

総括研究報告書

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救命率の向上と

生涯にわたるQOL改善のための総合的研究 (21FC1014) 」

総括研究報告

大内秀雄 国立循環器病研究センター 成人先天性心疾患センター・小児循環器内科

白石 公 国立循環器病研究センター 小児循環器内科

黒岩健一 国立循環器病研究センター 小児循環器内科

研究要旨

先天性心疾患は出生約 100 人に 1 人の割合で発症し、診断技術と外科手術の向上により、患者の約 95%が救命され、90%以上が成人期に到達する。現在では成人患者は全国で約 50 万人存在し、内科においても看過できない診療領域となった。特に指定難病である複雑先天性疾患は、患者の心臓形態と血行動態が複雑なため、小児期の心臓外科手術が極めて難しいだけでなく、術前術後の管理には多科による集学的診療が必要で、救命率の改善には診療治療技術の革新と若手医師・看護師への教育体制の確立が必須である。また患者の多くは術後長期にわたり遺残症や続発症により悩まされ、生涯にわたる管理と治療が必要となる。思春期から成人期に達した患者では、社会的心理的な自立支援、内科への円滑な移行診療体制の構築、医療および社会保障、就労支援など、医学的にも社会的な問題が山積している。

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、小児期の初期手術治療により救命されるよう診断治療技術の向上を目指すのみならず、成人期以降も生涯にわたって良好な生活の質が営めるよう、関連する各学会や患者団体とともに、診断基準の確率、治療方針の確立、ガイドラインの作成、生涯にわたる患者レジストリの構築、診療記録のデータベース化、シームレスな移行医療の構築、患者への正しい情報提供、思春期患者の自立支援、就学や就労支援、成人患者の専門施設の確立および地域の医療事情に応じた診療体制の構築、個々の患者の長期予後の検討、成人患者の社会経済的支援、若手スタッフの教育、専門医制度の維持などを実施し、様々の政策医療を実施する。同時にレジストリや患者の長期予後に関する論文を発刊した。

令和5年度の研究計画

1. 本研究班と深く関連する日本小児循環器学会、日本成人先天性心疾患学会とともに、該当する小児慢性疾病および指定難病の診断基準の見直しおよび追記を継続して実施する（難病ホームページの改訂を実施済み）。
2. 日本小児循環器学会とともに「小児心血管疾患新規患者の全国調査を」推し進め、小児慢性疾病および指定難病の発生頻度の報告に役立てる（実施済み）。
3. DPC 診療データ、小児慢性疾患研究事業データ、その他の患者データベースを利用し、小児期から成人期まで一貫した患者データベース構築のための実作業を継続する。令和4年度に引き続き、複数のデータベースの突合を試みて、生涯にわたるシームレスな患者データベース構築を実施する（未完了にて令和5年度継続）。
4. 小児期の初期治療となる外科治療および術後管理の成績向上のため、各種データベースを利用した複雑先天性心疾患の予後調査をまとめる。どの手術やどのカテーテル治療を行うことが患者の長期予後に最も適切であるかの判断の一助とする（未完了にて令和5年度継続）。
5. 厚労省より各都道府県に設立することが通達されている「移行医療支援センター」とともに、各都道府県の医療状況に見合った、先天性心疾患患者の移行医療の体制づくりを提言し、関連学会や各都道府県とともに足並みを揃え、地域に適した移行医療を可能な限り実現する（順調に進行中）。
6. 成人循環器内科医を主体とする循環器内科拠点施設ネットワーク（ACHD ネットワーク）を継続的に支援し、成人先天性心疾患学会とともに、成人先天性心疾患「専門医制度」及び「専門医修練施設」を維持管理し、全国に限らず専門医が存在するように活動を広げる。また、ACHD ネットワークの「患者登録システム」の構築と充実を継続して進める（登録患者は現在 26,612 名）。さらに登録システムを利用した、成人先天性心疾患診療エビデンスを構築するための前向き研究を実施する（順調に進行中）。
7. 成人先天性専門医総合および連携修練施設への実態活動調査結果をもとに、成人先天性心疾患の診療体制の改善および見直しを行う（一部進行中）。
8. 令和4年に引き続き、厚労科研費檜垣班および患者会とともに、患者向けホームページの内容を充実させることにより、患者の社会保障や就労支援などなどの情報を正確に提供するとともに、思春期から成人期の患者の自立支援を図る。また新型コロナウイルス対策のための患者および患者家族への情報発信に努める（檜垣班で実行中）。
9. 令和4年度に引き続き、「患者向けスマートフォンアプリ」の開発を実施し、移行医療の啓発とともに、PHR（Personal Health Record）の機能を持ち合わせることで、患者の健康状態を管理し予後の改善を図る。将来的には患者のさまざまな情報を、スマホアプリを介して一括管理するシステムの構築を目指す。令和5年度は倫理委員会申請を行い、アプリの稼働を目指す（順調に開発中）。
10. 小児心臓外科の専門医制度の確立に向けた活動を日本小児循環器学会とともに実施する。また技術の継承が困難になりつつある小児期の複雑先天性心疾患の心臓手術をより安全で確実なものにするため、過去の希少な剖検心臓を「デジタルアーカイブ化」する事業を令和4年に引き続いて実施する。令和

5年度には新たに50標本、令和4年度と合わせて100標本の画像デジタルアーカイブ化を行い、日本小児循環器学会員に公開することで、若手外科医の教育とともに、希少な剖検心臓がこれ以上劣化することを予防する（順調に実施中）。

11. 成人先天性心疾患の術後長期の患者の心機能および循環動態を継続して調査分析し、後ろ向き研究による論文として情報を発信し、日本から世界に向けてこの分野のエビデンスを蓄積する（部分的に完了）。
12. 患者が急増している成人女性患者の妊娠出産に関する観察研究および実態調査結果を分析し、論文にまとめる（未完了にて継続）。

令和4年度の実際の活動状況

小児心血管疾患新規患者の全国調査（山岸報告書）

日本小児循環器学会において「小児心血管疾患新規患者の全国調査」を実施し、2020年、2021年の各疾患の発症数を報告した。また今年度は、調査対象となる70種類の心血管疾患の定義と診断時の注意事項についてもまとめ報告した（山岸報告書）。難治疾患に登録されている複雑先天性心疾患全てが含まれているため、各疾患の日本国内での自然発症数を把握することに繋がり、今後も継続して手術データベースや成人期の患者数と比較することにより、各疾患の長期予後を明らかにすることも可能となる重要なデータとなる。

先天性心血管異常	2020発症数	先天性心血管異常	2021発症数
ASD	2037	ASD	2271
PDA	1010	PDA	1118
VSD	3967	VSD	3750
CoA	263	CoA	253
IAA	55	IAA	62
Complete AVSD	268	Complete AVSD	192
Incomplete AVSD	75	Incomplete AVSD	59
TOF	401	TOF	379
PAVSD	113	PAVSD	125
PAIVS	76	PAIVS	65
TGA	201	TGA	187
cTGA	55	cTGA	60
DORV-VSD type	125	DORV-VSD type	110
DORV-Tetralogy type	91	DORV-Tetralogy type	80
DORV-TGA type	50	DORV-TGA type	44
DORV-Other type	26	DORV-Other type	18
Truncus arteriosus	43	Truncus arteriosus	28
TAPVC	175	TAPVC	142
SV	155	SV	120
HLHS	134	HLHS	117
TA	64	TA	61
Ebstein	86	Ebstein	89
Origin of PA from Ao	6	Origin of PA from Ao	5
Absent PV	21	Absent PV	11
Vascular Ring	49	Vascular Ring	78
AP Window	4	AP Window	10
Cor triatriatum	27	Cor triatriatum	34
BWG syndrome	12	BWG syndrome	6
Coronary AVF	57	Coronary AVF	51
Other Coronary Anomalies	36	Other Coronary Anomalies	48
Pulmonary AVF	19	Pulmonary AVF	7
	9701		9580
出生数	840,835	出生数	811,640
心疾患発症率	1.36	心疾患発症率	1.39

2020年調査結果

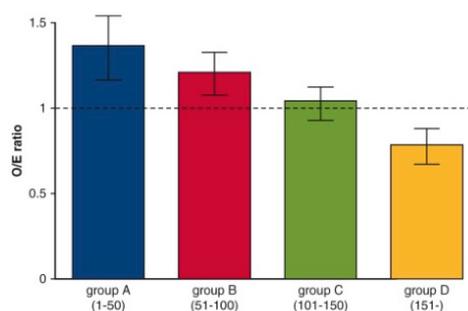
2021年調査結果

先天性心疾患の手術治療成績維持・向上への取り組み（山岸・芳村報告書）

昨今、小児心臓外科を志望する若手が減少し、新生児から成人までのあらゆる先天性心疾患患者に対して安全で質の高い医療を継続的に提供するには、先端的な設備を備えた施設で、小児集中治療医、小児循環器および看護・パラメディカルスタッフが揃い、一定以上の症例数と経験を有し、切れ目のない次世代育成能力を有する多職種からなる診療ハートチームの構築が必要と考えられる。そこで、日本小児循環器学会とともに、全国小児心臓外科施設の手術数と成績について、日本心臓血管外科学会のデータベースを用いた解析を実施した。

1) 安全で良質な先天性心疾患の外科医療を継続的に提供し、次世代医療者を育成するため、年間150例以上の手術を行う拠点施設（高難度手術実施施設）を中核とした地域の拠点化を推進する必要がある、ことが考えられ、2) 拠点施設は、次世代を育成す

る能力を持った多職種ハートチームを有する必要がある、3) 拠点施設は、集中治療専門医研修施設である独立した小児 ICU を備えることが望ましい、4) 集約化(地域拠点化)により、すべての手術実施施設が2024年度から始まる「医師の働き方改革」に準拠し得る体制となることが望ましい、5) 集約化(地域拠点化)への第一歩として、年間手術数50例未満の施設では、中等症以上のリスクを伴う先天性心疾患に対する手術の実施を控えることが望ましいことが判明した(山岸報告書)。



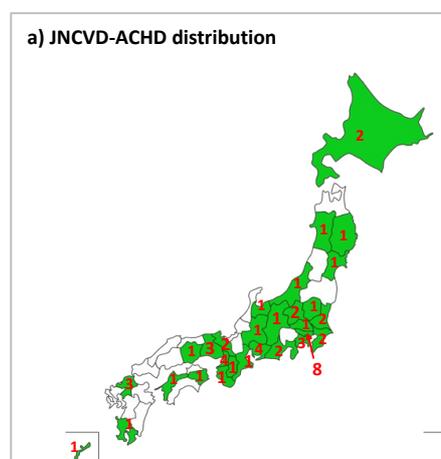
(図4) 施設規模別全症例の死亡率に関する O/E 比²
縦軸：O/E 比、横軸：年間手術症例数

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(八尾報告書)

2011年に本研究班の前身組織から立ち上がっ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参加施設を拡大し、ACHD 診療体制を確立する作業を実施した。これまでの患者登録の結果を論文としてまとめ、Journal of Cardiology に2022年に掲載された。調査がえられた総数は24,048症例で、そのうち詳細データが出された9,743例であった。ACHD 通院患者の平均年齢は37歳ほどであった。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。2心室形

態循環であっても体心室右室症例は、270例(2.8%)に認められた。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%)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。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。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。

これらの結果を踏まえ、今後ACHD種々の問題に関しても、JNCVD-ACHDメンバーによる多施設研究が期待される。



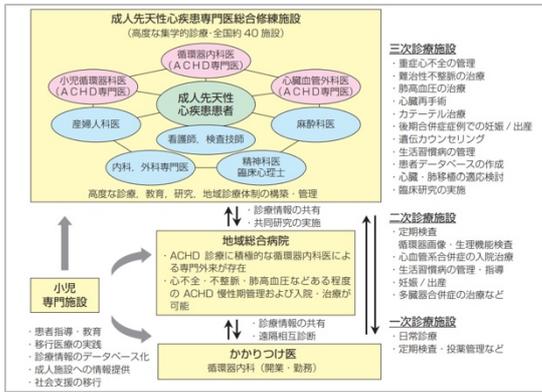
Main Diagnostic Name	(Abbreviation)	PDF files		Excel files	
		N	(%)	N	(%)
Aortic Stenosis	(AS)	503	(2.1)	108	(1.1)
Atrial Septal Defect	(ASD)	4941	(20.5)	1978	(20.3)
Atrioventricular Septal Defect/Endocardial Cushion Defect	(AVSD/ECD)	1089	(4.5)	366	(3.8)
Bicuspid Aortic Valve	(BAV)	951	(4.0)	381	(3.9)
Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries	(ccTGA)	583	(2.4)	219	(2.2)
Coarctation of Aorta/Interrupted Aortic Arch	(CoA/IAA)	807	(3.4)	343	(3.5)
Ebstein Disease	(Ebstein)	390	(1.6)	187	(1.9)
Mitral Valve Disease	(MV)	287	(1.2)	116	(1.2)
Pulmonary Atresia with Intact Ventricular Septum	(PA-IVS)	334	(1.4)	124	(1.3)
Pulmonary Atresia with Ventricular Septum Defect	(PA-VSD)	595	(2.5)	260	(2.7)
Patent Ductus Arteriosus	(PDA)	599	(2.5)	256	(2.6)
Pulmonary Stenosis	(PS)	630	(2.6)	282	(2.9)
Persistent Truncus Arteriosus	(PTA)	91	(0.4)	22	(0.2)
Total Anomalous Pulmonary Venous Return	(TAPVR)	292	(1.2)	98	(1.0)
Transposition of the Great Arteries	(TGA)	993	(4.1)	414	(4.2)
Tetralogy of Fallot	(TOF)	3093	(12.9)	1360	(14.0)
Univentricular Heart/Single Ventricle	(UVH/SV)	1592	(6.6)	619	(6.4)
Ventricular Septal Defect	(VSD)	4920	(20.5)	2135	(21.9)
others		1348	(5.6)	475	(4.9)
Total		24048	(100)	9743	(100)

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 Man-Whitney test

成人先天性心疾患の診断・治療を行う施設と専門医の育成プログラムに関する研究 (赤木報告書)

成人先天性心疾患診療の基盤となる専門医の育成は診療体制の確立に最も重要なことから、成人先天性心疾患の診断治療を行う施設と専門医育成プログラムを実施した。方法として、全国的な取り組みとして、日本成人先天性心疾患学会認定施設の整備状況を検討した。さらに中国四国地域における取り組みについて検討した。

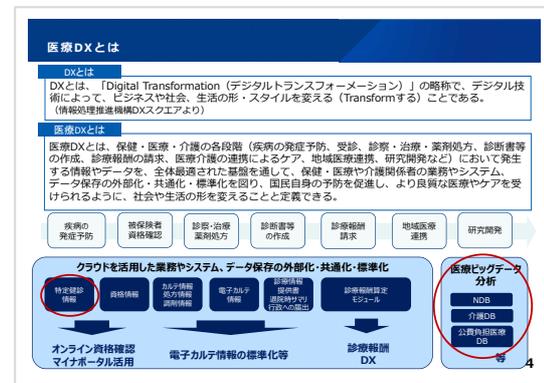
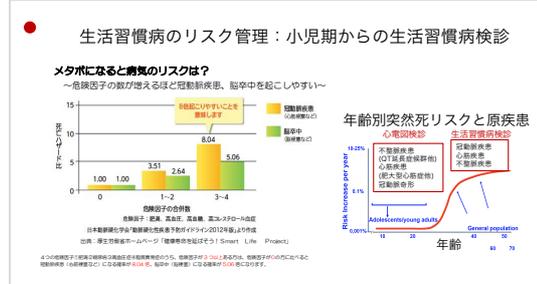
現在、国内では90%以上の先天性心疾患患者は成人に達するため今後も成人先天性心疾患患者は加速度をもって増加していく。特に複雑心疾患や肺高血圧など重症度の高い先天性心疾患患者が増えていくため、重症度に応じた管理が重要である。小児循環器医と成人先天性心疾患専門医が協力して、新生児から学童、青少年、成人、高齢者と連続 (A lifelong chronic condition) として切れ目のない診療体制を提供することが重要である。医療、患者自身、社会制度の三つの側面からの対応が今後も重要である。



小児心疾患の生涯医療保健施策の最適化に向けた研究 (三谷報告書)

小児心疾患の生涯医療保健施策の最適化に向けて、①脳卒中・循環器病対策基本法と成育基本法の小児心疾患と成人先天性心疾患診療の保健施策への影響の課題抽出と提言作成、②オンラインデータからの保健指標のモデルの提案、③日本循環器学会循環器疾患診療実態調査(JROAD)-DPC データを用いた成人期の先天性心疾患の実態解明を行った。

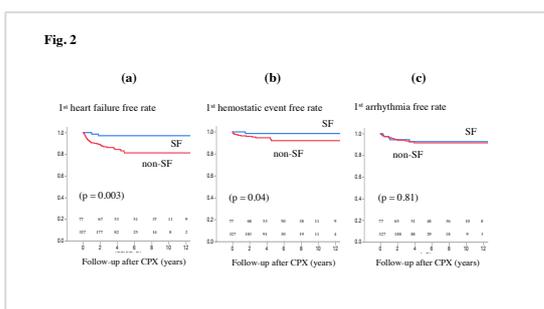
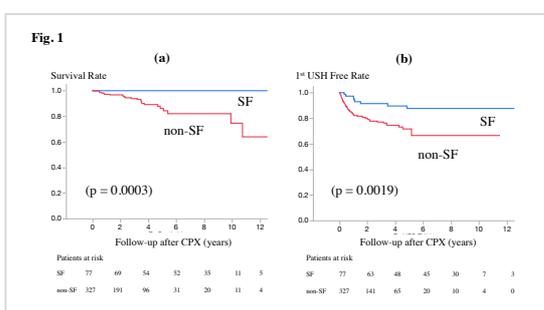
両基本法は、小児心疾患に関わる学校心臓検診と移行医療の最適化に強く関わり、それに関連して、学校心臓検診DX、移行医療と移行医療支援の提言を行った。データ検索で都道府県における初期アウトカム、個別施策のモデルを提案し、JROAD-DPC研究は、本邦での診療移行の成否は生命予後、医療費への影響することが示唆された。



Super Fontan 患者の頻度と臨床的特徴に関する研究（大内報告書）

指定難病である複雑先天性心疾患の長期予後として、Fontan 術後患者の中でも運動耐容能が健常者の 80%以上である“Super Fontan”は、Fontan 患者の遠隔期の治療と管理法を模索する上で重要な一群と考えられており、その頻度を含めた臨床的特徴を明らかにした（Am Heart J. 2023 in press）。

結果、“Super Fontan”の頻度は術後 15 年以降加齢とともに急速に減少し術後 25 年以降は消失していた。SF は遠隔期の心行動態ではなく、F 手術前の良好な心行動態条件、小児期の活動的な運動習慣、遠隔期の良好な体組成と多臓器機能を特徴とし良好な予後と関連した。



先天性心疾患患者とその家族における疾患・診療体制・社会保障制度に関する理解と効果的な利活用の促進に資するウェブコンテンツのアクセス解析（落合報告書）
日本小児循環器学会、厚労科研研究班、患者会の協力を得ながら、先天性心疾患患者とその家族における、疾患・診療体制・社会保障制度に関する理解と効果的な利活用の促進に資するウェブコンテンツを作成した。2022 年 7 月に同コンテンツを含むウェブサイトを一覧公開し、2022 年 10 月には 2022 年 10 月に SNS 公式アカウントを作成し、ウェブサイトの内容の周知・広報を図った。

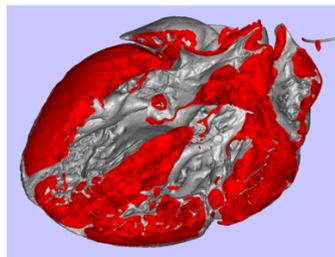
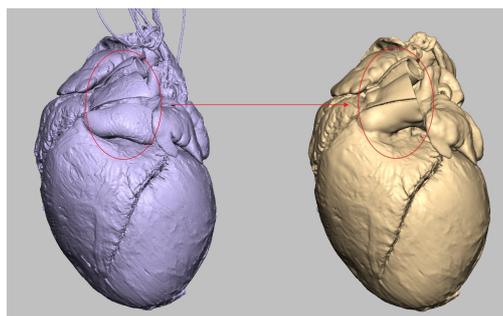
合計 39351 件のセッションを認めた。検索キーワードは「フォンタン手術」「チアノーゼ」「チアノーゼとは」「ファロー四徴症」「心臓病、子供産めない」「心室中隔欠損症、成人、疲れやすい」の順が多かった。閲覧数は「トップページ」「フォンタン手術について」「心室中隔欠損症」「心臓手術を受けた後」「ファロー四徴症」の順であった。

今後は、病院(病棟、外来)でのポスター掲示、病院や関連学会のホームページとのリンク、社会情勢を踏まえた情報更新が必要と考えられる。また、フォンタン手術やチアノーゼといった重症度の高い病態に加え、心室中隔欠損や妊娠出産といった、より対象者の多い疾患・病態に関する情報提供の必要性が示唆された。



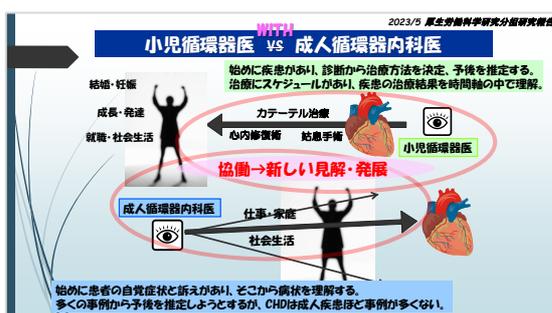
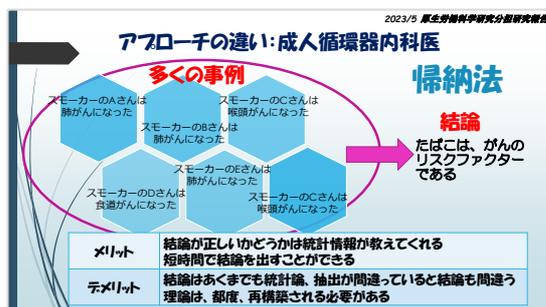
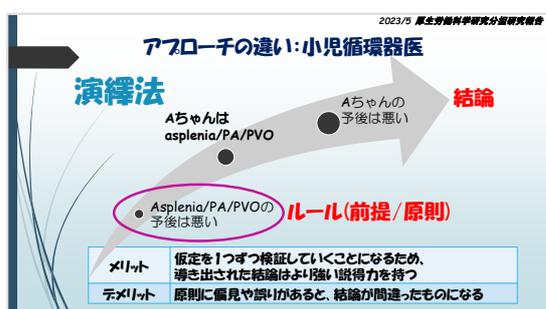
若手心臓外科医の教育活動の一環としての剖検心臓標本のデジタルアーカイブ化（白石報告書）

心臓外科医の手術成績の向上、新しい手術手技の開発、若手医師の教育を目的として、過去の希少な剖検心臓標本を工業用の精密CTにかけて、できたるアーカイブ化を行う作業を開始した。今後2年間で東京女子医科大学が所有する先天性心疾患のティーチングコレクション100症例をデジタルアーカイブ化する。監修及び修正を終えた画像データ（STL方式）は、保存メディア（DVDもしくはハードディスク）を用いて、国立循環器病研究センターから日本小児循環器学会及び東京女子医科大学に供与する。画像データベースは日本小児循環器学会が所有するセキュリティの保たれたサーバに保管し、学会員は自身のコンピュータからパスワードを用いてアクセスすることで、各々の剖検心臓の外観を示すvolume rendering画像を任意の角度から観察できるとともに、任意の断面を決めることにより、各心臓の内部構造を詳細に観察できるようにする。



成人先天性心疾患診療に携わる循環器内科医へのインタビュー調査（城戸報告書）

日本全国主要施設における成人先天性心疾患診療の現状を把握し、特に循環器内科医の関与と問題点を明らかにする目的で、各施設の成人先天性心疾患診療担当医師にインタビューを行っている。今後の小児科医と循環器内科医の意思疎通、コミュニケーションに役立てる予定である。



成人先天性心疾患患者の QOL や遺残症を評価し、その改善に向けて専門医の教育と育成に関する研究（稲井報告書）

東京女子医科大学において、2022年6月成人先天性心疾患セミナーを開催するとともに、先天性心疾患の移行期医療に関する20の講演を行い、幅広い参加をえた。多職種および患者参加型のセミナー開催で先天性心疾患の移行期医療に関するニーズと問題点について理解を深めることができた。

シームレスな移行医療の体制確立に向けた移行医療支援センター設置活動に関する研究（豊野報告書）

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、成人期以降も生涯にわたって良好な生活の質が営めるよう、診断基準の確立、ガイドラインの作成、シームレスな移行医療の構築、患者への正しい情報提供、就学や就労に関する支援、成人患者の専門施設の確立および秋田県地域の医療事情に応じた診療体制の構築、成人患者への社会経済的支援、若手スタッフの教育、専門医制度の維持などを実施した。

今後の展望

本研究の3年目にあたる令和5年度には、以下に掲げた各研究課題を実行し、小児から成人までの患者のQOL改善を目指した政策医療を実現する。

交付申請書に記載した令和5年度の研究計画

1. 日本小児循環器学会とともに小児心血管疾患新規患者の全国調査を推し進める。
2. 各種データベースを利用した複雑先天性心疾患の予後調査結果をまとめる。
3. 移行医療支援センターとともに、各都道府県に見合った移行医療の体制づくりを提言する。
4. 患者登録システム構築を継続し、ACHD 診療エビデンスを構築するための前向き研究を実施する。
5. 成人先天性専門医修練施設への実態活動調査結果をもとに、診療体制の改善を行う。
6. 患者会とともに、HPを介して患者の社会保障や就労支援などの情報を提供し、患者の自立支援を図る。
7. 小児心臓外科の専門医制度の確立に向けた活動を日本小児循環器学会とともに実施する。
8. 術後長期の患者の心機能および循環動態を継続して調査分析し論文とする。
9. 女性患者の妊娠出産に関する観察研究および実態調査結果を分析して論文にまとめる。