

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：患者数推計と臨床疫学特性

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 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。一次調査では、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、2018～2020 年の期間に受療した Fontan 術後の患者数および性別を調査した。1,666 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 229 施設に対して、個々の患者の臨床疫学特性を調査した（二次調査）。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 7,810 人（95%信頼区間：5,430-10,200 人）、FALD 患者数は 3,120 人（2,160-4,080 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 18.3 歳、初回 Fontan 術から FALD 診断までの経過年数は中央値が 13.8 年であった。FALD 診断の契機は γ GTP 上昇が多く（41%）、うち 45%は肝線維化も認めた。FALD 患者は、 γ GTP 上昇、BNP 上昇、BiI 上昇、ヒアルロン酸上昇、PLT 低下、Cre 上昇、Alb 低下が多かった。一方、FALD 診断のない者でも半数以上で、AST・ γ GTP・ALP 上昇を認め、FALD 可能性例の存在が示唆された。

次年度は FALD の診断基準案構築に向けた詳細解析を行う予定である。

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。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「2020 年の受療患者あり」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した。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、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(図 1)。あり得ない数値の回答があった 1 診療科を除くと 1,666 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 244 施設で、報告患者数は男性 2,706 人、女性 2,105 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 229 施設であり、報告患者数は男性 2,088 人、女性 1,651 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 229 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い、最終的に 154 施設から返送を得た(回

収率 67%)。受療した二次調査票を精査したところ、年齢や性別、Fontan 手術日等の内容から 25 人の情報は 2 つの診療科から報告された同一患者の情報と考えられた。同一患者の情報は、欠損値の少ない方を採用することとし、1,168 人の二次調査票の情報を解析に付した。1,168 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 7,810 人 (95%信頼区間 : 5,430-10,200 人)、FALD 患者数は 3,120 人 (2,160-4,080 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 18.3 歳、初回 Fontan 術から FALD 診断までの経過年数は中央値が 13.8 年であった。FALD 診断の契機は γ GTP 上昇が多く (41%)、うち 45% は肝線維化も認めた (図 2)。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、 γ GTP 上昇、BNP 上昇、Bil 上昇、ヒアルロン酸上昇、PLT 低下、Cre 上昇、A1b 低下が多かった。一方、FALD 診断のない者でも半数以上で、AST・ γ GTP・ALP 上昇を認め、FALD 可能性例の存在が示唆された (図 3)。

臨床症状や他覚所見に関しては、FALD 患者は、FALD 診断のない患者と比較して、チアノーゼ、不整脈、浮腫などの心不全所見や、黄疸、腹水、静脈瘤、腎機能異常、蛋

白漏出胃腸症を認めた (図 4、図 5)。腹部画像所見としては、肝腫大、脾腫、肝静脈拡張、肝硬変、肝腫瘍、門脈血流低下、肝萎縮などの所見を多く認めた (図 6)。

肝がんを報告した 6 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

1) Ohfuji S, Tanaka A, Kogiso T, Kanto T. Epidemiology of Fontan-associated liver disease in Japan: Results from a nationwide survey in 2021. Hepatol Res 2024 (In Press)

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）

Stratum (no. of hospital beds)	First-stage survey					Number of reported patients (2018–2020)			Number of reported patients (2020)		
	No. of departments	No. of selected departments	Sampling proportion (%)	No. of responded departments	Response proportion (%)	Total	Men	Women	Total	Men	Women
University hospitals	567	567	100	320	56	2000	1135	865	1465	832	633
≥500 beds	897	897	100	451	50	1353	763	590	1098	610	488
400–499	881	702	80	332	47	115	68	47	107	62	45
300–399	1357	543	40	239	44	76	43	33	71	38	33
200–299	1231	250	20	111	44	161	91	70	139	82	57
100–199	3337	406	12	139	34	119	57	62	113	55	58
<99 beds	2848	148	5	50	34	2	0	2	2	0	2
Specialized hospitals	44	44	100	24	55	985	549	436	744	409	335
Total	11162	3557	32	1666	47	4811	2706	2105	3739	2088	1651

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 the Fontan procedure (95% CI)	9490 (6770–12 200)	7810 (5430–10 200)
Period prevalence (per million)	75.2	61.9
Estimated number of cases diagnosed with FALD (95% CI)	3790 (2700–4890)	3120 (2160–4080)
Period prevalence (per million)	30.1	24.7

Abbreviation: CI, confidence interval.

表 3. FALD 患者と FALD の診断のない患者の特性比較

Characteristic		Total (N = 1168)	Non-FALD (n = 697)	FALD (n = 471)	p value
Age at Fontan procedure (years)	Median (IQR)	3.1 (2.2–4.6)	2.8 (2.1–3.9)	3.4 (2.5–6.3)	<0.01
	Unknown	9	6	3	-
Glenn procedure	Received	923/1137 (81%)	589/680 (87%)	334/457 (73%)	<0.01
Age at Glenn procedure (years)	Median (IQR)	1.0 (0.7–1.8)	0.9 (0.6–1.3)	1.3 (0.8–2.7)	<0.01
	Unknown	11	4	7	-
Background characteristics					
Birth weight	<2500 g	160/896 (18%)	111/554 (20%)	49/342 (14%)	0.03
Gestation weeks at birth	<37 weeks	75/884 (8%)	54/551 (10%)	21/333 (6%)	0.07
Sex	Male	626/1163 (54%)	370/695 (53%)	256/468 (55%)	0.62

TABLE 3 (Continued)

Characteristic		Total (N = 1168)	Non-FALD (n = 697)	FALD (n = 471)	p value
At the time of the present survey					
Age at survey (years)	Median (IQR)	17 (10–25)	14 (8–20)	22 (15–29)	<0.01
Duration from Fontan procedure (years)	Median (IQR)	13.8 (7.6–20.0)	10.5 (5.2–16.5)	18.2 (12.0–23.8)	<0.01
	Unknown	9	6	3	–
Past medical history	Cognitive heart failure	356/1106 (32%)	150/663 (23%)	206/443 (47%)	<0.01
	Cholecystitis/cholangitis	3/1105 (0.3%)	1/665 (0.2%)	2/440 (0.5%)	0.57
	Pancreatitis	2/1107 (0.2%)	2/666 (0.3%)	0/441 (0%)	0.52
	Venous thrombosis	22/1102 (2%)	11/664 (2%)	11/438 (3%)	0.32
	Cancer	11/1135 (1.0%)	5/681 (0.7%)	6/454 (1.3%)	0.36
	Collagen diseases	3/1132 (0.3%)	2/681 (0.3%)	1/451 (0.2%)	1.00
	Hepatitis	10/1126 (0.9%)	1/674 (0.2%)	9/452 (2.0%)	<0.01
	Blood diseases	7/1131 (0.6%)	4/679 (0.6%)	3/452 (0.7%)	1.00
	Ejection fraction (%)	Median (IQR)	58 (51–65)	58.5 (51–65)	57 (51–64)
Unknown		316	180	136	–
NYHA heart failure class	I	613 (58%)	427 (66%)	186 (44%)	<0.01
	II	401 (37%)	196 (30%)	205 (49%)	–
	III	41 (4%)	17 (3%)	24 (6%)	–
	IV	8 (1%)	3 (0.5%)	5 (1%)	–
	Unknown	105	54	51	–
Drug	Cardiotonic	131/1155 (11%)	52/690 (8%)	79/465 (17%)	<0.01
	Antiarrhythmic	116/1151 (10%)	58/689 (8%)	58/462 (13%)	0.02
	Anticoagulant	694/1156 (60%)	419/690 (61%)	275/466 (59%)	0.56
	β-blocker	305/1155 (26%)	168/690 (24%)	137/465 (29%)	0.05
	Branched-chain amino acid	6/1153 (1%)	0/689 (0%)	6/464 (1%)	<0.01
	Diuretic	471/1152 (41%)	270/688 (39%)	201/464 (43%)	0.17
	Antiplatelet	849/1156 (73%)	563/691 (81%)	286/465 (62%)	<0.01
	Peripheral vasodilator	603/1156 (52%)	384/690 (56%)	219/466 (47%)	<0.01
	Pulmonary vasodilator	264/1153 (23%)	182/690 (26%)	82/463 (18%)	<0.01
	Respiratory management	Oxygenation	190/1157 (16%)	113/688 (16%)	77/469 (16%)
Ventilation		7/1153 (1%)	4/686 (1%)	3/467 (1%)	1.00
Invasive treatment for heart	Catheter treatment	499/1161 (43%)	307/693 (44%)	192/468 (41%)	0.27
	Pacemaker	114/1154 (10%)	56/687 (8%)	58/467 (12%)	0.02
Disease condition ^a	Recovered	41 (4%)	41 (6%)	0 (0%)	<0.01
	Improved	232 (20%)	173 (25%)	59 (13%)	–
	Unchanged	855 (74%)	465 (67%)	390 (83%)	–
	Aggravated	19 (2%)	9 (1%)	10 (2%)	–
	Deceased	14 (1%)	5 (1%)	9 (2%)	–
Cause of death	Heart failure	3 (21%)	2 (40%)	1 (11%)	0.30
	Liver failure	1 (7%)	0 (0%)	1 (11%)	–
	Liver cancer	3 (21%)	0 (0%)	3 (33%)	–
	Others ^b	7 (50%)	3 (60%)	4 (44%)	–
Age at death (years)	Median (IQR)	23.6 (14.6–32.7)	7.6 (3.8–18.7)	30.1 (19.9–33.8)	0.06

Abbreviations: IQR, interquartile range; NYHA, New York Heart Association.

^aBased on the information of 1161 patients (693 non-FALD patients and 468 FALD patients).

^bOthers include two infectious diseases and one suicide for non-FALD cases, and two protein-losing gastroenteropathy, one antineutrophil cytoplasmic autoantibody-related vasculitis, and one lung hemorrhage for FALD cases.

図1. フローチャート

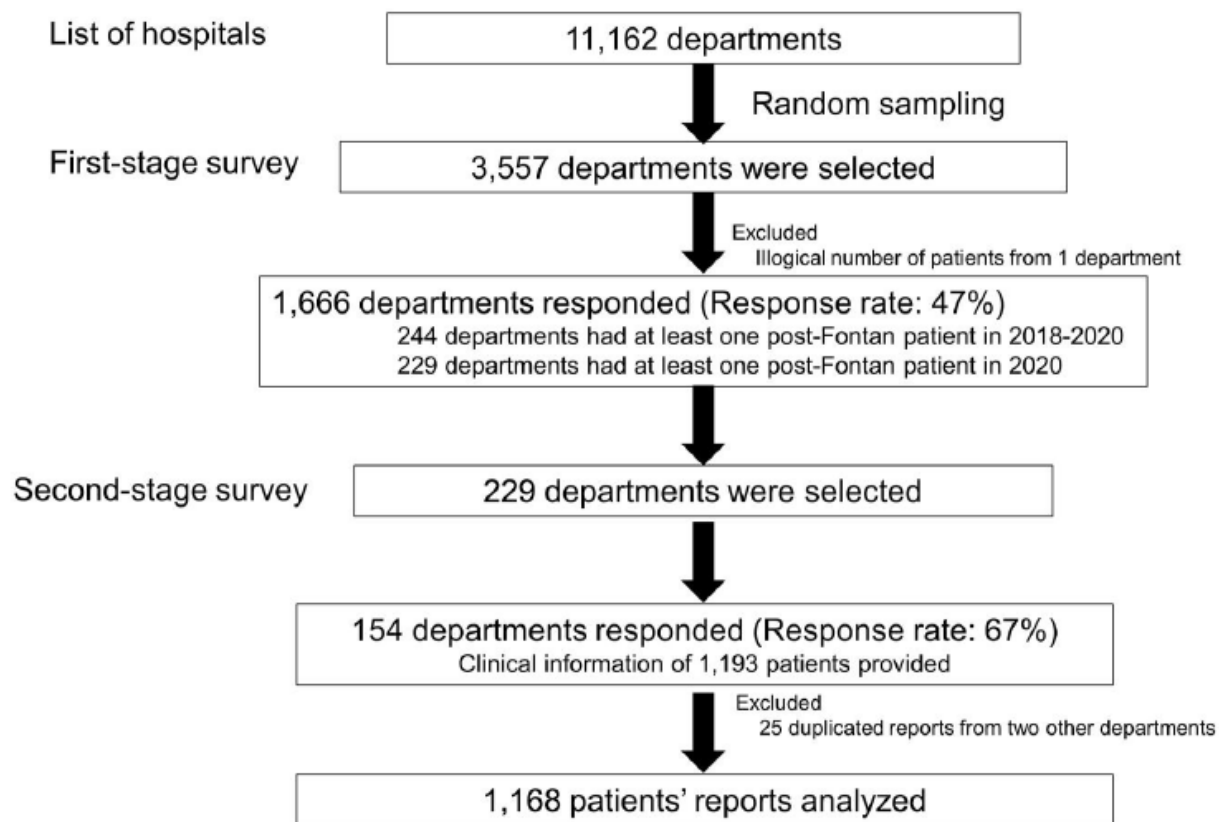


図2. FALD 診断の契機

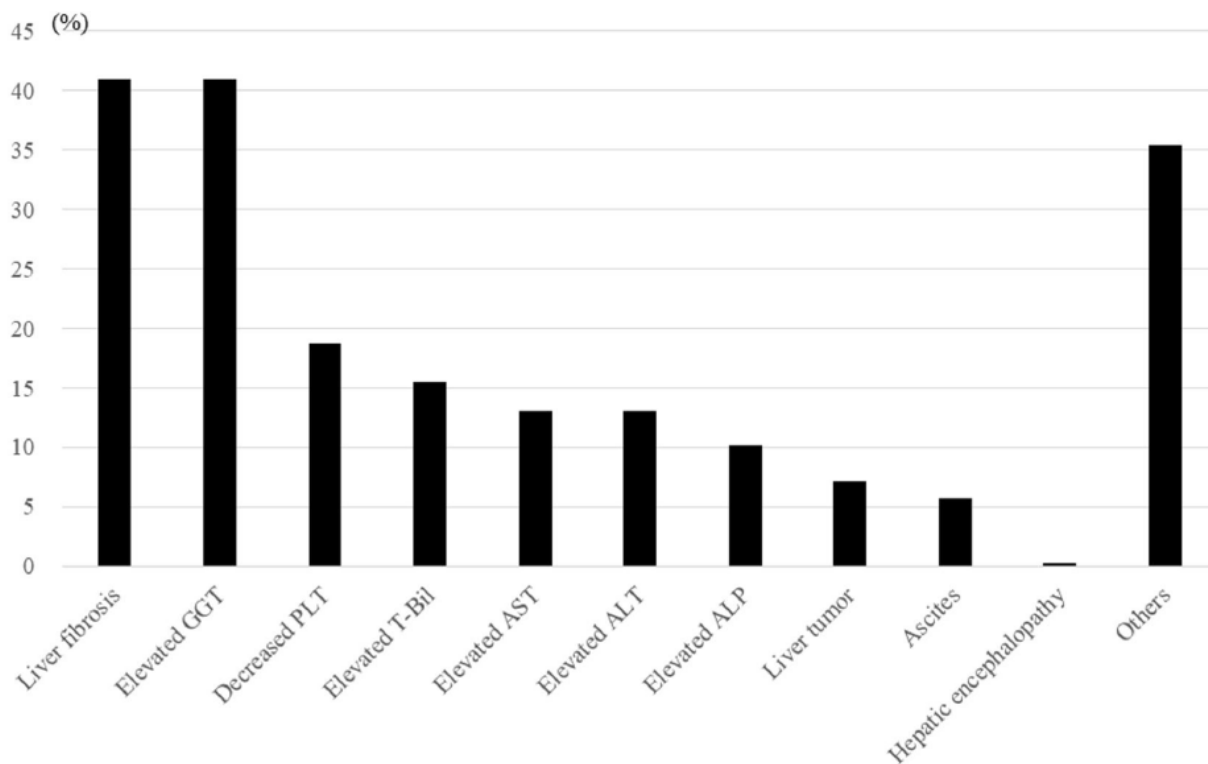


図3. FALD患者とFALD診断のない患者での血液検査所見の比較

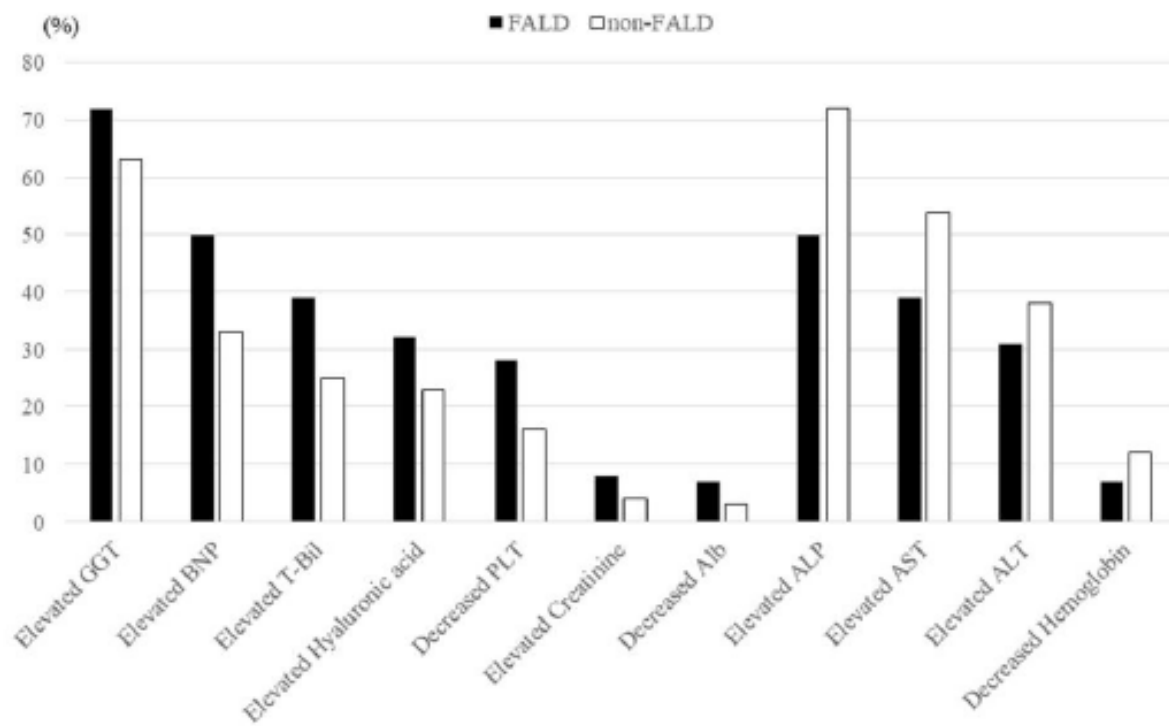


図4. FALD患者とFALD診断のない患者での臨床症状の比較

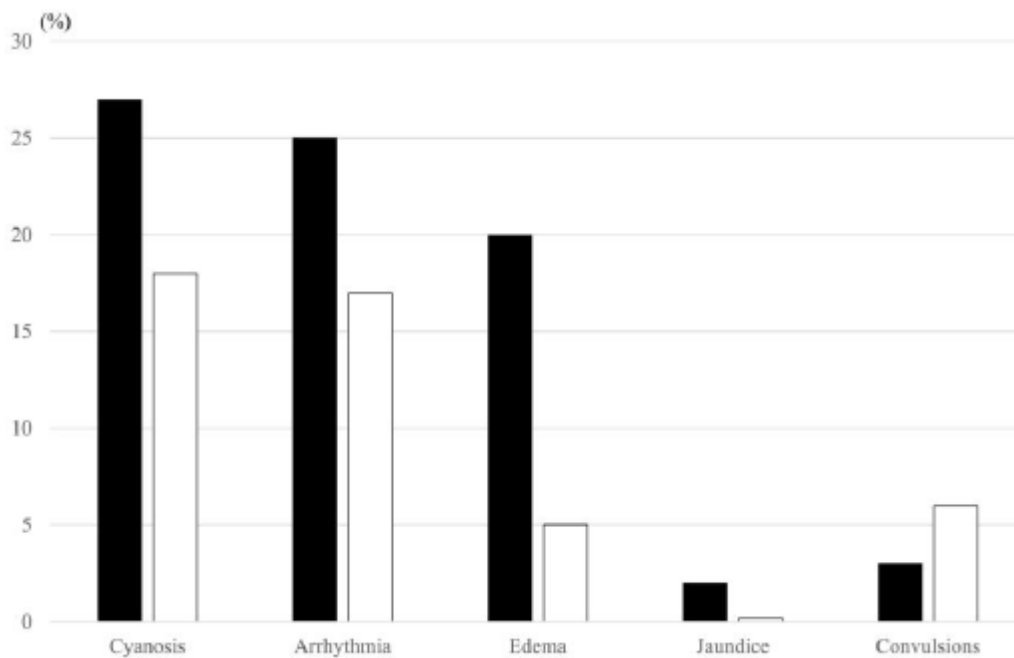


図5. FALD患者とFALD診断のない患者での他覚所見の比較

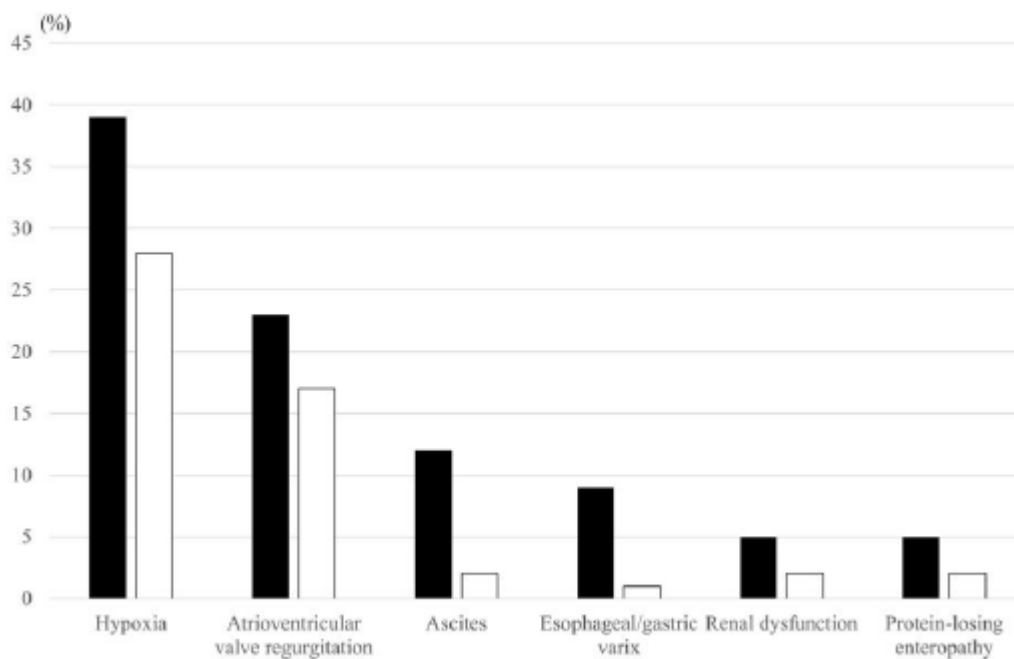


図6. FALD患者とFALD診断のない患者での腹部画像所見の比較

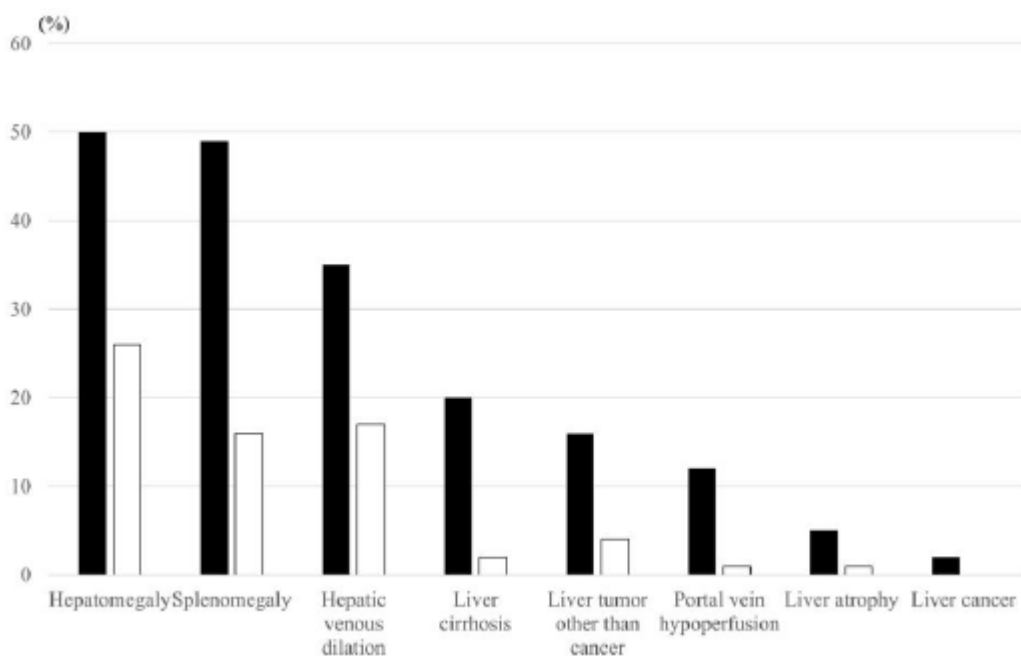


表 4. 肝がん合併 FALD の特徴

	Sex	Age at survey (years)	Age at FALD diagnosis (years)	Signs leading to FALD diagnosis	Age at Fontan procedure (years)	Age at Glenn procedure (years)	Liver cancer			Varix	Ascites	Liver cirrhosis	Outcome
							Size (mm)	Number	Treatment				
1	Male	27	Unknown	Unknown	1.5	Unknown	25	5	RFA, TACE	Unknown	Unknown	Absent	Alive
2	Male	27	25.4	Liver cancer	2.5	0.7	200	1	Limited resection	Absent	Absent	Absent	Alive
3	Male	33	31.5	Liver cancer, ascites	7.3	None	150	1	HAIC	Absent	Mild	Present	Death from liver cancer
4	Male	33	32.4	Liver cancer, ALP, GGT, PLT	5	None	180	1	HAIC, molecular targeted therapy	Present	Mild	Unknown	Death from liver cancer
5	Male	33	30.5	Liver cancer, GGT,	5.7	3.5	10	1	Limited resection, TACE	Absent	Absent	Present	Alive
6	Female	38	35.5	Bilirubin, PLT, NH3	6.3	None	24	2	TACE, radiation	Absent	Mild	Present	Alive

Note: All patients were diagnosed by imaging findings, whereas patient 1 was confirmed by target biopsy of tumor, and patient 2 and patient 5 were histologically confirmed at the time of surgery.

Abbreviations: ALP, alkaline phosphatase; FALD, Fontan-associated liver disease; GGT, γ -glutamyl transpeptidase; HAIC, hepatic arterial infusion chemotherapy; NH3, ammonia; PLT, platelet; RFA, radiofrequency ablation; TACE, transarterial chemoembolization.