented by DORV, including UVH/SV [17]. Although UVH/SV accounted for most asplenia cases, only 50% of the study patients with polysplenia also had UVH/SV (Table 3). Because

we did not include DORV as a diagnostic category, as described in Materials and methods, the high prevalence of heterotaxy syndromes in UVH/SV is understandable based on previous reports [17].

Trisomy 21

Trisomy 21 is the most common chromosomal disorder, approximately 1 of 800 births worldwide [18], with CHD found in 44%–66% of these infants [18,19]. The highest rate of trisomy 21 in this study was in patients with AVSD/ECD (31.1%), followed by PDA, VSD, PTA, TOF, Ebstein, and ASD. These findings are consistent with the previously reported prevalence [18,19].

22q11.2 deletion

As a rare disease, 22q11.2 deletion is estimated to occur in 1 in 4000–6000 live births, frequently with a cardiac malformation (60%–80%), most often a subset of conotruncal malformations (TOF, PTA, or IAA), VSD or ASD, and aortic arch anomalies [20]. In this study, patients with TOF and PA-VSD—which are developmentally similar—were 79.1% of 22q11.2 deletion cases, whereas those with VSD and CoA/IAA were 9.9% and 7.7%, respectively. Thus, the distribution of 22q11.2 deletion in ACHD likely takes over its characteristics at birth.

Turner syndrome

Turner syndrome is rare, with a reported birth rate of approximately 50 in 100,000 girls [21]. Determining the precise prevalence of CHD is challenging because Turner syndrome itself is difficult to diagnose before elementary school. The most common CHD comorbidity is BAV, and CoA is the second most common comorbidity [21]. These rates are consistent with our findings.

Marfan syndrome

Marfan syndrome is also rare, with a prevalence of 1 in 3000–5000 individuals. It is commonly associated with an aortopathy syndrome due to a genetically malfunctioning transforming growth factor- β signaling cascade [22], and reported to not accompany any CHD except mitral prolapse (approximately 50% of cases) [22]. In this study, patients with Marfan syndrome were mostly in the “other diagnoses (others)” category, whereas 4 patients had an MV diagnosis. One reason for the low prevalence of MV may be because the physicians ignored the mitral disease as a minor comorbidity. Based on these findings, it is important to recognize that patients with Marfan syndrome in Japan, regularly receive care in general cardiovascular or Marfan syndrome-specific outpatient clinics but not in ACHD-specialized clinics.

Study limitations

This study had several limitations. The JNCVD-ACHD registry data were collected through December 2020 and do not include the survival and mortality information. Therefore, we calculated patient ages as of December 31, 2020, assuming that all were alive. Although the numeric data for each study variable are not as precise as would be provided by a transverse survey at the specific time point, the prevalence for each condition and comparison among ACHD patients most likely reflects the real-world setting.

Another concern is the possibility of multiple counts of one person reported by different institutions, although no cases showed the same birth year and month, sex, and diagnosis in the Excel file data (9743 patients) of patient characteristics, suggesting that even in the PDF files (24,048 patients) of the diagnoses, the number of duplicate cases is negligible.

Finally, the diagnoses of genetic disorders were based on not genetic tests but instead on the physician's choice of the listed diagnoses.

Conclusions

The JNCVD-ACHD registry data represent ACHD patients in Japan who require specialist care and have been transferred from pediatric physicians to outpatient clinics operated by cardiology departments for adults. These data may represent the diagnoses and patient characteristics for moderate to severe cases of ACHD, including PAH, sRV, Fontan circulation, and developmental/chromosomal/genetic disorders. Although the JNCVD-ACHD system still needs to incorporate local networks for CHD care, in addition to adding more institutions in areas of need, it is ready to serve as a resource for national multicenter clinical trials for various challenges in ACHD, thereby contributing to establishment of the Japanese evidence-based guidelines for ACHD.

Acknowledgments

This study was supported by a research grant from the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (21FC1014).

The following JNCVD-ACHD investigators have contributed to this work: Drs Toshihisa Anzai, Hiroaki Shimokawa, Masahiko Umei, Morio Shoda, Kei Inai, Yasushi Sakata, Hiroshi Ito, Teiji Akagi, Ayako Ishikita, Takeshi Ogo, Hideo Ohuchi, Hironobu Ueda, Shin Takahashi, Koichiro Kinugawa, Kazuomi Kario, Yasushi Imai, Tomoyuki Kabutoya, Yasutaka Kawasoe, Yumi Shiina, Keiichi Fukuda, Hideaki Kanazawa, Toshiaki Oka, Hideki Saito, Toyooki Murohara, Hiroki Shiomi, Takeshi Kimura, Masaaki Yamagishi, Satoaki Matoba, Osamu Yamaguchi, Toshinori Yuasa, Yoshihisa Horioze, Mitsuaki Isobe, Mike Saji, Ken-ichi Hirata, Kensuke Matsumoto, Hirohiko Motoki, Yoshinori Fukumoto, Tomohisa Nakamura, Yoshito Ogihara, Masaki Ieda, Toshihiro Tamura, Takashi Akasaka, Takashi Tanimoto, Masaaki Hoshiga, Atsuko Ashida, Yusuke Iwata, Tetsuya Yamamoto, Akiyoshi Hashimoto, Kuniko Yoshida, Manabu Nitta, Rie Nakashima, Junya Ako, Toshimi Koitabashi, Ken Kashimura, Shintaro Nakano, Mami Nakayashiro, Kenji Kada, Naoki Ohashi, Masao Imai, Hisanori Sakazaki, Sachiko Inukai, Jun Muneuchi, Akio Ikai, Norie Mitsushita, Hideshi Tomita, Takahiko Naruko, Sakiko Miyazaki, Nao Ishii, Minoru Murata, Kazuhiko Yumoto, Ayako Maruo, Takeaki Shirai, and Shigeru Tateno.

Declaration of competing interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2022.07.019>.

References

- [1] Shiina Y, Toyoda T, Kawasoe Y, Tateno S, Shirai T, Wakisaka Y, et al. Prevalence of adult patients with congenital heart disease in Japan. *Int J Cardiol* 2011;146:13–6.
- [2] Ochiai R, Kato H, Misaki Y, Kaneko M, Ikeda Y, Niwa K, et al. Preferences regarding transfer of patients with congenital heart disease who attend children's hospital. *Circ J* 2019;83:824–30.
- [3] Ochiai R, Yao A, Kinugawa K, Nagai R, Shiraishi I, Niwa K. Status and future needs of regional adult congenital heart disease centers in Japan. *Circ J* 2011;75:2220–7.
- [4] Ochiai R, Murakami A, Toyoda T, Kazuma K, Niwa K. Opinions of physicians regarding problems and tasks involved in the medical care system for patients with adult congenital heart disease in Japan. *Congenit Heart Dis* 2011;6:359–65.
- [5] Liu Y, Chen S, Zuhlke L, Babu-Narayan SV, Black GC, Choy MK, et al. Global prevalence of congenital heart disease in school-age children: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cardiovasc Disord* 2020;20:488.
- [6] Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation* 2007;115:163–72.
- [7] Wren C, O'Sullivan JJ. Survival with congenital heart disease and need for follow up in adult life. *Heart* 2001;85:438–43.
- [8] Zhao L, Chen L, Yang T, Wang T, Zhang S, Chen L, et al. Birth prevalence of congenital heart disease in China, 1980–2019: a systematic review and meta-analysis of 617 studies. *Eur J Epidemiol* 2020;35:631–42.
- [9] Karunanithi Z, Nyboe C, Hjortdal VE. Long-term risk of atrial fibrillation and stroke in patients with atrial septal defect diagnosed in childhood. *Am J Cardiol* 2017;119:461–5.
- [10] Miyake T, Shinohara T, Nakamura Y, Fukuda T, Tasato H, Toyohara K, et al. Spontaneous closure of ventricular septal defects followed up from <3 months of age. *Pediatr Int* 2004;46:135–40.
- [11] Ando M, Takao A. Pathological anatomy of ventricular septal defect associated with aortic valve prolapse and regurgitation. *Heart Vessels* 1986;2:117–26.
- [12] Soto B, Becker AE, Moulart AJ, Lie JT, Anderson RH. Classification of ventricular septal defects. *Br Heart J* 1980;43:332–43.
- [13] Engelfriet PM, Duffels MG, Moller T, Boersma E, Tijssen JG, Thaulow E, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart* 2007;93:682–7.
- [14] Andrade L, Carazo M, Wu F, Kim Y, Wilson W. Mechanisms for heart failure in systemic right ventricle. *Heart Fail Rev* 2020;25:599–607.
- [15] Hoffman JJ, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1890–900.
- [16] Kutty S, Jacobs ML, Thompson WR, Danford DA. Fontan circulation of the next generation: why it's necessary, what it might look like. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e013691.
- [17] Lin AE, Krikov S, Riehle-Colarusso T, Frias JL, Belmont J, Anderka M, et al. Laterality defects in the national birth defects prevention study (1998–2007): birth prevalence and descriptive epidemiology. *Am J Med Genet A* 2014;164A:2581–91.
- [18] Bull MJ. Down syndrome. *N Engl J Med* 2020;382:2344–52.
- [19] Heinke D, Isenburg JL, Stallings EB, Short TD, Le M, Fisher S, et al. Prevalence of structural birth defects among infants with Down syndrome, 2013–2017: a US population-based study. *Birth Defects Res* 2021;113:189–202.
- [20] Goldmuntz E. 22q11.2 deletion syndrome and congenital heart disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2020;184:64–72.
- [21] Donadille B, Christin-Maitre S. Heart and Turner syndrome. *Ann Endocrinol (Paris)* 2021;82:135–40.
- [22] Salik I, Rawla P. Marfan syndrome. *Treasure Island*