

【原著】

## 当院における ACHD 患者移行における現状と諸問題

橋本 和久<sup>1)</sup>, 石田 秀和<sup>1)</sup>, 成田 淳<sup>1)</sup>, 石井 良<sup>1)</sup>, 江見 美杉<sup>1)</sup>, 石垣 俊<sup>1)</sup>,  
吉原 千華<sup>1)</sup>, 金谷 知潤<sup>2)</sup>, 上野 高義<sup>2)</sup>, 澤 芳樹<sup>2)</sup>, 中野 智彰<sup>3)</sup>,  
塚本 泰正<sup>3)</sup>, 坂田 泰史<sup>3)</sup>, 小垣 滋豊<sup>1,4)</sup>, 大藪 恵一<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 大阪大学大学院医学系研究科小児科学

<sup>2)</sup> 大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科学

<sup>3)</sup> 大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学

<sup>4)</sup> 大阪急性期・総合医療センター小児科

### 要 旨

【背景】成人先天性心疾患 (ACHD) の移行医療の重要性は十分理解されているところであるが依然多くの課題を有している。

【方法】2012年1月から2017年12月の間に小児科循環器外来の受診歴がある20歳以上の患者401例中 ACHD 患者は330例であり、そのうち診療継続中の240例を対象として、移行状況や疾患背景、合併症の有無について検討した。

【結果】循環器内科移行群が142例 (59%)、非移行群が63例 (27%)、心臓血管外科単独フォロー群が35例 (14%) であった。循環器内科移行群と非移行群で、単心室循環か否かを含めた心疾患の複雑性に差はなかったが、心外合併症 (染色体・遺伝子異常、低酸素脳症、精神発達遅滞、他臓器疾患) の合併率は移行群18%、非移行群71%であった。多変量解析にて、染色体・遺伝子異常と精神発達遅滞は、循環器内科への移行に影響を与えるリスク因子として有意であった。

【結語】精神神経発達に大きな影響を与える合併症をもつ ACHD 患者の移行は現状でも依然困難である。

キーワード：成人先天性心疾患，成人科移行，染色体異常，単心室循環

### I. はじめに

成人先天性心疾患 (ACHD: adult congenital heart disease) の患者数は年々増加し、わが国にはすでに50万人以上の患者がいると推測されている<sup>1)</sup>。特に近年では、年間約9,000人の先天性心疾患患者が成人に達し、そのうち約3,000人が継続的な医療的介入を必要と考えられており、今後さらなる ACHD 患者の増加が見込まれている<sup>2)</sup>。小児から成人への移行医療は、加齢に伴う疾患修飾に対しての合併症予防や、患者自身の自立や疾病理解の観点からも重要である。近年では、次第に ACHD 患者の成人科への移行がわが国でも進みつつあるが、十分な体制が確立されている施設はまだ少なく、依然多くの施設では小児循環器科でフォローアップされているのが実態であり、スムーズな ACHD の移行医療に関しては様々な課題が残されている<sup>3)</sup>。当院では旧来、ほとんどの ACHD 患者が小児科でフォローアップされ、また、一部の患者が心臓血管外科単独フォローアップに移行していたが、

2012年から循環器内科への本格的な移行が始まった。そこで今回、当院における ACHD 患者の循環器内科への移行の実態を調査し、そこから、現在、わが国が抱える移行医療の問題点と今後の課題について検討した。

### II. 対象と方法

2012年1月から2017年12月の6年間に大阪大学医学部附属病院小児科循環器外来を受診した20歳以上の患者401例を対象として診療録より抽出した。原疾患、合併症、治療内容、受診診療科について後方視的に調査し、2018年1月の時点で循環器内科への移行が完了している ACHD 患者 (移行群) と、小児循環器外来でのフォローアップを継続している ACHD 患者 (非移行群) に分類し、疾患背景や合併症について検討を行った。続いて、移行群と非移行群との間で、循環器内科へ移行できない要因について、単心室循環、染色体・遺伝子異常、低酸素脳症、精神発達遅

2019年9月15日受付 2019年10月8日受理

連絡先：石田 秀和，大阪大学大学院医学系研究科小児科学，

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2, E-mail: hideishi@ped.med.osaka-u.ac.jp

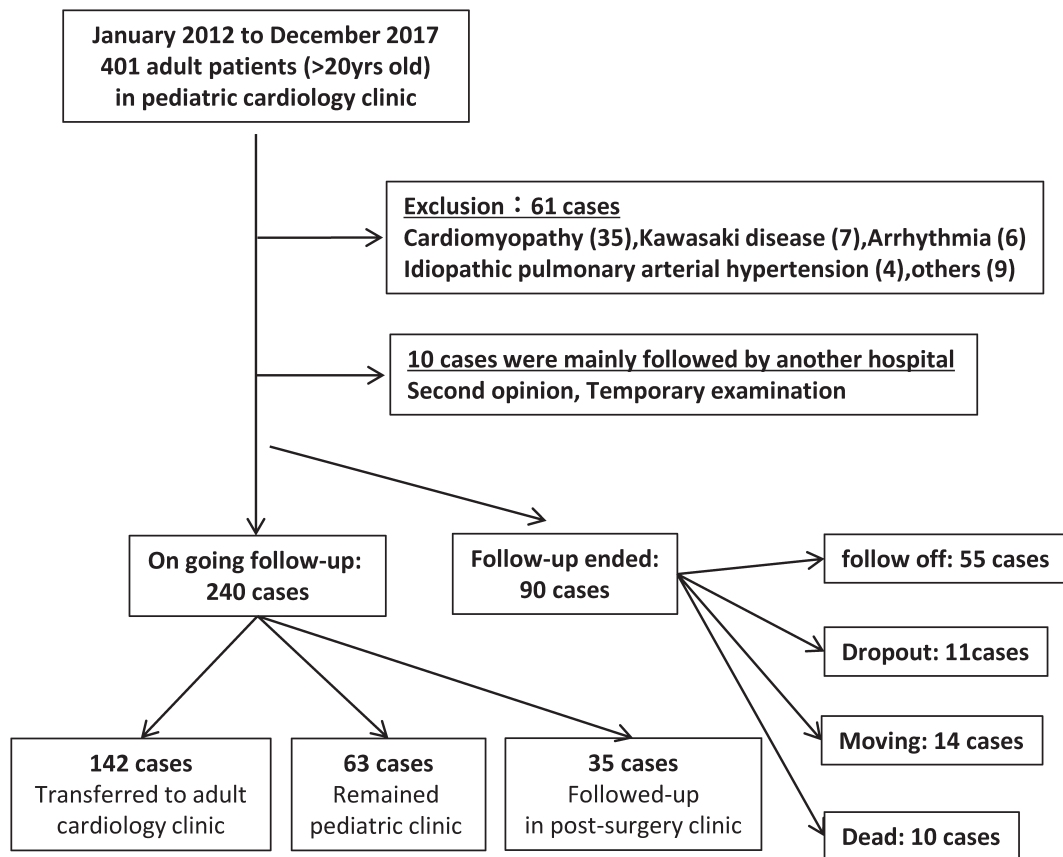


Fig. 1 Study samples.

滞、他臓器疾患の合併の有無について、単変量解析とロジスティック回帰分析による多変量解析を用いて検討することで、現時点での移行医療に関わる問題点や課題を検討した。統計学的解析には JMP Pro 14 を用いた。

### III. 結果

全401例のうち、心筋症などCHD以外の循環器疾患(61例)およびセカンドオピニオン目的の外来受診(10例)を除くと、期間中に小児科循環器外来を受診したACHD患者は330例であった(Figure 1)。そのうち、2018年1月において診療継続中のACHD患者は240例、フォロー中止となった患者は90例であった。フォロー中止の理由としては、終診(55例)、ドロップアウト(11例)、転医(14例)、死亡(10例)であった。診療継続例のうち、循環器内科移行を完了している群(移行群)が142例(59.1%)、小児科継続(非移行群)が63例(26.5%)、心臓血管外科単独フォロー群が35例(14.5%)であった。心臓血管外科単独フォロー群では、2018年以後に循環器内科に紹介されている症例も認められたが、本研究では、上記の循環器内科移行群142例と小児科継続群(非移行群)63例の計205例に対して解析を行うこととした。なお、循環器内科紹介後に小児科に再度戻ってきた症例は見られなかった。

#### 1. 患者背景

循環器内科移行群では男性63例(44%)、女性79例(56%)、非移行群では男性29例(46%)、女性34例(54%)であり、2群間に性差は認められなかった( $\chi^2$ 検定,  $P=0.824$ )。年齢分布は両群とも20歳代が最も多く、30歳以上では半数以上の患者が内科へ移行していた。一方で40歳以上でも小児科でのフォローアップ継続となっている症例も認められた。移行群の年齢は平均29.0歳、中央値28歳、非移行群の年齢は平均28.2歳、中央値27歳で、2群間の年齢構成に統計学的有意差を認めなかった(Figure 2)。

#### 2. 背景となる先天性心疾患について

循環器内科移行群と非移行群の疾患内訳をFigure 3に示す。また表中あるいは図中の各心疾患の略称についてTable 1にまとめた。両群ともフォロー四徴症が最も多かった。次いで、心室中隔欠損症や単心室循環、大動脈縮窄・離断症などが多かった。原疾患となる先天性心疾患の複雑性による移行への影響として明らかなものは認められなかった。また、大血管転位症、先天性僧帽弁疾患、修正大血管転位症、動脈管閉存症、先天性冠動脈疾患については、全例で循環器内科移行が完了していた。血行動態の理解が容易な疾患や、循環器内科医が馴染みやすい疾患については、より移行が進みやすいことが推測された。

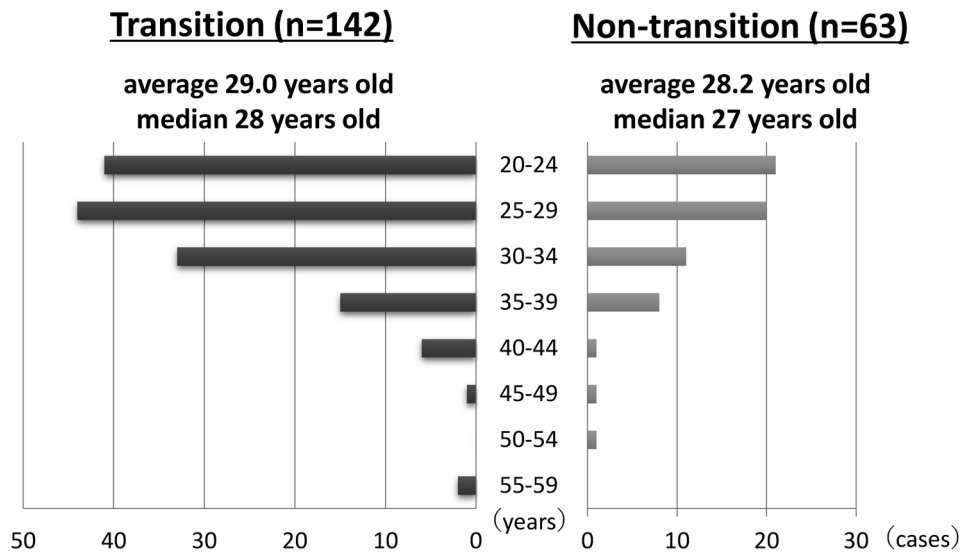


Fig. 2 Patients' age distribution in transition group and non-transition group.

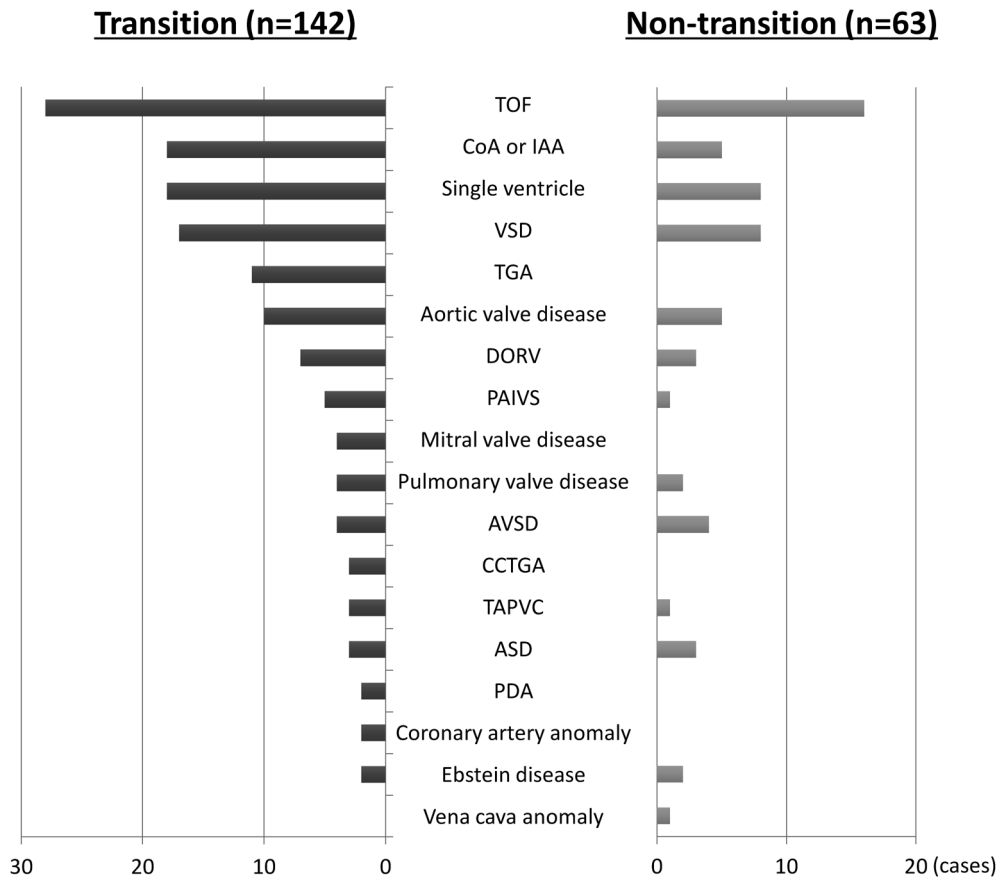


Fig. 3 Distribution of the types of congenital heart diseases in all ACHD patients.

次に、ACHD患者の循環器内科移行への一つのハードルと考えられる、単心室循環を有する患者における内科移行の実態について解析した。Figure 4で示すように、期間中に小児科循環器外来でフォローアップした単心室循環は31例であり、そのうち21例(68%)が循環器内科へと移行できていた。また、二心室循環は172例であったが、そのうち120例(70%)が循

環器内科へ移行が完了していた。したがって、当院においては単心室循環か二心室循環であるかは、循環器内科への移行に対して影響を与えていなかった( $P=0.84$ )。単心室循環のACHD患者の中で6例の患者がFontan術に未到達(いわゆるGlenn術まで)であったが、そのうち2例は循環器内科に移行していた。すなわち、Fontan未到達であるということにつ

いても、循環器内科への移行へは影響していなかった。

### 3. 循環器内科への移行に影響を与えるリスク因子

以上の検討より、ACHD患者の背景となる心疾患の種類や血行動態は、当院における循環器内科移行に影響を及ぼさないものと考えられた。そこで、循環器内科移行に影響を与える心臓以外の合併症について、単変量および多変量解析を行って、そのリスク因子を

明らかにすることとした。解析項目として、染色体あるいは遺伝子異常、低酸素脳症、精神発達遅滞、他臓器合併症（食道閉鎖などの消化管疾患や、肝疾患、腎疾患など）について検討を行った。

単変量解析では、染色体・遺伝子異常と低酸素脳症、精神発達遅滞、他臓器合併症すべてが循環器内科移行に影響を与える因子として抽出された (Table 2)。多変量解析により、染色体・遺伝子異常 (オッズ比7.2, P=0.011, 95%信頼区間: 1.56-33.0) と精神発達遅滞 (オッズ比6.6, P=0.0067, 95%信頼区間: 1.69-25.9) が統計学的に有意に内科移行に影響を与える因子であることが明らかとなった (Table 3)。

次に、染色体・遺伝子異常31例の内訳を解析すると、非移行群では染色体・遺伝子異常の中でもトリソミー21が一番多く12例 (非移行群の19%) で、22q11.2欠失症候群が2例 (非移行群の3%) であった。移行群においても少数だがトリソミー21 (1例) や22q11.2欠失症候群 (2例) が含まれていた。その他の染色体異常や遺伝子異常の内訳としては、染色体微細欠失症候群や、Noonan症候群をはじめとするRASopathy, Williams症候群などが含まれていた (Figure 5)。低酸素脳症は3例全例が寝たきりで全介助の症例であり、内科移行は完了していなかった。

一方で、上記の合併症がないにもかかわらず、小児科でフォローアップを継続している症例が18例 (非移行群の29%) で認められた。この中には、大学在学中で卒業後に内科移行を予定している症例も含まれてはいるものの、医原性合併症により濃厚なフォローアップを要している症例、家族関係の問題から移行が難しい症例が認められた。また、Eisenmenger症候群は全例で小児科フォローアップが継続されていた。

Table 1 Abbreviations in the figures and the tables.

|        |  |
|--------|--|
| TOF    | Tetralogy of Fallot                              |
| CoA    | Coarctation of aorta                             |
| IAA    | Aortic arch interruption                         |
| VSD    | Ventricular septal defect                        |
| TGA    | Transposition of great arteries                  |
| DORV   | Double outlet right ventricle                    |
| PAIVS  | Pulmonary atresia with intact ventricular septum |
| AVSD   | Atrioventricular septal defect                   |
| CCTGA  | Corrected transposition of great arteries        |
| SV     | Single ventricle                                 |
| PH     | Pulmonary hypertension                           |
| BVR    | Biventricular repair                             |
| MAPCAs | Major aortopulmonary collateral arteries         |

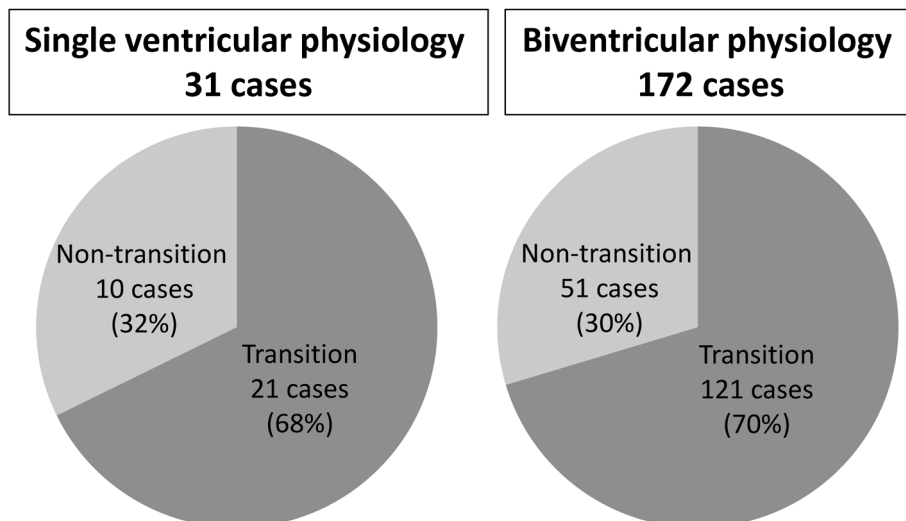


Fig. 4 Transition rate compared by uni- or bi-ventricular circulation.

**Table 2** Univariate statistical analysis of the potential risk factors for successful transition.

|                                      | Transition<br>(n=142) | Non-transition<br>(n=63) | P value |
|--------------------------------------|-----------------------|--------------------------|---------|
| Chromosomal / Genetic<br>abnormality | 5 (3.5%)              | 26 (41%)                 | <0.001  |
| Hypoxic<br>encephalopathy            | 1 (0.7%)              | 4 (6.4%)                 | 0.016   |
| Mental retardation                   | 7 (4.9%)              | 33 (52%)                 | <0.001  |
| Other organ disorder                 | 18 (13%)              | 33 (52%)                 | <0.001  |

**Table 3** Multivariate analysis of the risk factors for successful transition.

|                                      | P value | Odds ratio | 95% CI    |
|--------------------------------------|---------|------------|-----------|
| Chromosomal / Genetic<br>abnormality | 0.011   | 7.2        | 1.56-33.0 |
| Hypoxic<br>encephalopathy            | 0.48    | 2.6        | 0.19-35.9 |
| Mental retardation                   | 0.0067  | 6.6        | 1.69-25.9 |
| Other organ disorder                 | 0.055   | 5.1        | 0.97-27.0 |

CI, confidence interval

大学卒業までの小児科フォローとしている症例では、今後数年内に、内科移行が完了するものと考えられた。

#### 4. 意図しないフォローアップ中断例の解析

フォローアップが中止となった90例のうち、終診および転医を除いた、意図しないフォローアップ中断例は21例であった。このうち、患者の自己判断による通院中断例（ドロップアウトした症例）は11例認め、ドロップアウト時の年齢は中央値24歳であっ

た。全例が二心室循環の症例であったが、神経学的合併症を認める症例も含まれていた。本人および家族に社会的リスク因子が存在する症例が多かった (Table 4)。

観察期間中の死亡症例は10症例あり、死亡年齢としては30歳以降での死亡が多かった。移行群が5例、非移行群が5例であった。死因に関しては、不整脈、がん、心不全死、自殺、食道出血、事故死、感染性心内膜炎などであった (Table 5)。

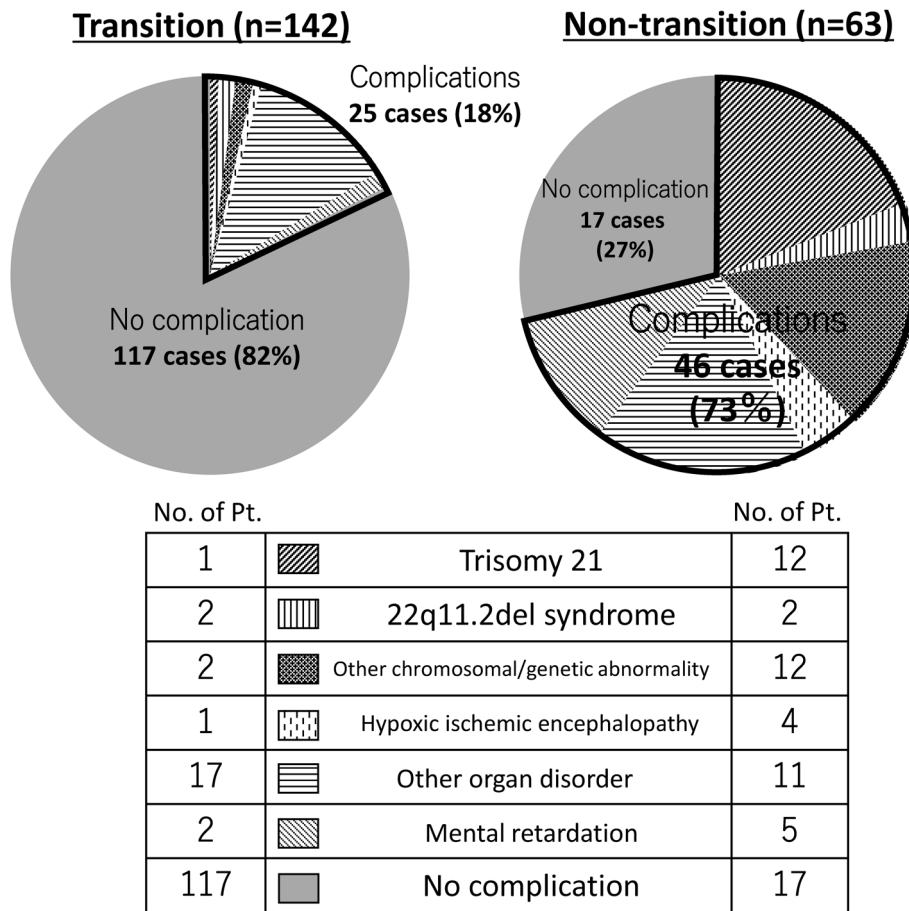


Fig. 5 Other systemic complications in transition and non-transition group.

#### IV. 考察

2018年1月に、ACHD 診療に関連する8学会共同で「先天性心疾患の成人への移行医療に関する提言」が公表された。その中で移行医療の概念図が示されている<sup>4,5)</sup>。年齢が進むにつれて原疾患の治療だけでなく、加齢に伴う修飾が加わり、合併症や続発症に対する治療が必要となり、移行医療は小児期の医療と成人期の医療をシームレスにつなぐ位置関係にある。また、診療の主体は医療者-保護者が主体となっていた小児期に対して、徐々に患者本人が治療の意思決定をする時期へと移行していく。それによって本人への疾患教育や自己管理が求められるようになり、施設や診療科も小児から成人へと移行していくことが理想的である。

しかし、現状は様々な要因によって、成人科への移行が阻まれている<sup>6)</sup>。患者自身の病気の理解や教育体制、適切な医療施設やACHD診療を担う医師・看護師・その他コメディカルスタッフの不足、小児施設から成人施設への移行医療連携体制、患者の心理的問題、社会保障福祉体制の整備などが挙げられる。

一方で、これらの体制が少しずつ整いつつある環境下であっても、一部のACHD患者の成人科移行は困難であることが今回の検討でも明らかになった。今回

の我々の検討では、特に染色体・遺伝子異常を有する患者や、精神発達遅滞を有する患者において、有意に成人科への移行が困難であるということが明らかになった。このような状況は、例えば米国においても同様であり、ダウン症候群患者の成人科移行に関して、全体の半数は完全移行ができておらず、またそのうち20%の患者は小児科主体のケアが継続されており、心疾患をはじめとする合併症の複雑性が増すほど移行しにくく、逆に合併症の少ない症例は移行が進みやすいことが報告されている<sup>7)</sup>。

実際に当院においても、精神神経学的障害の程度が比較的軽症なACHD患者は、少しずつ循環器内科への移行が始まっている。一方で、特に寝たきりやそれに近いような全身状態のACHD患者においては、全例で小児科でのフォローアップが継続されていた。このようなACHD患者が実際に移行可能であるのかどうか、また、本当に移行すべきであるのかどうかについて、今後それぞれの施設内や連携施設間だけではなく、学会全体でも議論を深める必要があると考えられる。

上記のわが国における提言の中で、循環器内科移行が望まれる疾患、小児循環器科と循環器内科の併診で移行が望まれる疾患、循環器内科・小児循環器科・心

Table 4 Cases of drop-off.

| Age at |          | Diagnosis                          | Operation | Complications |
|--------|----------|------------------------------------|-----------|---------------|
| Gender | last f/u |                                    |           |               |
| F      | 22       | TAPVC                              | BVR       |               |
| M      | 22       | TGA, Valsalva dilatation           | Jatene    |               |
| F      | 25       | Scimitter syndrome, VSD, PH        | BVR       |               |
| F      | 21       | VSD                                | BVR       | Frail chest   |
| M      | 21       | CoA                                | BVR       |               |
| F      | 24       | TOF                                | BVR       |               |
| F      | 23       | VSD                                | None      |               |
| M      | 27       | TGA                                | Jatene    |               |
|        |          |                                    |           | Congenital    |
| F      | 24       | CoA, Aortic valve stenosis         | None      | rubella       |
| F      | 24       | VSD                                | None      |               |
|        |          | Aortic valve regurgitation, Mitral |           | Hunter        |
| M      | 30       | valve stenosis and regurgitation   | None      | syndrome      |

臓血管外科を中心とした集学的な診療が必要な疾患に分けられ、疾患の重症度によって違った移行の仕方がありうることも述べられている<sup>4,5)</sup>。今後のシームレスな移行医療体制の構築にあたっては、当然、個々の症例に合わせた移行のあり方を具体的に議論し合う場が必要である。当院では、循環器内科、小児科、心臓血管外科を交えた合同カンファレンスを定期的で開催し、症例ごとの方針決定を行っている。また、ACHD診療における連携施設群とのweb合同カンファレンスを開催し、それぞれの施設における移行期患者の問題点や成人科への移行推進を話し合える機会を作っている。ただし、このような場に未だコメディカルスタッフや、地域の訪問診療医、訪問看護師などの参加が行われていない状況であり、今後は、多職種や様々な立場にある医療者が参加する統合的なカンファレンスが重要になってくると考えている。さらに、移行医療スキームが次第に確立されつつある現状では、移行医療について患者・保護者への早い段階からの情報提供が重要である。この点についても当院ではまだ体制が十分とは言えないため、日々のCHD患者の外来診

療の中で、よりシステマティックに移行医療を進めていく方策を確立していく必要があると感じている。

本研究におけるlimitationとして、我々の施設では循環器内科移行について、明文化された移行時期や移行対象患者の施設基準が存在するわけではなく、それぞれの患者においてどの時期に循環器内科移行を進めるかについては、基本的に小児科側主治医の裁量によって左右されていることが挙げられる。したがって、それぞれの担当主治医によって移行対象や移行時期にバイアスがかかる可能性があることは否定できない。しかし、移行について悩ましい症例については、心臓血管外科医や循環器内科医を含めたACHDカンファレンスに諮ることにしており、小児科外来主治医間でも移行医療に対しての意見に大きな齟齬を認めないことから、主治医バイアスは大きくないものと考えている。

## V. 結語

今回の検討でACHD患者の移行医療に関して、染色体・遺伝子異常や精神発達遅滞合併例の内科移行が

Table 5 Dead cases.

| Gend<br>er | Age at<br>death | Transition | Diagnosis   | Operation         | Cause of death         |
|------------|-----------------|------------|-------------|-------------------|------------------------|
| M          | 31              | Transition | SV          | Glenn             | Arrhythmia             |
| F          | 28              | No         | SV          | Fontan            | Ovarian cancer         |
| F          | 35              | No         | PAIVS       | Fontan            | Heart failure          |
| M          | 24              | No         | PAIVS       | One and a<br>half | Suicide                |
| M          | 29              | No         | PAIVS       | BVR               | Heart failure          |
| M          | 37              | No         | TOF, MAPCAs | None              | Esophageal<br>bleeding |
| M          | 51              | Transition | TOF         | BVR               | Unknown                |
| M          | 32              | Transition | CCTGA       | BVR               | Fire accident          |
| M          | 33              | Transition | TOF         | BVR               | Brain abscess          |
| F          | 37              | Transition | TGA         | Jatene            | Heart failure          |

難しいことが改めて明確となった。一方で、トレーニングされた循環器内科 ACHD 専門医のもとでは、単心室循環はもはや移行の妨げとならないことも明らかとなった。今後は、よりシームレスな移行のために、学童期など早期から疾病理解への教育と移行医療の説明が求められるであろう。

### 利益相反関係の開示

本論文にあたり、開示すべき利益相反は存在しない。

### 文 献

- 1) 日本循環器学会, 日本胸部外科学会, 日本産科婦人科学会, 他. 先天性心疾患診療ガイドライン2017年改訂版. 2018. [Available from [http://j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017\\_ichida\\_h.pdf](http://j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_ichida_h.pdf)]
- 2) Shiina Y, Toyoda T, Kawasoe Y, et al. Prevalence of adult patients with congenital heart disease in Japan. *Int J Cardiol.* 2011; **146**: 13–6.
- 3) Ochiai R, Kato H, Akiyama N, et al. Nationwide survey of the transfer of adults with congenital heart disease from pediatric cardiology departments to adult congenital heart disease centers in Japan. *Circ J.* 2016; **80**: 1242–50.
- 4) 日本循環器学会, 日本心臓病学会, 日本小児循環器学会, 他. 先天性心疾患の成人への移行医療に関する提言第2版. 2019. [Available from [http://www.j-circ.or.jp/topics/files/ACHD\\_Transition\\_Teigen\\_update.pdf](http://www.j-circ.or.jp/topics/files/ACHD_Transition_Teigen_update.pdf)]
- 5) 移行期の患者に関するワーキンググループ委員会報告. 小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言. *日本小児科学会雑誌.* 2014; **118**: 96–116.
- 6) Sable C, Foster E, Uzark K, et al. Best practices in managing transition to adulthood for adolescents with congenital heart disease: the transition process and medical and psychosocial issues. *Circulation.* 2011; **123**: 1454–85.
- 7) Jensen KM, Davis MM. Health care in adults with Down syndrome: a longitudinal cohort study. *J Intellect Disabil Res.* 2013; **57**: 947–58.



## Transition problems of adult congenital heart disease patients: A single center experience

Kazuhisa Hashimoto<sup>1</sup>, Hidekazu Ishida<sup>1</sup>, Jun Narita<sup>1</sup>, Ryo Ishii<sup>1</sup>, Misugi Emi<sup>1</sup>,  
Suguru Ishigaki<sup>1</sup>, Chika Yoshihara<sup>1</sup>, Tomoharu Kanaya<sup>2</sup>, Takayoshi Ueno<sup>2</sup>,  
Yoshiki Sawa<sup>2</sup>, Tomoaki Nakano<sup>3</sup>, Yasumasa Tsukamoto<sup>3</sup>,  
Yasuishi Sakata<sup>3</sup>, Shigetoyo Kogaki<sup>1, 4</sup>, Keiichi Ozono<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Osaka University Graduate School of Medicine

<sup>2</sup>Department of Cardiovascular Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine

<sup>3</sup>Department of Cardiology, Osaka University Graduate School of Medicine

<sup>4</sup>Department of Pediatrics, Osaka General Hospital

### Abstract

**Background:** It is well-recognized that the transition of adult congenital heart disease (ACHD) patients from pediatric to adult cardiology clinic is very important for both their quality of life and medical management. However, various situations in Japanese hospitals make it difficult to transfer the ACHD patients in ideal manner.

**Methods:** We analyzed the real situation about the transition of ACHD patients in our hospital in order to reveal the risk factors for the smooth transition.

**Results:** From January 2012 to December 2017, we had 330 ACHD patients (>20 yrs old) in pediatric clinic. Among them, 142 (59%) were transferred to adult cardiology clinic, 63 (27%) were remained pediatric clinic, and 35 (14%) were followed in post-surgery clinic at January 2018. We compared about the types of heart disease, single or bi-ventricular physiology, chromosomal abnormalities, mental retardation, and other organ diseases, between the successful transition patients and non-transition patients. Single ventricular physiology is not an adverse factor for transition any more in our hospital. A multi variate analysis revealed that chromosomal/genetic abnormality and mental retardation were significant risk factors to inhibit the transition toward adult cardiology clinic.

**Conclusion:** Neurological developmental disorder is the biggest hurdle for successful transition of ACHD in our hospital.

Key words : Adult congenital heart disease, Transition, Chromosomal Abnormality, Single ventricle physiology

---