

Fontan 術後患者に関する全国疫学調査: 調査実施上の留意点に関する考察

大藤さとこ、廣瀬雄輝、福島若葉 (大阪公立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)

【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、「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」に従い、「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、心臓血管外科、循環器科、消化器科、小児科、小児外科を対象として、11,162科から3,557科(32%)を抽出して、2018～2020年のFontan術後の患者数についての調査を行った。1,666科から返送があり(回答率47%)、うち「2020年の受療患者あり」と回答があった229診療科に対して、個々の患者のFALD診断の有無を含めて二次調査の協力を依頼した。二次調査では154施設から(回収率67%)、1,168人の二次調査票の情報を得た。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。

現在、FALDの診断基準は未だ確立されていないが、本研究ではFontan術後というFALD診断の必須項目を一次調査の対象とすることにより、全国疫学調査の実施可能性を担保した。ただし、FALDの推計患者数は、診断の有無に基づいているため、実際のFALD患者数よりも過小評価している可能性がある。また、調査実施時に感じた留意点として、全国疫学調査の実施前には関連学会の承諾を得ることが重要であり、回答率に大きく影響することが考えられた。このほか、一次調査を進めて行く中で、Fontan術後の患者数が想定を上回ることで分かり、二次調査では2020年の患者で、かつカルテ番号末尾が偶数の患者に限定するなどの工夫が必要となった。また、FALD患者は他診療科との併診率が高いため、患者数の推計では併診率を考慮する必要があり、二次調査の項目として併診の有無を加えることが有用であった。これらの留意点は、同様の特性を持つ他疾患で全国疫学調査を行う際に参照されたい。

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、「難治性の肝胆道疾患に関する調査研究」班および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した。本報告では、調査実施にあつ

ての留意点をまとめた。

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」¹⁾に従って実施した。一次調査の対象診療科は、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 診断の有無、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。

解析では、一次調査の対象診療科の抽出率、回答率をもとに、Fontan 術後患者数の推計を行った¹⁾。また、二次調査で情報を得た併診率を考慮することで、推計患者数の補正を行った¹⁾。FALD 患者数は、Fontan 術後の補正後推計患者数に、二次調査で情報を得た FALD 診断を受けている患者の割合を乗じることにより算出した。また、二次調査の各項目については、患者の生年月、性別、Fontan 手術日などの情報から、同一患者の可能性を特定し、欠損値の少ない方を採用することとして、集計解析を行った。

(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。あり得ない数値の回答があった 1 診療科を除くと 1,666 科から返送があった(回答率 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。

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%)。受領した二次調査票を精査したところ、生年月や性別、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。

D. 考察

現在のところ、FALD は診断基準が確立されていない疾患である。基本的に全国疫学調査は診断基準を同封して、診断基準に合致する患者の数を報告することとしている。しかし、難病の中には、FALD のように診断基準の確立に至っていないものがある。本研究では、Fontan 術後という FALD 診断の必須項目を一次調査の対象とすることで全国疫学調査の実行可能性を担保し、二次調査で FALD 診断の有無を調査項目に含めることで推計患者数および臨床疫学特性を検討することとした。従って、本研究で推計した FALD の患者数は、あくまで FALD の診断名で受療し

ている患者数の推計であり、FALD であるのにその診断を受けていない患者は見逃している可能性があり、真の FALD 患者数よりも過小評価しているかもしれない。しかし、本研究で FALD 診断を受けている患者の臨床疫学特性を提示することにより、FALD の診断基準案の構築につながることを期待される。

本研究の調査実施時に感じた留意点として、全国疫学調査の実施前には関連学会の承諾を得ることが重要であり、回答率に大きく影響することが考えられた。本研究では事前に関連学会を網羅的に把握できていなかったことで、一次調査への回答率に影響した可能性がある。

また、一次調査の結果、当初の想定を超えて、患者が特定の診療科に集中して通院していることがわかった。そこで、二次調査では 2020 年の受療患者に限定し、さらに同病院のカルテ番号の末尾が偶数の患者に限定して、記載を依頼することとした。結果的に、二次調査での回答率は 67%であったが、患者数が多い場合にはカルテ番号の末尾が偶数(あるいは奇数)の者に限定するなど、患者の情報が偏りなく得られるような工夫が必要であろう。

FALD では、循環器科と肝臓内科を併診している患者が多い。Fontan 術後患者で他診療科との併診率は 50%を占めた。併診率が高い疾患について全国疫学調査を行う際には、二次調査で併診率を尋ねる項目を含めて、患者数推計の際に補正を行う必要がある。また、二次調査の内容を集計解析する際には、生年月や性別、Fontan 手術日などを照合することにより同一患者の可能性を特定し、同一患者の情報は欠損値が少ない方を採用するなどの工夫が必要である。

E. 結論

Fontan術後患者に関する全国疫学調査を行い、わが国における FALD の患者数および臨床疫学特性を明らかにした。FALD のように診断基準が確立していない疾患であっても、Fontan 術後という FALD 診断での必須項目を一次調査の対象とすることで、全国疫学調査を行うことが可能となった。また、調査の実施過程での留意点は、同様の特性を持つ他疾患で全国疫学調査を行う際に参照されたい。

F. 参考文献

1) Nakamura Y, the Study Group on Epidemiologic

Research for Intractable Diseases. A manual of a nationwide epidemiological survey for estimating the number of patients and assessing clinico-epidemiological characteristics of patients with intractable diseases (3rd edition) [in Japanese]. 2017.

http://square.umin.ac.jp/nanbyouekigaku/syuyou/manual_ed3.pdf. Accessed June 13, 2023.

G. 研究発表

1. 論文発表

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 Mar 25. doi: 10.1111/hepr.14040. Online ahead of print. PMID: 38526972.

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし