

208 修正大血管転位症  
209 完全大血管転位症

取扱注意

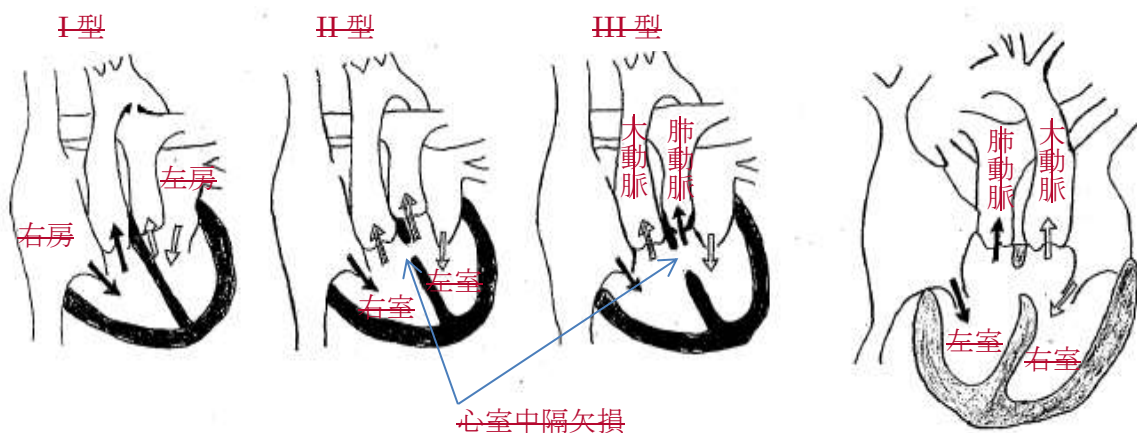
○ 概要

1. 概要

大血管転位症には、完全大血管転位症と修正大血管転位症が含まれる。完全大血管転位症とは、右房と右室、左房と左室が正常につながり、右室から大動脈が、左室から肺動脈が起始している先天性心疾患である。心室中隔欠損のないI型、心室中隔欠損を合併するII型、心室中隔欠損+肺動脈狭窄合併のIII型(および心室中隔欠損のない肺動脈弁ないし弁下狭窄合併のIV型)に分類する。

完全大血管転位

修正大血管転位



修正大血管転位症とは、左右の心室が入れ替わり、右房→解剖学的左室(右側)→肺動脈へ繋がり、左房→解剖学的右室(左側)→大動脈が起始へ連続する疾患である。血液の流れは、正常と同様に、静脈血は肺動脈へ、動脈血は大動脈へ流れる(図1)。しかし、全症例の90%に、心室中隔欠損や心室中隔欠損+(60-80%)、左室流出路及び肺動脈狭窄の合併が多く、(30-50%)、エプスタイン様三尖弁異形成(15-20%)などの何らかの異常を伴うため、それぞれの血行動態合併異常に基づく外科治療が必要と臨床症状を呈する。また心房-心室の特異特異的なつながり接続のため、房室プロッタブロックや頻拍発作などの不整脈を合併することが多い。または、さらに、体心室である解剖学的右室は解剖学的左室と異なり、生涯120mmHg以上の構造的に脆弱であり、生涯にわたり体血圧を維持することは不可能困難でありあるため、成人期以降では解剖学的右室のが機能不全に陥り、心不全がや難治性不整脈を発症する。内臓心房位により、内臓正位(95%)と内臓逆位(5%)の症例が存在する。内臓心房正位では(S,L,L)(situs solitus, l-loop, l-transposition)が、内臓心房逆位では(I,D,D)(situs inversus, d-loop, d-transposition)が修正大血管転位となる。

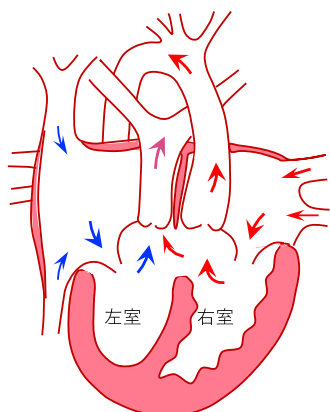


図1: 修正大血管転位(心室中隔欠損を伴う)

## 2. 原因

完全大血管転位症では、正常では螺旋状に発生する円錐動脈幹中隔が直線的に発生したと考えられる。修正大血管転換症では、発生初期に原始心筒が正常の右への屈曲ではなく、左に屈曲するために発生すると考えられるが、その原因は不明である。

心臓形成の初期、左右の心原基は胚の正中で癒合して1本の原始心臓管を形成する。原始心臓管は律動的な収縮を開始するとともに、胚の右方に屈曲する(心ループ形成、d-loop)。この過程が何らかの原因により障害され、原始心臓管が胚の左方に屈曲すると(l-loop)、内臓心房位は正常であるにも関わらず、左心室が胚の右下方に、右心室が胚の左上方に位置するようになる。その結果、正常とは逆に、左心房には三尖弁を介して右心室が、右心房には僧帽弁を介して左心室が、それぞれ接続するようになる。このような状態は心房-心室不一致(atrioventricular discordance)と呼ばれる。

心房-心室不一致が起こると、その後の心臓流入路、心室、流出路の形成にも二次的な障害が起こることが多く、大血管転位、両大血管右室起始、肺動脈狭窄及び閉鎖、心室中隔欠損などが合併する。この中で、大血管転位(心室-大血管不一致、ventriculoarterial discordance)が同時に発症した場合、右心房-左心室-大動脈、左心房-右心室-肺動脈の関係が成立し、心房-心室-大血管の間に不一致があるにも関わらず、血行動態は修正され、修正大血管転位となる。

このような発生異常を引き起こす原因の詳細は不明である。特異的な遺伝子異常も明らかではない。

## 3. 症状-

完全大血管転位症のⅠ型は生直後からチアノーゼが強い。Ⅱ型ではチアノーゼは軽いものの多呼吸、哺乳困難、乏尿などの心不全症状が強い。Ⅲ型は肺動脈狭窄が適度であればチアノーゼも心不全症状も軽い。心房位転換術後は成人期になって、三尖弁閉鎖不全、右室不全、不整脈による動悸が出てくる。

修正大血管転位症では、心室中隔欠損と肺動脈狭窄・閉鎖合併例ではチアノーゼを示す。大きい心室中隔欠損では乳児期から心不全をみる。房室ブロック、頻拍発作も多い。心内合併奇形を伴わない例は当初無症状であるが、成人期になって房室ブロック、三尖弁閉鎖不全、右室(解剖学的)不全が出てくる。

### [合併異常がない場合]

完全大血管転位とは異なり血行動態は修正されるので、成人まで比較的無症状に経過する。成人期以降は、三尖弁が体心室圧に耐えられず、徐々に閉鎖不全が進行し、右心(体心室)不全が進行する。房室結節の位置異常及びHis束の走行異常により、約60%の症例で刺激伝導系の異常が見られ、年齢とともに徐々に完全房室ブロックに移行する(2%/年)。

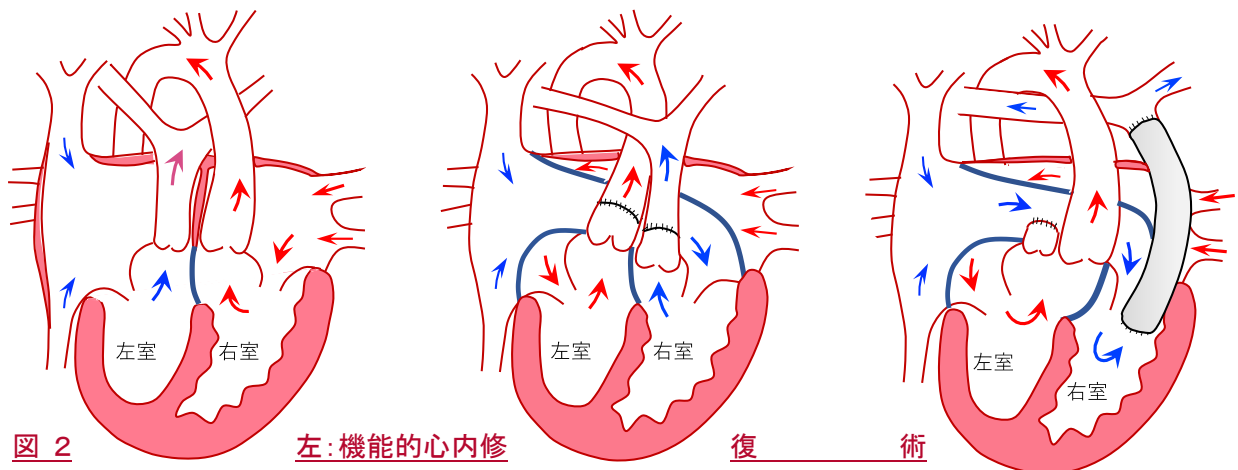
### [合併異常がある場合]

血行動態は主に合併病変に基づくが、乳児期より症状が見られる。心室中隔欠損があり肺動脈狭窄がない場合、多呼吸、哺乳不良、体重増加不良など、高肺血流による心不全が主な症状となる。肺動脈狭窄が高度な場合は、低肺血流によるチアノーゼが主な症状となる。三尖弁のEbstein病様の変化が見られる症例では、三尖弁閉鎖不全による右心(体心室)不全が乳児期より進行する。いずれの場合も、年齢とともに、三尖弁閉鎖不全、右心(体心室)不全、不整脈が進行する。

#### 4. 治療法

外科治療としては、完全大血管転位症のI型、II型では大血管スイッチ術合併異常を実施する。III型では幼児期にRastelli手術が選択される。これらができない場合には、心房位転換術を施行する。伴う修正大血管転位症ではの外科治療は、比較的手術侵襲の少ない機能的修復術(conventional repair)として、心室中隔欠損パッチ閉鎖に対して心室中隔欠損閉鎖術のみを行う場合や、高度な肺動脈狭窄に対して心外導管を用いて解剖学的左室と肺動脈を結ぶ Rastelli 手術が行われる。これらの手術では、解剖学的右心室が生涯にわたり体心室として機能するため、進行性の三尖弁閉鎖不全から右室機能の長期予後拡大を考慮して、心房位引き起こし、最終的に右心不全に陥る。そこで症例によっては、心房内血流転換術と Rastelli 手術や大血管スイッチ術動脈スイッチ手術を組み合わせて、左室左心室を動脈側体心室とする解剖学的修復術(double switch repair)が試みられる。理想的な手術法ではあるが試みられている。侵襲の大きな手術であるとともに、心房内血流転換により心房収縮が制約され、術後遠隔期には心室拡張能不全、心房ルートの狭窄、難治性心不全の状態では不整脈などの続発症が問題となる。難治する頻脈性不整脈には、カテーテルアブレーションが、徐脈性不整脈にはペースメーカー挿入を行う。

修正大血管転位の成人例では、小児期に行われた手術後の続発症を改善するために、手術再介入を必要とすることが多い。様々な治療介入にもかかわらず難治性心不全に陥った症例では、一般に外科的修復が不可能は困難で、内科的対症療法あり、最終的に限られ、は心臓移植以外に救命の方法がない。



(conventional repair、心室中隔欠損閉鎖術)、図2中央:Senning 手術による心内血流転換及び動脈スイッチ手術による double switch 手術、図2右:Senning 手術による心内血流転換及び心外導管を用いた Rastelli 手術による double switch 手術

#### 5. 予後

完全大血管転位症では、治療介入なしでは1か月で50%が、6か月で85%が死亡する予後不良の疾患

である。近年、I型、II型での大血管スイッチ手術遠隔期の予後は比較的良好になってきているが、心房位転換術後は右室が体心室であるため、成人期になって、右心機能の破綻、難治性不整脈や三尖弁閉鎖不全による難治性心不全を来す。

修正大血管転換症では、転位症は見かけ上の血行動態は修正された疾患ではあるが、合併奇形異常の有無と重症度や右室機能に関連して予後が決まる。合併異常を伴わない場合、80歳代まで生存した報告がある。しかし合併異常や体心室である右心不全などによるより死亡がありするため、10年生存率は64%とも言われている。

合併異常の有無にかかわらず、右心室が体心室である場合は、最終的に右心機能不全に陥る。解剖学的修復術(double switch手術)後の症例では、左心室が体心室となるため収縮力は比較的良好に保たれるが、心室拡張不全や心房収縮の制約、心房内ルートの報告もある。狭窄、不整脈などの続発症が問題となる。また、房室ブロックは加齢とともに増え頻度が増し、かつ重症化する(年間2%の割合で完全房室ブロックに移行する)。修正大血管転位症の全般的な予後は良好とはいえない。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

##### 1. 患者数

約900人(修正大血管転位症及び完全大血管転位症の合計。)転位:約1,500人

##### 2. 発病の機構

不明(解剖学的右室を体心室としているため、長期の圧負荷のため心機能が破綻する。)

不明

##### 3. 効果的な治療方法

未確立

未確立(手術療法も含め根治療法は確立されていない。)

##### 4. 長期の療養

必要

##### 5. 診断基準

あり(学会作成の診断基準あり)

##### 6. 重症度分類

NYHAを用いてII度以上を対象とする。

#### ○ 情報提供元

日本循環器学会、日本小児循環器学会、日本成人先天性心疾患学会、日本循環器学会

厚生労働科学研究費補助金(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」研究班

---

## <診断基準>

修正大血管転位症、完全大血管転位症は、心臓超音波検査や心臓カテーテル検査でいずれかに診断されたものDefiniteを対象とする。

### 1. 修正大血管転位症

#### 【心エコー図】

左右の心房位A:心エコー検査、multi-slice CT (MSCT)、又はMRI検査のいずれかの検査で下記の所見を認める。

解剖学的右房が正常で、解剖学的左室とに接続し、解剖学的左房が解剖学的右室が左右逆転している。それにより接続する(心房-心室不一致)かつ、大動脈は解剖学的右室から、起始して肺動脈の左前方に位置し、肺動脈は解剖学的左室から起始する。して大動脈の後方に位置する(心室-大血管不一致)。

大血管の短軸断面では、大動脈-肺動脈の位置関係は左前-右後になる(内臓正位の場合)。また大動脈と肺動脈は並行している。

※心室中隔欠損、肺動脈狭窄や肺動脈閉鎖合併の症例、エプスタイン病様の三尖弁異形成などの合併を伴うことがある。

【B:心臓カテーテル・造影所見】にて下記の所見を認める。

右房から挿入した心室造影では、解剖学的左室構造を認め、この心室から肺動脈が後上方へ起始する。一方、前方に位置する大動脈から挿入した心室造影では、解剖学的右室構造を認める。

### 2. 完全大血管転位症

#### 【心エコー図】

大動脈は右前、肺動脈は左後の関係で、後方の血管が左右に分枝し肺動脈であることを示す。I型では心室中隔欠損がなく、生後数日で左室圧は低下し心室中隔が左室側に凸になる。II型では心室中隔欠損を認め、肺動脈は太い。円錐部中隔の前方偏位があれば大動脈縮窄・離断の合併を疑う。III型では、弁性狭窄又は円錐中隔が後方偏位して肺動脈弁下狭窄がある。

#### 【心臓カテーテル・造影所見】

右房と右室、左房と左室が正常につながり、右室から大動脈が、左室から肺動脈が起始している所見。冠動脈の走行は重要で、大血管スイッチ術の際には必要な情報となる。

## <診断のカテゴリー>

Definite: A 又は、B のいずれかで診断されたもの。

<重症度分類>

NYHA 分類 II 度以上を対象とする。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
II 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時又は軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
III 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
IV 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
III	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
IV	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操4METs、速歩5~6METs、階段6~7 METs」をおおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

## 208 修正大血管転位症

## 209 完全大血管転位症

### ○ 概要

#### 1. 概要

大血管転位症には、完全大血管転位症と修正大血管転位症が含まれる。完全大血管転位症とは、右房と右室、左房と左室が正常につながり連続するが、右室から大動脈が、左室から肺動脈が起始している先天性心疾患である(心室-大血管不一致)。心室中隔欠損のないI型、心室中隔欠損を合併するII型、心室中隔欠損+肺動脈狭窄合併のIII型(および心室中隔欠損のない肺動脈弁なしし弁下狭窄合併のIV型)に分類するを合併するIII型に分類する(図1)。体血流は酸素飽和度が低く、心室中隔欠損がないI型では特にチアノーゼが目立つ。生直後には、卵円孔を介した心房間交通や動脈管開存が生存に必要なものである。冠状動脈の走行にも多くの型があり、手術時には重要な所見となる。本邦の先天性心疾患の約2%を占める。分類別の割合はI型:約50%、II型:約30%、III型:約20%である。男女比は2:1である。正常大血管の前後関係が入れ替わったパターン(d-TGA)が最も多い。

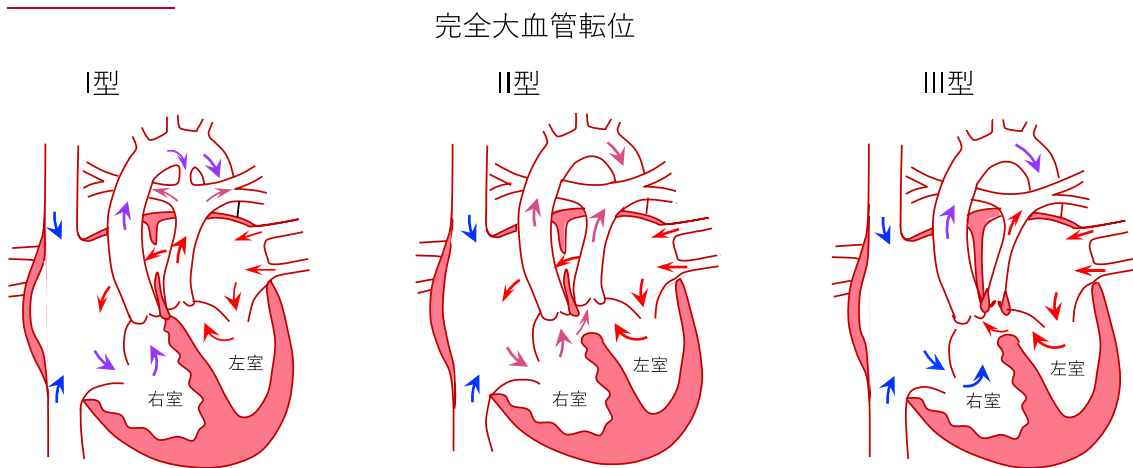
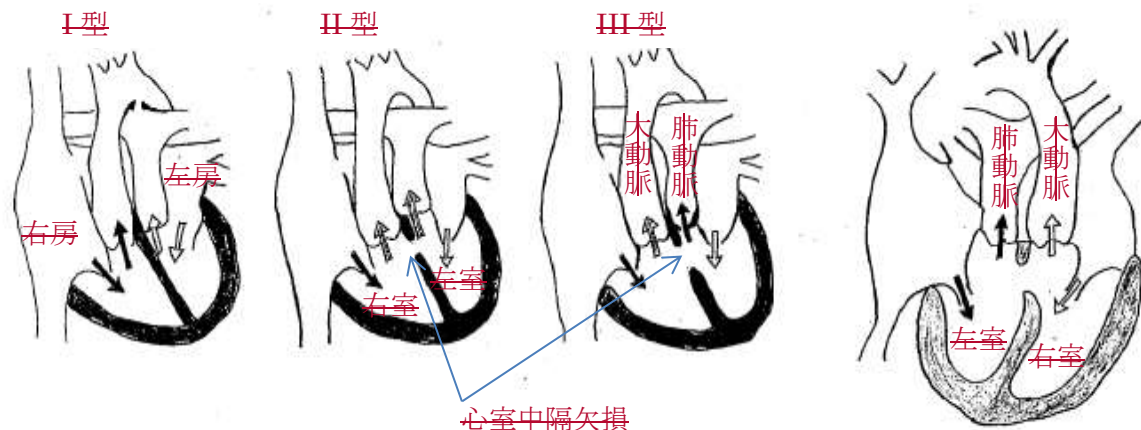


図1: 完全大血管転位 ————— 修正大血管転位



修正大血管転位症とは、左右の心室が入れ替わり、右房→解剖学的左室(右側)→肺動脈へ繋がりで、左房→解



解剖学的右室(左側)→大動脈が起始する。血液の流れは、正常と同様に、静脈血は肺動脈へ、動脈血は大動脈へ流れる。しかし、(心室中隔欠損やを伴わないI型(左)、心室中隔欠損+を伴うII型(中央)、心室中隔欠損と肺動脈狭窄の合併が多く、それぞれの血行動態と臨床症状を呈する。心房心室の特異なつながりのため、房室ブロックや頻拍発作などの不整脈が多い。または、解剖学的右室は解剖学的左室と異なり、一生涯120mmHg以上の血圧を維持することは不可能であり、成人期に解剖学的右室の心不全が発症する。を伴うIII型(右))

## 2. 原因

完全大血管転位症では、正常では螺旋状はらせん状に発生発達する円錐動脈幹中隔が直線的に発生したと考えられる。修正大血管転換症では、発生初期に原始心筒が正常の右への屈曲ではなく、左に屈曲発達するために発生ことで発症すると考えられる考えられている。原因として、両大血管円錐の発達吸収の異常、円錐動脈幹隆起の発生位置の異常、円錐部隆起の低形成による回転異常などが考えられているが、その原因遺伝子異常を含めて病因の詳細は不明である。

## 3. 症状

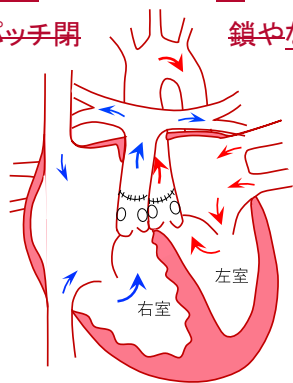
完全大血管転位症のI型では生直後から強いチアノーゼが強い。II型では見られる。ただし動脈管と卵円孔が十分に開存している場合、チアノーゼは軽いものの目立たない。II型では肺血流が増加するためにチアノーゼは軽く、多呼吸、哺乳困難、乏尿などの心不全症状が強い認められる。III型は肺動脈狭窄が適度であればチアノーゼも心不全症状も軽い。心房位転換術後は成人期になって、三尖弁閉鎖不全、右室不全、不整脈の程度による動悸が出てくる。

修正大血管転位症では、心室中隔欠損と肺動脈狭窄・閉鎖合併例では、一般的にチアノーゼを示す。大きい心室中隔欠損では乳児期から心不全をみる。房室ブロック、頻拍発作も多い。心内合併奇形を伴わない例は当初無症状であるが、成人期になって房室ブロック、三尖弁閉鎖不全、右室(解剖学的)不全が出てくるが強い。

## 4. 4. 治療法

外科[内科的治療としては、完全大血管転位症の] I型、及び II型では大血管スイッチ術心室中隔欠損孔の小さい症例、III型で高度な肺動脈狭窄を伴う症例では、出生後よりプロスタグランジン E1 を持続静注して動脈管を開存させる。卵円孔が小さく低酸素血症が著しい場合には、心房間での血液混合を改善する目的で、心房中隔裂開術(BAS, balloon atrioseptostomy)を実施する。IIII型での心不全症状に対しては幼児期、利尿薬やPDEIII阻害薬などを使用する。

[外科的治療] I型では肺血管抵抗の低下により左心室圧が低下する以前の生後1週間頃に、II型では心不全が進行する以前の生後2週間頃に動脈スイッチ手術(Jatene手術)を実施する。III型では新生児期後期にBTシャント術を行い十分な肺血流を維持したのち、1歳前後にRastelli手術が選択される。これらを実施する。動脈スイッチ手術が確立する以前に行われた心房内血流転換術(Mustard手術、Senning手術)は、現在では左心室が体循環を維持できない場合には、心房位転換術を施行する。修正大血管転位症では、心室中隔欠損パッチ手開鎖やなどの特殊な場合を除いて単独では行われない。



Rastelli手術

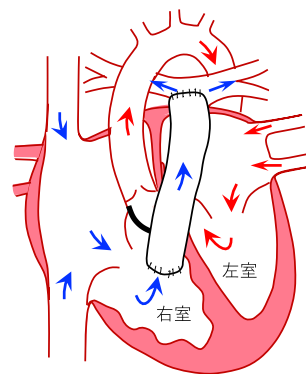


図3:動脈スイッチ手術(Jatene 手術) 図4:心房内血流転換及び心外導管を用いて解剖学的左室と肺動脈を結ぶ用いた Rastelli 手術が行われる。解剖学的右室機能の長期予後を考慮して、心房位転換術とRastelli 手術や大血管スイッチ術を組み合わせ、左室を動脈側心室とする解剖学的修復術が試みられている。難治性心不全の状態では、外科的修復が不可能で、内科的対症療法に限られ、心臓移植以外に救命の方法がない。

## 5. 予後

完全大血管転位症では、治療介入なし元来重篤なチアノーゼ性先天性心疾患であり、自然歴では1か月で50%が、6か月で85%が死亡するの予後は不良の疾患である。近年が、I型、II型での大血管大動脈スイッチ手術の遠隔期の予後は比較的良好になってきているが、心房位転換術後は良好となった(生存率は90%以上)。症例によっては術後に肺動脈狭窄、大動脈弁閉鎖不全、冠動脈狭窄が続発することがある。術後の肺動脈狭窄にはカテーテル治療が実施される。有意な大動脈弁逆流は約3%に起こるが、進行すれば人工弁置換手術が必要となる。

Rastelli 手術後では、遠隔期に右室が肺動脈間の導管の狭窄及び弁閉鎖不全、右心機能低下、不整脈などが問題となる。カテーテル治療や再手術による導管置換が必要となることが多い。

心房内血流転換術が実施された成人例では、体心室が解剖学的右室であるため、成人期になって、右心機能の破綻、難治性不整脈やことから、術後遠隔期に三尖弁閉鎖不全による、体心室である右室機能不全、心房及び心室不整脈などが続発する。最終的には難治性心不全を来すきたす。

修正大血管転換症では、合併奇形の重症度や右室機能不全などによる死亡があり、10年生存が64%との報告もある。また、房室プロックは加齢とともに増え、かつ重症化する。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約900人(修正大血管転位症及び完全大血管転位症の合計。)転位:約4,000人

#### 2. 発病の機構

不明(解剖学的右室を体心室としているため、長期の圧負荷のため心機能が破綻する。)

不明

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(手術療法も含め根治療法は確立されていない)

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり(学会作成による診断基準あり)

6. 重症度分類

NYHA を用いて II 度以上を対象とする。

○ 情報提供元

日本循環器学会、日本小児循環器学会、日本成人先天性心疾患学会、日本循環器学会

厚生労働科学研究費補助金(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」研究班

## <診断基準>

—修正大血管転位症、完全大血管転位症は、心臓超音波検査や心臓カテーテル検査でいずれかに診断されたものDefiniteを対象とする。

### 1. 修正大血管転位症

#### 【A:心エコー図】

左右エコー検査で下記の①かつ②の所見を認める。

- ① 心房位-心室間接続は一致するが正常で、解剖学的左室とから肺動脈が起始し、解剖学的右室が左右逆転している。それによりから大動脈は解剖学的右室から、肺動脈の左前方から起始する。大血管の短軸断面では、大動脈-肺動脈の位置関係は左前-右後になる。また大動脈と肺動脈は並行している。心室中隔欠損、肺動脈狭窄や肺動脈閉鎖合併の症例がある起始する(心室-大血管接続不一致)。

#### 【心臓カテーテル・造影所見】

右房から挿入した心室造影では、解剖学的左室構造を認め、この心室から肺動脈が後上方へ起始する。一方、前方に位置する大動脈から挿入した心室造影では、解剖学的右室構造を認める。

### 2. 完全大血管転位症

#### 【心エコー図】

- ② 大動脈は右前、肺動脈は左後の位置関係で(d-TGA)、前方の大血管は大動脈弓を形成し、後方の血管が大血管は左右に分枝し肺動脈であることを示す。となる。

※I型では心室中隔欠損がなく、生後数日で左室圧は低下し心室中隔が左室側に凸になる。II型では心室中隔欠損を認め、肺動脈狭窄は太い。円錐部中隔伴わない。円錐中隔の前方偏位があれば大動脈縮窄・離断の合併を疑う。III型では、弁性狭窄又は円錐中隔が後方偏位して肺動脈弁下狭窄がある。冠動脈の起始及び走行は大血管スイッチ術の際に重要な情報となる。

【B:心臓カテーテル・造影所見】、multi-slice CT (MSCT)、又はMRI検査のいずれかの検査で下記の①かつ②の所見を認める。

- ① カテーテルの走行から右房と右室、左房と左室が正常につながり接続する。
- ② 右室造影で大動脈が、左室造影で肺動脈が造影されることで、右室から大動脈が、左室から肺動脈が起始している所見。することが明らかとなる。

※I型では心室中隔欠損がなく、II型では心室中隔欠損を認め、肺動脈狭窄は伴わない。III型では、弁性狭窄又は円錐中隔が後方偏位して肺動脈弁下狭窄がある。冠動脈の走行は重要で、大血管スイッチ術動脈スイッチ

手術の際には必要重要な情報となる。

<診断のカテゴリ>

Definite: A 又は、B のいずれかで診断されたもの。

<重症度分類>

NYHA 分類 II 度以上を対象とする。

**NYHA 分類**

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
II 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時又は軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
III 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
IV 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
III	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
IV	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操4METs、速歩5~6METs、階段6~7 METs」をおおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

- 210 単心室症
- 211 左心低形成症候群
- 212 三尖弁閉鎖症
- 213 心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖症

○ 概要

1. 概要

単心室症、左心低形成症候群、三尖弁閉鎖症、心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖症の総称を単心室循環症候群という。単心室循環症候群とは、体循環と肺循環の双方を、機能的に一つの心室のみに依存する血行動態を有する疾患群の総称である。全て、先天性であり、後天性の疾患は存在しない。なお、単心室症とはあり、形態的に心室が一つのみ存在することを意味するものではない。

単心室循環症候群では、重度の慢性低酸素血症、多呼吸、易疲労感などの心不全症状を呈する。肺血流は増加、減少の双方が存在し、心室レベルで血液が右←左両方向に短絡するため、肺動脈狭窄の有無により、肺血流が減少する症例と増加する症例が存在する。肺血流減少群では、酸素投与に反応しない重度の低酸素血症を生じる。肺血流増加群では、多呼吸、呼吸困難、易疲労感などの心不全症状を呈し、中には高度な肺高血圧、肺血管低形成を合併することも多いがある。

手術を含め、根治的治療法はない。労作時の易疲労のため、就業な困難な場合が多い。重度の慢性低酸素血症やフォンタン型手術後の循環破綻によって死亡することが多い。

多くの症例は、乳児期から幼児期にかけて Glenn 手術および Fontan 型手術を経て、Fontan 循環と呼ばれる単心室循環になる。肺循環心室を持たない Fontan 循環では、心臓や肺だけでなく、内臓臓器全体に大きな負荷がかかる。そのため術後長期では、心不全の悪化や不整脈の出現を契機として、Fontan 術後症候群と呼ばれる全身臓器におよぶ様々な続発症が発症する。最終的に Fontan 循環は破綻するため、長期の生存は困難である。

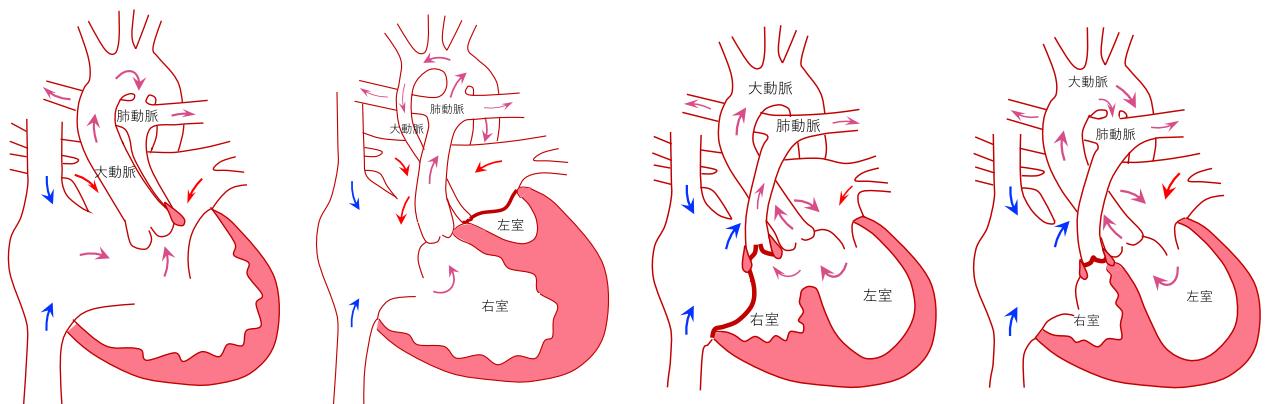


図1A:右室型単心室症(肺動脈閉鎖を伴う)、図1B:左心低形成症候群(僧帽弁閉鎖、大動脈弁閉鎖)、図1C:三尖弁閉鎖症(高度な肺動脈狭窄を伴う)、図1D:心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖症

## 2. 原因

—先天性である。原始心筒の心ループ成熟において、房室弁と洞部中隔が心房中隔と整列する過程の異常等、幾つかの心ループ成熟過程異常が考えられている、しかし、その心臓発生異常の起因となる原因は不明である。

単心室症では、原始心臓管の心ループ形成過程において、房室弁と洞部中隔が心房中隔と整列する過程で異常が生じるなどの心ループ形成過程の異常や、左右軸の異常(内臓錯位)、一側心室の発育障害により発症すると考えられている。左心低形成症候群では、遺伝子レベルでの左心室の発育障害とともに、卵円孔の早期閉鎖や僧帽弁の閉鎖もしくは重度狭窄による流入血流の低下が、大動脈弁および大動脈弓の発育を障害する可能性が考えられている。三尖弁閉鎖では、房室管の右方移動の障害による右側房室弁の閉鎖や、遺伝子レベルでの右心室の発育障害などが考えられている。心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖症でも同様に、肺動脈弁交連部の形成障害により右心室への流入血が減少し、右室低形成になる可能性が考えられている。いずれの疾患も原因となる遺伝子異常を含めて、発生異常の詳細は明らかではない。

## 3. 症状

心不全、低酸素血症、血液右-左短絡自体、フォンタン単心室循環(後述)破綻(Fontan循環)の長期経過、特に由来成人期において問題となる症状について列挙する。

### 1) 慢性心不全および不整脈に由来する症状

乳児期の哺乳不良、体重増加不良など、成人期の易疲労、呼吸促迫、食思不振、顔面浮腫、動悸、食思不振失神など

### 2) 低酸素血症に由来する症状・合併症

乳児期の多呼吸、チアノーゼ、パチ状指等、成人期の、易疲労、多呼吸、過粘稠度症候群、チアノーゼ性腎症等腎機能低下、痛風など

### 3) 右左短絡静脈シャントによる右-左短絡の合併症

チアノーゼ、脳梗塞、脳膿瘍など

### 4) フォンタン術後遠隔期における Fontan 循環破綻に由来する症状・合併症(Fontan 術後症候群)

心不全慢性心不全に基づく諸症状、難治性不整脈(心房頻拍、心室頻拍)、低酸素血症、房室弁逆流肝腫大、肝線維症、肝硬変、耐糖能低下、腎機能障害、高尿酸血症、蛋白漏出性胃腸症、呼吸機能低下、鑄型気管支炎(plastic bronchitis)、肝腫大、肺高血圧など肺動静脈瘻、血栓塞栓症、抑鬱状態などをきたす。

## 4. 治療法

厳密な適応基準を満たせばフォンタン型手術(図1新生児期から乳児期にかけて、肺動脈閉鎖もしくは狭窄を伴う場合は BT シャント手術(図2B)、肺動脈狭窄がなく高肺血流の場合は肺動脈絞扼術を行い、適



度な肺血流を維持する。適応基準を満たせば、乳児期中期の両方向性 Glenn 手術(図2C)を経て、1-2 歳に Fontan 型手術(図2D: 上下大静脈からの静脈血が心室を介さず肺動脈に直接還流するように血行動態を修正する手術)を施行実施する。ただ、順調なフォンタン Fontan 循環であっても通常の慢性うっ血性心不全状態であるため、いつか、肺循環心室を持たないことから、心臓のみならず内臓臓器にも負担がかかり、長期的には破綻していくこととなる。フォンタン型心機能や肺血管抵抗値から Fontan 型手術は根治的手術ではない。また、フォンタン型手術の適応外となった群には、効果的な薬物治療はなく症例では、ACE 阻害薬、や利尿薬などの効果は限定的であり、対症療法のみとなるを行う。

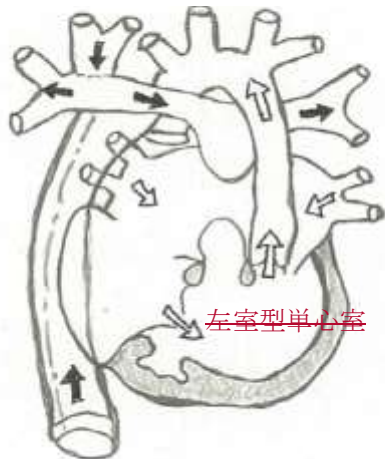


図1: 左室型単心室症に対するフォンタン型手術

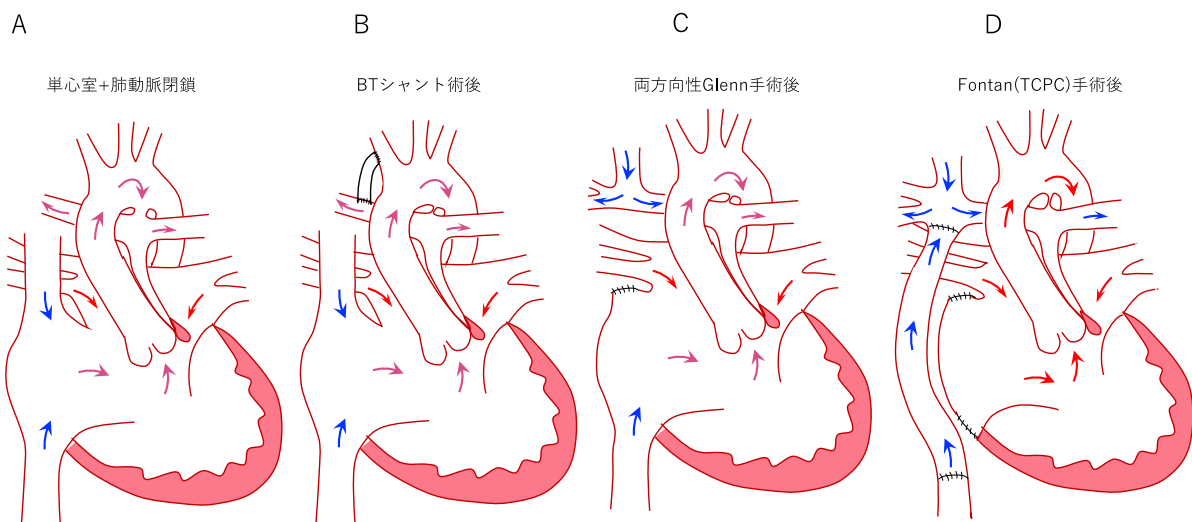


図2A: 肺動脈閉鎖を伴う右室型単心室症(A)、図2B: BT シヤント手術後、図2C: 両方向性グレン手術後、図2D:

## Fontan 型手術後(心外導管を用いた TCPC 術)

### 5. 予後

~~—フォンタン型手術を行った患者の20年生存率は手術成績の良好な施設で69%との報告がある。~~

~~—単心室症全体で手術未実施なら、10年生存率は約40%である。20歳以上で心原性の慢性低酸素血症の予後は非常に悪い。50歳以上生存することは困難である。~~

Fontan 型手術を行った患者の予後は、基礎疾患、術後経過、遺残症続発症により異なる。一般に解剖学的左心室を体心室とする疾患(左室型単心室、三尖弁閉鎖)では、術後心機能は維持され、右室型単心室に比べて予後は良い。心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖症では左心室が体心室となるが、右室冠動脈類洞交通を合併しやすく、心筋虚血による突然死を引き起こす可能性がある。一方、解剖学的右心室を体心室とする疾患(右室型単心室、左心低形成症候群、無脾症候群など)では、右心機能の低下と房室弁閉鎖不全が必発するため、予後は不良である。Fontan 型手術後では40歳以上の患者は少なく、50歳を超えて生存することは困難である。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

単心室症:約3,500人(単心室循環症候群の総数。)000人

左心低形成症候群:約1,000人

三尖弁閉鎖:約2,000人

心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖:約2,000人

#### 2. 発病の機構

不明

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(手術療法を含め根治療法は確立していない。)

#### 4. 長期の療養

必要(フォンタン術後も心不全状態が継続する。)

#### 5. 診断基準

あり(日本小児循環器学会作成の診断基準あり。)

#### 6. 重症度分類

NYHA 心機能分類II度以上の場合を対象とする。

### ○ 情報提供元

日本循環器学会、日本小児循環器学会、日本成人先天性心疾患学会、日本循環器学会

厚生労働科学研究費補助金(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」研究班

## <診断基準>

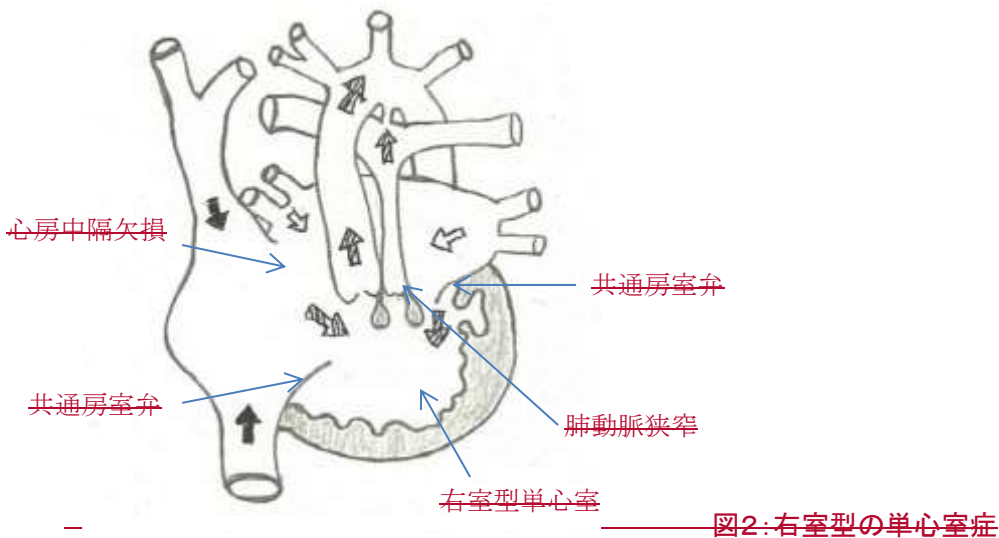
単心室循環症候群は、単心室症、左心低形成症候群、三尖弁閉鎖症、心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖症の総称である。各疾患と診断された場合を対象とする。

### 1. 単心室症

単心室症では、大循環と肺循環を維持する心室を主心室、小さく残存して、ほとんど機能していない心室を痕跡的心室と呼称する。

#### <診断>

心臓超音波心エコー検査または MRI で、一つの心室(主心室)に両房室弁若しくは共通房室弁が挿入している場合(房室弁の全てが一つの心室に挿入している)、房室弁が2つある場合は、1つの房室弁は全て主心室に挿入し、他方の房室弁が痕跡的心室に騎乗していても、その程度が 50%未満のみ挿入していることが判明すれば、単心室症と診断する。主心室の構造と痕跡的心室の位置関係をみることにより、左室性か右室性かを診断する。



### 2. 左心低形成症候群

心臓超音波検査にて、下記の2つの特徴を有する場合に診断する。

- ① 非常に小さい左室(重度低形成例では左室はスリット状又は確認不能)を認める。大動脈弁及び僧帽弁は閉鎖または狭窄している。左室は左後方に存在するが、低形成で心尖部に到達を形成しない。
- ② 一方、肺動脈は太く、動脈管が閉鎖しない状態では、血液は肺動脈から大動脈へ右←左短絡している。卵円孔または心房中隔欠損があることが必須で、左房から右房への短絡が確認される。

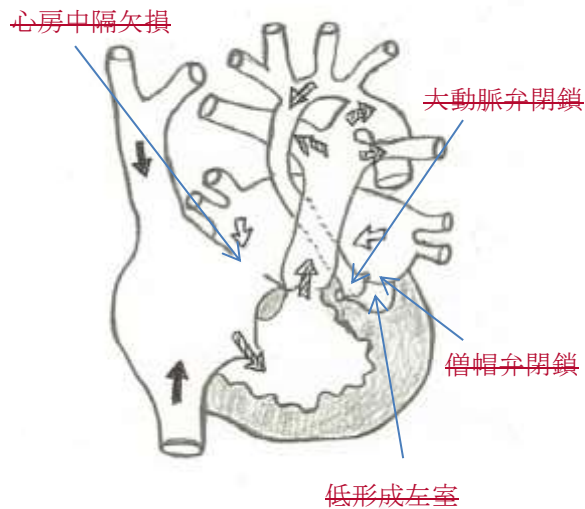


図3: 左心低形成症候群

### 3. 三尖弁閉鎖症

①四腔断面で右房から右室へのつながりの閉鎖(多くは筋性閉鎖)、②心房中隔と心室中隔の不整合(malalignment)が診断の基本となる。また、③生存中なら生存のためには心房間交通(右房から左房への短絡)が必須であり、④心室中隔欠損も伴い左室から右室への短絡を認めることもある。大血管は正常連結の位置関係のもと大血管転位のものに分けられる。基本は心臓超音波検査で診断されるが、心臓カテーテル・造影検査、心臓 MRI または CFMCSCT 検査でも可能である。

〈診断〉

心臓超音波心エコー検査、心臓カテーテル・造影検査、心臓 MRI または CFMCSCT 検査のいずれかにおいて、①を認めた場合、三尖弁閉鎖症と診断する。②、③、④は診断に必須ではない。

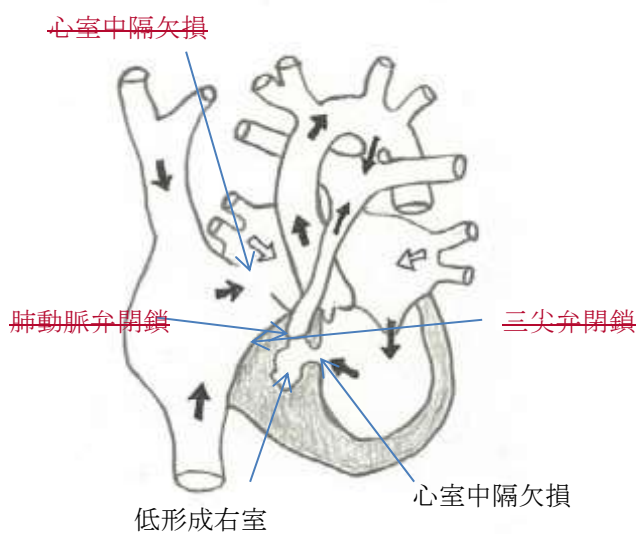


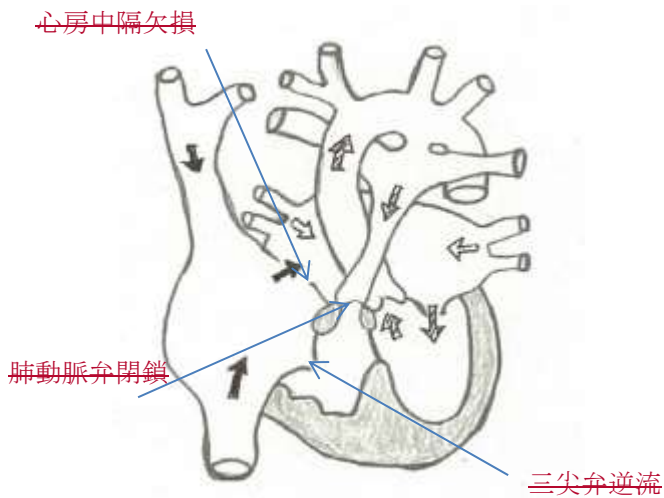
図4: 三尖弁閉鎖

#### 4. 心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖症

①肺動脈弁が漏斗部閉鎖か弁性閉鎖となる。②肺動脈は細く、③肺血流は大動脈から動脈管を通して供給されるか、④大動脈からの体肺側副血管によって供給される。⑤心室中隔欠損は存在しない。多くは、右室は低形成であり、肺循環を維持することが不可能である。

〈診断〉

心臓超音波心エコー検査、心臓カテーテル・造影検査、心臓 MRI **または** **CTMSCT 検査**のいずれかにおいて、①、②、⑤の全てと③かつ／または④を認める場合、心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖症と診断する。



—図5:心室中隔欠損を伴わない肺動脈弁閉鎖

<重症度基準>

NYHA 心機能分類II度以上

NYHA 分類

I度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
II度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時又は軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
III度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
IV度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
III	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
IV	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操4METs、速歩5~6METs、階段6~7METs」  
をおおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態をs医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。



## 214 心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症

## 215 ファロー四徴症

## 216 兩大血管右室起始症

### ○ 概要

#### 1. 概要

—ファロー四徴症類縁疾患とは、心臓流出路の形成異常によりファロー四徴症に類似のする血行動態をとる疾患群であり、ファロー四徴症(肺動脈弁欠損を伴うファロー四徴症を含む)、心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症、が含まれる。

ファロー四徴症は、①肺動脈狭窄、②心室中隔欠損、③大動脈騎乗、④右室肥大を四徴とする疾患である(図1)。胎生初期に肺動脈と大動脈をらせん状に2分割する円錐動脈幹中隔が、前方に偏位することで発症する。その結果、肺動脈(前方血管)は狭小化し、大動脈(後方血管)は拡大して心室中隔に騎乗(馬乗り状態)し、前方へ偏位した漏斗部中隔と筋性部心室中隔との間に、空間的なズレによる大きな心室中隔欠損が発生する。その結果、左右心室は等圧になり、右室は肥大する。ファロー四徴症では、漏斗部中隔の前方偏位の程度により、一連のスペクトラムの病態が見られる。通常、右室流出路狭窄により心室中隔欠損孔を介した右-左シャントが生じ、チアノーゼが見られる。最も前方に偏位した場合、肺動脈は起始部で閉鎖し、心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖、兩大血管右室起始症が含まれる。心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症は、ファロー四徴症における肺動脈狭窄が重症化して肺動脈閉鎖となった型であり、別名、(極型ファロー四徴症とも呼称される。兩大血管右室起始症は、大動脈と肺動脈の2つの大血管のうち、どちらか一方の大血管が完全に、他方の大血管が50%以上、右心室から起始する疾患である。共通する特徴として、①心室中隔欠損、②肺動脈狭窄ないし閉鎖、③大血管と心室の解剖学的連続性の異常、④右室肥大が存在する。肺動脈弁が閉鎖していたり、肺動脈が低形成であったりする場合には、肺血流は動脈管に依存することが多い。原因は不明である)となる(図2)。逆に前方偏位が軽度な場合、チアノーゼは見られず、左-右シャントによる心不全症状をきたす(ピンクファロー)。ファロー四徴症の典型例はこれらの中に位置し、前方偏位の程度により幅広い病態を呈する。ファロー四徴症の15-20%は22q11.2欠失症候群に合併する。

—ファロー四徴症類縁疾患には、1)高度肺動脈低形成のため心内修復術ができない場合、2)心内修復術後だが、成人期以降に、右室不全、左室不全が存在する場合がある。

—外科治療をしなければ、1年生存率は75%、3年生存率は60%、10年生存率は30%といわれる。肺動脈低形成で心内修復術ができない例では、成人期の死亡原因は低酸素血症、脳梗塞、脳膿瘍、心不全、腎不全などである。ラステリ(Rastelli)手術など心内修復術が施行された例では、成人期以降に、右室不全、左室不全が進行する例があり、肺動脈弁閉鎖不全や右心機能不全となる。

心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症で主肺動脈が低形成もしくは欠損する場合、肺血流は下行大動脈から分岐する胎生期の分節間動脈である主要体肺側副動脈(MAPCA)により灌流される。MAPCAによる肺血流の分布は不均一であり、手術治療が難渋する予後不良の疾患である。約30%は22q11.2欠失症候群に合併する。

ファロー四徴症には稀に(約2%)肺動脈弁欠損を合併することがある。肺動脈弁の遺残物による肺動脈狭窄

と重度の閉鎖不全が生じ、出生前から主肺動脈及び左右肺動脈中枢部が著しく拡大する疾患である。出生後には左-右シャントによる心不全とともに、拡大した肺動脈が気管を圧迫して気道閉塞症状をきたす。

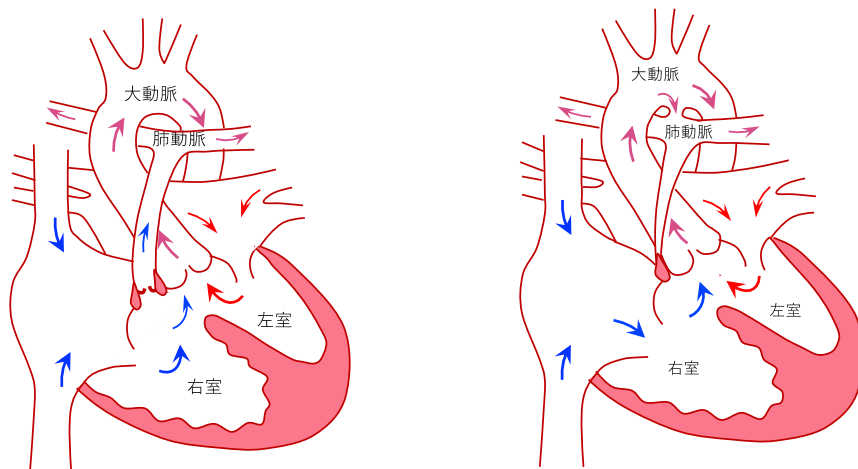


図1:ファロー四徴症

図2:心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症

## 2. 原因

—心臓発生異常の起因となる原因は不明である。

いずれの疾患も原因の詳細は不明である。ファロー四徴症及び心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症では、二次心臓領域の心筋細胞と、頸部神経堤から遊走する心臓神経堤細胞(間葉系細胞)の相互作用が障害を受けて発症すると考えられている。22q11.2 欠失症候群では、二次心臓領域細胞の増殖と動員に重要な *TBX1* 遺伝子の欠失が関与し、右室流出路の心臓大血管病変を引き起こすと考えられている。

## 3. 症状

未修復のファロー四徴症の臨床症状は、漏斗部中隔の前方偏位に伴う右室流出路及び肺動脈狭窄の程度により規定される。狭窄が強く肺血流量が少ないと、チアノーゼ、ばち状指、易疲労、運動能低下などを認める。一方、狭窄の程度が軽い場合、ファロー四徴症でも肺血流量が多くなり、多呼吸、陥没呼吸、易疲労、体重増加不良などの心不全症状を引き起こす(ピンクファロー)。また、乳児期早期には狭窄が軽く左-右シャントであっても成長とともに右室流出路狭窄が進行して右-左シャントになり、チアノーゼや低酸素発作を繰り返すことがある。貧血や脱水はチアノーゼや低酸素発作を助長する。心エコー検査にて心室中隔欠損とともに大動脈が心室中隔に対して騎乗する所見を認め、さらに大動脈後壁と僧帽弁前尖の線維性連続は保たれる。漏斗部、肺動脈弁、肺動脈主幹部の狭窄を認める。基本病態である右室流出路狭窄には種々の程度があり、これにより重症度も異なる。—低酸素血症と心不全に由来する。低酸素血症によりチアノーゼ、成長障害、ばち状指、易疲労、運動能低下がおこる。心室から肺動脈への通路が狭いほど、肺動脈閉鎖の場合では大動脈から肺動脈への血流が少ないほどチアノーゼは強い。心臓手術後でも、思春期・成人期になると右心不全や左心不全が起こることが多く、易疲労、乏尿、運動能低下などを来す。すなわち、狭窄が軽度の場合には心室中隔欠損レベルでの右-左短絡(右室の静脈血が左室の動脈

血に混じる状態)は少なくチアノーゼも目立たない。しかし、狭窄が強度だと右左短絡が顕著で肺血流そのものも少ないためにチアノーゼは強くなる。心臓カテーテル・造影所見では、収縮期右室圧は、左室・大動脈圧と等しい。肺動脈圧は正常もしくはやや低圧である。

心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症では、出生直後よりチアノーゼが見られる。動脈管が閉鎖すると致死的となる。

#### 4. 治療法

肺動脈が低形成で外科的治療ができない場合には姑息的な内科的治療(鉄剤投与、酸素投与など)のみとなる。新生児期、乳児期にチアノーゼが重度の状態や、肺動脈血流が動脈管に依存しているプロスタグランジン E1 使用例ではブラロック-タウジツヒ(Blalock-Taussing:BT)短絡術をおこなう。また、低酸素血症の改善目的で、右室流出路形成術と心室中隔閉鎖術を行う。右室流出路形成術やラステリ手術を行うこともある。ラステリ手術など心内修復術が施行された例では、成人期以降になると、右室不全、左室不全が進行することが多い。

ファロー四徴症では、右室流出路及び肺動脈狭窄の程度が肺血流量を規定し、末梢肺動脈と左心室容積の発達に影響する。したがって、肺動脈狭窄が高度な症例では、適切な時期(新生児期から乳児期前半)に BT シヤント手術を行い、肺血流量を増やしてチアノーゼを改善させるとともに、左心室容積を十分に発達させ、1 歳前後に行われる心内修復術に備える。鉄剤や輸血による貧血の改善、十分な水分補給による脱水の予防も重要である。

心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症では、肺血流は動脈管に依存する。出生直後からプロスタグランジン E1 製剤の持続点滴により動脈管を開存させ、その後、乳児期後期に BT シヤント手術を実施する。本疾患は動脈管依存性の心疾患であるため、酸素を投与すると動脈管が閉鎖するので、酸素投与は行わない。

ファロー四徴症も心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症も、末梢肺動脈及び左心室が十分に発達する 1 歳前後に、心室中隔欠損孔閉鎖及び右室流出路拡大術(もしくはラステリ手術)を行う。多くの MAPCA が発達した心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症では、乳児期中後期に MAPCA を束ねて主肺動脈もしくは人工血管を介して右室流出路に吻合する肺動脈統合術(unifocalization 手術)が行われる。約 1 年後に肺血流分布が改善したら、心室中隔欠損閉鎖術を行う。最重症例では MAPCA 自体も低形成であり、肺動脈統合術の適応がない場合もある。

#### 5. 予後

外科治療未施行の場合は、1 年生存率が 75%、3 年生存率が 60%、10 年生存率が 30%と言われる。成人期以降も死亡が増加し、死亡原因としては低酸素血症、脳梗塞、脳膿瘍、心不全、腎不全などである。ラステリ手術の成人期以降には、肺動脈弁閉鎖不全や右心機能不全で、再手術が必要になったり、心不全になったりする可能性がある。

ファロー四徴症典型例での外科的治療後の生命予後は改善し、現在では術後 30 年の生存率は 98%と

報告されている。しかしながら、右室流出路拡大術後やラステリ手術後の遠隔期、特に成人期では、術後遺残症としての肺動脈弁狭窄及び閉鎖不全による右室拡大、右室機能不全、二次的な三尖弁閉鎖不全、心室及び心房不整脈の出現が問題となる。40歳以降で右心不全が悪化した場合、二次的に左心不全をきたすこともある。MRI検査による右心室容積を目安として、右心不全が不可逆的となる以前に右室流出路再建術を行う。難治性不整脈に対しては、薬剤療法とともにカテーテルアブレーションが行われる。一部の症例では経カテーテル的再肺動脈弁置換術も選択される。

心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症におけるラステリ手術後では、導管のサイズや人工弁の狭窄閉鎖不全の問題から成人期までに再手術を行うことが多く、また成人期以降もファロー四徴症と同様な遠隔期の肺動脈狭窄及び閉鎖不全に伴う右室機能不全や不整脈の問題が発生する。

肺血流の大部分をMAPCAに依存する心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症では、MAPCAが屈曲蛇行して進行性の狭窄を伴うとともに、術後の末梢肺動脈狭窄が避けられないため、複数回のカテーテル治療や再手術による介入が必発となる。肺動脈統合術後も均一でスムーズな肺循環を維持することは困難であり、予後は良好ではない。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約5,500人(214. 心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症 約4,000人  
215. ファロー四徴症類縁疾患の総数。)徴 約20,000人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(手術療法も含め根治療法はない。)
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(学会作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
NYHA心機能分類II度以上を対象とする。

#### ○ 情報提供元

日本循環器学会、日本小児循環器学会、日本成人先天性心疾患学会、日本循環器学会

厚生労働科学研究費補助金(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」研究班

## <診断基準>

### -Definite を対象とする。

(ファロー四徴症類縁疾患は、心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症、ファロー四徴症、~~両大血管右室起始症~~の総称である。以下のいずれかに1、2と診断された場合を対象とする。)

#### 1. 心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症

ファロー四徴症の肺動脈狭窄の最重症型で、肺動脈弁閉鎖となった場合をいう。極型ファロー四徴症とも呼称することがある。

診断基準は、ファロー四徴症にほぼ準じるが、右室から肺動脈への血流を認めず、動脈管ないし大動脈から起始する主要大動脈主要体肺動脈側副動脈(MAPCA)から肺動脈への血流を認める。MAPCA 合併例では、肺動脈全体が低形成であることが多く、最終手術までたどり着かない例も多い。

### [ <診断>のカテゴリー ]

Definite: 心エコー検査又は心臓カテーテル・造影検査で、心室中隔欠損、大動脈騎乗、肺動脈閉鎖の全てを認める場合に、心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症と診断する。

#### 2. ファロー四徴症

心室中隔欠損、右室流出路狭窄、大動脈騎乗、右室肥大を呈する先天性心疾患である。僧帽弁と大動脈弁は線維性に連続している。肺動脈狭窄の程度により幅広い臨床像を示すが、不安定かつ進行性低酸素血症を特徴とする。

### [

#### <診断のカテゴリー>

##### Definite: 心エコー図]

心エコー図にて心室中隔欠損とともに大動脈騎乗を認め、大動脈は右室に騎乗している。さらに大動脈後壁と僧帽弁前尖の線維性連続は保たれている。エコー検査又は漏斗部、肺動脈弁、肺動脈主幹部の狭窄を認める。基本病態である右室流出路狭窄には種々の程度があり、これにより重症度も異なる。すなわち、狭窄が軽度の場合には心室中隔欠損レベルでの右左短絡(右室の静脈血が左室の動脈血に混じる状態)は少なく手アノーゼも目立たない(いわゆるピンクファロー)。しかし、狭窄が強度だと右左短絡が顕著であるばかりか肺血流そのものが少ないために手アノーゼは強くなる。

##### 【心臓カテーテル・造影所見】

収縮期右室圧は、左室・大動脈圧と等しい。肺動脈圧は正常ないしより低圧である。

### -[診断]

心エコー又は、心臓カテーテル検査で、心室中隔欠損、大動脈騎乗、右室流出路狭窄の全てを認める場合をファロー四徴症と診断する。

### 3. 両大血管右室起始症

—肺動脈と大動脈の両大血管のうち、1つは右室から完全に起始しており、他の1つが50%以上右室から起始している先天性心疾患である。大動脈弁は僧帽弁と線維性結合がないのが普通である。心室中隔欠損が存在する。

肺動脈狭窄を合併すると肺血流が減少しチアノーゼを呈する。

#### 【心エコー図】

—心エコー図にて心室中隔欠損とともに、肺動脈と大動脈の両大血管のうち、どちらか一方の大血管が右室から完全に起始しており、他方の大血管が50%以上右室から起始している所見を認める。心室中隔欠損が存在する。僧帽弁と半月弁は線維性結合がないことが普通である。肺動脈狭窄がある。

#### 【心臓カテーテル・造影所見】

—造影所見で、心室中隔欠損とともに、肺動脈と大動脈の両大血管のうち、1つは右室から完全に起始しており、他の1つが50%以上右室から起始している所見を認める。心室中隔欠損が存在する。僧帽弁と半月弁は線維性結合がないのが普通である。

肺動脈狭窄を伴う場合には右室と肺動脈間に圧較差を認める。

#### [診断]

心エコー又は、心臓カテーテル検査で、両大血管のうち、どちらか一方の大血管が右室から完全に起始しており、他方の大血管が50%以上右室から起始している所見を認める場合を両大血管右室起始症と診断する。

### <重症度分類>

NYHA 心機能分類II度以上を対象とする。

### NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
II 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時又は軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
III 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
IV 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
III	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
IV	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操4METs、速歩5~6METs、階段6~7 METs」をおおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。



## 214—心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症

## 215—ファロー—四徴症

## 216 両大血管右室起始症

### ○ 概要

#### 1. 概要

—ファロー—四徴症類縁疾患とは、ファロー—四徴症に類似の血行動態をとる疾患群であり、ファロー—四徴症、心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖、両大血管右室起始症が含まれる。心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症は、ファロー—四徴症における肺動脈狭窄が重症化して肺動脈閉鎖となった型であり、別名、極型ファロー—四徴症とも呼称される。両大血管右室起始症は、は、1) 大動脈と肺動脈の2つの大血管のうち、どちらか一方の大血管が完全に、右心室から、さらに他方の大血管がも 50%以上、が右心室から起始するし、2) 後方大血管の半月弁と房室弁の間に筋性組織(心室漏斗部鄒壁)が存在する疾患である。共通する特徴として、①(図1)。分類として、大血管の位置関係により、正常大血管型(後方の大動脈が心室中隔に騎乗するタイプ)と大血管転位型(後方の肺動脈が心室中隔に騎乗するタイプ)に分けられる。また心室中隔欠損孔の位置によって、1) 大動脈弁下型心室中隔欠損、2) 肺動脈弁下型心室中隔欠損、3) 両大血管型心室中隔欠損、②肺動脈狭窄ないし閉鎖、③④ 遠隔型心室中隔欠損に分類される。

両大血管の位置関係、両大血管と心室の解剖学的連続性の異常、④右室肥大が存在する。肺動脈弁が閉鎖していたり、肺動脈が低形成であったりする場合には、肺血流は動脈管に依存することが多い。原因は不明で心室中隔欠損、及び漏斗部中隔と心室中隔との空間的な位置関係により、広いスペクトラムを示す疾患群である。

—ファロー—四徴症類縁疾患には、1) 高度肺動脈低形成のため心内修復術ができない場合、2) 心内修復術後だが、成人期以降に、右室不全、左室不全が存在する場合がある。

—外科治療をしなければ、1年生存率は 75%、3年生存率は 60%、10 年生存率は 30%といわれる。肺動脈低形成で心内修復術ができない例では、成人期の死亡原因は低酸素血症、脳梗塞、脳膿瘍、心不全、腎不全などである。ラステリ(Rastelli)手術など心内修復術が施行された例では、成人期以降に、右室不全、左室不全が進行する例があり、肺動脈弁閉鎖不全や右心機能不全となる。

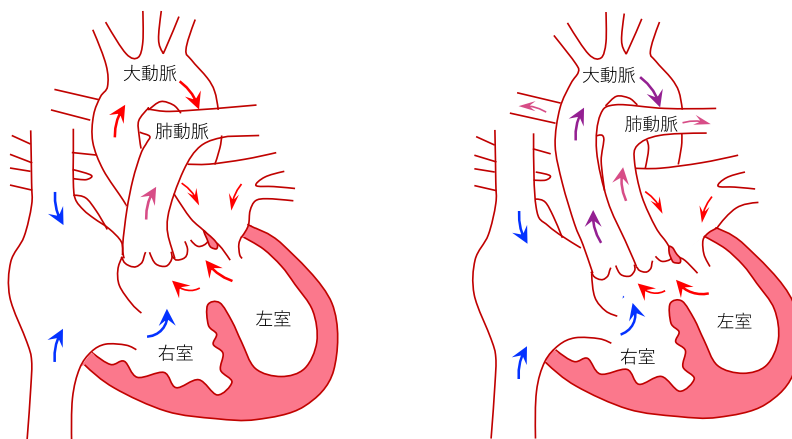


図1左: 両大血管右室起始症(正常大血管型、大動脈弁下心室中隔欠損型)、図1右: 両大血管右室起始症(大血管転位型、肺動脈弁下心室中隔欠損型)

## 2. 原因

—心臓発生異常の起因となる原因は不明である。

両大血管右室起始症は円錐動脈幹中隔のらせん形成や円錐口の左方移動の障害により発症すると考えられているが、この疾患を引き起こす特定の遺伝子異常は現在のところ明らかではない。

## 3. 症状

正常大血管型の両大血管右室起始症においては、右室流出路の狭窄がない場合は高肺血流による心不全症状が主体となる。右室流出路から肺動脈狭窄を伴う場合、ファロー四徴症に類似した血行動態となり、様々な程度のチアノーゼが見られる。大血管転位型ではチアノーゼと心不全症状が混在する。肺動脈狭窄を伴うと心不全症状は軽く、高度のチアノーゼが見られる。心エコー検査にて、心室中隔欠損とともに、肺動脈と大動脈の両大血管のうち、どちらか一方の大血管が右室から完全に起始しており、他方の大血管が50%以上右室から起始している所見を認める。心室中隔欠損が存在する。通常、僧帽弁と半月弁の間には線維性連続は認められない。大血管と心室中隔との位置関係から、正常大血管型、大血管転位型を診断する。漏斗部中隔の偏位により肺動脈狭窄や大動脈弁下狭窄を合併することがある。心臓カテーテル・造影所見で、心室中隔欠損とともに、肺動脈と大動脈の両大血管のうち、1つは右室から完全に起始し、他の1つが50%以上右室から起始している所見を認める。心室中隔欠損が存在する。肺動脈狭窄を伴う場合には右室と肺動脈間に圧較差を認める。

—低酸素血症と心不全に由来する。低酸素血症によりチアノーゼ、成長障害、ばち状指、易疲労、運動能低下がおこる。心室から肺動脈への通路が狭いほど、肺動脈閉鎖の場合では大動脈から肺動脈への血流が少ないほどチアノーゼは強い。心臓手術後でも、思春期・成人期になると右心不全や左心不全が起こることが多く、易疲労、乏尿、運動能低下などを来す。

## 4. 治療法

—肺動脈が低形成で外科的治療ができない場合には姑息的な内科的治療(鉄剤投与、酸素投与など)のみとなる。新生児期、乳児期にチアノーゼが重度の状態や、肺動脈血流が動脈管に依存しているプロスタグランジンE1使用例ではブラロック-タウジヒ(Blalock-Taussing:BT)短絡術をおこなう。また、低酸素血症の改善目的で、右室流出路形成術と心室中隔閉鎖術を行う。右室流出路形成術やラステリ手術を行うこともある。ラステリ手術など心内修復術が施行された例では、成人期以降になると、右室不全、左室不全が進行することが多い。

両大血管右室起始症のスペクトラムは広く、大血管と心室中隔及び漏斗部中隔の位置関係と、各症例の病態に応じて様々な外科手術法が選択される。

正常大血管型で肺動脈狭窄を伴わない場合は、乳児期に心内修復術(心内導管を用いた心室内血流転換術)が行われる。正常大血管型で右室流出路及び肺動脈狭窄が高度な場合は、ファロー四徴症に準じて、適切な時期(新生児期から乳児期前半)に BT シヤント手術を行い、肺血流量を増やしてチアノーゼを改善させるとともに左心室容積を発達させ、1 歳前後に右室流出路拡大形成術及び心内修復術(心内導管を用いた心室内血流転換術)を行う。

大血管転位型で肺動脈狭窄がない場合は、完全大血管転位の II 型に準じて心室内血流転換術を伴う動脈スイッチ手術を行う。肺動脈狭窄を伴う場合は、通常 Rastelli 手術が選択される。

右室容積が狭小で心室内血流転換が困難な遠隔型心室中隔欠損症例では2心室修復を行わず、単心室循環として Glenn 手術及び Fontan 手術を実施する。

## 5. 予後

外科治療未施行の場合両大血管右室起始では、1年生存率患者の解剖学的異常に応じて実施された手術術式により予後が 75%、3年生存率が 60%、10 年生存率が 30%と言われる。左右される。

正常大血管型で右室流出路狭窄により右室流出路拡大形成術や Rastelli 手術を行った症例では、ファロー四徴症の予後に準じ、遠隔期、特に成人期以降も死亡が増加し、死亡原因では、術後遺残症としては低酸素血症、脳梗塞、脳膿瘍、心不全、腎不全などである。ラステリ手術の成人期以降には、の肺動脈弁狭窄及び閉鎖不全による右室拡大、右室機能不全、二次的な三尖弁閉鎖不全や、心室及び心房不整脈の出現が問題となる。MRI 検査で右室容積を計測し、右心機能不全で、再手術が必要不可逆的になったり、心不全なる以前になったり右室流出路再建術を実施する可能性がある。

大血管転位型で大血管転換術を行った症例では、概ね完全大血管転位症の動脈スイッチ手術の予後に準じる。肺動脈狭窄により Rastelli 手術を行った症例では、肺動脈弁狭窄・閉鎖不全の遺残が問題となる。

遠隔型心室中隔欠損で Fontan 型手術を行った症例では、他の単心室循環疾患の予後に準じる。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 5,500 人(ファロー四徴症類縁疾患の総数。)000 人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(手術療法も含め根治療法はない。)
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(学会作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類

NYHA 心機能分類II度以上を対象とする。

○ 情報提供元

~~日本循環器学会~~、日本小児循環器学会、日本成人先天性心疾患学会、~~日本循環器学会~~

厚生労働科学研究費補助金(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」研究班

## <診断基準>

—ファロー四徴症類縁疾患は、心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症、ファロー四徴症、兩大血管右室起始症の総称である。以下のいずれかに診断された場合を対象とする。

### 1. 心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症

—ファロー四徴症の肺動脈狭窄の最重症型で、肺動脈弁閉鎖となった場合をいう。極型ファロー四徴症とも呼称することがある。

—診断基準は、ファロー四徴症にほぼ準じるが、右室から肺動脈への血流を認めず、動脈管ないし大動脈から起始する主要大動脈肺動脈側副動脈(MAPCA)から肺動脈への血流を認める。MAPCA 合併例では、肺動脈全体が低形成であることが多く、最終手術までたどり着かない例も多い。

#### [診断]

Definite を対象とする。

—

## <診断のカテゴリー>

Definite: 心エコー検査、又は心臓カテーテル検査で、心室中隔欠損、大動脈騎乗、肺動脈閉鎖の全てを認める場合に、心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症と診断する。

### 2. ファロー四徴症

心室中隔欠損、右室流出路狭窄、大動脈騎乗、右室肥大を呈する先天性心疾患である。僧帽弁と大動脈弁は線維性に連続している。肺動脈狭窄の程度により幅広い臨床像を示すが、不安定かつ進行性低酸素血症を特徴とする。

#### 【心エコー図】

心エコー図にて心室中隔欠損とともに大動脈騎乗を認め、大動脈は右室に騎乗している。さらに大動脈後壁と僧帽弁前尖の線維性連続は保たれている。漏斗部、肺動脈弁、肺動脈主幹部の狭窄を認める。基本病態である右室流出路狭窄には種々の程度があり、これにより重症度も異なる。すなわち、狭窄が軽度の場合には心室中隔欠損レベルでの右左短絡(右室の静脈血が左室の動脈血に混じる状態)は少なく手アノーゼも目立たない(いわゆるピンクファロー)。しかし、狭窄が強度だと右左短絡が顕著であるばかりか肺血流そのものが少ないために手アノーゼは強くなる。

#### 【心臓カテーテル・造影所見】

収縮期右室圧は、左室・大動脈圧と等しい。肺動脈圧は正常ないしより低圧である。

#### —[診断]

心エコー又は、心臓カテーテル検査で、心室中隔欠損、大動脈騎乗、右室流出路狭窄の全てを認める場合をファロー四徴症と診断する。

### 3. 両大血管右室起始症

—肺動脈と大動脈の両大血管のうち、1つは右室から完全に起始しており、他の1つが50%以上右室から起始している先天性心疾患である。大動脈弁は僧帽弁と線維性結合がないのが普通である。~~心室中隔欠損が存在する。~~

肺動脈狭窄を合併すると肺血流が減少しチアノーゼを呈する。

#### 【心エコー図】

—心エコー図にて心室中隔欠損とともに、肺動脈と大動脈の両大血管のうち、どちらか一方の大血管が右室から完全に起始しており、他方の大血管が50%以上右室から起始している所見を認める。心室中隔欠損が存在する。僧帽弁と半月弁は線維性結合がないことが普通である。肺動脈狭窄がある。

#### 【心臓カテーテル造影所見】

—造影所見で、心室中隔欠損とともに、肺動脈と大動脈の両大血管のうち、1つは右室から完全に起始しており、他の1つが50%以上右室から起始している所見を認める。心室中隔欠損が存在する。僧帽弁と半月弁は線維性結合がないのが普通である。

~~肺動脈狭窄を伴う場合には右室と肺動脈間に圧較差を認める。~~

#### [診断]

心エコー又は、心臓カテーテル検査で、両大血管のうち、どちらか一方の大血管が右室から完全に起始しており、他方の大血管が50%以上右室から起始している所見を認める場合を両大血管右室起始症と診断する。

※通常、僧帽弁と半月弁の間には線維性連続は認められない。

<重症度分類>

NYHA 心機能分類II度以上を対象とする。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
II 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時又は軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
III 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
IV 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
III	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
IV	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操4METs、速歩5~6METs、階段6~7 METs」をおおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。



## 217 エプスタイン病

### ○ 概要

#### 1. 概要

三尖弁の1枚又は2枚中隔尖及び後尖の弁尖付着位置が右室内にずれ落ちるために、三尖弁の閉鎖に支障が生じて高度の逆流を呈する。また呈し、右房化した右室の心筋は菲薄化する。三尖弁逆流と右房化右室のために右房は著明に拡大し、機能的右室は狭小化する。新生児期の重症例では、右室からの順行性の駆出が低下し、機能的肺動脈閉鎖の血行動態を呈する。

ことがある。約 90%の症例に心房中隔二次孔欠損が合併する。房室接合部における線維輪の形成も障害されることがあり、房室副伝導路の残存による WPW 症候群の合併例が約 20～30%存在する。

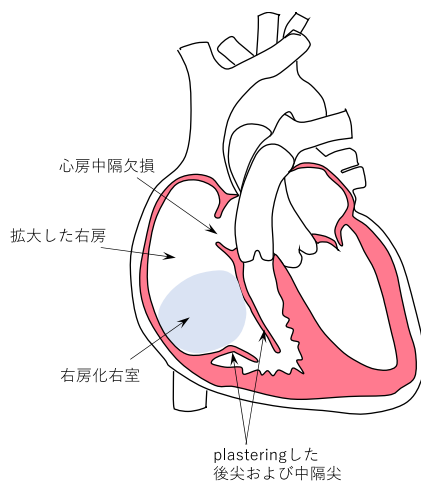


図1:エプスタイン病(心房中隔欠損合併例)

#### 2. 原因

三尖弁の前尖は、僧帽弁前尖及び後尖と同様に、胎生初期の 35 日ごろに心内膜床組織形成されるが、中隔尖と後尖は遅れて胎生 3 ヶ月以降に完成する。三尖弁中隔尖と後尖の発生における心内膜床の浸食侵食 (undermining) 過程の異常で、弁尖と腱索は心室中隔又は右室自由壁に貼り付けられたように癒着 (plastering) し、弁尖の付着位置が右室内にずれ落ちた様相となる。侵食の過程は前尖の部分から進行し先に完成するために、エプスタイン病では、心臓後部の心十字に一致する中隔尖と後尖の交連部分での偏位が最も著しくなる。本疾患での心臓発生異常の起因となる原因は不明である。

#### 3. 症状

—三尖弁の plastering と異形成の程度により、臨床像は極めて多彩である。成人まで無症状に経過して心雑音や WPW 症候群による上室性頻拍発作で発見される軽症例

##### 1) 新生児型:

plastering が強い症例では、新生児早期あるいは胎児期より右室から、重症例では生直後よりの駆出が低下し、重篤な右心不全、心房間右左短絡によるチアノーゼと肺低形成による呼吸不全をきたす。最重症例

では、著しい右心房及び右心室の拡大により胎児期の両肺の成長が妨げられ、出生後に人工呼吸器を使用しても呼吸が成立せず、新生児期に死亡することがある。

#### 2)成人型:

plastering が軽度から中等度の症例では、小児期から成人期まで、運動時の易疲労感程度で比較的無症状に経過する。しかしながら、年齢とともに三尖弁逆流による右心房右心室の拡大が進行し、心房性頻脈の出現、右心不全及びチアノーゼの悪化により、病状が徐々に進行する。最終的には巨大な右房化右室により左室が圧排され、左心不全となる。

### 4. 治療法

#### 【内科的治療】

新生児期のチアノーゼ症例では機能的肺動脈閉鎖の血行動態であるため、プロスタグランジン E1を使用し、動脈管開存を維持することで肺血流を維持する。右心不全に対しては、薬物療法による心不全治療を行う。

小児期以降での WPW 症候群による上室性頻上室頻拍発作に対しては、高周波カテーテルアブレーションが有効である。

#### 【外科的治療】

1) 軽症例では三尖弁輪形成術(Carpentier 法や Danielson 手術)や弁置換手術を行う。機能的右心室新生児型の狭小化が顕著な症例では、姑息手術としてブラロッカータウジツヒ(Blalock-Taussig:BT)シャント手術外科治療

著しい右心不全により、右心室からの順行性肺血流を維持し、最終的に Glenn(できない場合、三尖弁を閉鎖して BT シャント術を併設する Starnes 手術を行い、Glenn)又はフォンタン(手術を経て最終的に Fontan)手術により単心室循環に向かう。

#### 2) 成人型の治療

NYHAI までの症例では利尿薬や抗不整脈薬による内科的管理を行う。NYHAIII の心不全症状、チアノーゼの進行、難治性不整脈の出現などの一心室修復手術を施行する。心臓移植が必要手術適応となる症例もある。外科手術としては、癒着した三尖弁を剥離して釣り上げ形成し、拡大した三尖弁輪を縫縮する Carpentier 法や、三尖弁尖の大半を剥離して円錐状に整形して本来の弁輪に取り付ける Cone 手術が行われる。難治性不整脈には、カテーテルアブレーションを行う。

### 5. 予後

胎児期に診断され肺低形成を合併する症例重症例は重篤であり、胎児・新生児死亡が多い。中等症例では、新生児期を過ぎると、肺血管抵抗の低下により全身状態は改善する。し、小児期を過ぎ加には比較的無症状で経過する。成人期以降、特に40-50 歳以降には、加齢とともに右室機能は悪化する。BT シャント手術後にフォンタン手術低下し、右心不全症状、頻脈性不整脈、チアノーゼなどが施行された症例では、10 年生存率は 84%と報告されている。成人まで無症状に経過した症例の予後は良好である進行し、最終的には左心不全に陥る。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 3003,000 人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(手術療法も含め根治療法は確立されていない。)
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(日本小児循環器学会作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
NYHA 心機能分類 II 度以上を対象とする。

○ 情報提供元

日本循環器学会、日本小児循環器学会、日本成人先天性心疾患学会、日本循環器学会

厚生労働科学研究費補助金(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」研究班

## <診断基準>

Definite を対象とする。

### エプスタイン病の診断基準

#### A: 心エコー検査

1. 断層心エコー図の心尖部四腔断面により、三尖弁中隔尖の心尖方向への付着部位偏位(僧帽弁付着部から8mm/m<sup>2</sup>(体表面積)以上偏位)と巨大で動きの大きい前尖を認める。
2. 右房拡大、右房化右室と機能的右室を認める。
3. 三尖弁の逆流を認める。

#### 臨床所見

##### <診断のカテゴリー>

Definite: A の1~3の全てを満たす場合をエプスタイン病と診断する。

※下記の症状、検査所見を診断の参考とする。

#### B: 参考となる症状

1. 臨床像は極めて多彩であり、重症例では胎児・新生児期にチアノーゼと心不全のために死亡する。この時期を過ぎれば、肺血管抵抗の低下により、全身状態は改善する。小児期を過ぎ加齢とともに右室機能が悪化する。(新生児型)。
- 1-2. 軽症例では成人期に発見される場合もある(成人型)。
3. 成人期以降は、加齢とともに右心機能不全をきたし、難治性不整脈やチアノーゼを認めるようになる。
4. 約 20-30%に WPW 症候群のを合併により、発作性上室性頻し、発作性上室頻拍を認める。

理学所見としては、三尖弁逆流による胸骨左縁第4肋間に汎収縮期雑音を聴取する。

#### C: 参考となる検査所見

##### 【胸部 X 線所見】

- 心陰影は、右房拡大により右第2弓は突出し、バルーン型箱型の心拡大を認める。
- 肺血流減少による肺血管陰影の減少を認める。

##### 【心電図】

1. 右房負荷、1度房室ブロック(PQ 延長)、右脚ブロックの所見を示す。
- 1-2. WPW 症候群の合併例では、上室性頻拍や偽性心室細動偽性心室頻拍(1:1の心房粗動)を認める。

##### 【心エコー図】

①断層心エコー図の心尖部四腔断面により、三尖弁中隔尖の心尖方向への附着部位偏位(僧帽弁附着部から

~~8mm/m<sup>2</sup>(体表面積)以上偏位)と巨大で動きの大きい前尖を認める。~~

~~1. ②右房拡大、右房化右室と機能的右室を認める。~~

~~2. 1. ③三尖弁の逆流を認める。~~

【心臓カテーテル・造影所見】

1. ④心内心電図と心内圧の同時記録により、右房化右室の証明が可能である(右室内心電図を示す部分で心房波形を認める。)
2. ②造影で、機能的右室と右房化右室を認める。
3. ③三尖弁の狭窄と閉鎖不全を認める。

【診断のカテゴリー】

~~心エコーにて①～③の全てを満たす場合をエプスタイン病と診断する。~~

<重症度基準>

NYHA 心機能分類 II 度以上を対象とする。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
II 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時又は軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
III 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
IV 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6METs 以上	基準値の 80%以上
III	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
III	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
IV	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、「室内歩行2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操4METs、速歩5~6METs、階段6~7METs」をおおよその目安として分類した。

「室内歩行2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操4METs、速歩5~6METs、階段6~7METs」をおおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

## 222 一次性ネフローゼ症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

ネフローゼ症候群は大量の糸球体性蛋白尿を来し、低アルブミン血症や浮腫が出現する腎疾患群である。成人ネフローゼ症候群の診断基準は、尿蛋白 3.5g/日以上(随時尿において尿蛋白/尿クレアチン比が 3.5g/gCr 以上の場合もこれに準ずる)が継続し、血清アルブミン値が 3.0g/dL 以下に低下することである。このうち、原因疾患があるものが二次性、明らかな原因疾患がないものが一次性ネフローゼ症候群である。なお、膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)については、一次性膜性増殖性糸球体腎炎の概要も参照すること。

#### 2. 原因

—原因は病型により異なると考えられるが、いずれの場合も明確ではない。病型の主なものは、微小変化型ネフローゼ症候群、膜性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎である。膜性腎症は、原因抗原が糸球体上皮細胞に発現する **M-型膜型**ホスホリパーゼ A2 受容体(PLA2R)であることが提唱されているが、日本人における陽性率は約 50%と高くない。**その他、トロンボスポンジン 1 型ドメイン含有 7A(THSD7A)など新たな原因抗原が同定されている。**近年、巣状分節性糸球体硬化症の原因分子として可溶性ウロキナーゼ受容体、微小変化型ネフローゼ症候群に関わる分子として CD80 が報告されているが、不明な点が多くコンセンサスは得られていない。**また、遺伝性巣状分節性糸球体硬化症の原因遺伝子が複数同定されている。**膜性増殖性糸球体腎炎の原因は明らかになっていない。

#### 3. 症状

大量の尿蛋白、低アルブミン血症・低蛋白血症に起因する、浮腫、体重増加、高度の場合には胸水や腹水、腎機能低下(急性腎障害、慢性腎障害)、脂質異常症、凝固線溶系異常とそれに伴う血栓症、免疫異常症とそれに伴う感染症などさまざま症状を伴う。また、合併症としての症状も重要である。副腎皮質ステロイドによる治療により、骨粗鬆症、胃潰瘍。免疫抑制薬併用で感染症のリスクが増加する。特に高齢者では、免疫抑制治療に伴う感染症死が少なくない。

#### 4. 治療法

—病型によって治療が異なる。浮腫を軽減するための対症療法として、塩分制限と利尿薬が使用される。また、腎臓の保護のために、ACE 阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬を使用する。高 LDL コレステロール血症に対してはスタチンを使用する。積極的治療としては、副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬を使用した治療が行われる。高 LDL コレステロール血症を呈した難治症例には LDL アフェレーシスが施行されることもある。

#### 5. 予後

—2年以上免疫抑制治療を要する症例(長期治療依存型)は全体の 44%と高率である。膜性腎症 1008



例の腎生存率(透析非導入率)は10年で89%、15年で80%、20年で59%である。膜性腎症の長期予後は不良である。巣状分節性糸球体硬化症278例の腎生存率(透析非導入率)は10年で85.3%、15年で60.1%、20年で33.5%と長期予後は膜性腎症よりも不良である。微小変化型ネフローゼ症候群は、治療反応性は良いものの、30~70%と高率に再発が見られる。また、微小変化型ネフローゼ症候群(165名)の検討では、全体で3.6%、65歳以上の高齢者に限ると12.8%と高率に感染症死が見られた。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

約~~16,000~~10,109人

2. 発病の機構

不明(いくつかの仮説は提唱されているが、依然明確ではない。)

3. 効果的な治療方法

未確立(免疫抑制治療は有効であるが、治療に伴う合併症(感染症死を含む)もあり、治療法が確立されているとは言えない。)

4. 長期の療養

必要(2年以上免疫抑制治療を要する症例は成人例全体の44%である。その内訳は2年以上3年未満が48%、3年以上5年未満が31%、5年以上が21%となっている。)

5. 診断基準

あり(学会承認の診断基準あり。)

6. 重症度分類

以下の重症度判定基準を用いて、重症と判定された患者を対象とする。

\* 18歳未満の患者については、小児慢性特定疾患~~疾患~~の重症度の基準を用いる。

#### ○ 情報提供元

「~~進行性難治性~~腎障害に関する調査研究班」

研究代表者 新潟大学医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学 教授 成田一衛

<一次性ネフローゼ症候群の診断基準>

<成人における診断基準>

1. 蛋白尿:3.5g/日以上

(随時尿において尿蛋白/尿クレアチニン比が 3.5g/gCr 以上の場合もこれに準ずる)。

2. 低アルブミン血症:血清アルブミン値 3.0g/dL 以下

診断のカテゴリー:

1と及び2を同時に満たし、明らかな原因疾患がないものを一二次性ネフローゼ症候群と診断するを除外したものの。

<小児における診断基準>

1. 高度蛋白尿(夜間蓄尿で 40mg/hr/m<sup>2</sup> 以上)又は早朝尿で尿蛋白クレアチニン比 2.0g/gCr 以上

2. 低アルブミン血症(血清アルブミン 2.5g/dL 以下)

診断のカテゴリー:

1と及び2を同時に満たし、明らかな原因疾患がないものを一次性ネフローゼ症候群と診断する。

\*明らかな原因疾患をもつものを二次性に分類する。

二次性ネフローゼ症候群の原因疾患を除外したものの。

**二次性ネフローゼ症候群**

(下記疾患に起因するネフローゼ症候群)

・自己免疫疾患:ループス腎炎、IgA 血管炎、血管炎

・代謝性疾患:糖尿病性腎症

・パラプロテイン血症:アミロイドーシス、クリオグロブリン、重鎖沈着症、軽鎖沈着症

・感染症:溶連菌感染症、ブドウ球菌感染症、B型・C型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、パルボウイルス B19  
梅毒、寄生虫(マラリア、シストゾミア)

・アレルギー・過敏性疾患:花粉症、蜂毒、ブユ刺虫症、ヘビ毒、予防接種

・腫瘍:固形癌、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、白血病

・薬剤:ブシラミン、D-ペニシラミン、金製剤、非ステロイド性消炎鎮痛薬

~~・遺伝性疾患~~・そのほか:妊娠高血圧腎症、放射線腎症、移植腎における拒絶反応、  
アルポート症候群、ファブリー病、ネイルパテラ症候群(爪膝蓋骨症候群)

~~・そのほか:妊娠高血圧腎症、放射線腎症、移植腎における拒絶反応~~

<重症度判定基準>

(1)重症： 一次性ネフローゼ症候群の確定診断がなされた患者において

以下のいずれかを満たす場合を重症として対象にする。

- ① ネフローゼ症候群の診断後、一度も完全寛解に至らない場合(定義は表2を参照)。
- ② ステロイド依存性あるいは頻回再発型を呈する場合(定義は表2と表3を参照)。
- ③ CKD 重症度分類の赤色の部分の場合(表1)。
- ④ 蛋白尿 0.5g/gCr 以上の場合。

\* 18 歳未満の患者については、ア～ウのいずれかに該当する場合。

ア 半年間で3回以上再発した場合又は1年間に4回以上再発した場合。

イ 治療で免疫抑制薬又は生物学的製剤を用いる場合。

ウ 腎移植を行った場合。

表1

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分/1.73 m <sup>2</sup> )	G1	正常又は高値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常又は軽度 低下	60～89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度～中等度 低下	45～59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度～高度 低下	30～44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15～29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

表 2 ネフローゼ症候群の治療効果判定基準

治療効果の判定は治療開始後 1 カ月、6 カ月の尿蛋白量定量で行う。

- ・完全寛解：尿蛋白 < 0.3 g/日
- ・不完全寛解 I 型：0.3 g/日 ≤ 尿蛋白 < 1.0 g/日
- ・不完全寛解 II 型：1.0 g/日 ≤ 尿蛋白 < 3.5 g/日
- ・無効：尿蛋白 ≥ 3.5 g/日

- 注：1) ネフローゼ症候群の診断・治療効果判定は 24 時間蓄尿により判断すべきであるが、蓄尿ができない場合には、随時尿の尿蛋白/尿クレアチニン比(g/gCr)を使用してもよい。
- 2) 6 カ月の時点で完全寛解、不完全寛解 I 型の判定には、原則として臨床症状および血清蛋白の改善を含める。
- 3) 再発は完全寛解から、尿蛋白 1 g/日(1 g/gCr)以上、または(2+)以上の尿蛋白が 2~3 回持続する場合とする。
- 4) 欧米においては、部分寛解(partial remission)として尿蛋白の 50%以上の減少と定義することもあるが、日本の判定基準には含めない。

表 3 ネフローゼ症候群の治療反応による分類

- ・ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群：十分量のステロイドのみで治療して 1 カ月後の判定で完全寛解または不完全寛解 I 型に至らない場合とする。
- ・難治性ネフローゼ症候群：ステロイドと免疫抑制薬を含む種々の治療を 6 カ月行っても、完全寛解または不完全寛解 I 型に至らないものとする。
- ・ステロイド依存性ネフローゼ症候群：ステロイドを減量または中止後再発を 2 回以上繰り返すため、ステロイドを中止できない場合とする。
- ・頻回再発型ネフローゼ症候群：6 カ月間に 2 回以上再発する場合とする。
- ・長期治療依存型ネフローゼ症候群：2 年間以上継続してステロイド、免疫抑制薬等で治療されている場合とする。

表2 ネフローゼ症候群の治療効果判定基準

治療効果の判定は治療開始後 1 カ月, 6 カ月の尿蛋白量定量で行う。

- ・完全寛解:尿蛋白<0.3 g/日
- ・不完全寛解 I 型:0.3 g/日 $\leq$ 尿蛋白<1.0 g/日
- ・不完全寛解 II 型:1.0 g/日 $\leq$ 尿蛋白<3.5 g/日
- ・無効:尿蛋白 $\geq$ 3.5 g/日

注: 1)ネフローゼ症候群の診断・治療効果判定は 24 時間蓄尿により判断すべきであるが、蓄尿ができない場合には、随時尿の尿蛋白/尿クレアチニン比(g/gCr)を使用してもよい。

2)6 カ月の時点で完全寛解, 不完全寛解 I 型の判定には、原則として臨床症状および血清蛋白の改善を含める。

3)再発は完全寛解から、尿蛋白 1 g/日(1 g/gCr)以上、または(2+)以上の尿蛋白が 2~3 回持続する場合とする。

4)欧米においては、部分寛解(partial remission)として尿蛋白の 50%以上の減少と定義することもあるが、日本の判定基準には含めない

表3 ネフローゼ症候群の治療反応による分類

・ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群:十分量のステロイドのみで治療して 1 カ月後の判定で完全寛解または不完全寛解 I 型に至らない場合とする。

・難治性ネフローゼ症候群:ステロイドと免疫抑制薬を含む種々の治療を 6 カ月行っても、完全寛解または不完全寛解 I 型に至らないものとする。

・ステロイド依存性ネフローゼ症候群:ステロイドを減量または中止後再発を 2 回以上繰り返すため、ステロイドを中止できない場合とする。

・頻回再発型ネフローゼ症候群:6 カ月間に 2 回以上再発する場合とする。

・長期治療依存型ネフローゼ症候群:2 年間以上継続してステロイド, 免疫抑制薬等で治療されている場合とする。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

## 223 一次性膜性増殖性糸球体腎炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

膜性増殖性糸球体腎炎は、光学顕微鏡所見で糸球体係蹄壁の肥厚(基底膜二重化)と分葉状の細胞増殖病変といった特徴的な組織病理像を呈する糸球体腎炎である。その形態よりI型、II型(現在のデンスデポジット病)、III型に分類される。臨床的には、無症候性から急性腎炎、慢性腎炎あるいはネフローゼ症候群で発症し、明らかな原因疾患がない一次性と種々の免疫複合体疾患や感染症に続発する二次性に分類される。一次性は、8~30歳代の若年層を主とし、それ以降は、二次性が主である。また、遺伝的要因による補体経路の調節異常によって類似病変を生じる。

#### 2. 原因

糸球体係蹄において、何らかの原因によって補体系が過剰に活性化された炎症性疾患である。I型及びIII型では、免疫グロブリン沈着に加えて補体活性化を示すC3の沈着が見られ免疫複合体が主要因である。また、I型ではC3転換酵素に対する自己抗体(C3 nephritic factor: C3NeF)により、持続する補体系第2経路の活性化を伴う場合がある。C3NeFは、本疾患の原因物質として注目されたが、病態との関係については不明な点も多い。なお、60%以上にC3NeFが陽性となるII型(デンスデポジット病:DDD)は、糸球体基底膜内にリボン状の高電子密度沈着物を認め、病理組織学的な類似点から本症に含まれたが、病因論的には他のタイプとは異なっており、WHO分類(1995年)において独立した疾患として記載され、一次性からは除外された。認める。最近、補体制御因子であるH因子やI因子等の遺伝的欠損、その他因子の遺伝子異常、補体成分に対する後天的な自己抗体を含めた要因により、補体経路特に第2経路の調節異常により類似の病理学的変化を生じることが判明した。また、補体C3沈着様式から補体成分に対する後天的な自己抗体を含めた要因、遺伝的要因による補体経路の異常によって惹起されたされる腎組織障害として「C3腎症」という新たな概念もある。I型・III型の中でC3沈着が優位で免疫グロブリンの沈着を伴わないものをC3腎炎(C3 glomerulonephritis)と呼称し、従来のII型(DDD)とC3腎炎を合わせC3腎症と総称され、一次性に含有される。

#### 3. 症状

発症様式は、検尿で発見される無症候性血尿・蛋白尿(約30%)からネフローゼ症候群あるいは急性腎炎様の急性発症(20~30%)まで多彩であるが、初診時の約半数がネフローゼ症候群を呈し、残りの症例も経過中に中等度(A3)以上の蛋白尿を示す。また、10~20%に肉眼的血尿を見る。検査において、補体(CH50, C3)の低下が特徴的であり、I型の約70%に認められる。特に急性腎炎様発症例が8週以上の持続的低補体血症を呈した場合に本症を強く疑わせる。

#### 4. 治療法

—根拠となる十分な臨床試験成績はない。小児を対象とした比較的小規模の非無作為試験では、I型において経口ステロイド(プレドニン 2mg/kg/隔日から開始し、20mg/隔日を維持量)あるいは、ステロイドパルス

療法と経口ステロイド2年間の治療により約半数に尿所見の正常化と腎機能維持が報告されている。

## 5. 予後

緩徐に進行し予後不良である。無治療の場合に10～15年で50～60%が末期腎不全に至る。25～40%は腎機能が維持されが、自然寛解は10%未満である。ネフローゼ症候群、腎機能低下、高血圧、病理組織所見で半月体の存在、病変の分布が広範な場合、尿細管間質病変の合併などが不良な腎機能と関連する。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### ~~1. 患者数~~

#### 1. 約1,000 令和元年度の医療受給者証保持者数

265人

#### 2. 発病の機構

不明(いくつかの仮説は提唱されているが、依然明確ではない。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(免疫抑制治療は約半数に有効であるが、確立されているとは言えない。補体活性化を制御する抗C5抗体が注目されている。)

#### 4. 長期の療養

必要(2年以上の免疫抑制療法を含めた長期の治療を要する。)

#### 5. 診断基準

あり(厚生労働省「進行性腎障害に関する調査研究班」による診療ガイドラインに記載あり。)

#### 6. 重症度分類

以下の重症度判定基準を用いて、重症と判定された患者を対象とする。

\* 18歳未満の患者については、小児慢性特定疾病の状態の程度に準じる。

### ○ 情報提供元

日本腎臓学会

「難治性腎障害に関する調査研究」班

研究代表者 新潟大学医歯学系 教授 成田 一衛

## <診断基準>

明らかな原因をもつ二次性を除外し、一次性を対象とする。Aの病理所見で1～6に分類され、臨床所見としてネフローゼ症候群の診断基準を満たすものを確定診断とする。

## <一次膜性増殖性糸球体腎炎の診断基準>

Definite を対象とする。

### A. 病理診断:

メサンギウム細胞の軸部増殖、係蹄壁への伸展増殖(メサンギウム間入)、分葉構造、基底膜様物質による二重化を示す糸球体腎炎。電子顕微鏡的形態により、高電子密度沈着物が主に基底膜内皮側にみられるI型と、内皮側だけでなく上皮側にも認めるIII型、そして基底膜内にリボン状の濃い高電子密度沈着物を認めるII型に分類される。

#### I. 膜性増殖性糸球体腎炎I型・坂口分類

##### 1. メサンギウム増殖性腎炎型(後期ないし前期)

1a. メサンギウム細胞増殖軽度のもので、後期に多い。

1b. 中等度メサンギウム細胞増殖

—— #1: 分節性にC3優位のびまん性顆粒状、また連続して帯状・房飾り状の沈着を示す。

##### 2. 慢性・巣状型

巣状分節性に、あるいは巣状全節性にメサンギウム細胞増殖、係蹄壁の二重化を見る。

##### 3. 急性・巣状型

巣状分節性、巣状全節性に内皮細胞の腫大、メサンギウム細胞の腫大と増殖により血管腔がほとんど閉塞している。係蹄壁の二重化はほとんど見られない。どの糸球体にも好中球が見られる。

##### 4. 慢性・びまん型

4a. 軽度: 分節性に係蹄壁の二重化が見られる。

4b. 非分葉型: 係蹄壁の二重化がびまん性・全節性に見られ、メサンギウム間入があるが、軸部のメサンギウム増殖は軽度である。

4c. 中等度: 係蹄壁の二重化がどの糸球体にも認められる。4aに比べて二重化の部分が多い。

##### 5. 急性・びまん型

糸球体内の細胞増殖が著しく、毛細血管腔がほとんど見られず、係蹄壁の二重化は一部にしか見られない。

5a. 管内増殖型: 管内増殖性腎炎と鑑別が難しいほど類似している。

5b. 中等度: 管内増殖が強く糸球体が中等度に腫大したものである。光顕的にも沈着物を見ることができ。

5c. 高度: 細胞増殖の程度は5bとほぼ同程度だが糸球体の腫大がより著明に見える。

##### 6. 分葉型

糸球体は中等度腫大し、係蹄壁には二重化がある。メサンギウム基質の増加(硬化)を主体とした結節性病変が見られる。



## 7. 終末期型

~~硬化糸球体となっており、証拠は見つげがたい。~~

### II. 付加的所見の記載

~~1. 糸球体 観察糸球体数(個)~~

~~A. 全節性、分節性硬化巣の割合(%)~~

~~B. 半月体の出現頻度(%)鑑別診断~~

~~C. 白血球の浸潤程度(—～++)~~

~~D. 泡沫細胞集積の程度(—～++)~~

~~E. 沈着物の量(—～++)~~

~~2. 尿細管・間質~~

~~A. 皮質の尿細管・間質変化の程度(%)~~

~~B. 尿細管上皮の泡沫細胞化の程度(—～++)~~

~~3. 血管~~

~~細動脈硬化の程度(—～++)~~

### B. 臨床所見:

~~<成人におけるネフローゼ症候群診断基準>~~

~~1. 蛋白尿:3.5g/日以上~~

~~(随時尿において尿蛋白/尿クレアチニン比が3.5g/gCr 以上の場合もこれに準ずる。)~~

~~2. 低アルブミン血症:血清アルブミン値 3.0g/dL 以下~~

~~<小児におけるネフローゼ症候群診断基準>~~

~~1. 高度蛋白尿(夜間蓄尿で40mg/hr/m<sup>2</sup> 以上)又は早朝尿で尿蛋白クレアチニン比2.0g/gCr 以上~~

~~2. 低アルブミン血症:血清アルブミン値 2.5g/dL 以下~~

~~\*それぞれ1と2を同時に満たすものをネフローゼ症候群と診断する。~~

~~\*明らかな原因疾患をもつものを二次性に分類する。~~

二次性膜性増殖性糸球体腎炎の原因疾患

(下記疾患に起因する膜性増殖性糸球体腎炎)

・免疫複合体疾患:ループス腎炎、紫斑病性腎炎など

・代謝性疾患:デンスデポジット病(以前のII型)

・異常蛋白(パラプロテイン)血症:クリオグロブリン、重鎖沈着症、軽鎖沈着症など

・感染症:B型・C型肝炎ウイルス、パルボウイルス B19、細菌性心内膜炎、シャント腎炎など

・腫瘍:悪性リンパ腫、白血病など

・遺伝性疾患:補体異常症

・肝疾患:肝硬変、アンチトリプシン欠損症

<診断のカテゴリー>

Definite: A の病理診断基準を満たし、B の鑑別診断を除外したもの

<重症度分類>

以下のいずれかを満たす場合を重症として対象にする。

(1)重症: ①CKD 重症度分類の赤色の部分の患者(表1)

②ネフローゼ症候群の基準を満たしている患者

②蛋白尿 0.5g/gCr 以上の場合

③免疫抑制治療(ステロイド治療を含む)を行っても寛解に至らない、あるいは持続的低補体血症を伴う患者

\* 18 歳未満の患者については、小児慢性特定疾病の状態の程度に準じる。

表1

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> )	G1	正常又は高値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常又は軽度 低下	60~89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度~中等度 低下	45~59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度~高度 低下	30~44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15~29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

## 225 先天性腎性尿崩症

### ○ 概要

#### 1. 概要

腎臓の腎尿細管細胞の抗利尿ホルモンに対する感受性が低下して、尿の水分の再吸収が障害される。その結果、尿濃縮障害が惹起され、多尿を呈する疾患。

#### 2. 原因

先天性(遺伝性)腎性尿崩症は、腎臓の尿細管細胞の抗利尿ホルモンの2型受容体の遺伝子異常が大半を占め、X連鎖性潜性遺伝(劣性遺伝)を呈する。まれなものとして、尿細管の抗利尿ホルモン感受性アポリン水チャネル遺伝子異常も報告されており、これは常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)を呈する。

#### 3. 症状

患者の年齢により症状が異なる。代表的には以下のような症状がある。

- (1)胎児期:母体の羊水過多。
- (2)新生児期:生後数日頃から、原因不明の発熱及びけいれんを来す。血中ナトリウムが高値を示す。
- (3)幼児期～成人:多飲・多尿。

#### 4. 治療法

現時点では根治治療は困難である。経験的にサイアザイド系利尿薬や、それに加えてインドメタシンなどの非ステロイド系抗炎症薬が併用されているが十分な効果は得られていない。軽症の腎性尿崩症では、抗利尿ホルモンによってある程度尿量を減少させることが可能と考えられている。

#### 5. 予後

以下にあげる合併症を来す。最も重要な合併症は、新生児期・乳児期の高度な高ナトリウム血症と脱水による中枢神経障害である。適切な治療を早期に行わなかった場合、知能障害を残す。また、多尿に伴い、水腎症・水尿管や巨大膀胱など尿路系の拡張が発生し、その結果、逆流性腎症さらに腎不全にいたる例もある。手術時に血中ナトリウムの調節が困難となり、死亡した症例も報告されている。

○ 要件の判定に必要な事項

~~1. 患者数~~

~~1. 約200-令和元年度の医療受給者証保持者数~~

~~100人未満~~

2. 発病の機構

未解明(遺伝子異常が関与。)

3. 効果的な治療方法

未確立(治癒させる治療法はない。サイアザイド系利尿薬などが使用されるが対症療法である。)

4. 長期の療養

必要(中枢神経、腎臓合併症を来す。)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり。)

6. 重症度分類

~~軽症(部分型)腎性尿崩症の診断基準を用いてバソプレシン投与後尿浸透圧 600 mOsm/kg 以下を対象と重症を対象とする。~~

○ 情報提供元

「腎性尿崩症の実態把握と診断・治療指針作成」間脳下垂体機能障害に関する調査研究班

研究代表者 鳥取大学医学部周産期・小児医学分野名古屋大学大学院医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学 教授 神崎晋有馬 寛

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。ただし、薬剤性を含む二次性のものを除外する。

### 先天性腎性尿崩症の診断基準

#### A. 症状(注1)

1. 口渇
2. 多飲
3. 多尿

#### B. 検査所見(注2)

1. 尿量は成人において1日 3,000mL 以上(乳幼児で又は体表面積あたりの尿量が40 ml/kg 以上、小児においては2,500mL/000 ml/m<sup>2</sup> 以上)。
2. 尿浸透圧は 300 mOsm/kg 以下。
- ~~3. 水制限試験においても尿浸透圧は 300mOsm/kg を超えない。~~
4. 3. 血漿バソプレシン濃度は定常状態で 1.0 pg/mL 以上である。
5. 4. 高ナトリウム血症を認める(注3)。
5. 水制限試験においても尿浸透圧は 300 mOsm/kg を超えない(注4)。
6. バソプレシン負荷試験で尿量の減少と尿浸透圧の上昇を認めない(完全型)。  
部分型(軽症型)では軽度の尿量の減少と尿浸透圧の上昇を認める。

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

中枢性尿崩症、心因性多飲心因性多飲症、高カルシウム血症、低カリウム血症、間質性腎炎、慢性腎盂腎炎、薬剤(炭酸リチウムなど)による腎性尿崩症

#### D. 遺伝学的検査

抗利尿ホルモンバソプレシン V2 受容体遺伝子、又はアクアポリン 2 遺伝子の病原性変異

## <診断のカテゴリー>

Definite 1: Aのいずれかを満たし、Bの5項目全てを満たし、Bの 1、2、3、4、6 を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの。

Definite 2: Aの全てを満たし、Bの 1、2、3、5、6 を満たし、Cの鑑別疾患を除外し、Dを満たすもの。

Probable: 乳幼児期までに発症した例で、Aのいずれか 1: Aの全てを満たし、Bの5項目 1、2、3、4、6 を満たし、Cの鑑別疾患を除外したもの。

Probable 2: Aの全てを満たし、Bの 1、2、3、5、6 を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの。

(注 1) 新生児期、乳児期においては発熱、けいれん、成長障害等が主症状の場合がある。

(注 2) 新生児期、乳児期においては高ナトリウム血症が診断の契機となる場合がある。

(注 3) 血清ナトリウム濃度が 145 mEq/l 以上の場合、著明な脱水を引き起こす危険性があるため水制限試験は不要である。また、成人で診断される場合は血清ナトリウム濃度が正常高値のこともある。

(注 4) 部分型(軽症型)では尿浸透圧が 300m Osm/kg を超えることがある。



<重症度分類>

軽症(部分型)腎性尿崩症の診断基準を用いてバソプレシン投与後尿浸透圧 600 mOsm/kg 以下重症を対象とする。

	バソプレシン投与前尿 浸透圧 (mOsm/kg)	バソプレシン投与後尿 浸透圧 (mOsm/kg)	バソプレシン投与前 血漿 AVP (pg/mL)
正常	(500)~800 以上*1	800 以上*2 反応(-)	血清浸透圧によるが、 <12
完全型 腎性尿崩症	300 未満	300 未満 反応(-)	正常~高値
部分型 腎性尿崩症	100~800	300~600 反応(=)~(+)	正常~高値

注1. 3歳未満では、健常人

軽症：重症以外

重症：成人においても尿濃縮力が弱いため、3歳未満での判定には

——注意を要する。

注2. 上記の表1日 3,000mL 以上又は 40 ml/kg 以上、小児において軽症腎性尿崩症が疑われる場合には、可能な限り

——抗利尿ホルモン V2 受容体及びアクアポリン=2 の遺伝子解析を行い、

——診断確定することが望ましい。

\*1—小児疾患の診断治療規準には 500~800 は 2,000 ml/m<sup>2</sup> 以上、別の文献では 600~800 台。の尿量を認めるもの

\*2—Gene review には 807 以上。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

## 226 間質性膀胱炎(ハンナ型)

### ○ 概要

#### 1. 概要

間質性膀胱炎・膀胱痛症候群とは、「膀胱の非特異的なに関連する慢性炎症を伴い、頻尿・の骨盤部の疼痛、圧迫感または不快感があり、尿意亢進・尿意切迫感・膀胱痛や頻尿などの下部尿路症状を呈する伴い、混同しうる疾患がない状態」(間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドラインによる)の総称である。その病型はハンナ型(このうちハンナ病変を有するのあるもの)を間質性膀胱炎(ハンナ型)、それ以外を膀胱痛症候群と非ハンナ型(有しないもの)に大別され、呼ぶ。両者は類似した臨床症状を呈するが、間質性膀胱炎(ハンナ型)は内視鏡的にも病理学的にも明確特徴的な異常所見を有し、症状的にもより重症である。中高齢の女性に多いが、男性や小児にもみられる。原因は不明で、膀胱粘膜の機能障害や免疫学的機序が想定されている。頻回の排尿や膀胱の痛みによる苦痛から生活の質は大きく損なわれる。確立した治療法はなく、対症的な治療に留まる。再燃と寛解を繰り返し長期にわたる医学管理が必要となる。

#### 2. 原因

原因は不明であるが、膀胱粘膜の機能障害、免疫学的な異常反応、尿中の毒性物質などが想定されている。

#### 3. 症状

症状は、頻尿・夜間頻尿、尿意亢進、残尿感、膀胱不快感、膀胱痛などが主体である。その種類や程度は多岐にわたるので、症状の特定や程度の規定は困難である。膀胱の不快感や痛みは膀胱に尿がたまった時や冷えた時のほか、刺激物の摂取や精神的なストレスでも悪化する。痛みの部位は膀胱・尿道が多いが、膣・外陰部・腰部などにも波及することもある。時に、~~線維筋痛症~~、~~シェーグレン症候群~~、~~過敏性腸症候群~~や~~関節リウマチ~~などの自己免疫疾患を合併する。日常生活には多大の障害が生じる。

#### 4. 治療法

対症療法としては、病態説明や食事指導が用いられる。内服治療薬としては、鎮痛薬、抗うつ薬、抗アレルギー薬、ステロイドなどが用いられる。内視鏡的な治療としては、ハンナ病変の経尿道的手術(電氣的切除・焼灼)及び膀胱水圧拡張術が広く用いられる。その際に膀胱内にハンナ病変を認めた場合は、その電気又はレーザーによる焼灼術も行われる。膀胱内への薬物注入治療として、ヘパリン、DMSO、ステロイドなどが用いられる。ボツリヌス毒素の膀胱壁内注入も行われることがある。いずれの治療にも抵抗性で症状が強い症例に対しては、膀胱全摘術と尿路変更術が行われる。

#### 5. 予後

ハンナ病変の焼灼・切除術及び膀胱水圧拡張術又はハンナ病変の焼灼術により、約半数の症例で症状の寛解をみる。しかし、長期的に寛解するのは一部の症例に限られ、多くの症例では、再治療や追加治療が必要となる。これらの治療にも拘らず耐えがたい症状が持続する症例は膀胱全摘術が適応となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 2,000 人
2. 発病の機構  
不明(膀胱粘膜の透過性における免疫学的炎症反応の亢進が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症的な治療が主体となる。)
4. 長期の療養  
必要(一時的に寛解することもあるが、再発の危険がある。)
5. 診断基準  
あり(間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドラインによる。)
6. 重症度分類  
日本間質性膀胱炎研究会作成の重症度基準を用いて重症を対象とする。

○ 情報提供元

「間質性膀胱炎の患者登録と診療ガイドライン」に関する調査研究」

研究代表者 東京大学大学院医学研究科泌尿器外科学教授日本赤十字社医療センター 院長 本間之夫

## <診断基準>

### 「間質性膀胱炎(ハンナ型)」の診断基準

#### A. 症状

頻尿、尿意亢進、尿意切迫感、膀胱不快感、膀胱痛などの症状がある。(注)

注)症状には、頻尿、夜間頻尿、尿意亢進、残尿感、尿意切迫感、膀胱不快感、膀胱痛などがある。その種類や程度は多岐にわたるので、症状の特定や程度の規定はできない。

#### B. 検査所見

膀胱内にハンナ病変を認める。(注)

注)ハンナ病変とは、正常の毛細血管構造を欠く特有の発赤粘膜である。病理学的には、上皮はしばしば剥離し(糜爛)、粘膜下組織には血管の増生と炎症細胞の集簇がみられる。ハンナ病変はハンナ潰瘍又は単に潰瘍と称されることもある。

注)膀胱拡張術後の点状出血を認める場合も間質性膀胱炎と診断されるが、今回対象となるハンナ型とは異なり間質性膀胱炎(非ハンナ型)と分類される。膀胱拡張術後の点状出血とは、膀胱を約 80cm 水柱圧で拡張し、その後内容液を排出する際に見られる膀胱粘膜からの点状の出血である。

#### C. 鑑別診断

上記の症状や所見を説明できる他の疾患や状態がない。(注)

注)類似の症状を呈する疾患や状態は多数あるので、それらを鑑別する。例えば、過活動膀胱、膀胱癌、細菌性膀胱炎、放射線性膀胱炎、結核性膀胱炎、薬剤性膀胱炎、膀胱結石、前立腺肥大症、前立腺癌、前立腺炎、尿道狭窄、尿道憩室、尿道炎、下部尿管結石、子宮内膜症、膣炎、神経性頻尿、多尿などである。

## <診断のカテゴリー>

Definite: A、B、Cの全てを満たすもの。

上記B. 検査所見で以下の2型に分類し、間質性膀胱炎(ハンナ型)を対象とする。(注)

①間質性膀胱炎(ハンナ型):ハンナ病変を有するもの。

②間質性膀胱炎(非ハンナ型):ハンナ病変はないが膀胱拡張術時の点状出血を有するもの。

注)①の患者の方が高齢で症状も重症で、病理学的な炎症所見が強い。治療方法も異なるので、この2者の鑑別は重要である。

<重症度分類>

日本間質性膀胱炎研究会作成の重症度基準を用いて重症を対象とする。

重症度	基準
重症	膀胱痛の程度*が7点から10点 かつ 排尿記録による最大一回排尿量が100mL以下
中等症	重症と軽症以外
軽症	膀胱痛の程度*が0点から3点 かつ 排尿記録による最大一回排尿量が200mL以上

\* 膀胱痛の程度(0～10点)の質問

膀胱の痛みについて、「全くない」を0、想像できる最大の強さを10としたとき、 平均した強さに最もよくあてはまるものを1つだけ選んで、その数字に○を付けてください										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。