

1 球脊髄性筋萎縮症

○ 概要

1. 概要

通常成人男性に発症する、遺伝性下位運動ニューロン疾患である。四肢の筋力低下及び筋萎縮、球麻痺を主症状とし、女性化乳房など軽度のアンドロゲン不全症や耐糖能異常、脂質異常症などを合併する。筋力低下の発症は通常 30～60 歳頃で、経過は緩徐進行性である。国際名称は Spinal and Bulbar Muscular Atrophy (SBMA)であるが、Kennedy disease とも呼ばれる。

2. 原因

X 染色体長腕近位部に位置する、アンドロゲン受容体遺伝子第1エクソン内にある CAG の繰り返し、38 以上に異常延長していることが本症の原因である(正常では 36 以下)。CAG の繰り返し数と発症年齢との間に逆相関がみられる。男性ホルモンが、神経障害の発症・進展に深く関与していると考えられている。

3. 症状

神経症候としては、下位運動ニューロン徴候である顔面、舌及び四肢近位部優位の筋萎縮及び筋力低下と筋収縮時の著明な筋線維束性収縮が主症状である。四肢腱反射は全般に低下し、上位運動ニューロン徴候はみられない。手指の振戦や筋痙攣が、筋力低下の発症に先行することがある。喉頭痙攣による短時間の呼吸困難を自覚することもある。深部感覚優位の軽微な感覚障害が、特に下肢遠位部でみられることもある。進行すると嚥下障害、呼吸機能低下などが見られ、呼吸器感染を繰り返すようになる。睾丸萎縮、女性化乳房、女性様皮膚変化などの軽度のアンドロゲン不全症候がみられる。血液検査では、CK が高値を示すことが多く、耐糖能異常、脂質異常症、軽度の肝機能異常、ブルガダ(Brugada)症候群を合併することがある。

4. 治療法

LH-RH アゴニストのリュープロレリン酢酸塩は、テストステロンの産生を抑制し、SBMA の進行抑制の効能が承認されている。また、HAL 医療用下肢タイプは、歩行改善効果が承認されている。症状の進行に応じた運動療法や、誤嚥予防などの生活指導を行い、耐糖能異常、脂質異常症などの合併症に対して治療を行う。

5. 予後

本症の神経症候は緩徐進行性で、徐々に筋力が低下し、発症 10 年程度で嚥下障害が顕著となり、発症 15 年程度で車イス生活を余儀なくされることが多い。通常、誤嚥性肺炎などの呼吸器感染症が直接死因となることが多い。

○ 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)

1,508 人

2. 発病の機構

伸長したポリグルタミン鎖を有する変異アンドロゲン受容体がテストステロン依存性に核内に移行し凝集を形成することが発症の原因と考えられている。

3. 効果的な治療方法

リュープロレリン酢酸塩の投与、HAL 医療用下肢タイプの装着など。

4. 長期の療養

必要（緩徐進行性である。）

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経変性疾患領域の基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 名誉院長 中島健二

<診断基準>

A. 神経所見: 以下の神経所見(ア)(イ)(ウ)(エ)のうち2つ以上を示す。

(ア)球症状

(イ)下位運動ニューロン徴候

(ウ)手指振戦

(エ)四肢腱反射低下

B. 臨床所見、検査所見

1. 成人発症で緩徐に進行性である。
2. 発症者は男性であり、家族歴を有する。
3. アンドロゲン不全症候(女性化乳房、睾丸萎縮、女性様皮膚変化など)
4. 針筋電図で高振幅電位などの神経原性変化を認める。

C. 鑑別診断が出来ている。

D. 遺伝子診断

アンドロゲン受容体遺伝子におけるCAGリピートの異常伸長

<診断のカテゴリー>

上記のA. B. C. を全て満たすもの又はAとDの両方を満たすものを球脊髄性筋萎縮症と診断する。

<重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養(N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸(R)

- 0. 症候なし。
- 1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
- 2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
- 3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
- 4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
- 5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※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。

2 筋萎縮性側索硬化症

○ 概要

1. 概要

主に中年以降に発症し、一次運動ニューロン(上位運動ニューロン)と二次運動ニューロン(下位運動ニューロン)が選択的にかつ進行性に変性・消失していく原因不明の疾患である。病勢の進展は比較的速く、人工呼吸器を用いなければ通常は2～5年で死亡することが多い。

2. 原因

筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis:ALS)のうち約5%は家族歴を伴い、家族性筋萎縮性側索硬化症(家族性 ALS)とよばれる。家族性 ALS の約2割では、フリーラジカルを処理する酵素の遺伝子の変異が報告されている(ALS1)。その他にも、原因遺伝子が次々に報告されている。孤発性 ALS の病態としては、フリーラジカルの関与やグルタミン酸毒性により神経障害をきたすという仮説が有力である。また、孤発性 ALS の多数症例を用いてゲノムワイドに疾患感受性遺伝子を探索する研究も進行中である。

3. 症状

ALS は発症様式により、(1)上肢の筋萎縮と筋力低下が主体で、下肢は痙縮を示す上肢型(古典型)、(2)構音障害、嚥下障害といった球麻痺が主体となる球型(進行性球麻痺)、(3)下肢から発症し、下肢の腱反射低下・消失が早期からみられ、二次運動ニューロンの障害が前面に出る下肢型(偽多発神経炎型)の3型に分けられることがある。これ以外にも、呼吸筋麻痺が初期から前景となる例や体幹筋障害が主体となる例、認知症を伴う例もあり多様性がみられる。

4. 治療法

欧米における治験で、グルタミン酸拮抗剤リルゾール(商品名 リルテック)が生存期間を僅かであるが有意に延長させることが明らかにされ、1999 年より本邦でも「ALS の病勢進展の抑制」を効能とし認可された。さらに 2015 年、本邦発のフリーラジカル消去薬エダラボン(商品名 ラジカット注、もしくはラジカット点滴静注バッグ)が「ALS における機能障害の進行抑制」を効能効果として承認された。治験で ALS 機能評価尺度の低下を遅延できたのは、診断確度が高く、日常生活が自立し、呼吸筋障害のない発症 2 年以内の早期・軽症例であった。そのため、進行例への適応は慎重に判断すべきとされ、製造販売後調査も実施されている。これら薬剤の他にも、近年、病勢の進行を遅らせる目的で複数の薬剤が開発され、治験実施中ないし計画中である。

筋力低下や痙縮に伴い、様々な二次的症状が出現する。不安や抑うつには安定剤や抗うつ薬を用い、痙縮が著しい場合は抗痙縮剤を用いる。筋力低下に伴う痛みに対しては鎮痛剤や湿布薬を使用し、関節拘縮の予防には定期的なリハビリテーションが必要である。呼吸障害に対しては、非侵襲的な呼吸補助と気管切開による侵襲的な呼吸補助がある。嚥下障害のある場合だけでなく、体重減少がある場合には、体重維持による予後改善を目的に胃瘻造設術も含めた栄養療法を早期から考慮する必要がある。

また、進行に伴いコミュニケーション手段を考慮することが重要であり、症状に応じた手段を評価し、代替コミュニケーション手段の習得を早めに行うことが大切である。体や目の動きが一部でも残存していれば、文字盤や意思伝達装置などの IT 機器および適切な入力装置の選択により、コミュニケーションが維持でき

ることが多い。脳波を使う方法も報告されている。いずれにせよ、症状が進行する前にあらかじめ、どのようなコミュニケーション機器を選択するかについての話し合いを、早めに、十分時間をかけて行うことが大切である。

5. 予後

症状の進行は比較的急速で、呼吸補助をおこなわない場合、発症からの生存期間中央値は 3～4 年といわれているが、正確な調査はなく、個人差が非常に大きい。本邦の多施設共同 ALS 患者レジストリ研究や欧州の研究によれば、高齢発症、球麻痺発症、呼吸筋発症、早期の顕著な体重減少、努力性肺活量の低下、そして頸部屈筋の筋力低下は予後不良とされる。発症から 1 年以内に呼吸不全となる例もある一方で、呼吸補助なく 10 数年の経過を示す例もあり、個別性を考慮した細やかな対応が必要となる。

○ 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)

9,894 人

2. 発病の機構

不明(遺伝子異常等との関連が考えられている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治的治療法はない。)

4. 長期の療養

必要(進行性の経過をとる。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

研究班による ALS 重症度分類を用いて、2以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経変性疾患領域の基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 名誉院長 中島健二

<診断基準>

1. 主要項目

(1) 以下の①～④の全てを満たすものを、筋萎縮性側索硬化症と診断する。

①成人発症である(生年月日から判断する。)

②経過は進行性である。

③神経所見・検査所見で、下記の1か2のいずれかを満たす。

身体を、a. 脳神経領域、b. 頸部・上肢領域(頸髄領域)、c. 体幹領域(胸髄領域)、d. 腰部・下肢領域(腰仙髄領域)の4領域に分ける(領域の分け方は、2 参考事項を参照)。

下位運動ニューロン徴候は、(2)針筋電図所見(①または②)でも代用できる。

1. 1つ以上の領域に上位運動ニューロン徴候を認め、かつ2つ以上の領域に下位運動ニューロン症候がある。

2. *SOD*遺伝子変異など既知の家族性筋萎縮性側索硬化症に関与する遺伝子異常があり、身体の1領域以上に上位及び下位運動ニューロン徴候がある。

④鑑別診断で挙げられた疾患のいずれでもない。

(2) 針筋電図所見

①進行性脱神経所見: 線維束自発電位、陽性鋭波、線維自発電位。

②慢性脱神経所見: 運動単位電位の減少・動員遅延、高振幅・長持続時間、多相性電位。

(3) 鑑別診断

①脳幹・脊髄疾患: 腫瘍、多発性硬化症、頸椎症、後縦靱帯骨化症など。

②末梢神経疾患: 多巣性運動ニューロパチー、遺伝性ニューロパチーなど。

③筋疾患: 筋ジストロフィー、多発性筋炎、封入体筋炎など。

④下位運動ニューロン障害のみを示す変性疾患: 脊髄性進行性筋萎縮症など。

⑤上位運動ニューロン障害のみを示す変性疾患: 原発性側索硬化症など。

2. 参考事項

(1) *SOD*遺伝子異常例以外にも遺伝性を示す例がある。

(2) まれに初期から認知症を伴うことがある。

(3) 感覚障害、膀胱直腸障害、小脳症状を欠く。ただし、一部の例でこれらが認められることがある。

(4) 下肢から発症する場合は早期から下肢の腱反射が低下、消失することがある。

(5) 身体の領域の分け方と上位及び下位運動ニューロン徴候は以下のとおりである。

	a. 脳神経領域	b. 頸部・上肢領域	c. 体幹領域 (胸随領域)	d. 腰部・下肢領域
上位運動ニューロン徴候	下顎反射亢進 口尖らし反射 偽性球麻痺 情動調節障害(強制泣き・笑い)	上肢腱反射亢進 ホフマン反射 上肢痙縮 萎縮筋の腱反射残存	腹壁皮膚反射消失 体幹部腱反射亢進	下肢腱反射亢進 バビンスキー徴候 下肢痙縮 萎縮筋の腱反射残存
下位運動ニューロン徴候	筋力低下、筋萎縮、線維束性収縮、腱反射の減弱ないし消失			
	顎、顔面、 舌、咽・喉頭	頸部、上肢帯、 上腕	胸腹部、背部	腰帯、大腿、 下腿、足

＜重症度分類＞

2以上を対象とする。

1. 家事・就労はおおむね可能。
2. 家事・就労は困難だが、日常生活(身の回りのこと)はおおむね自立。
3. 自力で食事、排泄、移動のいずれか1つ以上ができず、日常生活に介助を要する。
4. 呼吸困難・痰の喀出困難あるいは嚥下障害がある。
5. 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養等)、人工呼吸器使用。

※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。

3 脊髄性筋萎縮症

○ 概要

1. 概要

脊髄性筋萎縮症(spinal muscular atrophy: SMA)は、脊髄の前角細胞の変性による筋萎縮と進行性筋力低下を特徴とする下位運動ニューロン病である。上位運動ニューロン徴候は伴わない。体幹、四肢の近位部優位の筋力低下、筋萎縮を示す。発症年齢、臨床経過に基づき、I型、II型、III型、IV型に分類される。I、II型の95%に *SMN1* 遺伝子欠失が認められ、III型の約半数、IV型の1～2割において *SMN1* 遺伝子変異を認める。*SMN1* 遺伝子に変異がなく早期に呼吸障害を来すI型において、*IGHMBP2* の遺伝子変異を認めることがある。

2. 原因

原因遺伝子は、1995年、*SMN1* 遺伝子として同定された。I、II型のSMAにおいては、*SMN1* 遺伝子の欠失の割合は9割を超えることが明らかになっており、遺伝子診断も可能である。また、*SMN1* 遺伝子の近傍には、*NAIP* 遺伝子、*SERF1* 遺伝子などが存在し、それらはSMAの臨床症状を修飾するといわれている。早期に重症な呼吸障害を示すI型の一部において、*IGHMBP2* の遺伝子変異を示す例がある。III、IV型においては、*SMN1* 遺伝子変異が同定されない例も多く、他の原因も考えられている。

3. 症状

I型:重症型、急性乳児型、ウェルドニツヒ・ホフマン(Werdnig-Hoffmann)病

発症は出生直後から生後6か月まで。フロッピーインファントの状態を呈する。肋間筋に対して横隔膜の筋力が維持されているため吸気時に腹部が膨らみ胸部が陥凹する奇異呼吸を示す。定頸の獲得がなく、支えなしに座ることができず、哺乳困難、嚥下困難、誤嚥、呼吸不全を伴う。舌の線維束性収縮がみられる。深部腱反射は消失、上肢の末梢神経の障害によって、手の尺側偏位と手首が柔らかく屈曲する形の wrist drop が認められる。人工呼吸管理を行わない場合、死亡年齢は平均6～9か月である。

II型:中間型、慢性乳児型、デュボビッツ(Dubowitz)病

発症は1歳6か月まで。支えなしの起立、歩行ができず、座位保持が可能である。舌の線維束性収縮、手指の振戦がみられる。腱反射の減弱または消失。次第に側彎が著明になる。II型のうち、より重症な症例は呼吸器感染に伴って、呼吸不全を示すことがある。

III型:軽症型、慢性型、クーゲルベルグ・ウェランダー(Kugelberg-Welander)病

発症は1歳6か月以降。自立歩行を獲得するが、次第に転びやすい、歩けない、立てないという症状がでてくる。後に、上肢の挙上も困難になる。歩行不可能になった時期が思春期前の場合には、II型と同様に側彎などの脊柱変形が顕著となりやすい。

IV型:成人期以降の発症のSMAをIV型とする。

小児期発症のI、II、III型と同様の *SMN1* 遺伝子変異によるSMAもある。一方、孤発性で成人から老年にかけて発症し、緩徐進行性で、上肢遠位に始まる筋萎縮、筋力低下、筋線維束性収縮、腱反射

低下を示す場合もある。これらの症状は徐々に全身に拡がり、運動機能が低下する。また、四肢の近位筋、特に肩甲帯の筋萎縮で初発する場合もある。

SMA においては、それぞれの型の中でも臨床的重症度は多様である。

4. 治療法

遺伝学的検査により *SMN1* 遺伝子の欠失又は変異を有し、*SMN2* 遺伝子のコピー数が1以上であることが確認された患者へのアンチセンスオリゴ核酸 (ASO) 薬であるヌシネルセン (Nusinersen) 髄腔内投与の適応が認められている。2歳未満においてはオナセムノゲン・アベパルボベク (onasemnogene abeparvovec) 静脈内単回投与が、生後2か月以上においてはリスジプラム (risdiplam) 経口投与が認められている。I型、II型では、授乳や嚥下が困難なため経管栄養が必要な場合がある。また、呼吸器感染、無気肺を繰り返す場合は、これが予後を大きく左右する。I型のほぼ全例で、救命のためには気管内挿管、後に気管切開と人工呼吸管理が必要となる。I型、II型において、非侵襲的陽圧換気療法 (NIPPV) は有効と考えられるが、小児への使用には多くの困難を伴う。また、全ての型において、筋力にあわせた運動訓練、理学療法を行う。III型、IV型では歩行可能な状態の長期の維持や関節拘縮の予防のために、理学療法や装具の使用などの検討が必要である。小児においても上肢の筋力が弱い場合、手動より電動車椅子の使用によって活動の幅が広がる。I型やII型では胃食道逆流の治療が必要な場合もある。脊柱変形に対しては脊柱固定術が行われる場合もある。

5. 予後

I 型は1歳までに呼吸筋の筋力低下による呼吸不全の症状を来す。上記の治療薬投与をせず、人工呼吸器の管理を行わない状態では、ほとんどの場合2歳までに死亡する。II 型は呼吸器感染、無気肺を繰り返す例もあり、その際の呼吸不全が予後を左右する。III 型、IV 型は生命的な予後は良好である。

○ 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)

884 人

2. 発病の機構

不明 (遺伝子変異の機序が示唆される)

3. 効果的な治療方法

未確立 (根治治療なし)

4. 長期の療養

必要 (進行性である)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

生活における重症度分類で2以上、もしくは、modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経変性疾患領域の基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 名誉院長 中島健二

<診断基準>

厚生労働省特定疾患調査研究班(神経変性疾患調査研究班)による診断基準
Definite、Probable を対象とする。

A. 臨床所見

(1) 脊髄前角細胞の喪失と変性による下位運動ニューロン症候を認める。

筋力低下(対称性、近位筋>遠位筋、下肢>上肢、軀幹および四肢)

筋萎縮

舌、手指の筋線維束性収縮

腱反射減弱から消失

運動発達遅滞(I型、II型の場合)

筋緊張低下

(2) 上位運動ニューロン症候は認めない。

(3) 経過は進行性である。

(4) 参考所見として小児期発症例では下記を認める。

関節拘縮、側弯(I型、II型、III型)

摂食・嚥下障害(I型、II型)

呼吸障害(I型、II型、III型)

B. 臨床検査所見

(1) 血清 creatine kinase(CK)値が正常上限の10倍以下である。

(2) 筋電図で高振幅電位や多相性電位などの神経原性所見を認める。

(3) 運動神経伝導速度が正常下限の70%以上である。

C. 以下を含む鑑別診断ができている。

(1) 筋萎縮性側索硬化症

(2) 球脊髄性筋萎縮症

(3) 脳腫瘍・脊髄腫瘍

(4) 脊髄疾患(頸椎症、椎間板ヘルニア、脊髄空洞症など)

(5) 末梢神経疾患、多発性神経炎(遺伝性、非遺伝性)、多巣性運動ニューロパチーなど

(6) 筋疾患

筋ジストロフィー、多発性筋炎など

(7) 感染症に関連した下位運動ニューロン障害

ポリオ後症候群など

- (8) 傍腫瘍症候群
- (9) 先天性多発性関節拘縮症
- (10) 神経筋接合部疾患

D. 遺伝学的検査

以下のいずれかが認められる。

- (1) *SMN1* 遺伝子が2アレルとも欠失(0コピー数)
- (2) *SMN1* 遺伝子が1コピーかつ病的と判断される *SMN1* 遺伝子変異
- (3) *SMN1* 遺伝子の両アレルに、病的と判断される *SMN1* 遺伝子変異
- (4) *IGHMBP2* の両アレル性の病的変異

<診断のカテゴリー>

Definite 1: A(1) 下位運動ニューロン症候を認め、(2) 上位運動ニューロン症候は認めず、(3) 経過は進行性で、かつBの(1)～(3)を満たし、Cの鑑別すべき疾患を全て除外したもの

Definite 2: A(1) 下位運動ニューロン症候を認め、(2) 上位運動ニューロン症候は認めず、(3) 経過は進行性で、かつDを認め、Cの鑑別すべき疾患を全て除外したもの

Probable : D の(1)～(3)のいずれかを認め(※)、I型・II型およびそれに準じた発症が予測されるもの
※遺伝学的検査に関するレポート添付を必要とする。

<注意>

- 1) Probable においては、精度の高い検査に基づき、*SMN2* 遺伝子検査を含めた慎重な判断が求められる。また、家系内発症者の有無なども参考にできる。
- 2) 本遺伝学的検査の実施にあたっては、十分な倫理的配慮と、検査前に患者・家族への十分な説明および、必要に応じて遺伝カウンセリングを実施すると共に、診断基準として用いられうるに足る精度管理が求められる。

参考:「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」日本医学会(2011年2月)

<重症度分類>

生活における重症度分類で2以上または、modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

生活における重症度分類

1. 学校生活・家事・就労はおおむね可能。
2. 学校生活・家事・就労は困難だが、日常生活(身の回りのこと)はおおむね自立。
3. 自力で食事、排泄、移動のいずれか一つ以上ができず、日常生活に介助を要する。
4. 呼吸困難・痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある。
5. 非経口的栄養摂取(経管栄養、胃瘻など)、人工呼吸器使用、気管切開を受けている。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養(N)

- 0. 症候なし。
- 1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
- 2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
- 3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
- 4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
- 5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸(R)

- 0. 症候なし。
- 1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
- 2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
- 3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
- 4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
- 5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※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、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者については、医療費助成の対象とする。

5 進行性核上性麻痺

○ 概要

1. 概要

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy: PSP) は、中年期以降に発症し、淡蒼球、視床下核、小脳歯状核、赤核、黒質、脳幹被蓋の神経細胞が脱落し、異常リン酸化タウ蛋白が神経細胞内及びグリア細胞内に蓄積する疾患である。アストロサイトの房状アストロサイト (tufted astrocytes) が、PSP に特異的な病理学的所見とされている。神経学的には、易転倒性、核上性注視麻痺、パーキンソニズム、認知症などを特徴とする。発症の原因は不明である。

初発症状はパーキンソン病に似ているが、安静時振戦はまれで、歩行時の易転倒性、すくみ足、姿勢保持障害が目立つ。進行するにつれて、頸部の後屈と反り返った姿勢、垂直性核上性眼球運動障害 (初期には、眼球運動の随意的上下方向運動が遅くなり、ついには下方視ができなくなる。)、構音障害や嚥下障害、想起障害と思考の緩慢を特徴とする認知症や注意力低下が出現する。徐々に歩行不能、立位保持不能となって、寝たきりになる。

2. 原因

現在では不明である。発症に関与する危険因子は明らかにされていない。

3. 症状

40 歳以降、平均 60 歳代で発症する。最大の特徴は、初期からよく転ぶことである。著明な姿勢の不安定さに加え、注意力や危険に対する認知力が低下するため、何度注意を促してもその場になると転倒を繰り返す。バランスを失った時に上肢で防御するという反応が起きないため、顔面直撃による外傷を負うことが多い。周囲に置いてあるものに手が伸び、つかもうとして、車椅子あるいはベッドから転落することがあり、長期にわたり介護上の大きな問題である。

注視麻痺は本症の特徴であるが、発症初期には認められないことが多い。下方視の障害が特徴で、発症3年程度で出現し、その後水平方向も障害される。筋強剛は四肢よりも頸部や体幹に強い。初期には頸部、四肢ともに全く筋強剛を認めず、むしろ筋トーンスが低下していることがある。初期には姿勢がよく、頸部から下はまっすぐである場合が多い。一見無動にみえる患者が突然立ち上がったり、突発的な行動を起こすことがあるので注意が必要である。進行すると頸部が後屈する。

認知症を合併するが程度は軽く、見当識障害や記憶力障害はあっても軽い。本疾患の認知症の本質は前頭葉の障害によるもので、把握反射、視覚性探索反応、模倣行動などの前頭葉徴候が初期から出現する。動作の開始障害 (無動、無言)、終了の障害 (保続) などよくみられる。

様々な言語障害を合併する。嚥下障害は中期以降に出現することが多いが、早期に嚥下障害がある場合は生命予後が不良である。

4. 治療法

治療としては、初期には L-dopa が効く場合があるが、効果は長続きしない場合が多い。少量の抗コリン

薬は無動に有効な場合が多いが、量が多いと突発的な行動が増えるので注意が必要である。頸部・体幹のストレッチ運動、バランス訓練、言語訓練、嚥下訓練などのリハビリテーションを併用する。

5. 予後

ADL 低下の進行は速く、我が国の剖検例の検討では車椅子が必要となるのに2～3年、臥床状態になるのに4～5年であった。平均罹病期間は5～9年という報告が多い。参考事項にあるパーキンソン病型や純粹無動症型は経過が緩徐で、罹病期間が10年以上であることも少なくない。死因は肺炎、喀痰による窒息などが多い。

○ 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)

11,615 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(根治的治療なし。)

4. 長期の療養

必要(徐々に ADL 低下)

5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂)

6. 重症度分類

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経変性疾患領域の基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 名誉院長 中島健二

<診断基準>

1. 主要項目

(1)40 歳以降で発症することが多く、また緩徐進行性である。

(2)主要症候

- ①垂直性核上性眼球運動障害(初期には垂直性衝動性眼球運動の緩徐化であるが、進行するにつれ上下方向への注視麻痺が顕著になってくる。)
- ②発症早期(おおむね1～2年以内)から姿勢の不安定さや易転倒性(すくみ足、立直り反射障害、突進現象)が目立つ。
- ③無動あるいは筋強剛があり、四肢末梢よりも体幹部や頸部に目立つ。

(3)除外項目

- ①レボドパが著効(パーキンソン病の除外)
- ②初期から高度の自律神経障害の存在(多系統萎縮症の除外)
- ③顕著な多発ニューロパチー(末梢神経障害による運動障害や眼球運動障害の除外)
- ④肢節運動失行、皮質性感覚障害、他人の手徴候、神経症状の著しい左右差の存在(大脳皮質基底核変性症の除外)
- ⑤脳血管障害、脳炎、外傷など明らかな原因による疾患

(4)診断のカテゴリー

次の3条件を満たすものを進行性核上性麻痺と診断する。

- ①(1)を満たす。
- ②(2)の2項目以上がある。
- ③(3)を満たす(他の疾患を除外できる。)

2. 参考事項

進行性核上性麻痺は、核上性注視障害、姿勢反射障害による易転倒性が目立つパーキンソニズム及び認知症を主症状とする慢性進行性の神経変性疾患である。神経病理学的には、中脳と大脳基底核に萎縮、神経細胞脱落、神経原線維変化、グリア細胞内封入体が出現する。

初発症状はパーキンソン病に似るが、安静時振戦はまれで、歩行時の易転倒性、すくみ足、姿勢反射障害が目立つ。進行するにつれて、頸部の後屈と反り返った姿勢、垂直性核上性眼球運動障害(初期には眼球運動の随意的上下方向運動が遅くなり、ついには下方視ができなくなる)、構音障害や嚥下障害、想起障害と思考の緩慢を特徴とする認知症や注意力低下が出現する。徐々に歩行不能、立位保持不能となって、寝たきりになる。

その他の症候として、進行性の構音障害や嚥下障害、前頭葉性の進行性認知障害(思考の緩慢化、想起障害、意欲低下などを特徴とする。)もみられる。

画像所見(CT あるいは MRI)として、進行例では、中脳被蓋部の萎縮、脳幹部の萎縮、第三脳室の拡大を認めることが多い。ドパミントランスポーターシンチグラフィー(DAT Scan)では、線条体の集積が低下することが多い。

抗パーキンソン病薬への反応は不良である。一時的に抗うつ薬やドロキシドパで症状が改善することがあ

る。

姿勢保持障害と転倒、垂直性核上性注視麻痺、認知機能障害を主徴とする典型的な病型は「リチャードソン症候群」と呼ばれる。非定型例として「パーキンソン病型」、「純粹無動症」、「小脳型」と呼ばれる病型がある。「パーキンソン病型」では、パーキンソン病に似て、左右差が明らかで初期にはレボドパが中等度有効である。「純粹無動症型」は、言葉あるいは歩行のすくみを主徴とし、筋強剛や振戦を欠く。眼球運動障害は、末期になるまで出現しないことが多い。「小脳型」は、初期に小脳性運動失調が明らかである。

<重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養(N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸(R)

- 0. 症候なし。
- 1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
- 2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
- 3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
- 4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
- 5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※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。

6 パーキンソン病

○ 概要

1. 概要

パーキンソン病は、黒質のドパミン神経細胞の障害によって発症する神経変性疾患である。3大症状として(1)静止時振戦、(2)筋強剛(筋固縮)、(3)運動緩慢・無動を特徴とする。このほか(4)姿勢保持障害、(5)同時に2つの動作をする能力の低下、(6)自由にリズムを作る能力の低下を加えると、ほとんどの運動症状を説明することができる。近年では運動症状のみならず、精神症状などの非運動症状も注目されている。発症年齢は50～65歳に多いが、高齢になるほど発病率が増加する。40歳以下で発症するものは若年性パーキンソン病と呼ばれる。この中には遺伝子異常が明らかになる場合もある。

2. 原因

現段階では不明であるが、いくつかの仮説が提唱されている。また、家族性パーキンソニズムの原因となる遺伝子異常が関与することや、環境因子が影響することも明らかとなっている。

3. 症状

運動症状として、初発症状は振戦が最も多く、次に動作の拙劣が続く。中には痛みで発症することもあり、五十肩だと思って治療していたが良くなり、そのうち振戦が出現して診断がつくこともまれでない。しかし、姿勢保持障害やすくみ足で発症することはない。症状の左右差があることが多い。

動作は全般的に遅く拙劣となるが、椅子からの起立時やベッド上での体位変換時に目立つことが多い。表情は変化に乏しく(仮面様顔貌)、言語は抑揚と声量が低下して、なにげない自然な動作が減少する。歩行は前傾前屈姿勢で、前後にも横方向にも歩幅が狭く、歩行速度は遅くなる。進行例では、歩行時に足が地面に張り付いて離れなくなり、いわゆるすくみ足が見られる。方向転換するときや狭い場所を通過するときに障害が目立つ。

パーキンソン病では上記の運動症状に加えて、意欲の低下、認知機能障害、幻覚、妄想などの多彩な非運動症状が認められる。このほか睡眠障害(昼間の過眠、REM期睡眠行動異常症)、自律神経障害(便秘、頻尿、発汗異常、起立性低血圧)、嗅覚の低下、痛みやしびれなど様々な症状を伴うことが知られるようになり、パーキンソン病は単に錐体外路疾患ではなく、パーキンソン複合病態として認識すべきとの考えが提唱されている。

4. 治療法

病勢の進行そのものを止める治療法は現在までのところ開発されていない。全ての治療は対症療法であるので、症状の程度によって適切な薬物療法や手術療法を選択する。

(1)薬物療法

現在大きく分けて9グループの治療薬が使われている。それぞれに特徴があり、必要に応じて組み合わせる。パーキンソン病治療の基本薬はL-dopaとドパミンアゴニストである。早期にはどちらも有効であるが、概ね65歳以下発症など運動合併症の発現リスクが高いと推定される場合には、L-dopa以外の薬物療法で治療開始することを考慮する。一方、高齢者及び認知症を合併している場

合は、ドパミンアゴニストによって幻覚・妄想が誘発されやすく、運動合併症の発現は若年者ほど多くないので L-dopa での治療開始を検討する。症状の出現の程度、治療効果、副作用などに応じて薬剤の選択を考慮する。

(2)手術療法

薬物療法で改善不十分な運動症状の日内変動とジスキネジアに対して手術療法を考慮する。脳深部刺激療法では、頭蓋骨に固定したフレームと、脳深部の目標点の位置関係を三次元化して、外から見ることでできない脳深部の目標点に正確に到達する定位脳手術を用いる。手術療法も症状を緩和する対症療法であって、病勢の進行そのものを止める治療法ではない。

5. 予後

パーキンソン病自体は進行性の疾患である。進行の速さには幅があるが、一般的に振戦が主症状だと進行は遅く、運動緩慢が主症状だと進行が速いこともある。しかし、生命予後は決して悪くなく、平均余命は一般より2～3年短いだけである。高齢者では、脱水、栄養障害、悪性症候群に陥りやすいので注意する。生命予後は臥床生活となつてからの合併症に左右され、誤嚥性肺炎などの感染症が直接死因になることが多い。

○ 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)
135,152 人(パーキンソン病関連疾患から推計)
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(根治的治療なし。)
4. 長期の療養
必要(進行性に増悪する。)
5. 診断基準
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂)
6. 重症度分類
Hoehn-Yahr 重症度分類3度以上かつ生活機能障害度2度以上を対象とする

○ 情報提供元

「神経変性疾患領域の基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 名誉院長 中島健二

<診断基準>

以下の診断基準を満たすものを対象とする。(Probable は対象としない。)

1. パーキンソニズムがある。※¹
2. 脳 CT 又は MRI に特異的異常がない。※²
3. パーキンソニズムを起こす薬物・毒物への曝露がない。
4. 抗パーキンソン病薬にてパーキンソニズムに改善がみられる。※³

以上4項目を満たした場合、パーキンソン病と診断する(Definite)。

なお、1、2、3は満たすが、薬物反応を未検討の症例は、パーキンソン病疑い症例(Probable)とする。

※1. パーキンソニズムの定義は、次のいずれかに該当する場合とする。

(1)典型的な左右差のある安静時振戦(静止時振戦:4～6Hz)がある。

(2)歯車様強剛、動作緩慢(運動緩慢)、姿勢反射障害(姿勢保持障害)のうち2つ以上が存在する。

※2. 脳 CT 又は MRI における特異的異常とは、多発脳梗塞、被殻萎縮、脳幹萎縮、著明な脳室拡大、著明な大脳萎縮など他の原因によるパーキンソニズムであることを明らかに示す所見の存在をいう。

※3. 薬物に対する反応はできるだけドパミンアゴニストまたは L-dopa 製剤により判定することが望ましい。

<重症度分類>

Hoehn-Yahr重症度分類3度以上かつ生活機能障害度2度以上を対象とする。

Hoehn-Yahr重症度分類

0度	パーキンソニズムなし
1度	一側性パーキンソニズム
2度	両側性パーキンソニズム
3度	軽～中等度パーキンソニズム。姿勢反射障害(姿勢保持障害)あり。日常生活に介助不要
4度	高度障害を示すが、歩行は介助なしにどうにか可能
5度	介助なしにはベッド又は車椅子生活

生活機能障害度

1度	日常生活、通院にほとんど介助を要しない。
2度	日常生活、通院に部分的介助を要する。
3度	日常生活に全面的介助を要し、独立では歩行起立不能。

※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。

7 大脳皮質基底核変性症

○ 概要

1. 概要

大脳皮質基底核変性症(corticobasal degeneration: CBD)は、大脳皮質と皮質下神経核(特に、黒質と淡蒼球)の神経細胞が脱落し、神経細胞及びグリア細胞内に異常リン酸化タウが蓄積する疾患である。典型的には、(1)中年期以降に発症し、緩徐に進行する神経変性疾患で、(2)大脳皮質徴候として肢節運動失行、観念運動失行、皮質性感覚障害、把握反応、他人の手徴候などが現れ、及び(3)錐体外路徴候として無動・筋強剛やジストニア、ミオクローヌスが出現し、(4)これらの神経症候に顕著な左右差がみられる疾患である。しかし、剖検例の集積により、左右差のない例、認知症や失語が前景にたつ例、進行性核上性麻痺の臨床症候を呈した例など非典型例が数多く報告され、CBDの臨床像は極めて多彩であることが明らかになった。

2. 原因

現在不明である。家族性発症例の報告はあるがまれである。神経細胞及びグリア細胞内に広範に異常リン酸化タウが蓄積し、タウオパチー(4リピートタウオパチー)に含まれている。

3. 症状

神経学的には左右差のある錐体外路徴候と大脳皮質の症候を主徴とする。典型例では、一側上肢の「ぎこちなさ」で発症し、非対称性の筋強剛と失行が進行する。錐体外路徴候の中では筋強剛が最も頻度が高い。振戦はパーキンソン病と異なり、6～8Hz、不規則で jerky であるという特徴がある。四肢のミオクローヌスおよびジストニアの出現頻度は半数以下である。進行すると姿勢保持障害や転倒が出現する。大脳皮質の徴候として、肢節運動失行、構成失行、失語、半側空間無視、他人の手徴候、皮質性感覚障害、把握反射、認知機能障害、行動異常などがみられる。全般性認知機能障害は大脳皮質徴候の中で最も頻度が高い。構音障害、嚥下障害は進行すると出現するが、四肢の障害に比べ軽度である。眼球運動障害・錐体路徴候もみられる。

画像や検査所見にも左右差がみられるのが特徴で、CT/MRIは初期には正常であるが、進行とともに非対称性の脳萎縮(前頭葉、頭頂葉)が認められる。SPECTで脳の集積低下、脳波では症候優位側と対側優位に徐波化がみられる。

4. 治療法

根本療法はなく、全て対症療法である。治療の目標症候は、無動・筋強剛、ジストニア、ミオクローヌスである。無動・筋強剛に対してレボドパが用いられ、一部の症例に有効である。効果の程度は軽度が多いが、ときには中等度有効例もある。しかし、進行抑制の効果はなく、病態の進行とともに効果を失う。ジストニアに対して抗コリン薬、筋弛緩薬が試みられるが、有効性は10%以下である。ボツリヌス注射は、ジストニアや開眼困難などの眼瞼の症状に有効である。ミオクローヌスに対してクロナゼパムが有効であるが、眠気、ふらつきの副作用のために長期使用が困難なことが多い。認知症に対しては、ドネペジルを含めて有効とする報告がないが、背景病理にアルツハイマー病が含まれている可能性もあり試みても良い。

体系的なリハビリテーションはないが、パーキンソン病及び進行性核上性麻痺に準じて運動療法を行う。関節可動域 (ROM) 訓練、日常生活動作訓練、歩行・移動の訓練、言語訓練、嚥下訓練、高次機能訓練がメニユーとなる。嚥下障害が顕著になると低栄養による全身衰弱、嚥下性肺炎が起こりやすいので、経皮内視鏡胃瘻造設術 (PEG) を考慮する。

5. 予後

発症年齢は 40～80 歳代、平均 60 歳代である。死因は、嚥下性肺炎又は寝たきり状態に伴う全身衰弱が多い。予後不良で、発症から寝たきりになるまでの期間はパーキンソン病よりも短い (5～10 年)。その後の経過は全身管理の程度によって左右される。

○ 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)
4,435 人
2. 発病の機構
不明 (異常リン酸化タウの蓄積が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立 (根治的治療なし。)
4. 長期の療養
必要 (進行性である。)
5. 診断基準
あり
6. 重症度分類
modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが 3 以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経変性疾患領域の基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 名誉院長 中島健二

<診断基準>

1. 主要項目

(1) 中年期以降に発症し緩徐に進行し、罹病期間が1年以上である。

(2) 錐体外路徴候

- ① 非対称性の四肢の筋強剛ないし無動
- ② 非対称性の四肢のジストニア
- ③ 非対称性の四肢のミオクローヌス

(3) 大脳皮質徴候

- ① 口腔ないし四肢の失行
- ② 皮質性感覚障害
- ③ 他人の手徴候(単に挙上したり、頭頂部をさまようような動きは、他人の手現象としては不十分である。)

(4) 除外すべき疾患および検査所見

- ① パーキンソン病、レビー小体病
- ② 進行性核上性麻痺
- ③ 多系統萎縮症(特に線条体黒質変性症)
- ④ アルツハイマー病
- ⑤ 筋萎縮性側索硬化症
- ⑥ 意味型失語(他の認知機能や、語の流暢性のような言語機能が保たれているにもかかわらず、意味記憶としての、単語(特に名詞)、事物、顔の認知ができない。)あるいはロゴペニック型原発性進行性失語(短期記憶障害により復唱ができない。)
- ⑦ 局所性の器質的病変(局所症状を説明し得る限局性病変)

(5) 診断のカテゴリー

次の4条件を満たすものを大脳皮質基底核変性症と診断する。

- ① (1)を満たす。
- ② (2)の2項目以上がある。
- ③ (3)の2項目以上がある。
- ④ (4)を満たす(他疾患を除外できる。)

2. 参考所見

CBD は、特有の大脳皮質徴候と運動障害を呈する CBS を呈するが、これ以外にも認知症、失語、進行性核上性麻痺様の症候を呈することが、病理学的検討の結果から分かっている。

(1) 臨床的には、以下の所見がみられる。

- ① 98%以上が 50 歳以降に発病し緩徐に進行する。
- ② 大脳皮質徴候として、前頭・頭頂葉の徴候がみられる。最も頻度が高く特徴的な症状は認知機能障害で、この他に四肢の失行、行動異常、失語、皮質性感覚障害、他人の手徴候などが出現する。
- ③ 錐体外路徴候として、パーキンソニズム(無動、筋強剛、振戦、姿勢保持障害)、ジストニア、ミオクローヌス、転倒などが出現する。

④上記神経所見は、病初期から顕著な一側優位性がみられることが多い。

(2)画像所見

CT、MRI、SPECT で、一側優位性の脳半球萎縮又は血流低下を認めた場合には、重要な支持的所見である。しかし、両側性あるいはび漫性の異常を認める例もあるので、診断上必須所見とはしない。

(3)薬物等への反応

レボドパや他の抗パーキンソン病薬への反応は不良である。抗うつ薬、ドロキシドパ、経頭蓋磁気刺激などが試みられているが、効果はあっても一時的である。

(4)病理学的所見

前頭・頭頂葉に目立つ脳皮質萎縮が認められ、黒質の色素は減少している。顕微鏡的には、皮質、皮質下、脳幹の諸核(視床、淡蒼球、線条体、視床下核、黒質、中脳被蓋など)に神経細胞減少とグリオシスが認められる。ピック細胞と同様の腫大した神経細胞が、脳皮質および皮質下諸核に認められる。黒質細胞には神経原線維変化がみられる。ガリアス染色やタウ染色では、グリア細胞にも広範な変性が認められ、特に astrocytic plaque は本症に特徴的である。

<重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養(N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

- 0. 症候なし。
- 1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
- 2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
- 3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
- 4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
- 5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※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。

8 ハンチントン病

○ 概要

1. 概要

ハンチントン病は、随意運動障害と舞踏病運動を主体とする不随意運動、精神症状、認知症を主症状とする常染色体顕性遺伝（優性遺伝）様式の慢性進行性神経変性疾患である。ハンチントン病はポリグルタミン病の1つで、病因遺伝子は第4染色体短腕 4p16.3 の *HTT* である。遺伝子産物は huntingtin とよばれる。浸透率の高い遺伝病であり、環境による発症率の差異は報告されていない。ポリグルタミン病の特徴としての繰り返し配列の延長による発症年齢の若年化と重症化（表現促進現象）がみられる。罹病期間は一般に10～20年である。

主として成人期に発症し、好発年齢は30歳台であるが、小児期から老齢期まで様々な年齢での発症がみられる。男女差はない。約10%の症例は20歳以下で発症し、若年型ハンチントン病と称する。

顕性遺伝（優性遺伝）のため、多くは両親のどちらかが本症に罹患しているが、小児期発症例（特に幼児期発症例）の場合には、表現促進現象のため発症者の遺伝子診断が、両親のどちらかについての発症前診断となってしまうこともあり、留意する必要がある。

臨床症状には前述したように、随意運動障害、舞踏運動を主症状とする不随意運動、精神症状とがある。運動の持続障害があり、転倒や、手の把持持続障害による物体の落下による破損が外傷の要因となる。舞踏運動は早期には四肢遠位部にみられることが多いが、次第に全身性となり、ジストニアや振戦、ミオクローヌスなどの不随意運動が加わる。精神症状には人格障害と易刺激性、遂行機能障害、うつなどの感情障害と認知機能低下とがある。進行期になると立位保持が不能となり、臥床状態となる。てんかん発作を合併することもある。

2. 原因

ハンチントン病の病因遺伝子は *HTT* であり、ポリグルタミン病の1つである。臨床症状と huntingtin の CAG リピート数との間には関連があり、表現促進現象を認める。表現促進現象は病因遺伝子が父親由来の際に著しい。精母細胞での繰り返し数がより不安定であることが要因として推定されている。huntingtin は様々な組織で発現され多機能タンパク質と想定されているが、現時点では huntingtin の機能は未解明である。

3. 症状

多くの症例で随意運動障害、不随意運動、精神症状を様々な程度で認める。臨床像は家系内でも一定ではない。成人発症例では発症早期には、巧緻運動障害と軽微な不随意運動、遂行運動の障害、うつ状態もしくは易刺激性などを認めるのみである。やや進行すると舞踏運動などの不随意運動が明らかとなり、随意運動障害も顕在化する。不随意運動は舞踏運動が主体であるが、ジストニアやアテトーシス、ミオクローヌス、振戦が加味されることが多い。さらに進行すると構音障害、嚥下障害が目立つようになり、人格の障害や遂行機能障害、認知障害が明らかとなる。最終的には日常生活全てに要介助、次いで失外套状態となる。

若年型ハンチントン病の場合には幼児期発症例で精神発達遅滞や自閉傾向、不随意運動ではジストニアやパーキンソニズムを主体とすることがある。学童期から成人期発症例では随意運動障害や不随運動よりも、学習障害や中毒性精神病が前景となることもある。また、若年型ハンチントン病では成人期発症群に比較しててんかん発作の頻度が高い。

4. 治療法

現時点では特異的な根治治療はない。舞踏運動など不随意運動及び精神症状に対して対症療法を行う。主としてドパミン受容体遮断作用を示す抗精神病薬、舞踏運動治療薬としてテトラベナジンを使用する。その他疾患進行修飾治療として、クレアチン、CoQ10、リルゾール、胆汁酸誘導体、多糖体などの投与が試みられているが、現在のところ有効性は確立されていない。

5. 予後

慢性進行性に増悪し、罹病期間は10～20年である。死因は低栄養、感染症、窒息、外傷が多い。

○ 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)

911人

2. 発病の機構

不明(ポリグルタミン病の1つであるが、発症機構の詳細は不明である。)

3. 効果的な治療方法

未確立(現時点では根治治療はない。)

4. 長期の療養

必要(慢性進行性に増悪し、罹病期間は10～20年であり、身体・精神症状に対して療養が必要である。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

以下のいずれかを用いる。

Barthel Indexを用いて、85点以下を対象とする。

障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて精神症状評価2以上、または能力障害評価2以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経変性疾患領域の基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 名誉院長 中島健二

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

1. 遺伝性

常染色体顕性遺伝(優性遺伝)の家族歴

2. 神経所見

- (1) 舞踏運動(コレア)を中心とした不随意運動と運動持続障害。ただし、若年発症例では、仮面様顔貌、筋強剛、無動などのパーキンソニズム症状を呈することがある。
- (2) 易怒性、無頓着、攻撃性などの人格変化、感情障害、遂行機能障害を中核とする精神症状
- (3) 記銘力低下、判断力低下などの認知機能障害

3. 臨床検査所見

脳画像検査(CT、MRI)で尾状核萎縮にアクセントがある全脳萎縮、かつ両側の側脳室拡大

4. 遺伝子診断

ハンチントン病病因遺伝子 *HTT* に CAG リピート数の伸長が認められる。

5. 鑑別診断

(1) 症候性舞踏病

小舞踏病、妊娠性舞踏病、脳血管障害

(2) 薬剤性舞踏病

抗精神病薬による遅発性ジスキネジア、その他の薬剤性ジスキネジア

(3) 代謝性疾患

ウイルソン病、リビドーシス、糖尿病など

(4) 他の神経変性疾患

歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、神経有棘赤血球症、神経フェリチン症など脳内鉄沈着神経変性症

<診断のカテゴリー>

Definite: 2の(1)～(3)の1項目以上、かつ4の遺伝子診断で確定診断されたもの。

Probable: 経過が進行性であり、1を満たし、かつ2の(1)～(3)の1項目以上、かつ3を満たし、5の鑑別診断を除外したもの。

6. 参考事項

(1) 遺伝子検査を行う場合の注意(日本神経学会 遺伝子診断ガイドラインを参照されたい)

- ① 発症者については、本人又は保護者の同意を必要とする。
- ② 未発症者の遺伝子診断に際しては、所属機関の倫理委員会の承認を得て行う。また、以下の条件を満たすことを必要とする。
 - (a) 本人(被検者)の年齢が20歳以上である。
 - (b) 確実にハンチントン病の家系の一員である。
 - (c) 本人または保護者が、ハンチントン病の遺伝について正確で十分な知識を有する。
 - (d) 本人の自発的な申出がある。

(e)結果の告知方法はあらかじめ取り決めておき、陽性であった場合のサポート体制の見通しを明らかにしておく。

(2)歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症は、臨床事項がハンチントン病によく似る場合があるので、両者の鑑別は慎重に行わなければならない。なお、両疾患の遺伝子異常は異なり、その検査法は確立している。

<重症度分類>

以下の(1)又は、(2)を満たす場合を対象とする。

(1)機能的評価:Barthel Index

85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(例えば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(歩行自立も含む)	15
	軽度の部分介助又は監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助又は不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助又は不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助又は不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助又は不可能	0
6 歩行	45m 以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m 以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m 以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助又は監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

(2)障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて精神症状評価2以上又は能力障害評価2以上を対象とする。

1. 精神症状・能力障害二軸評価

(1) 精神症状評価

- 精神症状の評価は、知的障害による精神症状の評価を含み、知的障害そのものによる日常生活等の障害は、「(2)能力障害評価」で判定するものとする。

1	症状がまったくないか、あるいはいくつかの軽い症状が認められるが日常の生活の中ではほとんど目立たない程度である。
2	精神症状は認められるが、安定化している。意思の伝達や現実検討も可能であり、院内や施設等の保護的環境ではリハビリ活動等に参加し、身辺も自立している。通常の対人関係は保っている。
3	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達や現実検討にいくらかの欠陥がみられるが、概ね安定しつつあるか、または固定化されている。逸脱行動は認められない。または軽度から中等度の残遺症状がある。対人関係で困難を感じることもある。
4	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達が判断に欠陥がある。行動は幻覚や妄想に相当影響されているが逸脱行動は認められない。あるいは中等度から重度の残遺症状（欠陥状態、無関心、無為、自閉など）、慢性の幻覚妄想などの精神症状が遷延している。または中等度のうつ状態、そう状態を含む。
5	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達に粗大な欠陥（ひどい滅裂や無言症）がある。時に逸脱行動が見られることがある。または最低限の身辺の清潔維持が時に不可能であり、常に注意や見守りを必要とする。または重度のうつ状態、そう状態を含む。
6	活発な精神症状、人格水準の著しい低下、重度の認知症などにより著しい逸脱行動（自殺企図、暴力行為など）が認められ、または最低限の身辺の清潔維持が持続的に不可能であり、常時厳重な注意や見守りを要する。または重大な自傷他害行為が予測され、厳重かつ持続的な注意を要する。しばしば隔離なども必要となる。

(2) 能力障害評価

- 判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ① 日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ② 保護的な環境（例えば入院・施設入所しているような状態）でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</p> <p>○ 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</p> <p>○ 精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</p>
2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <p>○ 「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○ 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○ デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることが出来る。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○ 「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することが出来る。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである。自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</p>

※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。

9 神経有棘赤血球症

○ 概要

1. 概要

末梢血に有棘赤血球を認め何らかの神経・精神症状を示す疾患群を神経有棘赤血球症と総称する。有棘赤血球舞踏病と McLeod 症候群が大半を占めるが、ハンチントン病類症 2 型 (Huntington disease-like2) やパントン酸キナーゼ関連神経変性症 (Pahtothenate kinase associated neurodegeneration: PKAN; NBIA1) など本症の一つである。ハンチントン病類症 2 型は我が国では報告がなく、PKAN は (遺伝性ジストニア、指定難病 120) に含まれるため、神経有棘赤血球症の対象疾患は有棘赤血球舞踏病と McLeod 症候群である。

臨床症状としては、神経学的には随意運動障害、舞踏運動を中心とする不随意運動、様々な精神症状とを認める。我が国での疫学調査では全国で約 100 人程度の患者が見出されているが、詳細は不明である。

2. 原因

神経有棘赤血球症の多くは病因遺伝子が解明されているが、遺伝子産物の機能については不明な点が多い。有棘赤血球舞踏病の病因遺伝子は *VPS13A*、McLeod 症候群の病因遺伝子は *XK* である。

3. 症状

運動障害としては嚥下障害、構音・構語障害、歩行障害の頻度が高い。不随意運動では口の周りに見られる不随意運動が目立ち、多くは舞踏運動とジストニアである。口と舌の不随意運動により、咬唇や咬舌を来し、さらに、上肢・手で口角を拭うような不随意運動により、舌・口部の変形を来す。また、歩行時の体幹を屈曲するような舞踏運動の頻度が高い。認知障害は比較的軽度であるが、衝動性制御障害や強迫性障害、固執性などの精神症状を示すことが多い。

4. 治療法

根治療法はない。対症療法が主体で、舞踏運動や精神症状に対しては抗精神病薬などが、てんかん発作に対しては抗てんかん薬を使用する。

5. 予後

進行性疾患で予後不良である。本症の自然歴は不明な点が多い。

○ 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)

100 人未満

2. 発病の機構

病因遺伝子は同定されているが、発症機構については未解明

3. 効果的な治療方法

未確立 (現時点では根治治療はない。)

4. 長期の療養

必要 (慢性進行性に増悪し、罹病期間は 10～20 年であり、身体・精神症状に対して療養が必要である。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

以下のいずれかを用いる。

Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて精神症状評価2以上、または能力障害評価2以上を対象とする。

☐ 情報提供元

「神経変性疾患領域の基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 名誉院長 中島健二

<診断基準>

「有棘赤血球舞踏病」、「McLeod 症候群」を神経有棘赤血球症と診断する。

Definite と Probable を対象とする。

1. 有棘赤血球舞踏病

A: 臨床所見

- 1) 口周囲(口、舌、顔面、頬部など)の舞踏運動が目立ち、自傷行為による唇、舌の咬傷を見ることが多い。
咬唇や咬舌は初期には目立たないこともある。
- 2) 口・舌不随意運動により、構音障害、嚥下障害を来す。
- 3) 体幹・四肢に見られる不随意運動は舞踏運動とジストニアを主体とする。
- 4) 脱抑制、衝動性障害、強迫性障害、固執症状などの神経精神症状や認知障害がしばしば認められる。

B: 検査所見

末梢血で有棘赤血球の増加を見る。

C: 遺伝子診断

病因遺伝子 *VPS13A* に変異を認める。

※常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)が基本である。顕性遺伝(優性遺伝)形式に見えることもある。

D: 鑑別診断

- | | |
|--------------|-----------------------------------|
| (1) 症候性舞踏病 | : 小舞踏病、妊娠性舞踏病、脳血管障害 |
| (2) 薬剤性舞踏病 | : 抗精神病薬による遅発性ジスキネジア、その他の薬剤性ジスキネジア |
| (3) 代謝性疾患 | : ウィルソン病、脂質代謝異常症 |
| (4) 他の神経変性疾患 | : 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、ハンチントン病 |

<診断のカテゴリー>

Definite : A の1)～4)、かつ B と C を認めるもの。

Probable: A の1)～4)、かつ B を認め、D を除外したもの。

E: 参考所見

・臨床所見

- 1) 好発年齢は若年成人(平均 30 歳代)であるが、発症年齢の分布は思春期から老年期に及び、緩徐に増悪する。
- 2) てんかん発作が見られることがある。
- 3) 軸索障害を主体とする末梢神経障害があり、下肢遠位優位の筋萎縮、脱力、腱反射低下・消失を来す。

・検査所見

- 1) β リポタンパクは正常である。
- 2) 血清 CK 値の上昇を認めることが多い。
- 3) 電気生理学的検査で末梢神経に軸索障害を認める。
- 4) 頭部 MRI や CT で尾状核の萎縮、大脳皮質の軽度の萎縮を認める。

2. McLeod 症候群

A: 臨床所見

- 1) 伴性潜性遺伝(劣性遺伝)様式をとる。

- 2) 30～40 歳代に発症することが多い。
- 3) 舞踏運動を主とする不随意運動を体幹・四肢に認め、他にチック、ジストニア、パーキンソニズムを見ることもある。咬唇や咬舌はほとんど認めない。
- 4) 軸索型末梢神経障害を大多数の症例で認め、腱反射は消失する。
- 5) 骨格筋障害(四肢筋)を認める。

B:検査所見

末梢血で有棘赤血球の増加を見る。

C:遺伝学的検査

XK 遺伝子に変異を認める。

D:鑑別診断

- | | |
|-------------|-----------------------------------|
| 1) 症候性舞踏病 | : 小舞踏病、妊娠性舞踏病、脳血管障害 |
| 2) 薬剤性舞踏病 | : 抗精神病薬による遅発性ジスキネジア、その他の薬剤性ジスキネジア |
| 3) 代謝性疾患 | : ウィルソン病、脂質代謝異常症 |
| 4) 他の神経変性疾患 | : 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、ハンチントン病 |

<診断のカテゴリー>

Definite: A の 1)～5)、かつ B と C を認めるもの。

Probable: A の 1)～5)、かつ B を認め、D を除外したもの。

E:参考所見

・臨床所見

- 1) てんかん発作が見られることがある。
- 2) 統合失調症様精神症状などの精神症状や認知障害をしばしば認める。

・検査所見

- 1) β リポタンパクの欠如がない。
- 2) 血清 CK 値の上昇を認める。
- 3) 針筋電図所見では筋原性、神経原性所見の双方を認めることがある。
- 4) 頭部 MRI や CT 像で尾状核の萎縮、大脳皮質の軽度の萎縮を認める。
- 5) 赤血球膜表面にある XK 蛋白質の欠損と Kell 抗原の発現が著減している。
- 6) 心筋症や溶血性貧血、肝脾腫をしばしば認める。

<重症度分類>

以下の(1)又は、(2)を満たす場合を対象とする。

(1)機能的評価:Barthel Index

85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(例えば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(歩行自立も含む)	15
	軽度の部分介助又は監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助又は不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助又は不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助又は不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助又は不可能	0
6 歩行	45m 以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m 以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m 以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助または監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

(2)障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて精神症状評価2以上又は能力障害評価2以上を対象とする。

1. 精神症状・能力障害二軸評価

(1) 精神症状評価

○ 精神症状の評価は、知的障害による精神症状の評価を含み、知的障害そのものによる日常生活等の障害は、「(2)能力障害評価」で判定するものとする。

1	症状がまったくないか、あるいはいくつかの軽い症状が認められるが日常の生活の中ではほとんど目立たない程度である。
2	精神症状は認められるが、安定化している。意思の伝達や現実検討も可能であり、院内や施設等の保護的環境ではリハビリ活動等に参加し、身辺も自立している。通常の対人関係は保っている。
3	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達や現実検討にいくつかの欠陥がみられるが、概ね安定しつつあるか、または固定化されている。逸脱行動は認められない。または軽度から中等度の残遺症状がある。対人関係で困難を感じることもある。
4	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達が判断に欠陥がある。行動は幻覚や妄想に相当影響されているが逸脱行動は認められない。あるいは中等度から重度の残遺症状（欠陥状態、無関心、無為、自閉など）、慢性の幻覚妄想などの精神症状が遷延している。または中等度のうつ状態、そう状態を含む。
5	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達に粗大な欠陥（ひどい滅裂や無言症）がある。時に逸脱行動が見られることがある。または最低限の身辺の清潔維持が時に不可能であり、常に注意や見守りを必要とする。または重度のうつ状態、そう状態を含む。
6	活発な精神症状、人格水準の著しい低下、重度の認知症などにより著しい逸脱行動（自殺企図、暴力行為など）が認められ、または最低限の身辺の清潔維持が持続的に不可能であり、常時厳重な注意や見守りを要する。または重大な自傷他害行為が予測され、厳重かつ持続的な注意を要する。しばしば隔離なども必要となる。

(2) 能力障害評価

○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ① 日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ② 保護的な環境（例えば入院・施設入所しているような状態）でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</p> <p>○ 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</p> <p>○ 精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</p>
2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <p>○ 「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○ 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○ デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○ 「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</p>

※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。

10 シャルコー・マリー・トゥース病

○ 概要

1. 概要

シャルコー・マリー・トゥース病(Charcot-Marie-Tooth disease: CMT)は、臨床症状、電気生理学的検査所見、神経病理所見に基づいて、脱髄型、軸索型、中間型に大別され、さらにいくつかのサブタイプに分けられる。脱髄型 CMT では、一般的に神経伝導速度は 38m/s 以下、活動電位はほぼ正常又は軽度低下を示し、腓腹神経所見では節性脱髄、onion bulb の形成を認める。軸索型 CMT では、神経伝導速度は正常または軽度低下を示すが、活動電位は明らかに低下し、腓腹神経所見では有髄線維の著明な減少を示す。いずれとも分けられない場合は、中間型 CMT としている。原因遺伝子が次々と明らかになり、その病態の解明が進んでいる。

2. 原因

これまでに 100 種類以上の CMT 原因遺伝子が特定されている。同一の遺伝子であっても、異なる臨床型を示す場合がある。我が国では CMT の遺伝子診断に関し、DNA chip を用いたハイスループットな診断法が確立され、大きな進展が見られている。遺伝子異常を示す CMT の割合はそれほど高くなく、今後、我が国に多い遺伝子異常の検討が必要である。

3. 症状

CMT は、一般的に四肢、特に下肢遠位部の筋力低下と感覚障害を示す疾患であるが、近年の原因遺伝子の解明に伴い中枢神経系の障害も含む多様な臨床症状が明らかとなってきた。まれに、四肢近位部優位の筋力低下・筋萎縮を示す例もある。自律神経障害が前面に出るタイプもある。

4. 治療法

CMT の根本的な治療法は確立しておらず、理学療法、足関節変形などに対する手術療法など対症療法が主である。ロボットスーツ「HAL®」によるリハビリテーション療法も有効とされる。治療法の開発に関しては、薬物療法、遺伝子治療の研究が進められ、欧米ではいくつかの臨床試験が進行中である。

5. 予後

CMT 全体に共通する一般的な合併症としては、腰痛、便秘、足関節拘縮などが多く見られる。遺伝子異常のタイプによって、声帯麻痺、自律神経障害(排尿障害、空咳、瞳孔異常)、視力障害、錐体路障害、糖尿病、脂質代謝異常症などの合併が見られる。重症例では、呼吸不全を来し、人工呼吸器を必要とする場合もある。

○ 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)
659 人
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常の関与が指摘されるが、発病に至る機序は不明。)
3. 効果的な治療方法
未確立(根本的治療法なし。)
4. 長期の療養
必要(重症例では、人工呼吸器を要する。)
5. 診断基準
あり(研究班による診断基準)
6. 重症度分類
modified Rankin Scale(mRS)を用いて、3点以上を対象とする。

○ 情報提供元

「シャルコー・マリー・トゥース病の診療向上に関するエビデンスを構築する研究班」

研究代表者 能登祐一

「神経変性疾患領域の基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 名誉院長 中島健二

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

①以下の臨床症状(のうち2項目)を満たす。

(ア)筋力低下・筋萎縮

下肢優位の四肢遠位部の障害(凹足、扁平足、逆シャンペンボトル様の筋萎縮、手内筋萎縮、足趾骨間筋萎縮など)が典型的だが、まれに四肢近位部が優位に障害される場合もある。症状は、基本的に左右対称性である。

(イ)感覚障害

下肢優位の手袋・靴下型の障害が典型的であるが、感覚障害が目立たない場合もある。
症状は基本的に左右対称性である。

(ウ)家族歴

(エ)他の疾病によらない自律神経障害、声帯麻痺、視力障害、錐体路障害、錐体外路障害などの合併。

②神経伝導検査の異常(のうち2項目)を満たす。

(ア)正中神経の運動神経伝導速度が 38m/s 以下

(イ)正中神経の運動神経複合活動電位の明らかな低下

(ウ)他の末梢神経の神経伝導検査で軸索障害または脱髄性障害を認める。

なお、脱髄が高度な場合、全被検神経で活動電位が導出できない場合もある。

③シャルコー・マリー・トゥース病に特有の遺伝子異常がある。

(参考: 現在判明している主な遺伝子異常は下記の異常)

peripheral myelin protein 22(PMP22)、*myelin protein zero(MPZ)*、*gap junction protein beta 1(GJB1)*、*early growth response 2(EGFR2)*、*ARHGEF10*、*periaxin(PRX)*、*lipopolysaccharide-induced TNF- α factor(LITAF)*、*neurofilament light chain polypeptide(NEFL)*、*ganglioside-induced differentiation-associated protein 1(GDAP1)*、*myotubularin-related protein 2(MTMR2)*、*SH3 domain and tetratricopeptide repeats 2(SH3TC2)*、*SET-binding factor 2(SBF2)*、*N-myc downstream regulated 1(NDRG1)*、*mitofusin 2(MFN2)*、*Ras-related GTPase 7(RAB7)*、*glycyl-tRNA synthetase(GARS)*、*heat shock protein 1(HSPB1)*、*HSPB8*、*lamin A/C(LMNA)*、*dynamitin 2(DNM2)*、*tyrosyl-ARS(YARS)*、*alanyl-ARS(AARS)*、*lysyl-ARS(KARS)*、*aprataxin(APTX)*、*senataxin(SETX)*、*tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1(TDPI)*、*desert hedgehog(DHH)*、*gigaxonin 1(GAN1)*、*K-Cl cotransporter family 3(KCC3)*など。

診断のカテゴリー

①、②を満たすものを Probable とする。

Probable のうち③を満たすものを Definite とする。

<重症度分類>

modified Rankin Scale(mRS)を用いて、3 点以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale(mRS)判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

※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。

11 重症筋無力症

○ 概要

1. 概要

重症筋無力症(MG)は、神経筋接合部のシナプス後膜上の分子に対する臓器特異的自己免疫疾患で、筋力低下を主症状とする。本疾患には胸腺腫や胸腺過形成などの胸腺異常が合併する。自己免疫の標的分子はニコチン性アセチルコリン受容体(AChR)が 85%、筋特異的受容体型チロシンキナーゼ(MuSK)が 5-10%とされている。LDL 受容体関連蛋白 4(Lrp4)を標的とする自己抗体も明らかになってきているが、他にも陽性になる疾患があり、その意義については検討を要する。臨床症状は骨格筋の筋力低下で、運動の反復により筋力が低下する(易疲労性)、夕方に症状が増悪する(日内変動)などを特徴とする。主な症状は、眼瞼下垂、複視などの眼症状、四肢・頸筋の筋力低下、構音障害、嚥下障害で、重症例では呼吸障害を来す。

2. 原因

神経筋接合部のシナプス後膜に存在する分子、AChR や MuSK に対して患者体内で自己抗体が作られ、この抗体により神経筋伝達の安全域が低下することにより、筋力低下、易疲労性があらわれる。抗 AChR 抗体価と重症度は患者間で必ずしも相関しない。同一患者内では、抗体価と臨床症状に一定の相関が見られる。軽症例や眼筋型では AChR や MuSK に対する自己抗体が陰性のこともある。本疾患と胸腺異常(過形成、胸腺腫)との関連性については、まだ十分には解明されていない。

3. 症状

眼症状として眼瞼下垂や、眼球運動障害による複視が見られる。四肢の筋力低下は近位筋に強く、整髪時あるいは歯磨きにおける腕のだるさ、あるいは階段を昇る時の下肢のだるさを認める。四肢筋の筋力低下よりも、嚥下障害や構音障害が目立つこともある。これらは軟口蓋、咽喉頭筋、舌筋の障害による。多様な症状が認められるが、一般的に眼症状(眼瞼下垂、複視)が初発症状となることが多い。重症例では呼吸筋麻痺により、低換気状態となる。

4. 治療法

- (1)胸腺腫合併例は、原則、拡大胸腺摘除術が治療の第一選択となる。重症例では MG 症状を改善させたうえで手術を行う。胸腺腫が周囲臓器へ浸潤している場合には、放射線療法や化学療法を併用する。
- (2)胸腺腫非合併例における胸腺摘除術の適用は、以下のように考えられる。

抗 AChR 抗体陽性の患者は以下の基準を満たせば、胸腺摘除術を治療の選択肢とする。術式は通常胸骨正中切開による拡大胸腺摘除術を行うが、内視鏡的手術でも同等の成績を期待できる医療施設においては、内視鏡的手術を行ってもよい。

 - A. 全身型である。
 - B. 罹病期間は 5 年以内であることが望ましい。
- (3)抗 MuSK 抗体陽性患者への胸腺摘除術は推奨されていない。
- (4)65 歳を越える抗 AChR 抗体陽性患者に対する拡大胸腺摘除術の有効性に関してはまだ十分に明らかになっていない。

- (5) 思春期以前の抗 AChR 抗体陽性患者に対する拡大胸腺摘除術は、内視鏡的手術などの低侵襲性手術の技術が向上している現在、検討する余地が十分ある。しかし、有効性と安全性に関してはまだ十分に明らかになっていない。
- (6) 眼筋(外眼筋、眼輪筋、眼瞼挙筋)に筋力低下・易疲労性が限局する眼筋型はコリンエステラーゼ阻害薬で経過を見る場合もあるが、非有効例にはステロイド薬が選択される。早期にステロイド薬を投与して治療することにより、全身型への進展を阻止できるとする意見があるが、全身型への移行を阻止する目的のみで、症状の程度に関係なくステロイドを使用することは推奨されていない。速効性の観点からステロイドパルス療法を間欠的に施行する場合もある。眼筋型に対する拡大胸腺摘除術の有効性に関する十分な知見はない。
- (7) 症状が眼筋のみでなく四肢筋、体幹筋など全身の骨格筋に及ぶ全身型は、ステロイド療法薬や免疫抑制薬の併用がなされる。ステロイド薬は初期に十分量を使うことが一般的であるが、むやみに大量・長期間使うことは副作用発生の面から好ましくなく、患者の症状を見ながら減薬し、必要症状の増悪があれば増量するようにする。投与方法は、治療施設・医師の判断で隔日投与又は連日投与が選択される。免疫抑制薬(わが国では、カルシニューリン阻害薬に保険適用がある)はステロイド薬に併用することで早期に寛解導入が可能となり、ステロイド薬の減量や副作用軽減が期待できる。これら内服薬による治療と並行して、上記(2)を参考に拡大胸腺摘除術の適否を検討する。重症例では MG 症状を改善させたうえで手術を行う。高齢者では、その身体的特徴を考慮しつつ、ステロイド薬や免疫抑制薬の投与方法を選択する。
- (8) 難治例や急性増悪時には、血液浄化療法や免疫グロブリン大量療法、ステロイドパルス療法が併用される。これらの治療方法は、早期改善の目的で病初期から使うことも行われている。
- (9) 全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)に抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤エクリズマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤の使用が承認された。本剤の投与により、髄膜炎菌感染症を発症することがあり、死亡例も認められているため、添付文書や適正使用のための資料を参照の上、慎重に使用すること。

5. 予後

全身型の患者では、ADL、QOL の観点から十分な改善が得られず、社会生活に困難を来すことも少なくない。眼症状のみの患者でも、日常生活に支障を来すことがある。

○ 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)
23,973 人
2. 発病の機構
不明(自己免疫性の機序が示唆される。)
3. 効果的な治療方法
未確立(薬物療法・手術療法が行われるが、根治は得られず、難治となる例も少なくない。)
4. 長期の療養
必要(慢性の経過をとる。)
5. 診断基準
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂)
6. 重症度分類

MGFA clinical classification を用いて Class I 以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証研究班」

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学 教授 桑原 聡

研究分担者 金沢大学保健管理センター 教授 吉川弘明

<診断基準>

A、Bを対象とする。

1. 症状

以下の自他覚的症状があり、易疲労性と日内変動を伴うこと。

- 1)眼瞼下垂
- 2)眼球運動障害
- 3)顔面筋筋力低下
- 4)構音障害
- 5)嚥下障害
- 6)咀嚼障害
- 7)頸筋筋力低下
- 8)四肢・体幹筋力低下
- 9)呼吸困難

2. 検査所見

以下の自己抗体のいずれかが陽性であること。

- 1)アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体
- 2)筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体

3. 生理学的所見

以下の検査のいずれかにより神経筋接合部障害を示す生理学的所見があること。

- 1)低頻度反復刺激誘発筋電図
- 2)エドロフonium試験(眼球運動障害、低頻度反復刺激誘発筋電図などの客観的な指標を用いて評価すること)
- 3)単線維筋電図

4. 鑑別診断

眼筋麻痺、四肢筋力低下、嚥下・呼吸障害を来す疾患は全て鑑別の対象になる。

ランバート・イートン筋無力症候群、筋ジストロフィー(ベッカー型、肢帯型、顔面・肩甲・上腕型)、多発性筋炎、周期性四肢麻痺、甲状腺機能亢進症、ミトコンドリア脳筋症、慢性進行性外眼筋麻痺、ギラン・バレー症候群、多発性神経炎、動眼神経麻痺、トロサ・ハント(Tolosa-Hunt)症候群、脳幹部腫瘍・血管障害、脳幹脳炎、単純ヘルペス・その他のウイルス性脳炎、脳底部髄膜炎、側頭動脈炎、ウェルニッケ脳症、リー脳症、糖尿病性外眼筋麻痺、血管炎、神経ベーチェット病、サルコイドーシス、多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、フィッシャー症候群、先天性筋無力症候群、先天性ミオパチー、眼瞼皮膚弛緩症、ミオトニー、眼瞼痙攣、開眼失行、筋萎縮性側索硬化症、ボツリヌス症

5. 診断のカテゴリー

A: 1. 症状の1項目以上と2. 検査所見のいずれかを満たす場合

B: 1. 症状の1項目以上と3. 生理学的所見のいずれかを満たす場合で、4. 鑑別診断の疾患が鑑別できる
(2. 検査所見を満たさないことが前提条件)

<重症度分類>

Class I 以上を対象とする。

<MGFA clinical classification>

Class I 眼筋型、眼輪筋の筋力低下も含む。

他の全ての筋力は正常

Class II 眼以外の筋の軽度の筋力低下

眼の症状の程度は問わない。

IIa 四肢・体軸>口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下

IIb 四肢・体軸≤口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下

Class III 眼以外の筋の中等度の筋力低下

眼の症状の程度は問わない。

IIIa 四肢・体軸>口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下

IIIb 四肢・体軸≤口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下

Class IV 眼以外の筋の高度の筋力低下

眼の症状の程度は問わない。

IVa 四肢・体軸>口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下

IVb 四肢・体軸≤口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下

Class V 気管挿管されている者、人工呼吸器装着の有無は問わない。

眼の症状の程度は問わない。

(通常の術後管理として、挿管されている場合は、この分類に入れない。気管挿管はなく、経管栄養チューブを挿入している場合は、Class IVbに分類する。)

※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。

13 多発性硬化症／視神経脊髄炎

○ 概要

1. 概要

多発性硬化症(multiple sclerosis:MS)は、中枢神経系の慢性炎症性脱髄疾患であり、時間的・空間的に病変が多発するのが特徴である。通常、詳細な病歴聴取や経時的な神経学的診察により時間的・空間的な病変の多発性を証明し、他の疾患を否定することで診断が確定する。

一方、主として視神経と脊髄に由来する症候を呈する視神経脊髄炎(Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders:NMOSD)は血清中に存在するアクアポリン4(AQP4)抗体が関与する炎症性脱髄疾患であり、特徴的な中枢神経症状と血清中のAQP4抗体を同定することで診断が確定する。

中枢神経の炎症性脱髄疾患で脳内に同心円状病変を呈するものを Baló 病(バロー同心円硬化症)と呼ぶ。

2. 原因

MS の原因はいまだ明らかではないが、病巣にリンパ球やマクロファージの浸潤があり、自己免疫機序を介した炎症により脱髄が起こると考えられる。また、人種差があることなどから遺伝要因や環境因子の関与の指摘もあるが明確になっていない。NMOSD については、AQP4 抗体が補体依存性にアストロサイトを傷害する病態機序が考えられている。

3. 症状

MS の全経過中にみられる主たる症状は、視力障害、複視、小脳失調、四肢の麻痺(単麻痺、対麻痺、片麻痺)、感覚障害、膀胱直腸障害、歩行障害、有痛性強直性痙攣等であり、病変部位によって異なる。この他、MS に特徴的な症状として Uhthoff(ウートフ)徴候がある。これは、体温の上昇に伴って神経症状が悪化し、体温の低下により元に戻るものである。NMOSD の視神経炎は、重症で、脊髄炎は横断性のことが多い。また、延髄病変による難治性吃逆や嘔吐など脳病変による症状も起こることがある。

4. 治療法

MS の治療は急性増悪期の治療、再発防止及び進行防止の治療、急性期及び慢性期の対症療法、リハビリテーションからなる。

MS の急性期には、ステロイド大量点滴静注療法(パルス療法と呼ぶ)や、血漿浄化療法を施行する。特に抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD では血漿浄化療法が有用ことが多い。

MS の再発を確実に防止する方法はまだないが、本邦で認可されている再発予防薬としてインターフェロンβ注射薬、フィンゴリモド、ナタリズマブ、グラチラマー酢酸塩、フマル酸ジメチル、シポニモド、オファツムマブがある。NMOSDの再発予防に認可されている治療薬としてエクリズマブ、サトラリズマブ、イネビリズマブがある。MS、NMOSD の急性期、慢性期には種々の対症療法が必要となる。リハビリテーションは多発性硬化症の回復期から慢性期にかけての極めて重要な治療法である。

5. 予後

MS は若年成人を侵し再発寛解を繰り返して経過が長期にわたる。視神経や脊髄、小脳に比較的強い障害が残り、ADL が著しく低下する症例が少なからず存在する。NMOSD では、より重度の視神経、脊髄の障害を起こすことが多い。

○ 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)

19,978 人

2. 発病の機構

不明(自己免疫機序を介した炎症により脱髄が起こると考えられている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法なし。)

4. 長期の療養

必要(再発寛解を繰り返し慢性の経過をとる。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

総合障害度(EDSS)に関する評価基準を用いて EDSS4.5 以上、又は視覚の重症度分類においてⅡ度、Ⅲ度、Ⅳ度の者を対象とする。

○ 情報提供元

「神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証」班

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学 教授 桑原 聡

研究分担者 東北医科薬科大学医学部 老年神経内科学 教授 中島一郎

<診断基準>

多発性硬化症／視神経脊髄炎

1. 多発性硬化症 (MS)

中枢神経内に時間的空間的に病変が多発する炎症性脱髄疾患である。

A) 再発寛解型 MS の診断

下記の a) あるいは b) を満たすこととする。

- a) 中枢神経内の炎症性脱髄に起因すると考えられる臨床的発作が2回以上あり、かつ客観的臨床的証拠がある2個以上の病変を有する。ただし、客観的臨床的証拠とは、医師の神経学的診察による確認、過去の視力障害の訴えのある患者における視覚誘発電位 (VEP) による確認あるいは過去の神経症状を訴える患者における対応部位での MRI による脱髄所見の確認である。
- b) 中枢神経内の炎症性脱髄に起因すると考えられ、客観的臨床的証拠のある臨床的発作が少なくとも1回あり、さらに中枢神経病変の時間的空間的な多発が臨床症候あるいは以下に定義される MRI 所見により証明される。

MRI による空間的多発の証明:

4つの MS に典型的な中枢神経領域(脳室周囲、皮質もしくは皮質直下、テント下、脊髄)のうち少なくとも2つの領域に T2 病変が1個以上ある(造影病変である必要はない。症候性の病変も含める)。

MRI による時間的多発の証明:

無症候性のガドリニウム造影病変と無症候性の非造影病変が同時に存在する(いつの時点でもよい。)。あるいは基準となる時点の MRI に比べてその後(いつの時点でもよい。)に新たに出現した症候性または無症候性の T2 病変及び／あるいはガドリニウム造影病変がある。

発作(再発、増悪)とは、中枢神経の急性炎症性脱髄イベントに典型的な患者の症候(現在の症候あるいは1回は病歴上の症候でもよい)であり、24 時間以上持続し、発熱や感染症がない時期にもみられることが必要である。突発性症候は、24 時間以上にわたって繰り返すものでなければならない。独立した再発と認定するには、1か月以上の間隔があることが必要である。

ただし、診断には、他の疾患(※)の除外が重要である。特に、小児の急性散在性脳脊髄炎(ADEM)が疑われる場合には、上記 b) は適用しない。

B) 一次性進行型 MS の診断

1年間の病状の進行(過去あるいは前向きを観察で判断する。)及び以下の a)、b)、c) の3つの基準のうち2つ以上を満たす。a) と b) の MRI 所見は症候性病変である必要はない

- a) 脳に空間的多発の証拠がある(MS に特徴的な脳室周囲、皮質もしくは皮質直下あるいはテント下に1個以上の T2 病変がある)。
 - b) 脊髄に空間的多発の証拠がある(脊髄に2個以上の T2 病変がある)。
 - c) 等電点電気泳動法によるオリゴクローナルバンド陽性
- ただし、他の疾患(※)の厳格な鑑別が必要である。

C) 二次性進行型 MS の診断

再発寛解型としてある期間経過した後に、明らかな再発がないにもかかわらず病状が徐々に進行する。

2. 視神経脊髄炎(NMOSD)

歴史的にはデビック(Devic)病とも呼ばれ、重症の視神経炎と横断性脊髄炎を特徴とする。視神経炎は失明することもまれではなく、視交叉病変により両眼性視覚障害を起こすこともある。また、脊髄炎は、MRI 矢状断ではしばしば3椎体以上に及ぶ長い病変を呈し、軸位断では慢性期には脊髄の中央部に位置することが多い。アクアポリン4抗体(AQP4 抗体)は NMOSD に特異的な自己抗体であり、80%以上の症例で陽性である。

NMOSD の診断基準として 2015 年の Wingerchuk らによる International Panel の基準が広く用いられている。

A) AQP4 抗体陽性 NMOSD の診断基準 a、b、c の全てを満たす

- a. 主要臨床症候(①～⑥)のうち 1 つ以上の症候がみられる
- b. AQP4 抗体の検査結果が陽性
- c. 他の疾患(※)を除外できる

主要臨床症候

- ① 視神経炎(ON)
- ② 急性脊髄炎
- ③ 最後野症候群(APS):他で説明のつかないしゃっくり又は嘔気及び嘔吐の発作
- ④ 急性脳幹症候群
- ⑤ 症候性ナルコレプシー、又は NMOSD に典型的な間脳の MRI 病変を伴う急性間脳症候群
- ⑥ NMOSD に典型的な脳の MRI 病変を伴う症候性大脳症候群

B) AQP4 抗体陰性・未測定 of NMOSD の診断基準 a、b、c の全てを満たす

- a. 主要臨床症候(①～⑥)のうち 2 つ以上の症候がみられる
 - (ア) 主要臨床症候の 1 つ以上は ON、縦長横断性脊髄炎(LETM)を伴う急性脊髄炎、又は APS であること
 - (イ) 空間的多発性が証明されること(主要臨床症候が 2 種類以上あること)
 - (ウ) 各主要臨床症候が MRI 追加必要条件(*)を適宜満たすこと
- b. 実施可能な最良の手法を用いた AQP4 抗体検査結果が陰性であるか、抗 AQP4 抗体検査を実施不可能
- c. 他の疾患(※)を除外できる

* AQP4 抗体陰性・未測定 of NMOSD の MRI 追加必要条件

- ① 急性 ON: (a)脳 MRI の所見が正常であるか非特異的白質病変のみを認める、又は(b)視神経 MRI の T2 強調画像で高信号となるか、T1 強調ガドリニウム造影画像で造影される病変が、視神経長の 1/2 を超えるか視交叉に及ぶ

- ② 急性脊髄炎:3 椎体以上連続の髄内病変 (LETM) 又は 3 椎体以上連続の脊髄萎縮の MRI 所見
- ③ APS: 延髄背側/最後野の病変を伴う
- ④ 急性脳幹症候群: 脳幹の上皮周囲に病変を認める

3. Baló 病 (バロー同心円硬化症)

急性・亜急性の脳症状を呈する炎症性疾患のうち脳病変の病理または脳 MRI にて同心円状病巣が確認できるものをいう。

※多発性硬化症/視神経脊髄炎との鑑別を要する他の疾患

1. 腫瘍 2. 梅毒 3. 脳血管障害 4. 頸椎症性ミエロパチー 5. 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) 6. 脊髄空洞症 7. 脊髄小脳変性症 8. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 9. 膠原病 (全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群など) 10. 神経ベーチェット 11. 神経サルコイドーシス 12. ミトコンドリア脳筋症 13. 進行性多巣性白質脳症

＜重症度分類＞

総合障害度(EDSS)に関する評価基準を用いて EDSS4.5 以上、又は視覚の重症度分類においてⅡ度、Ⅲ度、Ⅳ度の者を対象とする。

＜総合障害度(EDSS)の評価基準＞EDSS4.5 以上を対象とする。

EDSS																					0	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	9.5	10	
歩行可能(補助なし歩行)																		補助具歩行		車イス生活		ベッド生活		Death (MS の ため)																	
神経学的所見																		補助具歩行		車イス生活		ベッド生活		Death (MS の ため)																	
正常	ごく軽い徴候	軽度障害	中等度障害		比較的高度障害		高度障害																																		
																						歩行可能域(約)										補助具必要		車イスへの乗降		一日の大半		体の自由が きかずベッド で寝たきり			
																						補助なし・休まず												一人で 出来る		助け 必要 な時 あり		ベッド外		ベッド 内	
																						>500m	500m	300m	200m	100m	100m (片側)	100m (両側)													
																						終日の十分な活動																			
A D L																						補助あつても5m 以上歩 けず		2、3 歩以 上歩 けず		身の回りのこと		意思伝達・飲食													
出来る		出来ない		出来る		出来ない		出来る		出来ない		出来る		出来ない		出来る		出来ない																							
自分で出来る		最小限の補助が必要		特別な設備が必要																																					

E D S S と F S 組 合 わ せ	FS0	8コ	7コ	6コ		7コ	6コ	7コ	4 ～ 5	5 ～ 6	6 コ	3 コ		7コ		8コ 組合 わせ (3.5 越) ↑		8コ 組合 わせ (4.0 越) ↑		8コ 組合 わせ (4.0 越) ↑		8コ 組合 わせ (4.0 越) ↑										FS0	
	FS1	*	1コ*	2コ*																												FS1	
	FS2				1コ	2コ			3 ～ 4	1 ～ 2		5 コ																					FS2
	FS3						1コ		1コ	2コ																							FS3
	FS4												1コ			1コ																	FS4
	FS5																1コ				1コ												FS5
	FS6																															FS6	

*他に精神機能は1(FS)でもよい **非常に希であるが錐体路機能5(FS)のみ

＜EDSS 評価上の留意点＞

○EDSS は、多発性硬化症により障害された患者個々の最大機能を、神経学的検査成績をもとに評価する。

○EDSS 評価に先立って、機能別障害度(FS)を下段の表により評価する。

○EDSS の各グレードに該当する FS グレードの一般的な組合わせは中段の表に示す。歩行障害がない(あっても>500m 歩行可能)段階の EDSS は、FS グレードの組合わせによって規定される。

○FS および EDSS の各グレードにぴったりのカテゴリーがない場合は、一番近い適当なグレードを採用する。

F S	錐体路機能	小脳機能	脳幹機能	感覚機能	膀胱直腸機能	視覚機能	精神機能	その他
0	◎ 正常	◎ 正常	◎ 正常	◎ 正常	◎ 正常	◎ 正常	◎ 正常	◎ なし
1	① 異常所見あるが障害なし	① 異常所見あるが障害なし	① 異常所見のみ	① 1～2 肢 振動覚または描字覚の低下	① 軽度の遅延・切迫・尿閉	① 暗点があり、 矯正視力 0.7 以上	① 情動の 変化のみ	① あり
2	② ごく軽い障害	② 軽度の失調	② 中等度の眼振 軽度の他の脳 幹機能障害	② 1～2 肢 軽度の触・痛・位置覚の低下 中等度の振動覚の低下 振動覚のみ低下	② 中等度の遅延・切 迫・尿閉 希な尿失禁	② 悪い方の眼に暗点あり、 矯正視力 0.7～0.3	② 軽度の 知能低下	
3	③ 軽度～中等度の 対麻痺・片麻痺 高度の単麻痺	③ 中等度の脳幹または四肢の失調	③ 高度の眼振 高度の外眼筋麻痺 中等度の他の脳幹 機能障害	③ 1～2 肢 中等度の触・痛・位置覚の低下 完全な振動覚の低下 3～4 肢 軽度の触・痛覚の低下 中等度の固有覚の低下	③ 頻繁な失禁	③ 悪い方の眼に大きな暗点 中等度の視野障害 矯正視力 0.3～0.2	③ 中等度の 知能低下	
4	④ 高度の対麻痺・片麻痺 中等度の四肢麻痺 完全な単麻痺	④ 高度の四肢全部の失調	④ 高度の構音障害 高度の他の脳幹機能障害	④ 1～2 肢 高度の触・痛覚の低下 固有覚の消失(単独 or 合併) 2 肢以上 高度の固有覚の消失 3 肢以上	④ ほとんど導尿を要するが、直腸機能は保たれている	④ 悪い方の眼に高度視野障害 矯正視力 0.2～0.1 悪い方の眼は[grade 3]で 良眼の視力 0.3 以下	④ 高度の 知能低下 (中等度の 慢性脳徴候)	
5	⑤ 完全な対麻痺・片麻痺 高度の四肢麻痺	⑤ 失調のため協調運動全く不能	⑤ 嚥下または構音全く不能	⑤ 1～2 肢 全感覚の消失 中等度の触・痛覚の低下 ほとんどの固有覚の消失 顎以下 全感覚消失	⑤ 膀胱機能消失	⑤ 悪い方の眼の矯正視力 0.1 以下 悪い方の眼は[grade 4]で 良眼の視力 0.3 以下	⑤ 高度の痴呆 高度の慢性 脳徴候	
6	⑥ 完全な四肢麻痺			⑥ 顎以下	⑥ 膀胱・直腸機能消失	⑥ 悪い方の眼は[grade 5]で 良眼の視力 0.3 以下		
?	? 不明	? 不明	? 不明	? 不明	? 不明	? 不明	? 不明	? 不明
X		小脳機能:脱力(錐体路機能[grade 3]以上)により判定困難な場合、grade とともにチェックする。				視覚機能:耳側蒼白がある場合、grade とともにチェックする。		

＜参考、機能別障害度(FS:Functional system)の評価基準＞

＜視覚の重症度分類＞

重症度分類のⅡ度、Ⅲ度、Ⅳ度の者を対象とする。

Ⅰ度:矯正視力 0.7 以上、かつ視野狭窄なし

Ⅱ度:矯正視力 0.7 以上、視野狭窄あり

Ⅲ度:矯正視力 0.7 未満、0.2 以上

Ⅳ度:矯正視力 0.2 未満

注1:矯正視力、視野ともに、良好な方の眼の測定値を用いる。

注2:視野狭窄ありとは、中心の残存視野がゴールドマン I-4 視標で 20 度以内とする。

※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。

14 慢性炎症性脱髄性多発神経炎／多巣性運動ニューロパチー

○ 概要

1. 概要

慢性炎症性脱髄性多発神経炎は、8週以上にわたる慢性進行性あるいは再発性の四肢の筋力低下・感覚障害を主徴とした末梢神経疾患である。

多巣性運動ニューロパチーは慢性進行性の筋力低下、筋萎縮を主徴とする末梢神経疾患である。

2. 原因

末梢神経のミエリン構成成分に対する自己免疫によって発症すると考えられている。

3. 症状

慢性炎症性脱髄性多発神経炎は、四肢の運動障害（筋力低下）、感覚障害（しびれ、感覚低下）を呈する。脳神経が障害されることもある。臨床症状が左右対称で、筋力低下が遠位筋だけでなく近位筋にも分布する典型的 CIDP (typical CIDP) とそれ以外の CIDP variants の大きく 2 つに分類される。CIDP variants には、distal CIDP、multifocal CIDP、sensory CIDP、motor CIDP、focal CIDP が含まれる。

多巣性運動ニューロパチーは、筋力低下、筋萎縮を呈し、感覚障害を欠く。症状の分布は通常非対称性で、初発部位は上肢であることが多い。

4. 治療法

慢性炎症性脱髄性多発神経炎は、ステロイド療法、免疫グロブリン療法、血液浄化療法が標準治療として確立されている。

多巣性運動ニューロパチーは、免疫グロブリン療法が標準治療として確立されている。ステロイドは増悪の要因となりうる。

5. 予後

いずれの疾患も継続的な治療を必要とすることが多い。慢性炎症性脱髄性多発神経炎では臨床的な寛解に至る例もあるが、一部に難治例も存在する。

多巣性運動ニューロパチーは、長期の経過で筋萎縮が緩徐に進行することが多い。

○ 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）

4,617 人

2. 発病の機構

不明（自己免疫性の機序が考えられる。）

3. 効果的な治療方法

未確立（根治治療なし。）

4. 長期の療養

必要(慢性進行性、再発性がある。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証」班

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学 教授 桑原 聡

研究分担者 千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学 准教授 三澤園子

<診断基準>

1. 主要項目

(1) 発症と経過

- ① 2か月以上の経過の、寛解・増悪を繰り返すか、慢性進行性の経過をとる多発ニューロパチーである。
- ② 当該患者の多発ニューロパチーを説明できる明らかな基礎疾患、薬物使用、毒物への暴露がなく、類似疾患の遺伝歴がない。

(2) 検査所見

- ① 末梢神経伝導検査で、2本以上の運動神経において、脱髄を示唆する所見を示す。※注
- ② 脳脊髄液検査で、蛋白増加を認め、細胞数は $10/\text{mm}^3$ 未満である。
- ③ ステロイド療法、血漿浄化療法、免疫グロブリン静注療法、その他の免疫療法などにより改善を示した病歴がある。
- ④ MRI で神経根あるいは馬尾の肥厚又は造影所見がある。
- ⑤ 末梢神経生検で脱髄を示唆する所見がある。

(3) 支持的診断所見

a. 慢性炎症性脱髄性多発神経炎

1. 末梢神経伝導検査による感覚神経における異常所見
2. 体性誘発電位における異常所見
3. 免疫療法(ステロイド薬、血漿浄化療法、免疫グロブリン静注療法)により改善を示した病歴

b. 多巣性運動ニューロパチー

1. 球麻痺を含む脳神経症状・上位運動ニューロン徴候がない
2. 血清における抗 GM1 IgM 抗体が陽性
3. 免疫療法(免疫グロブリン静注療法)により改善を示した病歴

2. 鑑別診断

(1) 以下の疾患に伴う末梢神経障害

糖尿病、アミロイドーシス、膠原病、血管炎、固形癌、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、POEMS 症候群、HIV 感染症、サルコイドーシスなど

(2) 薬物・毒物への暴露による末梢神経障害

(3) ビタミンなどの栄養障害による末梢神経障害

(4) 末梢神経障害を起こす遺伝性疾患

3. 診断のカテゴリー

1. 主要項目の(1)①②及び(2)①の全てを認め、(2)②から⑤のうちいずれか1つを満たし、(3)で疾患を区別できる。

※注 2本以上の運動神経で、脱髄を示唆する所見(①伝導速度の低下、②伝導ブロック又は時間的分散の存在、③遠位潜時の延長、④F波欠如又は最短潜時の延長の少なくとも1つ)が見られることを記載した神経伝導検査レポート又はそれと同内容の文書の写し(判読医の氏名の記載されたもの)を添付すること。

<重症度分類>

機能的評価: Barthel Index

85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(例えば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(歩行自立も含む)	15
	軽度の部分介助又は監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助又は不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助又は不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助又は不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助又は不可能	0
6 歩行	45m 以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m 以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m 以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助又は監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

※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。

16 クロウ・深瀬症候群

○ 概要

1. 概要

これまでクロウ・深瀬 (Crow-Fukase) 症候群、POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-Protein, and Skin Changes Syndrome) 症候群、高月病、PEP 症候群などの名称で呼ばれているが、これらは全て同一の疾患である。現在は POEMS 症候群と呼ばれることが多い。POEMS とは、多発性神経炎、臓器腫大、内分泌異常、M 蛋白、皮膚症状の頭文字を表している。1997 年に、本症候群患者血清中の血管内皮増殖因子 (VEGF) が異常高値となっていることが報告されて以来、VEGF が多彩な症状を惹起していることが推定されている。すなわち、本症候群は、形質細胞単クローン性増殖が基礎に存在し、多発ニューロパチーを必須として、多彩な症状を併存する症候群と定義し得る。

疫学としては、平成 27 年 (2015 年) に本邦で実施された全国調査が最新である。患者数は 392 名 (有病率 10 万分の 0.3) と推定される。発症年齢の中央値は 54 歳、男女比は 1.5:1 である。

2. 原因

本症候群の多彩な病像の根底にあるのが形質細胞の増殖であり、恐らく形質細胞から分泌される VEGF が多彩な臨床症状を惹起していることが実証されつつある。VEGF は強力な血管透過性亢進および血管新生作用を有するため、浮腫、胸・腹水、皮膚血管腫、臓器腫大などの臨床症状を説明しやすい。しかし、全例に認められる末梢神経障害 (多発ニューロパチー) の発症機序については必ずしも明らかではない。血管透過性亢進により血液神経関門が破綻し、通常神経組織が接することのない血清蛋白が神経実質に移行することや神経血管内皮の変化を介して循環障害がおこるなどの仮説があるが、実証には至っていない。

3. 症状

約半数の患者は、末梢神経障害による手や足先のしびれ感や脱力で発症し、この症状が進行するにつれて、皮膚の色素沈着や手足の浮腫が出現する。残りの半数では、胸水・腹水や浮腫、皮膚症状、男性では女性化乳房から発症する。これらの症状は未治療では徐々に進行して行き、次第に様々な症状が加わってくる。診断は末梢神経障害や骨病変の精査、血液検査による M 蛋白の検出や血管内皮増殖因子の高値などに基づいてなされる。

4. 治療法

骨髄腫の治療が応用されるようになり、予後が格段に向上している。治療により VEGF 値が減少し、減少の程度と改善の程度が相関することが示されている。そのため、VEGF は診断時だけでなく、治療効果判定のマーカーとして定期的に測定する。亜急性増悪を示す例があるため、疾患活動性の高い例では月に 1 回程度の厳重なモニタリングが必要である。

(1) 骨硬化性病変や形質細胞腫が孤発性に存在する場合は、腫瘍に対する外科的切除や局所的な放射線療法が選択される。しかし、腫瘍が孤発性であることの証明はしばしば困難であり、形質細胞の生物学的特性から、腫瘍部以外の骨髄、リンパ節で増殖している可能性は否定できず、治療後には慎重なモニタリングが必要である。

(2) 骨硬化性病変や形質細胞腫が多発する場合は、薬物治療を行う。自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法、サリドマイド、レナリドミドなどの免疫調整薬、あるいはボルテゾミブ (プロテアソーム阻害剤) などが選択される。2021 年にサリドマイドが本症候群に承認された。それ以外の薬剤は 2021 年現在本症候群の保険適用を有さないことに留意が必要である。

5. 予後

有効な治療法が行われない場合の生命予後は不良である。副腎皮質ステロイド主体の治療が行われていた 1980 年代までは、平均生存期間は約3年であった。メルファラン療法が中心であった 1990 年代には、平均生存期間は5～10年と改善が見られたが治療効果は不十分であった。全身性浮腫による心不全、心膜液貯留による心タンポナーデ、胸水による呼吸不全、感染、血管内凝固症候群、血栓塞栓症などが死因となる。2000 年頃から行われ始めた自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法、サリドマイド療法等をはじめ、骨髄腫の治療が応用されるようになり、予後は大きく改善した。2015 年の全国調査に基づくと、10 年生存率は 9 割を超えている。

○ 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)
187 人
2. 発病の機構
不明(VEGF の関与が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(根治療法は確立していない。)
4. 長期の療養
必要(一定の頻度で再発がみられる。)
5. 診断基準
あり
6. 重症度分類
Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証」班

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学 教授 桑原 聡

研究分担者 千葉大学大学院医学研究院・脳神経内科学 准教授 三澤園子

<診断基準>

Definite を対象とする。

クロウ・深瀬(POEMS)症候群

A:大基準

1. 多発ニューロパチー(典型的には脱髄)
2. モノクローナルな形質細胞増殖性疾患
3. 血清 VEGF 上昇(1000 pg/ml 以上、ELISA 法)

B:小基準

1. 浮腫/胸・腹・心嚢水
2. 皮膚変化(明確な色素沈着、多毛、糸球体様血管腫、白爪、チアノーゼ)
3. 臓器腫大
4. 骨硬化性病変

C:除外診断

多発性骨髄腫の診断を満たすもの。

<診断のカテゴリー>

Definite: A の全てと B のうち少なくとも2つ以上を満たし、C を除外したもの。

<重症度分類>

機能的評価: Barthel Index

85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(例えば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(歩行自立も含む)	15
	軽度の部分介助又は監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助又は不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助又は不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助又は不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助又は不可能	0
6 歩行	45m 以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m 以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m 以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助又は監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

※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。

19 ライソゾーム病

○ 概要

1. 概要

ライソゾーム病は、ライソゾーム内の酸性分解酵素の遺伝的欠損により、ライソゾーム内に大量の脂質あるいはムコ多糖などを蓄積し、肝臓・脾臓の腫大、骨変形、中枢神経障害など、種々な症状を呈する疾患群であり、現在 60 種の疾患が含まれる。

2. 原因

ライソゾーム内の遺伝的水解酵素の欠損又はライソゾームの機能障害を来す遺伝子の異常により発症する。

3. 症状

蓄積症状として肝臓、脾臓の腫大、骨変形、神経障害（痙攣、知能障害など）、眼障害、腎障害、心不全など種々な症状を呈し、また、重症度も遺伝子異常の部位により異なる。

4. 治療法

酵素補充療法がファブリー病、ゴーシェ病、ポンペ病、ムコ多糖症（I 型、II 型、IVA 型、VI 型）で施行されており、いくつかの疾患については造血細胞移植が施行されているが、継続的な治療が必要である。

5. 予後

心臓、腎臓、中枢神経の合併症を伴うことが多く、これらの有無と症状が予後を左右する。

○ 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）

1,452 人

2. 発病の機構

不明（ライソゾーム内の遺伝的水解酵素の欠損又はライソゾーム機能の障害と考えられている。）

3. 効果的な治療方法

未確立（造血細胞移植や酵素補充療法の継続が必要である。）

4. 長期の療養

必要（継続的な治療が必要である。）

5. 診断基準

あり（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂）

6. 重症度分類

現行の特定疾患治療研究事業の重症度分類を用いて Stage 1 以上を対象とする。

○ 情報提供元

「ライソゾーム病、ペルオキシソーム病(副腎白質ジストロフィーを含む)における良質かつ適切な医療の実現に向けた体制の構築とその実装に関する研究」

研究代表者 国立成育医療研究センター 臨床検査部 総括部長 奥山虎之

<診断基準>

1. 主要項目

(1)理学所見

身体奇形、皮膚所見、心雑音、肝脾腫、角膜混濁、関節拘縮などに注意する。神経学的診察では知能、眼底所見、眼球運動、筋萎縮、錐体路徴候、錐体外路徴候、小脳失調などに注意する。

(2)血液・生化学的検査所見

確定診断のためには疾患特異的な代謝異常を生化学的に証明する。蓄積物あるいは中間代謝産物の増加を尿、細胞、組織中で確認する。末梢血リンパ球の空胞化、尿沈渣の異染色性物質、骨髓中のゴーシェ細胞や泡沫細胞(ニーマンピック細胞)、尿中オリゴ糖、ムコ多糖の分析などが診断の手がかりとなる。末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いて酵素活性を測定し、酵素欠損を証明する。酵素活性の測定には人工基質や界面活性剤が使われるため、活性化蛋白質欠損の場合には酵素活性の低下を証明できない。出生前診断については、羊水細胞または絨毛細胞を用いた酵素分析と遺伝子解析により可能である。

各酵素遺伝子のクローニングがなされ、ライソゾーム病の遺伝子診断が可能である。ただし、発端者の遺伝子診断には、その原因遺伝子全体を調べる必要がある。さらに、その遺伝子変異が未報告の場合、実際に酵素機能障害を引き起こすこと、あるいは正常多型でないことを確認しなければならない。遺伝子変異が同定されれば、同じ家系の保因者診断や出生前診断などは容易である。

(3)画像所見

頭部MRI検査が有用である。異染色性白質ジストロフィーやクラッペ病では、大脳白質のT2、Flairでの延長病変がびまん性あるいは錐体路に一致して検出される。ムコ多糖症では白質に散在性の点状T2延長病変がみられることがある。

(4)鑑別診断

乳幼児期発症例では他の先天代謝異常症、先天奇形症候群などとの鑑別をする。成人発症例では脊髄小脳変性症、運動ニューロン疾患、精神疾患との鑑別が問題になる。

(5)合併症

重症例での栄養障害、肺炎などの感染症、褥創などが問題となる。

(6)診断のカテゴリー

- ①酵素活性の著しい低下または病因蛋白の欠損／機能異常が、生化学的検査により、又は当該遺伝子に病因となる変異が遺伝子検査により確認されること。なお、ファブリー病のようなX連鎖遺伝のヘテロ接合体に関し、酵素活性低下が確認されず、遺伝子変異の同定が不明な場合は、家族歴(親、子、兄弟)から確認すること。
 - ②生検組織で蓄積物質が生化学的検査又は形態学的検査により確認されること。
 - ③尿中で中間代謝産物の増加が生化学的検査により確認されること(ライソゾーム病の中でもゴーシェ病のように、尿中に中間代謝産物が排出されない疾患もある)。
- ①を満たし、同疾患による症状を有する※と認められるものを指定難病の対象とする。この際、②③の所見の有無を確定診断のための参考とする。

※ 別表 19ライソゾーム病、臨床調査個人票の主要所見、検査所見、遺伝学的検査、鑑別診断を参照のこと。

2. 指定難病の対象範囲について

ライソゾーム病のうち以下のものを対象とする。

- | | |
|--|---|
| (1) ゴーシェ (Gaucher) 病 | (2) ニーマン・ピック (Niemann-Pick) 病A型、B型／
酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症
(Acid sphingomyelinase deficiency: ASMD) |
| (3) ニーマン・ピック病C型 | (4) GM1ガングリオシドーシス |
| (5) GM2ガングリオシドーシス
テイ・サックス (Tay-Sachs) 病、サンドホフ
(Sandhoff) 病、AB型 | (6) クラッベ (Krabbe) 病 |
| (7) 異染色性白質ジストロフィー | (8) マルチプルサルファターゼ欠損症 |
| (9) ファーバー (Farber) 病 | (10) ムコ多糖症I型
(ハーラー／シェイエ (Hurler/Scheie) 症候群) |
| (11) ムコ多糖症II型
(ハンター (Hunter) 症候群) | (12) ムコ多糖症III型
(サンフィリポ (Sanfilippo) 症候群) |
| (13) ムコ多糖症IV型
(モルキオ (Morquio) 症候群) | (14) ムコ多糖症VI型
(マロトー・ラミー (Maroteaux-Lamy) 症候群) |
| (15) ムコ多糖症VII型
(スライ (Sly) 病) | (16) ムコ多糖症IX型
(ヒアルロニダーゼ欠損症) |
| (17) シアリドーシス | (18) ガラクトシアリドーシス |
| (19) ムコリピドーシスII型、III型 | (20) α -マンノシドーシス |
| (21) β -マンノシドーシス | (22) フコシドーシス |
| (23) アスパルチルグルコサミン尿症 | (24) シンドラー (Schindler) 病／神崎病 |
| (25) ポンペ (Pompe) 病 | (26) 酸性リパーゼ欠損症 |
| (27) ダノン (Danon) 病 | (28) 遊離シアル酸蓄積症 |
| (29) セロイドリポフスチノーシス | (30) ファブリー (Fabry) 病 |
| (31) シスチン症 | |

3. 参考事項

症状

主なライソゾーム病には約31種類の疾患が含まれ、同一疾患でも病型によって症状は異なる。乳幼児期発症のものが典型的であるが、成人発症例は変性疾患との鑑別が問題となる。特徴的な顔貌、骨変形などはムコ多糖症によくみられるが、GM1ガングリオシドーシスやオリゴ糖鎖の蓄積症にもみられる。皮膚症状としては被角血管腫がファブリー病、ガラクトシアリドーシス、マンノシドーシス、シンドラー病／神崎病にみられる。肝脾腫はゴーシェ病、ニーマン・ピック病、GM1ガングリオシドーシス、ムコ多糖症などにみられる。

神経症状は乳幼児期発症例では精神運動発達遅滞、退行、痙攣、痙性麻痺などがみられ、成人発症例では認知症、精神症状、痙性麻痺、パーキンソニズム、不随意運動、運動失調、神経原性筋萎縮などがみられる。

<重症度分類>

Stage1 以上を対象とする。

①乳幼児型

- Stage1 : 身体的異常^{※1}はあるが、ほぼ月齢(年齢)相当の活動が可能である。
- Stage2 : 身体的異常^{※1}又は運動(知的)障害のため月齢(年齢)に比較し軽度の遅れを認める。
- Stage3 : 身体的異常^{※1}又は運動(知的)障害のため中等度の遅れを認める。
(DQ=35~50)
- Stage4 : 身体的障害又は運動(知的)障害のため高度の遅れを認める。(DQ<35)
- Stage5 : 寝たきりで呼吸・循環・肝・腎機能不全のため高度の医療的ケアが必要

※1 身体的異常: 哺乳障害、刺激過敏、痙攣、視力障害、特徴的な顔貌、関節拘縮、骨格変形、肝脾腫、心不全症状、腎不全症状など

なお、両方のアリルに遺伝子変異を有するが無症状(例: 患者の同胞)なものは参考基準として重症度基準には含めない。

②若年・成人型

- Stage1 : 症状^{※2}があるが、就労(就学)可能
- Stage2 : 日常生活は自立しているが、就労(就学)不能
- Stage3 : 日常生活上半介助が必要(中等度障害)
- Stage4 : 日常生活上全介助が必要(高度障害)
- Stage5 : 寝たきりで吸引等の高度の医療的ケアが必要

※2 症状: 認知症・精神症状、痙攣性麻痺、関節拘縮、小脳失調、不随意運動、視力障害、筋力低下、難聴、痙攣、疼痛発作、心不全症状、腎不全症状など

※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。

別表

19 ライソゾーム病

(新規用)

番号	疾病名	病型	酵素活性	遺伝子変異	中間代謝産物の蓄積	その他 (補足診断情報)
1	ゴーシェ病 (Gaucher 病)	1. 1 型 (非神経型) 2. 2 型 (急性神経型) 3. 3 型 (亜急性神経型)	glucocerebrosidase の活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (～) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり () 2. なし 3. 未実施	glucocerebrosidase の増加 (血漿) 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査 (骨髄) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
2	ニーマン・ピック病 AB 型/酸性スフィンゴ ミエリナーゼ欠損症 (Niemann-Pick 病 A, B/ Acid sphingomyelinase deficiency (ASMD))	1. A 型 2. B 型	acid sphingomyelinase の活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (～) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	sphingomyelin 蓄積 (リンパ節) 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査 (骨髄他) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
3	ニーマン・ピック病 C 型 (Niemann-Pick 病 C 型)	1. 乳児型 2. 成人型		NPC1 または NPC2 の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	フィリピン染色での cholesterol の 蓄積 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査 (骨髄他) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
4	GM1 ガングリオシドーシス	1. 乳児型 2. 若年型 3. 成人型	β -galactosidase の活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (～) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施		病理検査 (骨髄他) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
5	GM2 ガングリオシドーシス (テイ・サックス病 (Tay-Sachs 病)、サン ドホフ病 (Sandhoff 病)、AB 型)	1. 乳児型 2. 若年型 3. 成人型	β -hexosaminidase A の活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (～) 2. 未実施 β -hexosaminidase B の活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (～) 2. 未実施	α サブユニットの遺伝子変異 1. あり 2. なし 3. 未実施 β サブユニットの遺伝子変異 1. あり 2. なし 3. 未実施 GM2 活性化蛋白質遺伝子変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	1. oligosaccharides 尿中排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施 2. GM2 ガングリオシドの蓄積 (培養皮膚繊維芽細胞など) 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査異常 (直腸神経叢など) 1. あり 2. なし 3. 未実施
6	クラッペ病 (Krabbe 病)	1. 乳児型 2. 若年型 3. 成人型	galactocerebrosidase の活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (～) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施		病理検査 (末梢神経) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
7	異染性白質ジストロフィー	1. 後期乳児型 2. 若年型 3. 成人型	arylsulfatase A の活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (～) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	Sulfatide の尿中排泄増加 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査 (末梢神経) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
8	マルチプルサルタファーゼ欠損症 (Multiple sulfatase deficiency)	1. 新生児型 2. 乳幼児型	arylsulfatase A, B, C の活性低下 1. あり 2. 未実施 arylsulfatase A 活性値 () 正常値 (～) arylsulfatase B 活性値 () 正常値 (～) arylsulfatase C 活性値 () 正常値 (～) その他の sulfatase () 活性値 () 正常値 (～)	SMF1 遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	尿中排泄異常 (1. sulfatide 2. DS 3. HS) 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査 (白血球他) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
9	ファブー病 (Farber 病)	1. 1 型 2. 2 型 3. 3 型 4. 4 型 5. 5 型 6. 6 型 7. 7 型	ceramidase の活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (～) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	ceramide の蓄積 (皮下結節) 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査 (組織他) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
10	ムコ多糖症 I 型	1. ハーラー病 2. ハーラー/シェイコ病 3. シェイコ病	α -iduronidase の活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (～) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	1. DS 2. HS の尿中排泄異常 1. あり 2. 未実施	病理検査異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
11	ムコ多糖症 II 型 (ハンター病)	1. 重症型 2. 軽症型	iduronate-2-sulfatase の活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (～) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	1. DS 2. HS の尿中排泄異常 1. あり 2. 未実施	病理検査異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
12	ムコ多糖症 III 型 (サンフィリオ病)	1. A 型 2. B 型 3. C 型 4. D 型	heparan N-sulfatase の活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (～) 2. 未実施 α -N-acetylglucosaminidase の活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (～) 2. 未実施 acetyl-CoA: α glucosaminide N- acetyltransferase の活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (～) 2. 未実施 N-acetylglucosamine 6-sulfatase の活性 低下 1. あり 活性値 () 正常値 (～) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施 同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施 同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施 同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	HS の尿中排泄異常 1. あり 2. 未実施	病理検査異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
13	ムコ多糖症 IV 型 (モルキオ病)	1. A 型 重症型 軽症型 2. B 型	galactosamine 6-sulfatase の活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (～) 2. 未実施 β -galactosidase 1. あり 活性値 () 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施 同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	1. KS 2. CS-A の尿中排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査異常 1. あり 2. なし 3. 未実施

30	ファブリー病	1. 古典型 2. 亜型 3. 顕性ヘテロ接合型	α -galactosidase A の活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (~) 2. なし (顕性ヘテロ接合型) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	Gl3 の尿中排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	心電図、病理検査 (心、腎組織) 異常
31	シスチン症 (シスチノーシス)	1. 腎型 2. 中間型 3. 非腎型 (眼型)		CTSV 遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	白血球中のシスチン濃度上昇 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査 (骨髄など) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施

注) DS : dermatan sulfate HS : heparan sulfate KS : keratan sulfate CS : chondroitin sulfate
 GUD : granular osmophilic deposits RL : rectilinear complex CV : curvilinear profiles FP : fingerprint profiles
 PPT : palmitoyl protein thioesterase
 lysosomal SAT : lysosomal sialic acid transporter
 CTH : ceramide trihexoside

2007-01-01 (2021 年改定)

20 副腎白質ジストロフィー

○ 概要

1. 概要

副腎白質ジストロフィーは、副腎不全と中枢神経系の脱髄を主体とするX連鎖性形式の遺伝性疾患である。小児大脳型、思春期大脳型、副腎脊髄ニューロパチー(adrenomyeloneuropathy:AMN)、成人大脳型、小脳・脳幹型、アジソン型、女性発症者などの臨床病型が存在し、各々の臨床経過、予後は異なる。生化学的特徴としては、中枢神経系だけでなく、ほとんどの組織や血漿、赤血球膜、白血球などにおいて極長鎖脂肪酸の増加がみられる。

2. 原因

病因遺伝子は *ABCD1* 遺伝子であるが、*ABCD1* 遺伝子変異と臨床病型の間に明らかな相関関係は認められず、遺伝子型から発症年齢あるいは AMN か大脳型かなどの臨床病型を予測することはできない。また、同一遺伝子異常を有していても異なる表現型を呈する例が多く報告されており、*ABCD1* 遺伝子異常だけではなく、他に病型を規定する要因(遺伝学的又は環境要因)の存在が想定されている。

3. 症状

典型的な小児大脳型は5～10歳に好発し、視力・聴力障害、学業成績低下、痙性歩行などで発症することが多い。発症後、比較的急速な進行を呈する。

思春期大脳型(11～21歳発症)は、小児大脳型と同様の症状を呈するが、やや緩徐に進行する。

成人大脳型(22歳以後の発症)は、認知症や精神症状で発症し、比較的急速に進行する。

AMNは、思春期以降に痙性歩行を主症状に発症し、陰萎、排尿障害等を来し、軽度の感覚障害を伴うことがある。AMNの経過中に、半数程度は大脳型に移行するとされている。

小脳・脳幹型は、小脳性運動失調、痙性不全麻痺を主症状とする。

アジソン型は副腎不全が高度の場合、嘔吐、筋力低下、全身倦怠感、体重減少に色素沈着を認める。発症は2歳以降、成人期まで認められる。また、経過中に神経症状が明らかになる例もあり、注意を要する。

ALD 男性患者全体で約 80%に副腎不全を呈するとされ、その中には副腎機能検査にて軽度な副腎不全を示す例も少なくない。

女性保因者でも一部では加齢とともに AMN 様症状を来すことがある(女性発症者)。

4. 治療法

小児大脳型において発症後早期の造血幹細胞移植により、症状の進行の停止が報告されており、治療法として期待される。また思春期及び成人大脳型に対しても発症早期における有効性と安全性が報告されている。一方、進行期での移植例では十分な効果が得られないことが多い。また、造血幹細胞移植に関連する合併症(GVHD など)による重篤例もあり、適応については十分な検討が必要である。早期の診断と早期の造血幹細胞移植が予後において極めて重要である。

Lorenzo's oil(オレイン酸:エルカ酸=4:1)は、血中の極長鎖脂肪酸(VLCFA)(特に飽和脂肪酸)を正常

化するが、発症した神経症状を抑制する効果は乏しいと考えられている。その他、AMN や女性発症者の痙性対麻痺症状には対症療法として、症状に応じた抗痙縮薬内服や理学療法を行う。副腎不全に対してはステロイド剤の補充が行われる(ただし、ステロイド剤は神経症状には無効である)。

5. 予後

小児大脳型、成人大脳型は、無治療の場合、発症後、急速に進行し寛解なく、1～2年で臥床状態に至ることが多い。大脳に脱髄病変を認めないAMN 症例は緩徐進行性の経過をとり、生命予後は良好である。ただし、経過中に成人大脳型に移行し、急速な進行を認める例があり、注意が必要である。小脳・脳幹型でも成人大脳型に移行することがある。またアジソン型も AMN や大脳型に進展することがあり、注意を要する。

未発症男児に関しては、現時点では病型の予測が不可能であるため、副腎機能検査と、大脳型発症が示唆された段階でスムーズな造血幹細胞移植を実施するために、発症前の段階から慎重な follow-up 体制をとることが大脳型の予後改善に重要である。

そのためにも、本症の発端者からの遺伝カウンセリングや家系内の未発症男児への積極的な情報提供などを、倫理面に十分な配慮をしながら進めていく必要がある。また神経症状の出現前に MRI で脱髄病変が見出されることが多いことから、診断後、特に2歳から 12 歳の未発症男児に対しては最低6か月に1回の MRI、神経生理学的検査(視覚誘発電位及び聴性脳幹反応)、6か月から1年に1回の神経心理学検査(Wechsler 系知能検査他)、更に 12 歳以降では1年ごとの MRI 検査が必要と考える。いずれかの検査で大脳型の発症が示唆された(所見の進行があった)場合には、早急に造血幹細胞移植を検討すべきと思われる。

○ 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)

249 人

2. 発病の機構

不明(*ABCD1* の機能不全により蓄積した飽和極長鎖脂肪酸の関与が示唆される。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法なし。)大脳型、小脳・脳幹型については発症早期の造血幹細胞移植。副腎不全に対してはステロイド剤の補充療法

4. 長期の療養

必要(進行性である。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

臨床経過による病型分類を用いて、全ての病型を対象とする。

○ 情報提供元

厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業研究班

「ライソゾーム病、ペルオキシソーム病(副腎白質ジストロフィーを含む)における良質かつ適切な医療の実現に向けた体制の構築とその実装に関する研究」

研究代表者 国立成育医療研究センター 臨床検査部総括部長 奥山虎之

<診断基準>

Definite を対象とする

1. 主要症状および臨床所見

各病型(表)で高頻度に認められる所見は以下のとおりである。

①精神症状

小児では注意欠陥多動障害や心身症と類似した症状を呈する。成人では社会性の欠如や性格変化などを呈する。

②知能障害

小児では学習障害、視力・聴力・認知・書字・発語などの異常が現れる。成人では、知的機能の低下、高次機能障害(失語、失行、失認)などを呈する。

③視力低下

初発症状として多い。視野の狭窄、斜視、皮質盲などを呈する。(皮質盲の場合、周りが気づくのが遅れがちになることに注意する)。

④歩行障害

痙性対麻痺(痙性対麻痺を呈することが多いが、ときに左右差を認めることもある。)による歩行障害を呈する。

⑤錐体路徴候

四肢の痙性、腱反射の亢進、病的反射陽性で、どの病型においても高頻度に認められる。

⑥感覚障害

表在及び深部知覚障害。AMNでは、脊髄性の感覚障害を示す例が多い。

⑦自律神経障害

排尿障害、陰萎などを呈する。

⑧副腎不全症状

無気力、食欲不振、体重減少、色素沈着(皮膚、歯肉)、低血圧などを呈する。

2. 検査所見

(1)極長鎖脂肪酸分析

C26:0、C25:0、C24:0などの極長鎖脂肪酸の増加を認める。血清スフィンゴミエリン、血漿総脂質、赤血球膜脂質などを用いて分析する。極長鎖脂肪酸の蓄積の程度と臨床病型の間には相関性はない。女性保因者の約80%で極長鎖脂肪酸の増加を認める。

参考値(血清スフィンゴミエリンC26:0/C22:0)

小児型ALD	0.0260 ± 0.0084	(n=47)
正常コントロール	0.0056 ± 0.0013	(n=710)

(2)画像診断(頭部MRI、頭部CT)

小児大脳型、思春期大脳型、成人大脳型では、大脳白質の脱髄部位に一致して、CTでは低吸収域、MRI T2強調画像、FLAIR画像では高信号域を認める。病変の分布は後頭葉白質、頭頂葉白質の側脳室周辺部、脳梁膨大部が多いが、まれに前頭葉白質から脱髄が始まる例もある。

AMNでは、T2強調画像、FLAIR画像で高信号を呈しやすい。進行期には脊髄の萎縮性病変が観察され

ることがある。小脳・脳幹型では錐体路、小脳、聴覚伝導路などの脱髄を主体とする。活動性の脱髄病変のある部位では、ガドリニウムにより造影効果を認める。

(3)神経生理学的検査

聴性脳幹誘発電位(ABR)では、I～III波間潜時が延長することが多い。体性感覚誘発電位(SEP)及び視覚誘発電位(VEP)も異常を認めることが多い。末梢神経伝導検査も軽度低下を認めることがある。

(4)副腎機能検査

臨床的に無症状でも、ACTH高値やrapid ACTH試験で低反応を認めることがある。

(5)遺伝子解析

*ABCD*遺伝子の変異は多彩で、病型と遺伝子変異には明らかな相関は認められていない。同一の変異を有していても異なる臨床病型を示すことはよく経験される。

(6)病理所見

病理変化は中枢神経系と副腎であるので、生前の診断には役立たない。大脳白質の脱髄、グリオース、血管周囲の炎症細胞浸潤が強いことも本疾患の特徴である。副腎では皮質細胞の膨化、進行期には著明な萎縮を認める。大脳白質脱髄病変のマクロファージ、副腎皮質細胞、末梢神経シュワン細胞に松の葉様の層状構造物を認める。この構造物は極長鎖脂肪酸を有するコレステロールエステルを含むものと推定されている。

3. 鑑別診断

(1)小児

注意欠陥多動障害、学習障害、心身症、視力障害、難聴、アジソン病、脳腫瘍、亜急性硬化性全脳炎(SSPE)、他の白質ジストロフィー

(2)成人

家族性痙攣性対麻痺、多発性硬化症、精神病、認知症、脊髄小脳変性症、アジソン病、脳腫瘍、悪性リンパ腫、他の白質ジストロフィー

4. 診断のカテゴリー

Definiteとしては、下記①～④のいずれかに該当する症例とする。

①下記の(1)～(3)の項目全てを満たすもの(発症者)

②家族内に発症者又は保因者がおり、下記の(2)を満たす男児(発症前男性)

③下記の(1)と(3)を満たす女性で、家族内に発症者又は保因者がいる、あるいは極長鎖脂肪酸高値や*ABCD*遺伝子変異をヘテロ接合で有する場合(女性発症者)

④*ABCD1*に病原性の遺伝子変異が同定された男性

(1)主要症状及び臨床所見で述べた項目(①～⑧)のうち少なくとも1つ以上該当がある。

(2)血漿、血清、赤血球膜のいずれかで極長鎖脂肪酸値が高値。

(3)頭部MRI、神経生理学的検査、副腎機能検査のいずれかで異常を認める。

<重症度分類>

下表の病型分類を参照し、全ての病型を対象とする。

表：副腎白質ジストロフィーの病型

①小児大脳型

発症年齢は、3～10歳。性格・行動変化、視力・聴力低下、知能障害、歩行障害などで発症し、数年で植物状態に至ることが多い。最も多い臨床病型。

②思春期大脳型

発症年齢は、11～21歳。臨床症状、臨床経過は小児型とほぼ同様。

③副腎脊髄ニューロパチー(adrenomyeloneuropathy: AMN)

10代後半～成人で、痙性対麻痺で発症し緩徐に進行する。軽度の感覚障害を伴うことが多い。軽度の末梢神経障害、膀胱直腸障害、陰萎を伴うこともある。小児型に次いで多い。

④成人大脳型

性格変化、知的機能の低下、精神症状で発症し、小児型と同様に急速に進行して植物状態に至る。

精神病、脳腫瘍、他の白質ジストロフィー、多発性硬化症などの脱髄疾患との鑑別が必要。

AMNの臨床型で発症し、経過中に増悪して成人大脳型となる場合もある。

⑤小脳・脳幹型

小脳失調、下肢の痙性などを示し脊髄小脳変性症様の臨床症状を呈する。

⑥アジソン型

無気力、食欲不振、体重減少、皮膚の色素沈着など副腎不全症状のみを呈する。

神経症状は示さない。

⑦女性発症者

女性保因者の一部はAMNに似た臨床症状を呈する場合がある。

⑧その他

発症前男性。

※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。

21 ミトコンドリア病

○ 概要

1. 概要

ミトコンドリア病はミトコンドリア機能が障害され、臨床症状が出現する病態を総称している。ミトコンドリアはエネルギー産生に加えて、活性酸素産生、アポトーシス、カルシウムイオンの貯蔵、感染防御などにも関わっているため、ミトコンドリア病ではこれらの生物学的機能が変化している可能性がある。しかし、現在のところミトコンドリア病における機能異常の主体はエネルギー産生低下と考えられており、そのエネルギー代謝障害による病態が基本である。

2. 原因

ミトコンドリア病の病因は、核 DNA 上の遺伝子の変異の場合とミトコンドリア DNA (mtDNA) の異常の場合がある。核 DNA 上の遺伝子は、すでに 200 近い遺伝子の変異が同定されている。

一方、環状の mtDNA 上には、欠失／重複、点変異(質的変化)とともに、通常一細胞内に数千個存在している mtDNA の量が減少しても(量的変化)病気の原因になる。すでに mtDNA 上に 200 個を超える病的点変異が同定されている。

3. 症状

代表的なミトコンドリア病の病型は、主に特徴的な中枢神経症状を基準に診断しているが、実際は全身の臓器症状を合併してもつ症例や中枢神経症状がない症例も多数存在している。

代表的な臓器症状は、以下に示すようなものになるが、これらを組み合わせて持っている患者はミトコンドリア病が疑われ診断にいたることが多いが、単一の臓器症状しかみえない患者では、なかなか疑うことすら難しく、確定診断に至るまで時間を要することがまれでない。

中枢神経	けいれん、ミオクローヌス、失調、脳卒中様症状、知能低下、偏頭痛、精神症状、ジストニア、ミエロパチー
骨格筋	筋力低下、易疲労性、高 CK 血症、ミオパチー
心臓	伝導障害、WPW 症候群、心筋症、肺高血圧症
眼	視神経萎縮、外眼筋麻痺、網膜色素変性
肝	肝機能障害、肝不全
腎	Fanconi 症候群、尿細管機能障害、糸球体病変、ミオグロビン尿
膵	糖尿病、外分泌不全
血液	鉄芽球性貧血、汎血球減少症
内耳	感音難聴
大腸・小腸	下痢、便秘
皮膚	発汗低下、多毛
内分泌腺	低身長、低カルシウム血症

4. 治療法

対症療法は基本的に各臓器症状に応じて適切に行われる必要があり、患者の全身状態を改善させるためにきわめて重要である。糖尿病を合併した場合には、血糖降下剤やインシュリンの投与が必要になる。てんかんを合併した場合には、抗てんかん剤の投与が必要になるであろう。また、心伝導障害に対するペースメーカー移植や難聴に対する補聴器や人工内耳の使用をはじめ、極度の下痢や便秘、貧血や汎血球減少症(Pearson 症候群)なども対症療法が重要である。

各臓器症状への対症療法は、それぞれの専門医へのコンサルトが必要になるであろう。

ミトコンドリア内の代謝経路では、各種のビタミンが補酵素としてはたらくており、その補充は理にかなっている。実際は、水溶性ビタミン類(ナイアシン、B1、B2、リボ酸など)が用いられる。コエンザイムQ10の効果は明らかではないが、使用することが多い。また MELAS の脳卒中様発作の軽減を目的に、タウリン大量療法が令和元年2月に保険適用とされた。

5. 予後

ミトコンドリア病の臨床経過は症例によって差が大きい。中心的な臓器(脳、心臓、腎臓など)の症状の程度以外に、合併している他の臓器症状の多さや程度も大きく影響する。一般的な予後については、現状の様子と経過をみながら判定することになる。

○ 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)
1,452 人
2. 発病の機構
不明(関連する遺伝子が 200 個以上報告されているが発症機序は明確でない)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養
必要(多彩な臓器症状などあり)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類
中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「ミトコンドリア病、レット症候群の調査研究班」

研究代表者 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第二部 部長 後藤 雄一

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症状

- ① 進行性の筋力低下、横紋筋融解症、又は外眼筋麻痺を認める。
- ② 知的退行、記憶力障害、けいれん、精神症状、一過性麻痺、半盲、皮質盲、ミオクローヌス、ジストニア、小脳失調などの中枢神経症状のうち、1つ以上を認める。又は手足のしびれなどの末梢神経障害を認める。
- ③ 心伝導障害、心筋症などの心症状、又は肺高血圧症などの呼吸器症状、又は糸球体硬化症、腎尿細管機能異常などの腎症状、又は強度の貧血などの血液症状、又は肝障害、黄疸、凝固能低下などの肝症状、体重増加不良、繰り返す嘔吐・下痢・便秘等の消化器症状を認める。
- ④ 低身長、甲状腺機能低下症などの内分泌症状や糖尿病を認める。
- ⑤ 強度視力低下、網膜色素変性などの眼症状、感音難聴などの耳症状を認める。
- ⑥ 新生児期または乳児期に、発育異常、発達遅延を認める。

(2) 検査・画像所見

- ① ミトコンドリア DNA の質的、量的異常 又は ミトコンドリア関連分子をコードする核遺伝子変異を認める。
- ② 骨格筋生検や培養細胞 又は 症状のある臓器の細胞や組織でミトコンドリア病に特徴的な病理所見や電子顕微鏡所見を認める。
- ③ ミトコンドリア関連酵素の活性低下 又は コエンザイム Q10 などの中間代謝物の欠乏を認める。または、ミトコンドリア DNA の発現異常を認める。
- ④ 安静臥床時の血清又は髄液の乳酸値が繰り返して高い、又は MR スペクトロスコピーで病変部に明らかな乳酸ピークを認める。
- ⑤ 脳 CT/MRI にて、大脳基底核、脳幹に両側対称性の病変等を認める。
- ⑥ 眼底検査にて、急性期においては蛍光漏出を伴わない視神経乳頭の発赤・腫脹、視神経乳頭近傍毛細血管蛇行、網膜神経線維腫大、視神経乳頭近傍の出血のうち一つ以上の所見を認めるか、慢性期(視力低下の発症から通常6か月以降)における視神経萎縮所見を両眼に認める。
- ⑦ 腹部エコー、CT/MRI、あるいは肝組織所見にて、脂肪肝、あるいは肝硬変の所見を認める。

2. 参考事項

(ア) 遺伝学的検査

特異度が高い。*POLG*、*PDHA1*、*SURF1*などのミトコンドリア関連分子をコードする核遺伝子の病的バリエーションを認める(Gorman GS, et al. Nature Reviews Disease Primers 2, Article number: 16080, 2016; Frazier AE, et al. J Biol Chem 294:5386–5395, 2019 等を参照)。ここでいう病的バリエーションとは以下のものをいう。
・The American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) の基準(Richards S, et al. Genet Med 17:405, 2015)で、pathogenic もしくは likely pathogenic と判定されたもの。

・ミトコンドリア DNA の単一欠失・多重欠失等の構造異常、m.3243A>G、m.3271T>C、m.8344A>G、m.8993T>G、m.8993T>C、m.9176T>C、m.11778A>G、m.13513G>A バリエーション等の点変異で、病因的と報告されている(MITOMAP などを参照)、もしくは病理・生化学的に病因と証明された質的異常があるもの。
・罹患臓器でミトコンドリア DNA の量的異常(正常の 20%以下)があるもの。

(イ)病理検査

特異度が高い。骨格筋病理における、酵素活性低下、又は赤色ぼろ線維(ゴモリ・トリクローム変法染色における RRF: ragged-red fiber)、高 SDH 活性血管(コハク酸脱水素酵素における SSV: strongly SDH-reactive blood vessel)、シトクロームc酸化酵素欠損線維、電子顕微鏡によるミトコンドリア病理学的異常を認める。または、骨格筋以外でも症状のある臓器の細胞・組織のミトコンドリア病理異常を認める。培養細胞などでミトファジーの変化や融合・分裂の異常等を確認する。

(ウ)酵素活性・生化学検査

特異度が高い。罹患組織や培養細胞を用いた酵素活性測定で、電子伝達系、ピルビン酸代謝関連及び TCA サイクル関連酵素、脂質代謝系関連酵素などの活性低下(組織: 正常の 20%以下、培養細胞: 正常の 30%以下)を認める。または、ミトコンドリア DNA の転写、翻訳の低下を認める。

(エ)心症状の参考所見

心電図で、房室ブロック、脚ブロック、WPW 症候群、心房細動、ST-T 異常、心房・心室負荷、左室側高電位、異常 Q 波、左軸偏位を認める。心エコー図で、拡張型心筋症、非拘束性肥大型心筋症、拡張相肥大型心筋症、拘束型心筋症、左室緻密化障害を認める。心筋シンチグラムで、MIBI 早期像での取り込み低下と洗い出しの亢進、BMIPP の取り込み亢進を認める。

(オ)腎症状の参考所見

蛋白尿(試験紙法で 1+ (30 mg/dl) 以上)、血尿(尿沈査で赤血球 5 /HPF 以上)、汎アミノ酸尿(正常基準値以上)を認める。血中尿素窒素の上昇(20 mg/dl 以上)、クレアチニン値の上昇(2 mg/dl 以上)を認める。

(カ)血液症状の参考所見

強度の貧血(Hb 6 g/dl 以下)、もしくは汎血球減少症(Hb 10 g/dl、白血球 4000/ μ 以下、血小板 10 万/ μ 以下)を認める。

(キ)肝症状の参考所見

肝逸脱酵素(トランスアミラーゼ)上昇(正常上限の 2 倍以上)、直接ビリルビン上昇(1.5mg/dl 以上)、血中胆汁酸上昇(100 μ mol/l 以上)、脂溶性ビタミン欠乏症状(ヘパプラステスト年齢正常下限未満、くる病所見)、高アンモニア血症(100 μ g/dl 以上)、凝固障害(PT、APTT の延長(PT-INR 1.5 以上、APTT 年齢相当の上限値の 1.5 倍以上)、フィブリノーゲン低下(100mg/dl 未満))、低タンパク血症(TP 5.0g/dl または Alb 3.0g/dl 未満)等を認める。

(ク)糖尿病の参考所見

血糖値(空腹時 \geq 126mg/dl、OGTT2 時間 \geq 200mg/dl、随時 \geq 200mg/dl のいずれか)と HbA1c (国際標準値) \geq 6.5%

(ケ)乳酸値

安静臥床時の血中乳酸値、もしくは髄液乳酸値が繰り返して、2 mmol/L (18 mg/dl) 以上であること、又は MR スペクトロスコピーで病変部に明らかな乳酸ピークがある。

<診断のカテゴリー>

Definite: (1)①～⑤のうち1項目以上あり、かつ(2)①を満たす(遺伝学的所見を含む計2項目以上必要)、あるいは(1)①～⑤のうち1項目以上あり、かつ(2)②～③と④～⑦のそれぞれで1項目以上を満たすもの(計3項目以上必要)

Probable: (1)⑥があり、かつ(2)①を満たす(遺伝学的所見を含む計2項目以上必要)、あるいは(1)①～⑥のうち1項目以上あり、かつ(2)②～③の1項目以上を満たすもの(計2項目以上必要)、あるいは(1)①～⑥のうち1項目以上あり、かつ(2)④～⑦の2項目以上を満たすもの(計3項目以上必要)

Possible: (1)①～⑥のうち1項目以上あり、かつ(2)④～⑥のうち、1項目以上を満たすもの(計2項目以上必要)

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

評価法

1) セクション1～3について

セクション毎に点数の平均をとり、さらに3つのセクションの平均をとる。

軽症: 平均が2未満

中等症: 平均が2以上

重症: 平均が3以上

尚、小児(6歳以上)で評価が困難な場合は、評価できた項目の平均点を用いる。

2) セクション4～9について

点数 3 以上のセクションが2つ以上、点数4以上のセクションが 1 つ以上ある場合は、重症とする。また、点数2以上のセクションが2つ以上、点数3以上のセクションが 1 つ以上ある場合は中等症とする。それ以外の場合で、何らかのセクションに点数がある場合を軽症とする。すべてのセクションに点数がない場合を正常とする。

3) 総合評価

セクション1～3とセクション4～9の評価のうち、重症度が高い方を総合的な重症度とする。但し、共に中等度の場合は、少なくとも2つ以上の臓器に中等度障害があると判定できるので、総合的な評価を重症とする。

セクション1: 日常生活動作(ADL)

A. 会話

0 正常

1 軽度障害 会話は理解できる

2 中等度障害 聴きなおされる事がある

3 重度障害 しばしば聴きなおされる

4 最重度障害 ほとんど内容が聞き取れない

B. 嚥下

0 正常

1 まれにむせる

2 時にむせる

3 刻み食あるいはペースト食

4 経管栄養または胃瘻

C. 書字

0 正常

1 軽度障害 わずかに小字あるいはゆっくり書字

2 中等度障害 小さいが判読可能

3 重度障害 すべてではないが大半が判読不能

4 最重度障害 ほとんど判読不能

D. 食事

0 正常

1 やや緩慢で不器用だが介助不要

2 自分で一口サイズにすることができるが、一部介助は必要

3 一口サイズにすると、自分で食えることはできる

4 全介助

E. 更衣

0 正常

1 やや緩慢で不器用だが介助不要

2 時にボタンや着衣に介助が必要

3 多くの介助を要するが自分でできることもある

4 全介助

F. 洗面・入浴

0 正常

1 やや緩慢で不器用だが介助不要

2 入浴介助が必要あるいは非常に緩慢で時間を要す

3 洗顔、歯磨き、風呂場に行くのに介助を要す

4 全介助

G. 発作症状(片頭痛、けいれんなど)

0 なし

1 1回／月未満

2 1回／月～1回／週

3 1回／週～1回／日

4 1回／日以上、けいれん重積

セクション2: 高次脳機能

A. 記憶力、見当識

0 正常

1 軽度障害 (日常的に問題にならない程度だが、一部に健忘がある)

2 中等度障害(見当識障害はあるが、簡単な対応はできる)

3 重度障害 (時間や場所の見当識障害があり、日常生活が著しく困難)

4 最重度障害(人に対する見当識はあるが、日常生活上の対応能力は皆無)

B. 動機付けと意欲

0 正常

1 何となく気力がない

2 気力がなく、限定した興味

3 気力がなく、日常生活が制限される

- 4 どんな作業でも遂行することができない

セクション3:運動

- A. 近位筋の筋力(修正 MRC:modified Medical Research Council scale)
- 0 正常
 - 1 軽度筋力低下(MRC4)
 - 2 中等度筋力低下、抗重力運動可能(MRC3)
 - 3 重度筋力低下、抗重力運動不能(MRC2)
 - 4 最重度筋力低下(MRC0~1)
- B. 上肢の協調運動(修正 ICARS:International Cooperative Ataxia Scale)
- 0 正常
 - 1 軽度協調障害
 - 2 中等度協調障害、書字に影響はあるものの日常生活動作に問題なし
 - 3 重度協調障害、書字不能
 - 4 最重度協調障害、食事摂取不能
- C. 歩行
- 0 全く問題なし
 - 1 軽度障害、1~2km 歩行で疲労
 - 2 中等度障害、健常人について歩くのが困難
 - 3 重度障害、100~400m で休息が必要
 - 4 最重度障害、10m 以上歩けない
- D. 中等度の運動・活動(階段昇降、トイレに行くなど)
- 0 制限なし
 - 1 わずかに制限あり
 - 2 中等度に制限あり
 - 3 高度に制限あり
 - 4 不可能

セクション4:視覚

- 0 正常
- 1 普通の大きさの活字が読めない
- 2 標準拡大の活字が読めない(眼鏡が必要)
- 3 TV をみることができない
- 4 ADL に著しく影響し、視力がほとんどない

セクション5:聴覚

- 0 25dBHL 未満 (正常)
- 1 25dBHL 以上、40dBHL 未満 (軽度難聴)
- 2 40dBHL 以上、70dBHL 未満 (中等度難聴)

3 70dBHL 以上、90dBHL 未満（高度難聴）

4 90dBHL 以上（重度難聴）

※ 500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳（良聴耳）の値で判断

セクション6:心合併症

0 正常心電図、心エコー

1 不整脈、軽度左室機能低下(EF>60%)、無症候性心肥大所見

2 心エコーで心筋症所見があつて EF<60%、またはペースメーカー装着

3 中等度心筋症(EF<40~60%)

4 重度心筋症

セクション7:腎機能

0 正常

1 クレアチニンクリアランス 50mL/min 以上、90 mL/min 未満

2 クレアチニンクリアランス 30mL/min 以上、50 mL/min 未満

3 クレアチニンクリアランス 10mL/min 以上、30 mL/min 未満

4 クレアチニンクリアランス <10 mL/min、または透析が必要

セクション8:血液機能

0 正常

1 軽度の貧血

2 中等度の貧血

3 高度な貧血、または汎血球減少症

4 交換輸血、頻回の輸血が必要な貧血

セクション9:肝機能

0 正常

1 AST、ALT の軽度上昇

2 AST、ALT の中等度上昇

3 AST、ALT の高度上昇、高アンモニア血症または黄疸

※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つて、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つて、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。

22 もやもや病

○ 概要

1. 概要

もやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)は、日本人に多発する原因不明の進行性脳血管閉塞症であり、脳血管撮影検査で両側の内頸動脈終末部に狭窄ないしは閉塞とその周囲に異常血管網を認める。

家族性の発症を10～20%に認め、男女比は1:2.5で有病率は最近の検討では10万人に対して3～10.5人とされる。発症年齢は二峰性分布を示し5～10歳を中心とする高い山と30～40歳を中心とする低い山を認める。

2. 原因

2011年に、*RNF213* 遺伝子がもやもや病の感受性遺伝子であることが確認された。同遺伝子多型 p.R4810K は、日本人患者の80～90%が保因しているが、日本人健常者の1～2%も同様に保因していることがわかっている。つまり大部分の多型保因者のもやもや病を発症しておらず、同遺伝子だけでなく、炎症などの何らかの二次的要因も発症に強く関与する多因子疾患と考えられる。また、p.R4810K は動脈硬化性頭蓋内動脈狭窄症にも一定数認められ、頭蓋内閉塞性変化を来す共通した素因であることが示唆されている。

3. 症状

無症状(偶然発見)のものから一過性ないしは固定性の神経症状を呈するものまで症状は軽重・多岐にわたる。小児例では脳虚血症状が大半を占め、また成人例には頭蓋内出血を来す例が30～40%に観察される。脳虚血型(TIA型、脳梗塞型)、脳出血型、てんかん、無症候型などに大きく分類される。

- (1) 小児例は脳の虚血による神経症状を初発とするものが多く、意識障害、脱力発作(四肢麻痺、片麻痺、単麻痺)、感覚異常、不随意運動、けいれん、頭痛などが生じる。虚血発作は過呼吸(啼泣など)で誘発され、反復発作的に出現し、時には病側の左右が交代することもある。症状は、その後継続して生じる場合と、停止する場合がある。脳梗塞の部位に応じた神経脱落症状を呈するが、特に広範梗塞例、後大脳動脈閉塞を伴う例では、運動麻痺、言語障害に加えて知能低下、視野障害(皮質盲を含む。)などが見られる。
- (2) 成人例は、頭蓋内出血が(多くは脳室内出血、その他くも膜下出血、脳内出血)40～50代を中心として観察される。脳虚血発作の形で発症する場合、小児例と同様な高度な脳循環不全を呈するものもあるが、症状が限局し脳循環不全の軽微な例も観察される。死亡例の約半数が出血例である。
- (3) 虚血型、出血型が大部分を占めるが、最近は無症候で発見されるもやもや病が増加している(3～16%)。
- (4) 7%程度に頭痛型もやもや病があり、特に小児例では朝方に嘔気を伴う強い頭痛を呈し血行再建術後に軽快することが多いため、何らかの脳循環不全との関連が示唆される。

4. 治療法

脳虚血、出血の急性期は血圧コントロールや脳圧亢進対策などの内科的治療を行う。脳虚血発作に対しては外科的血行再建術が有効とされ慢性期に行うことが多い。外科的治療は浅側頭動脈－中大脳動脈吻合術を中心とする直接血行再建術と側頭筋接着術を主に行う間接血行再建術、及び両者を併用した複合血行再建術がある。頭蓋内出血例における直接血行再建術又はそれを含む複合血行再建術は脳出血再発予防効果があること、出血リスクを示す画像所見の同定が最近の研究により明らかになった。

5. 予後

小児例では、乳児期発症例の機能予後は悪く精神機能障害、知能低下を来す。脳梗塞の部位により失語、全盲などに至る場合もある。一方、一過性脳虚血発作で発症した例において適切な外科的治療がなされた症例の社会的予後は概ね良好であるが、一部は高次脳機能障害により社会的予後が不良となる。また、成人後に頭蓋内出血をきたして予後不良となる場合がある。

成人例は頭蓋内出血による脳卒中で突然発症する例が半数近くを占め、死亡例の約半数が出血例である。

無症候型においても、年間 10%未満の頻度で脳卒中リスクが存在すると考えられる。

○ 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)

12,686 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(重症進行例もある。)

4. 長期の療養

必要(軽症例においても長期の経過観察を要する。)

5. 診断基準

現行基準あり

6. 重症度分類

1. 小児例(18 歳未満)

小児慢性特定疾病医療制度に準ずる。

* 小児慢性特定疾病の要件

運動障害、知的障害、意識障害、自閉傾向、行動障害(自傷行為、多動)、けいれん発作、皮膚所見(疾病に特徴的で、治療を要するもの)、呼吸異常、体温調節異常、温痛覚低下、骨折又は脱臼のうち一つ以上の症状が続く場合

* 小児の知的障害に関しては、適切な高次脳機能検査(WISC-IVなど)を行い、かつ、画像上の脳梗塞などの器質的異常があるものとする。

なお、下記のいずれかに該当する場合には、症状の有無に関わらず重症患者と考える。

* 画像上将来における出血リスクを示す所見がみられる場合

* 手術適応者及び術後5年間以内の手術患者

2. 成人例

1)～4)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) Barthel Index が 85 点以下

2) 成人例では、画像上、脳梗塞などの明らかな器質的な変化があり、その上で高次脳機能検査の結果を参考として、指定医の総合的判断で、高次脳機能低下と判断された場合

3) 手術適応者及び術後5年間以内の手術患者は、症状の有無に関わらず重症患者と考える。

4) 再発例(画像上の新たな梗塞、出血の出現、出血リスクを示す所見の出現)

| | |---------| | ○ 情報提供元 | |---------|

「もやもや病(ウイリス動脈輪閉塞症)における難病の医療水準の向上や患者の QOL 向上に資する研究」

研究代表者 京都大学 医学研究科脳神経外科教授 宮本享

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 画像所見

診断上、脳血管造影などの画像診断は必須であり、少なくとも次の所見がある。特に、片側性病変や動脈硬化を合併する病変の場合には脳血管造影を行って、その他の疾患を除外することが必須である。

1. 脳血管造影

- (1) 頭蓋内内頸動脈終末部を中心とした領域に狭窄又は閉塞がみられる。
- (2) もやもや血管(異常血管網)が動脈相においてみられる。

注: 両側性、片側性を問わない。

2. MRI および MRA

MRI では 1.5 テスラ(T) 以上(3.0T では更に有用)の静磁場強度の機種を用いた MRI および MRA (Time of Flight; TOF) 法により、以下の全ての所見を見た場合には、もやもや病と診断してよい。

- (1) MRA で頭蓋内内頸動脈終末部に狭窄又は閉塞がみられる。
- (2) Heavy T2 強調画像にて、両側の内頸動脈終末部や中大脳動脈水平部に血管外径縮小がみられる。
- (3) MRA で脳底部、脳室周囲などに異常血管網がみられる。

注: MRI 上、脳底部、脳室周囲などに少なくとも一側で2つ以上の明らかな flow void を認める場合、もやもや血管(異常血管網)と判定してよい。

注: 動脈硬化病変との鑑別に際しては、heavy T2 強調画像による罹患動脈の外径縮小の有無を確認する。

B. 鑑別診断

もやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)は原因不明の疾患であり、下記に伴う類似の脳血管病変は、「類もやもや病」として除外する。

- (1) 自己免疫疾患(全身性エリテマトーデス、抗リン脂質抗体症候群、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、シェーグレン症候群)
- (2) 髄膜炎
- (3) 脳腫瘍
- (4) ダウン症候群
- (5) 神経線維腫症1型
- (6) 放射線照射の既往

注: 甲状腺機能亢進症合併例は、もやもや病として診断してよい。

<診断のカテゴリー>

Definite: A-1の(1)かつ(2)、又は A-2の(1)~(3)を満たし、B を除外したものをもやもや病と診断する。

なお、もやもや病においては、2015 年の診断基準改訂で「確診例」、「疑診例」という用語は撤廃されている。

C. 参照

もやもや血管に関して (Fig. 1)

脳血管造影検査を行うと、a: 脳底部の穿通枝が拡張した血管群から形成される basal moyamoya、b: 眼動脈から篩骨動脈を経由して前大脳動脈の皮質枝と吻合する ethmoidal moyamoya、c: 中硬膜動脈から脳表の皮質枝と吻合する vault moyamoya の所見がもやもや病患者に見られることがある。典型的なもやもや病には、内頸動脈終末部を中心とした閉塞性変化とこれらの特徴的な側副路の発達が観察される。

もやもや病閉塞性変化の病期分類に関して (Fig. 2)

脳底部主幹動脈の閉塞性変化の程度により病期を区分する代表的なものに鈴木分類が挙げられる。脳循環は側副路により代償されるため、形態学的に進行したものが臨床的に重症とは必ずしも言えない。現在、診断は形態的特徴により行われているため、初期変化の時点で発見されたものに関しては他疾患による動脈閉塞との鑑別が必要となる。

脳血管撮影上の所見を鈴木分類に従って記載すると以下のようなになる。

第1期: Carotid fork 狭小期。内頸動脈終末部の狭窄

第2期: もやもや初発期。内頸動脈終末部の狭窄にもやもや血管が見られ始め、中大脳動脈の皮質動脈が拡張して見える (a に相当)。

第3期: もやもや増勢期。もやもや血管が増勢し前大脳動脈、中大脳動脈群が脱落し始める (b に相当)。

第4期: もやもや細微期。もやもや血管は退縮し、前大脳動脈、中大脳動脈群がほとんど見えなくなる。後大脳動脈が脱落し始める (c に相当)。

第5期: もやもや縮小期。内頸動脈系主幹動脈がほとんど消失 (d に相当)

第6期: もやもや消失期。外頸動脈および椎骨動脈系よりのみ血流保全 (d に相当)

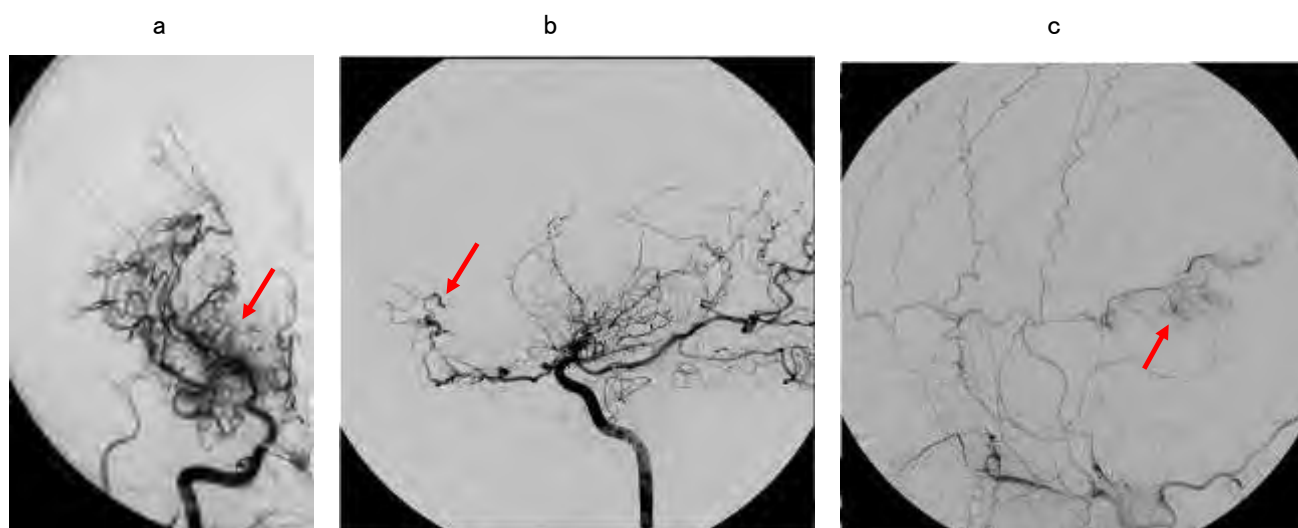


Fig. 1 もやもや血管

a

b

c

d

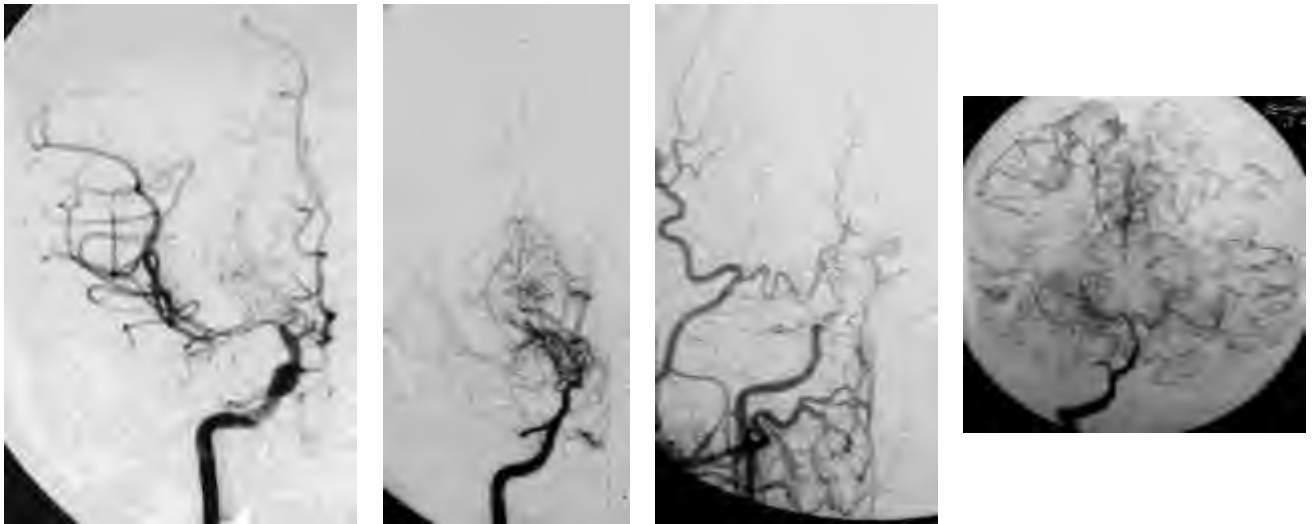


Fig. 2 もやもや病閉塞性変化の病期分類

<重症度分類>

1. 小児例(18歳未満)

小児慢性特定疾病医療費助成制度に準ずる。

* 小児慢性特定疾病の要件

運動障害、知的障害、意識障害、自閉傾向、行動障害(自傷行為、多動)、けいれん発作、皮膚所見(疾病に特徴的で、治療を要するもの)、呼吸異常、体温調節異常、温痛覚低下、骨折又は脱臼のうち1つ以上の症状が続く場合

* 小児の知的障害に関しては、適切な高次脳機能検査(WISC-IVなど)を行い、かつ、画像上の脳梗塞などの器質的異常があるものとする。

なお、下記のいずれかに該当する場合には、症状の有無に関わらず重症患者と考える。

* 画像上将来における出血リスクを示す所見(※1)がみられる場合

* 手術適応者(※2)及び術後5年間以内の手術患者

2. 成人例

1)～4)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) Barthel Index が 85 点以下

2) 成人例では、画像上、脳梗塞などの明らかな器質的な変化があり、その上で高次脳機能検査の結果を参考として、主治医(今後は、指定医となる。)の総合的判断で、高次脳機能低下と判断された場合

3) 手術適応者(※2)及び術後5年間以内の手術患者は、症状の有無にかかわらず重症患者と考える。

4) 再発例(画像上の新たな梗塞、出血の出現、出血リスクを示す所見(※1)の出現)

※1 出血リスクを示す所見(以下の1、2のいずれかの所見を認める場合。)

1. MRI でみられる微小出血

2. MRI ないし脳血管造影でみられる脳室周囲吻合の発達

※2 手術適応について(以下の1～4のいずれかの所見を認める場合。)

1. 虚血発症例

2. 出血発症例

3. SPECT や PET などにより術前の脳循環代謝を評価し、障害が認められる症例

4. 出血リスクを示す所見が認められる症例が手術適応となる。

機能的評価: Barthel Index

85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(例えば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(歩行自立も含む)	15
	軽度の部分介助又は監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助又は不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助又は不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助又は不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助又は不可能	0
6 歩行	45m 以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m 以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m 以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助又は監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

※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。

27 特発性基底核石灰化症

○ 概要

1. 概要

1930 年、ドイツの病理学者 Theodor Fahr(1877~1945)が病理学的な症例報告をして、その名前が病名につけられている。しかし、ファール(Fahr)病という病名は疾患概念として曖昧なところがあり、これまでも多くの名称が用いられてきたが、現在、海外では主に primary familial brain calcification(PFBC)の名称が使われており、国際的な名称、診断基準の統一が必要である

本疾患は、両側基底核に病的な石灰化を認め、下記の診断基準にある鑑別疾患がなされたものを特発性基底核石灰化症(Idiopathic basal ganglia calcification:IBGC)と定義する。さらに、家族例や遺伝子異常が判明した症例は、家族性特発性基底核石灰化症(familial idiopathic basal ganglia calcification:FIBGC)に分類する。PFBC と同義である。

2. 原因

FIBGC 症例において、リン酸トランスポーターの1つである type III sodium-dependent phosphate transporter 2(PiT2)を code する遺伝子 *SLC20A2* の変異が報告された。日本人の症例においても、家族例で半数にこの遺伝子変異を認め、病態解明への大きな milestone となった。

さらに *PDFGRB*、*PDGFB*、*XPR1* といった常染色体顕性遺伝(優性遺伝)形式、*MYORG*、*JAM2* といった常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式の原因遺伝子も報告されている。

3. 症状

無症状からパーキンソン症状など錐体外路症状、小脳症状、精神症状(前頭葉症状等)、認知症症状をきたす症例まで極めて多様性がある。若い人で頭痛、てんかんを認めることも少なくない。本疾患は若年発症例もあり、緩徐進行性である。また、偶発的に頭部 CT 所見から見つかることもある。発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ(paroxysmal kinesigenic dyskinesia:PKD)を症状とする場合もある。中には、中年以降に認知症を呈する小阪・柴山病(Diffuse neurofibrillary tangles with calcification:DNTC)と鑑別に苦慮する症例も少なくない。

4. 治療法

根本的な治療法はまだ見つからない。遺伝子変異を認めた患者の疾患特異的 iPS 細胞や PiT2、血小板由来成長因子(PDGF)を軸に創薬の研究がなされている。対症療法ではあるが、不随意運動や精神症状に quetiapine など抗精神病薬が用いられている。また病理学的にもパーキンソン病を合併する症例があり、抗パーキンソン病薬、PKD では carbamazepine が効果を認めている。

5. 予後

アルコールを多飲する症例では、精神症状や脳萎縮を来しやすい。原因遺伝子などによって、脳内石灰化の進行や予後は変わってくると予測される。

○ 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)
100 人未満
家族例: 40 家系、孤発例約 200 例(研究班の登録)
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立
4. 長期の療養
必要(緩徐進行性である。)
5. 診断基準
あり(研究班による診断基準)
6. 重症度分類
modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが
3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経変性疾患領域の基盤的調査研究班」

研究代表者 独立行政法人国立病院機構松江医療センター 名誉院長 中島健二

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

1. 臨床症状

下記に示すような 緩徐進行性の精神・神経症状を呈する。

頭痛、精神症状(脱抑制症状、アルコール依存症など)、てんかん、精神発達遅延、認知症、パーキンソニズム、不随意運動(PKD など)、小脳症状などの精神・神経症状 がある。

注1 PKD: paroxysmal kinesigenic dyskinesia 発作性運動誘発性ジスキネジア

注2 無症状と思われる若年者でも、問診等により、しばしば上記の症状を認めることがある。
神経学的所見で軽度の運動機能障害 スキップができないなどを認めることもある。

2. 画像所見

頭部 CT 上、両側基底核を含む病的な石灰化を認める。

脳以外には病的な石灰化を認めないのが特徴である。病的とする定義は、大きさとして斑状(長径で 10mm 以上のものを斑状、10mm 未満は点状)以上のものか、あるいは点状の両側基底核石灰化に加えて小脳歯状核、視床、大脳皮質脳回谷部、大脳白質深部などに石灰化を認めるものと定義する。

注1 高齢者において生理的石灰化と思われるものは除く。

注2 石灰化の大きさによらず、原因遺伝子が判明したものや、家族性で類似の石灰化をきたすものは病的石灰化と考える。

3. 鑑別診断

下記に示すような脳内石灰化を二次的にきたす疾患が除外できる。

主なものとして、副甲状腺疾患(血清カルシウム(Ca)、無機リン (Pi)、iPTH が異常値)、偽性副甲状腺機能低下症(血清 Ca 低値)、偽性偽性副甲状腺機能低下症(Albright 骨栄養養症)、コケイン(Cockayne)症候群、ミトコンドリア病、エカルディ・グティエール(Aicardi Goutières)症候群、ダウン(Down)症候群、膠原病、血管炎、感染(HIV 脳症など、EB ウイルス感染症など)、中毒・外傷・放射線治療などを除外する。

注1 iPTH: intact parathyroid hormone インタクト副甲状腺ホルモン

注2 小児例では、上記のような先天代謝異常症に伴う脳内石灰化である可能性も推測され、全ゲノム解析などの遺伝子検索が望まれる。

4. 遺伝学的検査

これまでに報告されている IBGC の原因遺伝子は常染色体顕性遺伝(優性遺伝)形式では *SLC20A2*, *PDGFRB*, *PDGFB*, *XPR1*、常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式では *MYORG*, *JAM2* があり、これらに変異を認めるもの。

5. 病理学的検査

病理学的に脳内に病的な石灰化を認め、DNTC を含む他の変性疾患、外傷、感染症、ミトコンドリア病などの代謝性疾患などが除外できるもの。

注 1 DNTC: Diffuse neurofibrillary tangles with calcification (別名、小阪-柴山病) この疾患の確定診断は病理学的診断であり、生前には臨床的に IBGC との鑑別に苦慮する。

＜診断のカテゴリー＞

Definite1: 1、2、3、4の全てを満たすもの。

Definite2: 1、2、3、5の全てを満たすもの。

Probable: 1、2、3の全てを満たすもの。

Possible: 1かつ2を満たすもの。

<重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である。	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養(N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸(R)

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※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。

28 全身性アミロイドーシス

○ 概要

1. 概要

全身性アミロイドーシス(amyloidosis)は、線維構造をもつ蛋白質であるアミロイドが、全身臓器に沈着することによって機能障害を引き起こす一連の疾患群である。

アミロイドは、病理学的にコンゴアレッド染色で橙赤色に染まり、偏光顕微鏡下でアプルグリーン色の複屈折を示すものである。蛋白質が立体構造(コンフォメーション)を変化させてアミロイドとして凝集し疾患を引き起こすことから、コンフォメーション病の1つとして捉えられている。

2. 原因

これまでに 36 種類のアミロイドーシスが報告されており、それぞれにおけるアミロイドの形成、沈着機序に違いがあるものの、全てに共通すると考えられているアミロイド線維形成機序は、まずアミロイド原因(前駆体)蛋白質が産生され、次にそれがプロセッシングを受け、重合、凝集してアミロイド線維となるというものである。

3. 症状

アミロイドーシスの症状は、アミロイドの沈着による臓器・組織の障害に基づくもので、病型ごとに異なる臨床症状を示す。全身性アミロイドーシスで特に注目すべき症状は全身衰弱、心アミロイド沈着による心症状、消化器障害、腎症状(ネフローゼなど)、末梢神経障害(手足のしびれや麻痺)などである。

認知症の原因の過半数は脳にアミロイド沈着(老人斑)を起こすアルツハイマー病であること、また、高齢者では脳血管壁へのアミロイド沈着(アミロイドアンギオパチー)により、脳葉型の脳出血や皮質、皮質下に微小出血を引き起こすことも知っておくべき重要な知識である。

4. 治療法

これまで対症療法が主体であったが、近年病気を治す療法が可能になりつつある。全身性免疫グロブリン軽鎖(AL)アミロイドーシスに対しては、自己末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法あるいはボルテゾミブ、ダラツムマブなどの骨髄形質細胞を標的とした化学療法の有効性が示されている。遺伝性トランスサイレチン(ATTRv)アミロイドーシスに対しては、肝移植に加え、トランスサイレチン(TTR)四量体安定化薬であるタファミジスと核酸医薬(siRNA 製剤)であるパチシランの有効性が証明され、本邦でも保険収載されている。タファミジスに関しては全身性野生型トランスサイレチン(ATTRwt)アミロイドーシスの心症状に対する有効性も証明され、適応追加となっている。透析アミロイドーシスの予防として透析膜が改良され効果を挙げている。全身性アミロイド A(AA)アミロイドーシスでは抗リウマチ作用を示す様々な生物製剤に加えて、抗 IL-6 受容体抗体を用いた治療が有効であることが明らかになってきている。

5. 予後

病型により異なり、個人差もあるが、基本的に進行性の経過をたどり、治療をしなければ予後不良である。

○ 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)

3,131 人

2. 発病の機構

不明(アミロイド蛋白質が原因だが、その機序は不明である。)

3. 効果的な治療方法

未確立(一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。)

4. 長期の療養

必要(進行性である。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

アミロイドーシスの重症度分類を用いて2度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「アミロイドーシスに関する調査研究班」

研究代表者 福井大学医学部分子病理学分野 教授 内木宏延

＜診断基準＞

全身性アミロイドーシスが対象。二次性の病態によるアミロイドーシスは対象外。

1. AL/AH アミロイドーシス(免疫グロブリン性アミロイドーシス)(多発性骨髄腫に続発するものは除く)
2. ATTRwt アミロイドーシス(旧病名 senile systemic amyloidosis: SSA)(腱・靱帯のみに限局する病態は除く)
3. ATTRv アミロイドーシス(旧病名 familial amyloid polyneuropathy: FAP)
4. ATTRv 以外の遺伝性全身性アミロイドーシス(旧病名 FAP から独立、他の遺伝性全身性アミロイドーシスを追加、単一臓器に生じる限局性アミロイドーシスは除外)

※ ゲルソリン(*GSM*)、アポリポ蛋白(A-I(*APOA1*))、A-II(*APOA2*)、C-II(*APOC2*)、C-III(*APOC3*)、リゾチーム(*LYZ*)、フィブリノーゲン(*FGA*)、シスタチンC(*CST3*)、 β 2-ミクログロブリン(*B2M*)、プリオン蛋白(*PRNP*)など

1. 免疫グロブリン性アミロイドーシス(AL/AH アミロイドーシス)診断基準

① 全身性 AL アミロイドーシス

疾患概念

AL アミロイドーシスは、モノクローナルな免疫グロブリン軽鎖由来のアミロイドが全身諸臓器に沈着して機能障害を生じる病態である。沈着臓器は主として腎臓、心臓、肝臓、消化管、神経であるが、全身のどの臓器も障害されうる。複数の臓器が障害されることもあれば、単一の臓器(心臓・腎臓・肝臓)のこともある。モノクローナルな免疫グロブリン軽鎖は主として骨髄内の形質細胞から産生されると考えられるが、微量な場合は検出が困難なこともある。一方、限局した局所にのみアミロイド沈着を認めることがあり、限局性アミロイドーシスと呼ばれ全身性と区別される。多発性骨髄腫などの B 細胞性腫瘍に続発しないものを原発性 AL アミロイドーシス、多発性骨髄腫などの B 細胞性腫瘍に伴うものを続発性 AL アミロイドーシスという。いずれも、モノクローナルな免疫グロブリンを産生する細胞を標的とする治療が行われる。

全身性 AL アミロイドーシスの診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 臨床症候及び検査所見

AL アミロイドーシスによると考えられる臨床症候又は検査所見を認める(表1)。

B. 病理検査所見

組織生検でコンゴレッド染色陽性、偏光顕微鏡下にアップルグリーン色の複屈折を呈するアミロイド沈着を認める(注1)。

C. アミロイドタイピング

アミロイド沈着は免疫グロブリン軽鎖陽性である(注2)。

D. M 蛋白

血液あるいは尿中に M 蛋白が証明される(免疫電気泳動法、免疫固定法、フリーライトチェーンのいずれかで検出される)(注3)。

E. 鑑別診断

A の臨床症候や検査所見を来す可能性のある他疾患を十分に除外する。特に心アミロイドーシスの場合、MGUS(monoclonal gammopathy of undetermined significance)を伴う ATTRwt アミロイドーシスを否定できないので、ATTRwt の診断基準・診断フローチャートにより ATTRwt アミロイドーシスを確実に除外する。

〈診断のカテゴリー〉

Definite: A の 1 項目以上+B+C+D+E を満たす。もしくは、A の 2 項目以上+B+C+E を満たす。ただし心臓、腎臓、肝臓にA の該当項目があり、さらに B+C+E を満たす場合は、1 臓器でも全身性として扱う。

Probable: A の 1 項目以上+B+D+E を満たす。

(表1*)各項目はアミロイドーシスに特異的な所見ではなく、診断の入り口と考える。

項目	臨床症候	検査所見
心アミロイドーシスによるもの	心不全症状(息切れ、浮腫)、眩暈や失神	心房細動、刺激伝導系障害(房室ブロック、脚ブロック、心室内伝導障害)、心室性不整脈、肢誘導低電位、胸部誘導 QS パターン(V1-3) 心室壁肥厚**(右心室も含む)、心房中隔肥厚、著しい心室拡張能障害、心室のエコー輝度亢進(granular sparkling appearance)、心膜液貯留、弁肥厚、左室基部の longitudinal strain 低下(apical sparing) 血中 BNP/NT-proBNP 高値、血中心筋トロポニン T/I 高値 心臓 MRI における左室心内膜下のびまん性遅延造影、T1 マッピングにおける native T1 遅延、ECV 上昇
腎アミロイドーシスによるもの***	浮腫、体重増加	蛋白尿(>0.5g/day 又は 0.5g/g・Cr、アルブミンが主) 血清クレアチニン増加、eGFR 低下、尿 NAG 増加、尿・2-ミクログロブリン増加
肝アミロイドーシスによるもの	肝腫大	最大肝縦径>15cm(心不全を除外) アルカリフォスファターゼ増加(>正常上限の 1.5 倍)
末梢神経アミロイドーシスによる	小径線維優位のポリニューロパチー症状(四肢末	軸索型の神経伝導検査異常

もの	梢の温痛覚を主体とした低下)	
自律神経アミロイドーシスによるもの	起立性低血圧、下痢、便秘、排尿障害	
消化管アミロイドーシスによるもの	下血、嘔気、食欲不振、腸閉塞、吸収不良症候群	
腱・靱帯アミロイドーシスによるもの	手根管症候群症状(手のしびれ、疼痛)	神経伝導検査における手根管部の伝導遅延
関節アミロイドーシスによるもの	Shoulder pad sign、関節腫大	
舌アミロイドーシスによるもの	巨舌	
皮膚アミロイドーシスによるもの	強皮症様肥厚や結節、紫斑	
その他の臓器アミロイドーシスによるもの	甲状腺や唾液腺、リンパ節などの硬性腫大;跛行(血管アミロイドによる);筋症(仮性肥大)	CT 上びまん性間質性肺疾患パターン

*表中下線は、国際コンセンサスオピニオンに記載された臓器障害の指標(Gerz et al. Am J Hematol 79:319-328, 2005)。

**上記コンセンサスオピニオンでは「心室中隔及び左室後壁肥厚(>12mm)」

*** MGRS(monoclonal gammopathy of renal significance)の一部は腎アミロイドーシスによる。

(注1) 臓器生検は、腹壁脂肪、口唇唾液腺、消化管、骨髄などから採取したものをを用いてよく、必ずしも障害臓器から採取する必要はない。消化管病変のみで無症状の場合は限局性消化管アミロイドーシスの可能性があり、下血、下痢、便秘などの症状の出現、増悪について定期的な観察が必要である。限局性アミロイドーシスは無症状のことも多く、M 蛋白も検出されない場合が多いため、B+C で診断確定となる。

(注2) MGUS とATTRwt の併発例があるため、アミロイドが免疫グロブリン軽鎖陽性であること、血清あるいは尿中にM蛋白が証明される場合はコンゴーレッド陽性部位にM蛋白と一致したタイプの免疫グロブリン軽鎖を証明する必要がある。免疫染色により Al κ 又は Al λ (+)、ATTR (-)、AA (-)を確認すること、もしくは、質量分析法(LMD-LC-MS/MS)でアミロイド原因蛋白を確認する。自施設での実施が困難な場合は、「アミロイドーシスに関する調査研究 <http://amyloidosis-research-committee.jp/>」に解析依頼が可能である。

(注3) M 蛋白の検出には、血清免疫固定法、血清フリーライトチェーン(κ/λ 比)及び尿免疫固定法の実施が

推奨される。免疫固定法は免疫電気泳動法より検出感度が高い。

② AH アミロイドーシス

疾患概念

AH アミロイドーシスは、モノクローナルな免疫グロブリン重鎖由来のアミロイドが全身の臓器に沈着して機能障害を生じる病態である。ごく稀な病態であり、病態、徴候についてのまとまった調査はなく、散発的な症例報告にとどまるため詳細は不明である。アミロイドの沈着臓器は、腎臓、神経、心臓などの病変が多く、予後は AL アミロイドーシスより良いと考えられている。血液中には完全型の M 蛋白が証明されることが多い。

全身性 AH アミロイドーシスの診断基準

Definite を対象とする。

A. 臨床症候及び検査所見

AH アミロイドーシスによると考えられる臨床症候又は検査所見を認める(表1)。

B. 病理検査所見

組織生検でコンゴレッド染色陽性、偏光顕微鏡下にアップルグリーン色の複屈折を呈するアミロイド沈着を認める(注1)。

C. アミロイドタイピング

アミロイド沈着は免疫グロブリン重鎖陽性である(注2)。

D. M 蛋白

血液あるいは尿中に M 蛋白が証明される(免疫電気泳動法、免疫固定法、フリーライトチェーンのいずれかで検出される)(注3)。

E. 鑑別診断

A の臨床症候や検査所見を来す可能性のある他疾患を十分に除外する。特に心アミロイドーシスの場合、MGUS を伴うATTRwt アミロイドーシスを否定できないので、ATTRwt の診断基準・診断フローチャートにより ATTRwt アミロイドーシスを確実に除外する。

〈診断のカテゴリー〉

Definite: A の 1 項目以上+B+C+D+E を満たす。もしくは、A の 2 項目以上+B+C+E を満たす。ただし心臓、腎臓、肝臓に A の該当項目があり、さらに B+C+E を満たす場合は、1 臓器でも全身性として扱う。

(表1*)AHアミロイドーシスはごく稀な疾患であり、病態、徴候についてのまとまった調査はなく詳細は不明である。従って以下の表のとおり、臨床徴候と検査所見はALアミロイドーシスに準じて判断する。

項目	臨床症候	検査所見
心アミロイドーシスによるもの	心不全症状(息切れ、浮腫)、眩暈や失神	心房細動、刺激伝導系障害(房室ブロック、脚ブロック、心室内伝導障害)、心室性不整脈、肢誘導低電位、胸部誘導 QS パターン(V1-3) 心室壁肥厚**(右心室も含む)、心房中隔肥厚、著しい心室拡張能障害、心室のエコー輝度亢進(granular sparkling appearance)、心膜液貯留、弁肥厚、左室基部の longitudinal strain 低下(apical sparing) 血中 BNP/NT-proBNP 高値、血中心筋トロポニン T/I 高値 心臓 MRI における左室心内膜下のびまん性遅延造影、T1 マッピングにおける native T1 遅延、ECV 上昇
腎アミロイドーシスによるもの***	浮腫、体重増加	蛋白尿(>0.5g/day 又は 0.5g/g・Cr、アルブミンが主) 血清クレアチニン増加、eGFR 低下、尿 NAG 増加、尿・2-ミクログロブリン増加
肝アミロイドーシスによるもの	肝腫大	最大肝縦径>15cm(心不全を除外) アルカリフォスファターゼ増加(>正常上限の 1.5 倍)
末梢神経アミロイドーシスによるもの	小径線維優位のポリニューロパチー症状(四肢末梢の温痛覚を主体とした低下)	軸索型の神経伝導検査異常
自律神経アミロイドーシスによるもの	起立性低血圧、下痢、便秘、排尿障害	
消化管アミロイドーシスによるもの	下血、嘔気、食欲不振、腸閉塞、吸収不良症候群	
腱・靱帯アミロイドーシスによるもの	手根管症候群症状(手のしびれ、疼痛)	神経伝導検査における手根管部の伝導遅延
関節アミロイドーシスによるもの	Shoulder pad sign、関節腫大	
舌アミロイドーシスによるもの	巨舌	
皮膚アミロイドーシスによるもの	強皮症様肥厚や結節、紫斑	
その他の臓器アミロイドーシスによるもの	甲状腺や唾液腺、リンパ節などの硬性腫大;跛行(血管アミロイドによる);筋症(仮性肥大)	CT 上びまん性間質性肺疾患パターン

*表中下線は、国際コンセンサスオピニオンに記載された臓器障害の指標(Gerz et al. Am J Hematol 79:319-

328, 2005)。

**上記コンセンサスオピニオンでは「心室中隔及び左室後壁肥厚(>12mm)」

*** MGRS(monoclonal gammopathy of renal significance)の一部は腎アミロイドーシスによる。

(注1) 臓器生検は、腹壁脂肪、口唇唾液腺、消化管、骨髄などから採取したものをを用いてよく、必ずしも障害臓器から採取する必要はない。

(注2) 免疫染色によりAl κ (-), Al λ (-), ATTR(-), AA(-)を確認する。稀少疾患であり、通常の抗重鎖抗体を用いた免疫染色による本疾患の診断は確立していないため、必ず質量分析法(LMD-LC-MS/MS)により重鎖の沈着を確認する。なお重鎖と軽鎖の両方が検出された場合は、AHL(AH+AL)アミロイドーシスと診断する。自施設での実施が困難な場合は、「アミロイドーシスに関する調査研究班(<http://amyloidosis-research-committee.jp/>)」に解析依頼が可能である。

(注3) M 蛋白の検出には、血清免疫固定法、血清フリーライトチェーン(κ/λ 比)及び尿免疫固定法の実施が

推奨される。免疫固定法は免疫電気泳動法より検出感度が高い。

2. 全身性野生型トランスサイレチン (ATTRwt) アミロイドーシス診断基準

旧病名: 老人性全身性アミロイドーシス (senile systemic amyloidosis: SSA)

疾患概念

ATTRwt アミロイドーシスは、野生型 TTR が原因となり、主として心臓、腱・靱帯組織(手根管、黄色靱帯など)、腎、甲状腺、末梢神経、肺など諸臓器に病態を生じる。60 歳以上の男性に多い。加齢が発症に関与していると考えられているが、詳細な病態は不明である。国内には本症と適切に診断されていない症例が多く存在すると考えられる。TTR 四量体安定化が本疾患の心症候の予後を改善すると報告されている。

全身性 ATTRwt アミロイドーシスの診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 臨床症候及び検査所見

ATTRwt アミロイドーシスによると考えられる臨床症候又は検査所見を認める(表1)。

B. 病理検査所見

心筋もしくは他の組織でコンゴーレッド染色陽性、偏光顕微鏡下にアップルグリーン色の複屈折を呈するアミロイド沈着を認める(注1)。

C. アミロイドタイピング

アミロイド沈着はトランスサイレチン(TTR)陽性である(注2)。

D. シンチグラフィー

^{99m}Tc ピロリン酸あるいは ^{99m}Tc ヒドロキシメチレンジホスホン酸シンチグラフィーで心臓に陽性像が確認される(注3)。

E. 遺伝学的検査

TTR 遺伝子にアミノ酸の変化を伴う変異を認めない。

F. M 蛋白を認めない(注4)。

G. 鑑別診断

1. 腱・靱帯組織のみに限局する限局性 ATTRwt は除外する。
2. A の臨床症候や検査所見を来す可能性のある他疾患を十分に除外する。ただし心肥大を来しうる諸疾患と ATTRwt アミロイドーシスとの合併例が存在することにも注意が必要である。

〈診断のカテゴリー〉

Definite: A+B+C+E+G1 を満たす。

Probable: A+D+E+F+G2 を満たす。

(表1) 以下をみたす場合などに本症を疑うが、非典型例が疑われる場合はこの限りでない。各項目はアミロイドーシスに特異的な所見ではなく、診断の入り口と考える。

項目	臨床症候	検査所見
心アミロイドーシスによるもの	心不全症状(息切れ、浮腫)、眩暈や失神	心房細動、刺激伝導系障害(房室ブロック、脚ブロック、心室内伝導障害)、心室性不整脈、肢誘導低電位、胸部誘導 QS パターン(V1-3) 心室壁肥厚(右心室も含む)、心房中隔肥厚、著しい心室拡張能障害、心室のエコー輝度亢進(granular sparkling appearance)、心膜液貯留、弁肥厚、左室基部の longitudinal strain 低下(apical sparing) 血中 BNP/NT-proBNP 高値、血中心筋トロポニン T/I 高値 心臓 MRI における左室心内膜下のびまん性遅延造影、T1 マッピングにおける native T1 遅延、ECV 上昇
末梢神経アミロイドーシスによるもの	小径線維優位のポリニューロパチー症状(四肢末梢の温痛覚を主体とした低下)	軸索型の神経伝導検査異常、皮膚生検における表皮内神経線維密度の低下
腱・靱帯アミロイドーシスによるもの	手根管症候群症状(手のしびれ、疼痛)、脊柱管狭窄症状(腰痛、歩行障害)	神経伝導検査における手根管部の伝導遅延、脊椎 MRI

(注1) 本症では、腹壁脂肪吸引生検、皮膚生検、消化管生検、口唇生検等のアミロイド陽性率は低いため、これらの生検部位でアミロイドが検出されない場合は、心筋生検を考慮する。また臨床症候や他の検査所見から本症が強く疑われる場合は、各組織部位からの生検を繰り返し行うことで検出される場合がある。本症のアミロイド沈着はコンゴーレッドの染色性が弱く、偏光でアップルグリーン色の複屈折も弱い場合がある。

(注2)免疫染色により ATTR (+)、Al κ (-)、Al λ (-)、AA (-)を確認すること、もしくは、質量分析法(LMD-LC-MS/MS)でアミロイド原因蛋白を確認する。自施設での実施が困難な場合は、「アミロイドーシスに関する調査研究班(<http://amyloidosis-research-committee.jp/>)」に解析依頼が可能である。

(注3)3時間後撮影正面プラナー画像を用いた視覚的評価法(Grade 0 心臓への集積なし、Grade 1 肋骨よりも弱い心臓への軽度集積、Grade 2 肋骨と同等の心臓への中等度集積、Grade 3 肋骨よりも強い心臓への高度集積: Grade 2 以上を陽性とする)、あるいは1時間後撮影画像の定量的評価法(heart-to-contralateral [H/CL]比:1.5以上を陽性とする)等により評価する。

(注4)免疫グロブリン遊離軽鎖(フリーライトチェーン) κ/λ 比に異常を認めない。加えて、血清免疫固定法、尿中 M 蛋白(免疫固定法)を解析し、M 蛋白が検出されないことを確認する。

3. 遺伝性トランスサイレチン (ATTRv) アミロイドーシス診断基準

旧病名: 家族性アミロイドポリニューロパチー (familial amyloid polyneuropathy: FAP)

疾患概念

トランスサイレチン (TTR) の遺伝子変異が原因となり、TTR がアミロイドを形成し組織の細胞外へ沈着することで、神経、心臓、消化管、腎臓、眼など諸臓器の障害を生じる遺伝性疾患である。熊本、長野に大きな患者集積がある。常染色体顕性の遺伝性疾患であるが、熊本、長野以外の非集積地から報告されている症例は約半数で家族歴が明確でない。発症年齢(集積地では 20~40 歳代、非集積地では 50 歳以後)や症候が多様である。各種治療法(肝移植、TTR 安定化剤、遺伝子治療)の効果は病初期に期待できるため早期診断が重要である。

全身性 ATTRv アミロイドーシスの診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 臨床症候及び検査所見

ATTRv アミロイドーシスによると考えられる臨床症候又は検査所見を認める(表1)。

B. 病理検査所見

組織生検でコンゴレッド染色陽性、偏光顕微鏡下にアップルグリーン色の複屈折を呈するアミロイド沈着を認める(注1)。

C. アミロイドタイピング

アミロイド沈着はトランスサイレチン(TTR)陽性である(注2)。

D. シンチグラフィ

^{99m}Tc ピロリン酸あるいは ^{99m}Tc ヒドロキシメチレンジホスホン酸シンチグラフィーで心臓に陽性像が確認される(注3)。

E. 遺伝学的検査

TTR 遺伝子にアミノ酸の変化を伴う変異を認める。

〈診断のカテゴリー〉

Definite: A+B+C+E を満たす。

Probable: A+B+E を満たす。もしくは、A+D+E を満たす。

(表1)以下の項目を参考に本症を疑う。*TTR* 遺伝子変異型により多様な症候(末梢神経型、心臓型、脳髄膜血管型・眼型など)を呈すことに注意が必要である*。また同一家系内でも発症年齢が大きく異なる場合がある。

項目	臨床症候	検査所見
末梢神経アミロイドーシスによるもの	小径線維優位の感覚・運動ポリニューロパチー症状(四肢末梢の温痛覚を主体とした低下、四肢末端の筋萎縮・筋力低下)	軸索型の神経伝導検査異常、皮膚生検における表皮内神経線維密度の低下、MR neurography (MRN)における後根神経節や坐骨神経近位部の腫大
自律神経アミロイドーシスによるもの	起立性低血圧、嘔吐、下痢、便秘、排尿障害、陰萎、発汗異常など	MIBG 心筋シンチグラフィーにおける心取り込みの低下、レーザードプラ皮膚血流検査、発汗機能検査、R-R 間隔検査(心拍数変動検査)、シェロング試験、胃電図など
腱・靱帯アミロイドーシスによるもの	手根管症候群症状(手のしびれ、疼痛)	神経伝導検査における手根管部の伝導遅延
心アミロイドーシスによるもの	心不全症状(息切れ、浮腫)、眩暈や失神	心房細動、刺激伝導系障害(房室ブロック、脚ブロック、心室内伝導障害)、心室性不整脈、肢誘導低電位、胸部誘導 QS パターン(V1-3) 心室壁肥厚(右心室も含む)、心房中隔肥厚、著しい心室拡張能障害、心室のエコー輝度亢進(granular sparkling appearance)、心膜液貯留、弁肥厚、左室基部の longitudinal strain 低下(apical sparing) 血中 BNP/NT-proBNP 高値、血中心筋トロポニン T/I 高値 心臓 MRI における左室心内膜下のびまん性遅延造影、T1 マッピングにおける native T1 遅延、ECV 上昇
腎アミロイドーシスによるもの	浮腫、体重増加	蛋白尿など

眼アミロイドーシスによるもの	ドライアイ、硝子体混濁、緑内障、瞳孔の不整など	眼圧の上昇など
中枢神経アミロイドーシスによるもの	一過性中枢神経症状 (TFNE)、意識障害、脳出血など	頭部、脊椎造影 MRI における髄膜造影、微小出血を含めた脳出血など
その他の臓器アミロイドーシスによるもの	低血糖発作、甲状腺機能低下症状など	

*末梢神経型が最も多く、次いで心臓型が多い。

(注 1) 腹壁脂肪吸引、消化管生検、皮膚生検、口唇生検、神経生検、心筋生検などで認める。消化管粘膜下層の血管壁にアミロイド沈着を認める場合が多いため、消化管生検は粘膜下層まで採取することが望ましい。複数臓器部位の複数箇所での生検を繰り返し行うことで、アミロイド沈着の検出率を高めることが期待できる。

(注 2) 免疫染色により ATTR (+)、AL κ (-)、AL λ (-)、AA (-)を確認すること、もしくは、質量分析法 (LMD-LC-MS/MS) でアミロイド原因蛋白を確認する。自施設での実施が困難な場合は、「アミロイドーシスに関する調査研究班 (<http://amyloidosis-research-committee.jp/>)」に解析依頼が可能である。

(注 3) 3時間後撮影正面プラナー画像を用いた視覚的評価法 (Grade 0 心臓への集積なし、Grade 1 肋骨よりも弱い心臓への軽度集積、Grade 2 肋骨と同等の心臓への中等度集積、Grade 3 肋骨よりも強い心臓への高度集積: Grade 2 以上を陽性とする)、あるいは1時間後撮影画像の定量的評価法 (heart-to-contralateral [H/CL] 比: 1.5 以上を陽性とする) 等により評価する。

4. 遺伝性全身性アミロイドーシス (ATTRv を除く) 診断基準

注: 遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシスを除く

疾患概念

ゲルソリン (GSM)、アポリポ蛋白 (A-I (APOA1)、A-II (APOA2)、C-II (APOC2)、C-III (APOC3)、リゾチーム (LYZ)、フィブリノーゲン (FGA)、シスタチンC (CST3)、 β 2-ミクログロブリン (B2M)、プリオン蛋白 (PRNP) などの遺伝子変異が原因となり、これらの遺伝子産物などを前駆蛋白とするアミロイドが組織の細胞外へ沈着することで、神経、腎臓、心臓、皮膚など諸臓器の障害を生じる稀な遺伝性疾患である。単一臓器に生じる限局性アミロイドーシスは含めない。

遺伝性全身性アミロイドーシスの診断基準

Definite を対象とする。

A. 臨床症候及び検査所見

遺伝性全身性アミロイドーシスによると考えられる臨床症候を認める(表1)。

B. 病理検査所見

組織生検でコンゴレッド染色陽性、偏光顕微鏡下にアップルグリーン色の複屈折を呈するアミロイド沈着を認める(注1)。

C. アミロイドタイピング

アミロイドを構成する蛋白が同定され、その結果が遺伝学的検査の結果と一致する(注2)。

D. 遺伝学的検査

遺伝学的検査で本症の原因として報告されている遺伝子に変異を認める(注3)。

E. 鑑別診断

AL、ATTR、AA アミロイドーシスが除外できる(注4)。

〈診断のカテゴリー〉

Definite: A+B+C+D+E を満たす。

(表1)各疾患でこれまで報告されている主要な臨床症候は以下の通りである。

① 遺伝性ゲルソリンアミロイドーシス

項目	臨床症候
眼アミロイドーシスによるもの	角膜格子状変性、緑内障
脳神経アミロイドーシスによるもの	両側性顔面神経麻痺、三叉神経障害(角膜反射消失、顔面感覚低下)、難聴、嗅覚低下、舌下神経障害(舌萎縮、舌線維束収縮)、構音障害、嚥下障害、外眼筋麻痺など
舌アミロイドーシスによるもの	巨舌、舌萎縮、舌線維束収縮
皮膚アミロイドーシスによるもの	皮膚弛緩症、アミロイド苔癬、発汗障害
末梢神経アミロイドーシスによるもの	四肢末梢に手袋・靴下型の異常感覚、アキレス腱反射の消失、振動覚、位置覚の低下など
自律神経アミロイドーシスによるもの	起立性低血圧、発汗障害
腱・靱帯アミロイドーシスによるもの	手根管症候群
腎アミロイドーシスによるもの	蛋白尿、ネフローゼ症候群、腎不全
心アミロイドーシスによるもの	刺激伝導系障害

② 遺伝性アポリポ蛋白 A-I アミロイドーシス

項目	臨床症候
心アミロイドーシスによるもの	心不全
腎アミロイドーシスによるもの	腎不全(尿蛋白は稀)
肝・脾臓アミロイドーシスによるもの	肝脾腫
咽頭アミロイドーシスによるもの	嚥下違和感
末梢神経症候	感覚障害

③ 遺伝性アポリポ蛋白 A-II アミロイドーシス

項目	臨床症候
腎アミロイドーシスによるもの	ネフローゼ症候群、腎不全

④ 遺伝性アポリポ蛋白 C-II アミロイドーシス

項目	臨床症候
腎アミロイドーシスによるもの	ネフローゼ症候群、腎不全

⑤ 遺伝性アポリポ蛋白 C-III アミロイドーシス

項目	臨床症候
腎アミロイドーシスによるもの	ネフローゼ症候群、腎不全
口腔内アミロイドーシスによるもの	口腔乾燥症

⑥ 遺伝性リゾチームアミロイドーシス

項目	臨床症候
腎アミロイドーシスによるもの	ネフローゼ症候群、腎不全

⑦ 遺伝性フィブリノーゲンアミロイドーシス

項目	臨床症候
腎アミロイドーシスによるもの	ネフローゼ症候群、腎不全
末梢神経アミロイドーシスによるもの	感覚障害
皮膚アミロイドーシスによるもの	点状出血

⑧ 遺伝性シスタチンC アミロイドーシス

項目	臨床症候
中枢神経アミロイドーシスによるもの	脳出血

⑨ 遺伝性 β 2-ミクログロブリンアミロイドーシス

項目	臨床症候
末梢神経アミロイドーシスによるもの	感覚障害
自律神経アミロイドーシスによるもの	交代性下痢・便秘、起立性低血圧

⑩ 遺伝性全身性PrP アミロイドーシス

項目	臨床症候
末梢神経アミロイドーシスによるもの	感覚障害
自律神経アミロイドーシスによるもの	下痢、起立性低血圧
中枢神経アミロイドーシスによるもの	認知機能低下、けいれん発作

(注 1)機能障害を認める臓器(神経、腎臓、心臓など)から生検することが困難な場合は、腹壁脂肪吸引、消化管生検、皮膚生検、口唇生検などでアミロイド沈着の検出を試みる。消化管粘膜下層の血管壁にアミロイド沈着を認める場合が多いため、消化管生検は粘膜下層まで採取することが望ましい。複数臓器部位の複数箇所での生検を繰り返し行うことで、アミロイド沈着の検出率を高めることが期待できる。

(注 2)免疫染色によりアミロイドが原因蛋白(ゲルソリン、アポリポ蛋白(A-I、A-II、C-II、C-III)、リゾチーム、フィブリノーゲン、シスタチンC、 β 2-ミクログロブリン)陽性となることを確認する。もしくは、質量分析法(LMD-LC-MS/MS)でアミロイド原因蛋白を確認する。自施設での実施が困難な場合は、「アミロイドーシスに関する調査研究班(<http://amyloidosis-research-committee.jp/>)」に解析依頼が可能である。

(注 3)ゲルソリン(*GSM*)、アポリポ蛋白(A-I (*APOA1*)、A-II (*APOA2*)、C-II (*APOC2*)、C-III (*APOC3*))、リゾチーム(*LYZ*)、フィブリノーゲン(*FGA*)、シスタチンC(*CST3*)、 β 2-ミクログロブリン(*B2M*)、プリオン蛋白(*PRNP*)などに、本症の原因と考えられるアミノ酸の変化を伴う遺伝子変異を認める。

(注 4)免疫染色もしくは質量分析法(LMD-LC-MS/MS)で ATTR(-)、AL κ (-)、AL λ (-)、AA(-)を確認する。

<重症度分類>

2度以上を対象とする。

1度	組織学的にアミロイド沈着が確認される又はアミロイド沈着を疑わせる検査所見があるが、アミロイド沈着による明らかな臓器機能障害を認めない。
2度	組織学的にアミロイド沈着が確認される又はアミロイド沈着を疑わせる検査所見があり、かつ、アミロイド沈着による軽度の臓器機能障害を単一臓器に認める。
3度	組織学的にアミロイド沈着が確認される又はアミロイド沈着を疑わせる検査所見があり、かつ、アミロイド沈着による複数の臓器機能障害を認める。
4度	組織学的にアミロイド沈着が確認され、かつ、アミロイド沈着による中等度以上の臓器機能障害を単一又は複数の部位に認める。
5度	組織学的にアミロイド沈着が確認され、かつ、アミロイド沈着による重度の臓器機能障害を複数の部位に認める。

注1:アミロイド沈着を確認された部位は、臓器障害を認める部位と必ずしも一致する必要はない。

注2:臓器障害は、神経、心臓、腎臓、消化管、呼吸器、泌尿器、眼、骨・関節、内分泌など。

※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。

30 遠位型ミオパチー

○ 概要

1. 概要

遠位筋が好んで侵される遺伝性筋疾患の総称。世界的には少なくとも9つの異なる疾患が含まれるとされているが、これまでのところ、本邦では「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー」(常染色体潜性遺伝(劣性遺伝))、「三好型ミオパチー」(常染色体潜性遺伝(劣性遺伝))、「眼咽頭遠位型ミオパチー」(常染色体顕性遺伝(優性遺伝))の3疾患が中心として報告されている。いずれも本邦において発見された疾患である。

2. 原因

「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー」は、シアル酸合成経路の律速酵素をコードする *GNE* 遺伝子のミスセンス変異によりシアル酸合成能が低下することで発症する。「三好型ミオパチー」は、肢帯型筋ジストロフィー2B型と同じく、*DYSF* 遺伝子の変異による筋鞘膜修復に関係する蛋白質ジスフェルリンの欠損症である。近年、「眼咽頭遠位型ミオパチー」の原因遺伝子として *LRP12*、*GIPC1*、*NOTCH2NLC* の CGG トリプレットリピート伸長が同定され、本邦における「眼咽頭遠位型ミオパチー」例の大半が、これら3つの遺伝子のいずれかにリピート伸長を有することが報告された。ただし、「眼咽頭遠位型ミオパチー」と診断される例の中には、実際には、臨床病理学的に類似する眼咽頭型筋ジストロフィーに罹患している例もある。

3. 症状

「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー」は、10代後半～30代後半にかけて発症し、前脛骨筋を特に強く侵すが、進行すると近位筋も侵される。病理学的に縁取り空胞の出現を特徴とする。「三好型ミオパチー」は、10代後半～30代後半に発症し、主に下腿後面筋群が侵されるが進行すると近位筋も侵される。病理学的には筋線維の壊死・再生変化が特徴であり、血清CK値が高度に上昇する。「眼咽頭遠位型ミオパチー」は、通常成人期～老年期にかけて発症し、眼瞼下垂、眼球運動障害、嚥下障害に加えて、特に下腿三頭筋を侵すミオパチーを呈する。筋病理学的には縁取り空胞を認める。

4. 治療法

転倒による外傷、また「眼咽頭遠位型ミオパチー」では嚥下障害による誤嚥性肺炎などに対して、対症療法を行う。

5. 予後

歩行障害、嚥下障害、誤嚥性肺炎などが生じる。

○ 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)
269 人
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(根本的治療法なし。)
4. 長期の療養
必要(進行性である。)
5. 診断基準
あり(遠位型ミオパチー診断基準)
6. 重症度分類
Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「希少難治性筋疾患に関する調査研究」

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科神経内科学 教授 青木正志

＜診断基準＞

「遠位型ミオパチー」診断基準

Definite、Probable を対象とする。

遠位型ミオパチーとして下記の各疾患群を含める。

- (1) 三好型ミオパチー
- (2) 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (DMRV/GNE myopathy)
- (3) 眼咽頭遠位型ミオパチー
- (4) その他の遠位型ミオパチー

(1) 三好型ミオパチー (MIM# 254130, Miyoshi myopathy, Distal dysferlinopathy) 診断基準

● 診断に有用な特徴

A. 臨床的特徴 (a かつ b を満たす)

- a. 常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) 又は孤発性
- b. 進行性の筋力低下及び筋萎縮: 下肢後面筋群、特に腓腹筋が侵される。
(以下は参考所見)
 - ・発症年齢は 30 歳までに多い。
 - ・進行すれば近位筋の筋力低下が出現する。
 - ・針筋電図で筋原性変化 (ただし、fibrillation potential や高振幅 MUP が認められることがある。)
 - ・歩行可能な時期に血清 CK 値が異常高値 (1,000IU/L 以上) を示す。

B. dysferlin の評価 (a 又は b を満たす)

- a. dysferlin 欠損 (骨格筋免疫染色又はウェスタンブロット解析)
- b. *DYSF* (dysferlin) 遺伝子のホモ接合型又は複合ヘテロ接合型変異
(以下は参考所見)
 - ・CD14 陽性リンパ球のウェスタンブロット解析で dysferlin 欠損

● 除外すべき疾患

臨床的鑑別

- ・遠位筋を侵し得る他の筋疾患 (他の遠位型ミオパチーを含む。)
- ・神経原性疾患

病理学的鑑別

- ・他の筋ジストロフィー
- ・多発性筋炎

● 診断のカテゴリー

Definite: A+B を満たす例

Probable: A を満たすが、B が実施されていない例

(2) 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (MIM# 600737, Distal myopathy with rimmed vacuoles: DMRV, GNE myopathy*) 診断基準

● 診断に有用な特徴

A. 臨床的特徴 (a かつ b を満たす)

- a. 常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) 又は孤発性
- b. 進行性の筋力低下及び筋萎縮: 前脛骨筋や大腿屈筋群、大内転筋が侵されるが、大腿四頭筋は多くは保たれる。

(以下は参考所見)

- ・発症年齢は 15 歳から 40 歳までが多い。
- ・5～20 年の経過で歩行不能となることが多い。
- ・血清 CK 値は正常から軽度高値 (1,500IU/L 以下)
- ・針筋電図で筋原性変化 (ただし、fibrillation potential や高振幅 MUP が認められることがある。)

B. 筋生検所見 (a を満たす)

- a. 縁取り空胞を伴う筋線維

(以下は参考所見)

- ・通常強い炎症反応を伴わない。
- ・筋線維内の β -アミロイド沈着
- ・筋線維内のユビキチン陽性封入体
- ・筋線維内の p62 陽性凝集体
- ・筋線維内のリン酸化タウ
- ・(電子顕微鏡にて) 核又は細胞質内の 15～20nm のフィラメント状封入体 (tubulofilamentous inclusions) の存在

C. 遺伝学的検査

GNE 遺伝子のホモ接合型又は複合ヘテロ接合型変異

● 除外すべき疾患

臨床的鑑別

- ・遠位筋を侵し得る他の筋疾患 (他の遠位型ミオパチーを含む。)
- ・神経原性疾患

病理学的鑑別

- ・縁取り空胞を来す他のミオパチー

● 診断のカテゴリー

Definite: A又はBの少なくとも一方を満たし、かつ C を満たすもの。

Probable: A+Bを満たすもの。

* DMRV 又は Nonaka Myopathy は国際的に GNE myopathy と統一呼称する動きがある (Huizing et al. Neuromuscul Disord 2014) が、本診断基準中には現在通用されている呼称と併記した。

(3)眼咽頭遠位型ミオパチー(Oculopharyngodistal myopathy)診断基準

●診断に有用な特徴

A. 臨床的特徴(a かつ b を満たす)

- a. 眼瞼下垂を呈する。
- b. 下腿三頭筋の筋力低下・筋萎縮を呈する。

(以下は参考所見)

- ・緩徐進行性である。
- ・外眼筋麻痺、嚥下・構音障害を呈する。
- ・常染色体顕性遺伝(優性遺伝)の家族歴を認めることがある。

B. 一般的検査(a を満たす)

- a. 血清 CK 値は正常から軽度高値(1,000 IU/L 以下)

(以下は参考所見)

- ・針筋電図で筋原性変化(ただし、fibrillation potential や高振幅 MUP が認められることがある。)

C. 筋生検所見

縁取り空胞を伴う筋線維の存在

D. 遺伝学的検査

本邦例の殆どは *LRP12*、*GIPC1*、*NOTCH2NLC* のいずれかの遺伝子に CGG リピート伸長を有する。

●除外すべき疾患

臨床的鑑別

- ・遠位筋を侵し得る他の筋疾患(他の遠位型ミオパチーを含む。)
- ・眼咽頭型筋ジストロフィー(OPMD)
- ・ミトコンドリア病(慢性進行性外眼筋麻痺: CPEO)

病理学的鑑別

- ・縁取り空胞を来す他のミオパチー

●診断のカテゴリー

Definite: A+B+D

Probable: A+B+C

(4)その他の遠位型ミオパチー診断基準

●疾患概念

その他の遠位型ミオパチーは原因遺伝子の同定されていないものを含めて、各種の報告がある。ここでは、その他の遠位型ミオパチー例を以下A+Bの全てを満たすものと定義する。

A. 臨床的特徴(a から d の全てを満たす)

- a. 遠位筋が優位に侵される。
- b. 両側性である。
- c. 日内変動を伴わず、固定性又は進行性である。
- d. 2 年以上の経過である。

B. 筋生検所見 (a かつ b を満たす)

- a. 筋原性変化の存在
- b. 神経原性変化はないか、あっても筋力低下を全て説明できるものではない。

●原因遺伝子

原因遺伝子が明らかになった場合には、それを明記する(原因不明の場合は、「原因不明」と記載する)。

以下は、比較的疾患概念が確立しつつ代表的遠位型ミオパチーであり、臨床的特徴、遺伝形式、原因遺伝子を列記する。今後、疾患概念や分類が変わり得ることに留意する。

- Distal anterior compartment myopathy (DACM) : dysferlin 欠損による。臨床経過は三好型に似るが、下腿前面の筋肉が好んで侵される。AR、*DYSF*
- Non-dysferlin distal muscular dystrophy : 三好型に似た臨床・病理所見を呈する。AR、*ANO5*
- Welander distal myopathy*: 40 代以降に発症し、手指伸筋の筋力低下を示す。AD、*TIA1*
- Early-onset distal myopathy*: 小児発症で前脛骨筋・手指伸筋群及び頸部屈筋群の筋力低下を示す。AD、*MYH7*
- Distal myopathy with *CAV3* mutation: 若年発症で手内筋の筋力低下を示し、腓腹筋肥大を呈することがある。AD、*CAV3*
- Vocal cord and pharyngeal dysfunction with distal myopathy (VCPDM) : 声帯および咽頭筋力低下を示す。AD、*MATR3*
- Distal *VCP*(valosin containing protein)-mutated myopathy*: 骨パジェット病と前頭側頭型認知症を伴う。しばしば神経原性変化を伴う。AD、*VCP*
- Distal nebulin (*NEB*) myopathy*: 小児から若年成人発症で前脛骨筋の筋力低下を示す。AR、*NEB*
- Tibial muscular dystrophy (TMD)*: 前脛骨筋の筋力低下を示す。AD、*TTN*
- 筋原線維性ミオパチー(myofibrillar myopathy) : 病理学的に筋線維内の様々な蛋白質蓄積を特徴とする。通常 AD、*TTID*, *LDB3*, *CRYAB*, *DES*, *FLNC*

AD: 常染色体顕性遺伝(優性遺伝)、AR: 常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)、*: 本邦で患者未同定

●除外診断

先天性ミオパチー: 遠位型ミオパチーの臨床型をとることもあるが、生下時より症状がみられる場合は先天性ミオパチーとして分類する。

<重症度分類>

機能的評価: Barthel Index

85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(例えば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(歩行自立も含む)	15
	軽度の部分介助又は監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助又は不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助又は不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む。ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助又は不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助又は不可能	0
6 歩行	45m 以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m 以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m 以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助又は監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

※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。

34 神経線維腫症

○ 概要

1. 概要

神経線維腫症 1 型 (neurofibromatosis type1: NF1、レックリングハウゼン病) は、カフェ・オ・レ斑と神経線維腫を主徴とし、骨、眼、神経系、(副腎、消化管)などに多彩な症候を呈する母斑症であり、常染色体性の顕性遺伝 (優性遺伝) 疾患である。

神経線維腫症 2 型 (neurofibromatosis type2: NF2) は、両側性に発生する聴神経鞘腫 (前庭神経鞘腫) を主徴とし、その他の神経系腫瘍 (脳及び脊髄神経鞘腫、髄膜腫、脊髄上衣腫) や皮膚病変 (皮下や皮内の末梢神経鞘腫、色素斑)、眼病変 (若年性白内障) を呈する常染色体性の顕性遺伝 (優性遺伝) 疾患である。

2. 原因

神経線維腫症 1 型の原因遺伝子は 17 番染色体長腕 (17q11.2) に位置し、その遺伝子産物はニューロフィブロミン (neurofibromin) と呼ばれ、Ras 蛋白の機能を制御して細胞増殖や細胞死を抑制することにより、腫瘍の発生と増殖を抑制すると考えられている。NF1 遺伝子に変異 (病的バリエーション) を来した神経線維腫症 1 型では、RAS の恒常的な活性化のため、RAS/MAPK 経路の活性化と PI3K/AKT 経路の活性化を生じ、神経線維腫をはじめとし、多種の病変を生じると推測されている。しかし、詳しい機構については不明な点も多い。

神経線維腫症 2 型の責任遺伝子は第 22 染色体長腕 22q12 に存在し、この遺伝子が作り出す蛋白質は merlin (又は schwannomin) と名付けられている。merlin は腫瘍抑制因子として働くと考えられている。神経線維腫症 2 型では、merlin の遺伝子に異常が生じ、正常な merlin ができないために発症する。同様に、神経線維腫症 2 型以外の一般の神経鞘腫・髄膜腫・脊髄上衣腫などでも merlin の遺伝子に異常が見つまっている。

3. 症状

①神経線維腫症 1 型は、以下の症状を特徴とする。

- ・カフェ・オ・レ斑—扁平で盛り上がりのない斑であり、色は淡いミルクコーヒー色から濃い褐色に至るまで様々で、色素斑内に色の濃淡はみられない。形は長円形のものが多く、丸みを帯びた滑らかな輪郭を呈している。小児では径 0.5cm 以上、成人では径 1.5cm 以上を基準とする。
- ・神経線維腫—皮膚の神経線維腫は思春期頃より全身に多発する。この他皮下の末梢神経内の神経線維腫 (nodular plexiform neurofibroma)、び漫性の神経線維腫 (diffuse plexiform neurofibroma) がみられることもある。悪性末梢神経鞘腫瘍は末梢神経から発生する肉腫で患者の 2~4% に生じる。
- ・その他の症候:
 - 皮膚病変—雀卵斑様色素斑、大型の褐色斑、貧血母斑、若年性黄色肉芽腫、有毛性褐青色斑など。
 - 骨病変—頭蓋骨・顔面骨の骨欠損、四肢骨の変形・病的骨折、脊柱・胸郭の変形など。
 - 眼病変—虹彩小結節 (Lisch nodule)、視神経膠腫など。
 - 脳脊髄腫瘍—視神経膠腫、毛様細胞性星細胞腫、脊髄腫瘍など。

その他 unidentified bright object (UBO)、消化管間質腫瘍 (gastrointestinal stromal tumor: GIST)、褐色細胞腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、限局性学習症、注意欠如・多動症、自閉スペクトラム症などがみられる。

神経線維腫症 1 型の診断のポイントとして、カフェ・オ・レ斑と神経線維腫がみられれば診断は確実である。小児例ではカフェ・オ・レ斑が6個以上あれば本症が疑われ、家族歴その他の症候を参考にして診断する。ただし、両親ともに正常のことも多い。成人例ではカフェ・オ・レ斑が分かりにくいことも多いので、神経線維腫を主体に診断する。

②神経線維腫症 2 型の発症年齢は様々であるが、10～20 代の発症が多い。両側の聴神経鞘腫が最も代表的であるが、この他多数の神経に神経鞘腫が生じる。また、その他の中枢神経系腫瘍として髄膜腫、上衣腫なども生じる。最も多い症状は、聴神経鞘腫による難聴・ふらつきで、脊髄神経鞘腫による手足のしびれ・知覚低下・脱力もおこる。その他に、頭痛、顔面神経麻痺、顔面のしびれ、歩行障害や小脳失調、痙攣、半身麻痺、視力障害、嚥下障害や構音障害などを伴うこともある。

検査として、造影 MRI、聴力検査、眼科的検査が必要で、特に造影 MRI と聴力検査は毎年1～2回定期的に行う必要がある。頭部造影 MRI では、前庭神経鞘腫・三叉神経鞘腫を始めとする各脳神経鞘腫、髄膜腫、脳室内髄膜腫や眼窩内腫瘍もみられる。また、脊髄造影 MRI では、多発する脊髄神経鞘腫と髄内腫瘍(多くは上衣腫)がみられる。これらの腫瘍は、成長せずに長期間同じ大きさでとどまることもあるが、増大することもあり、成長の予測は困難である。聴力検査としては、純音聴力検査、語音聴力検査、聴性脳幹反応検査を行う。聴力レベルと前庭神経鞘腫の大きさは必ずしも相関せず、聴力レベルが長期間不変のことや急に悪化することもある。眼科的には白内障検査と視力検査を行う。若年性白内障、中でも posterior capsular/subcapsular cataract は、80%と高率に見られたとする報告がある。

4. 治療法

①神経線維腫症 1 型

1) 色素斑

約半数の患者が色素斑を整容上の問題と捉えて悩んでいる。しかし、現在のところ、色素斑を完全に消失させる確実な治療法はないため、希望に応じて対症療法を行う。

2) 神経線維腫

治療を希望する患者に対して、整容的な観点ないし患者の精神的苦痛を改善させるため、外科的切除が第1選択となる。数が少なければ、局所麻酔下に切除する。数が多ければ全身麻酔下に出来る限り切除する。小型のものはトレパンによる切除、電気焼灼術、炭酸ガスレーザーによる切除も有効である。びまん性神経線維腫は内在する豊富な血管に対処しながら切除する。悪性末梢神経鞘腫瘍は早期の根治的切除術を原則とする。

3) 多臓器病変

中枢神経病変、骨病変、褐色細胞腫、GIST など、種々の多臓器の病変に対する専門的な治療を診療科横断的に行う。

②神経線維腫症 2 型

治療には手術による腫瘍の摘出と定位放射線治療が行われる。薬物療法、遺伝子治療はいまだ困難である。聴神経鞘腫については左右の腫瘍サイズと残存聴力に応じて種々の病状が想定され、各病態に応じた治療方針が要求される。一般に、腫瘍が小さいうちに手術すれば術後顔面神経麻痺の可能性は低く、聴力が温存できる可能性もある。外科手術の他に、ガンマーナイフなどの定位放射線手術も小さな腫瘍には有効である。

5. 予後

神経線維腫 1 型の生命の予後は比較的良く、悪性末梢神経鞘腫瘍の合併率は数パーセント程度である。

神経線維腫症 2 型は、腫瘍があっても何年も無症状で経過することもあるが、特に若年者では腫瘍が成長して、急速に難聴などの神経症状が進行することがある。両側聴神経鞘腫など頭蓋内腫瘍の成長を制御できない場合には、QOL が悪化し、生命の危険も高い。過去の調査では、5年・10 年・20 年生存率は各々85%・67%・38%であった。

○ 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)

3,961 人

2. 発病の機構

不明(遺伝子の異常などを指摘されているが詳細は不明)

3. 効果的な治療方法

未確立(手術で取り切れないことも多い。)

4. 長期の療養

必要(聴覚障害、顔面神経麻痺など合併症もある。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

神経線維腫症 1 型は DNB 分類を用いて、Stage3以上を対象とする。

神経線維腫症 2 型は研究班の重症度分類を用いて、Stage1 以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立研究班」

研究代表者 神戸大学大学院医学系研究科 皮膚科学分野 教授 錦織千佳子

<診断基準>

○神経線維腫症 1 型

Definite を対象とする。

A. 遺伝学的診断基準

NF1 遺伝子の病因となる変異が同定されるとき。

※ただし、その判定(特にミスセンス変異)においては専門科の意見を参考にする。

本邦で行われた次世代シーケンサーを用いた変異の同定率は 90%以上と報告されているが、遺伝子検査で変異が同定されなくとも神経線維腫症 1 型を否定するわけではなく、その診断に臨床的診断基準を用いることに何ら影響を及ぼさないことに留意する。

B. 臨床的診断基準

1. 6個以上のカフェ・オ・レ斑
2. 2個以上の神経線維腫(皮膚の神経線維腫や神経の神経線維腫など)またはびまん性神経線維腫
3. 腋窩あるいは鼠径部の雀卵斑様色素斑(freckling)
4. 視神経膠腫(optic pathway glioma)
5. 2個以上の虹彩小結節(Lisch nodule)
6. 特徴的な骨病変の存在(脊柱・胸郭の変形、四肢骨の変形、頭蓋骨・顔面骨の骨欠損)
7. 家系内(第一度近親者)に同症

診断のカテゴリー

Definite: A、または B の7項目中2項目以上を満たす。

<その他の参考所見>

1. 大型の褐色斑
2. 有毛性褐青色斑
3. 若年性黄色肉芽腫
4. 貧血母斑
5. 脳脊髄腫瘍
6. Unidentified bright object(UBO)
7. 消化管間質腫瘍(Gastrointestinal stromal tumor: GIST)
8. 褐色細胞腫
9. 悪性末梢神経鞘腫瘍
10. 限局性学習症・注意欠如多動症・自閉スペクトラム症

○神経線維腫症 2 型

Definite を対象とする。

1. 診断のカテゴリー

Definite 1: MRI 又は CT で両側聴神経腫瘍(前庭神経鞘腫)が存在する。

Definite 2: (親・子ども・兄弟姉妹のいずれかが神経線維腫症2型のとき)本人に①、又は②が存在する。

① 片側性の聴神経腫瘍(前庭神経鞘腫)

② 神経鞘腫・髄膜腫・神経膠腫・若年性白内障のうちいずれか2種類

<重症度分類>

○神経線維腫症1型

Stage3以上に該当するものを対象とする。

重症度分類

DNB分類	生活機能と社会的活動度
Stage1:D1であって、N0かつB0であるもの	日常・社会生活活動にほとんど問題ない
Stage2:D1又はD2であってN2及びB2を含まないもの	日常・社会生活活動に問題あるが軽度
Stage3:D3であってN0かつB0であるもの	日常生活に軽度の問題があり、社会生活上の問題が大きい
Stage4:D3であってN1又はB1のいずれかを含むもの	日常生活に中等度の問題があり、社会生活上の問題が大きい
Stage5:D4、N2、B2のいずれかを含むもの	身体的異常が高度で、日常生活の支障が大きい

皮膚病変

- D1 色素斑と少数の神経線維腫が存在する
- D2 色素斑と比較的多数の神経線維腫が存在する
- D3 顔面を含めて極めて多数の神経線維腫が存在する
(1cm 程度以上のものがおおむね 1000 個以上、体の一部から全体数を推定して評価してもよい)
- D4 び慢性神経線維腫などによる機能障害や著しい身体的苦痛
又は悪性末梢神経鞘腫瘍の併発あり

神経症状

- N0 神経症状なし
- N1 麻痺、痛み等の神経症状や神経系に異常所見がある
- N2 高度あるいは進行性の神経症状や異常所見あり

骨病変

- B0 骨病変なし
- B1 軽度ないし中等度の骨病変(手術治療を必要としない脊柱又は四肢骨変形)
- B2 高度の骨病変あり[dystrophic type ないし手術治療を要する難治性の脊柱変形(側弯あるいは後弯)、四肢骨の高度の変形・偽関節・病的骨折、頭蓋骨欠損又は顔面骨欠損]

○神経線維腫症 2 型

Stage1 以上を対象とする。

神経症状

右聴力レベル()dB

右聴力レベル 70dB 以上 100dB 未満 あり(1点)

右聴力レベル 100dB 以上 あり(2点)

左聴力レベル()dB

右聴力レベル 70dB 以上 100dB 未満 あり(1点)

右聴力レベル 100dB 以上 あり(2点)

顔面神経麻痺

一側麻痺 あり(1点)

両側麻痺 あり(2点)

小脳失調(前庭症状を含む)

あり(1点)

一側又は両側顔面知覚低下

あり(1点)

嚥下障害又は構音障害

あり(2点)

複視

あり(1点)

視力障害

一側失明 あり(2点)

両側失明 あり(4点)

半身麻痺

あり(2点)

失語

あり(2点)

記銘力低下

あり(1点)

痙攣発作

あり(1点)

脊髄症状

軽度脊髄症状 あり(2点)

高度脊髄症状 あり(4点)

重症度分類

	Score 合計	日常生活	社会生活
Stage0	0	ほとんど問題ない	ほとんど問題ない
Stage1	1	軽度の問題あり	軽度の問題あり
Stage2	2	軽度の問題あり	問題あり
Stage3	3	問題あり	重度の問題あり
Stage4	4以上	支障が大きい	重度の問題あり

※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。

40 高安動脈炎

○ 概要

1. 概要

高安動脈炎は若い女性に好発し、大動脈及びその主要分枝や肺動脈、冠動脈に炎症性壁肥厚をきたし、またその結果として狭窄、閉塞または拡張病変を来す原因不明の非特異的大型血管炎である。狭窄または閉塞を来した動脈の支配臓器に特有の虚血障害、あるいは逆に拡張病変による動脈瘤がその臨床病態の中心をなす。病変の生じた血管領域により臨床症状が異なるため多彩な臨床症状を呈する。全身の諸臓器に多彩な病変を合併する。これまで高安動脈炎（大動脈炎症候群）とされていたが国際分類に沿って、高安動脈炎に統一した。また、橈骨動脈の脈拍の消失がよく見られるため、脈無し病とも呼ばれている。病名は、1908年に本疾患を発見した金沢大学眼科の高安右人博士の名に由来する。

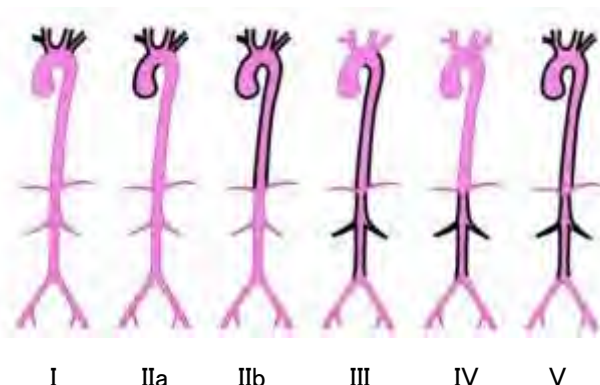
2. 原因

高安動脈炎の発症の機序は依然として不明であるが、何らかのウイルスなどの感染が本症の引き金になっている可能性がある。それに引き続いて、自己免疫的な機序により血管炎が進展すると考えられている。また、疾患感受性遺伝子として *HLA-B*52*、*HLA-B*67*、*IL12B*、*MLX* が同定されている。

3. 症状

男女比は1:8と女性に多い。発症のピークは女性では20歳前後であるが、中高年での発症例も稀でない。本邦では、大動脈弓及びその分枝血管に障害を引き起こすことが多い。狭窄ないし閉塞を来した動脈の支配臓器に特有の虚血障害、あるいは逆に拡張病変による動脈瘤がその臨床病態の中心をなす。病変の生じた血管の支配領域により臨床症状が異なるため多彩な臨床症状を呈する。本症には特異的な診断マーカーがなく、病初期より微熱又は高熱や全身倦怠感が数週間から数か月続く。そのため不明熱の鑑別のなかで本症が診断されることが多い。臨床症状のうち、最も高頻度に認められるのは、上肢乏血症状である。特に左上肢の脈なし、冷感、血圧低値を認めることが多い。上肢の挙上（洗髪、洗濯物干し）に困難を訴える女性が多い。頸部痛、上方視での脳虚血症状は本症に特有である。下顎痛から抜歯を受けることがある。本症の一部に認められる大動脈弁閉鎖不全症は本症の予後に大きな影響を与える。また、頻度は少ないが、冠動脈の狭窄病変により、狭心症または急性心筋梗塞を生じる場合もある。頸動脈病変による脳梗塞も生じうる。腹部血管病変も稀ならず認められ、腹腔動脈や腸間膜動脈などの狭窄・閉塞による腹痛などの症状や腎動脈狭窄から難治性高血圧による症状が生じうる。腹部大動脈や総腸骨動脈などの狭窄により、下肢血管乏血症状を生じうる。また10%程度に炎症性腸疾患を合併する。下血や腹痛を主訴とする。小児では成人よりも広範に罹患血管が分布し、腹部大動脈や腎動脈病変が高頻度で認められる。

病型分類(沼野らによる分類)



I 型: 大動脈弓分岐血管

II a 型: 上行大動脈、大動脈弓及びその分岐

II b 型: IIa病変+胸部下行大動脈

III 型: 胸部下行大動脈、腹部大動脈、腎動脈

IV 型: 腹部大動脈、かつ/又は、腎動脈

V 型: IIb + IV 型(上行大動脈、大動脈弓及びその分岐血管、胸部下行大動脈に加え、腹部大動脈、かつ/又は、腎動脈)

4. 治療法

血管炎症候群の診療ガイドラインを参考に治療する(注1)。炎症の抑制を目的として副腎皮質ステロイド(初期量として 0.5~1mg/kg/日)が用いられる。症状や検査所見が安定すれば漸減を開始する。漸減中に、約7割が再燃するとの報告がある。ステロイド抵抗性の症例、ステロイドの漸減に伴い再燃する症例、副作用への懸念からステロイドの早期減量が必要な症例においては、IL-6 受容体阻害薬であるトシリズマブ(TCZ)、あるいはメトトレキサート*を中心とした免疫抑制薬の併用を検討する。また、動脈の狭窄・拡張病変を有する場合は血栓性合併症を生じる可能性があるため、抗血小板薬、抗凝固薬が併用される。外科的治療は特定の血管病変に起因する虚血症状が明らかで、内科的治療が困難と考えられる症例に適用される。炎症が沈静化してから手術が望ましい。外科的治療の対象になる症例は全体の約 20%である。脳乏血症状に対する頸動脈再建術が行われる。大動脈弁閉鎖不全症に対しては、大動脈弁置換術が行われる。大動脈瘤に対しては、ステントグラフト内挿術による血管内治療や人工血管置換術が行われる。急性期におけるステントグラフトを用いる血管内治療は高率に再狭窄を発症し成績は不良である。

また、大動脈縮窄症、腎血管性高血圧に対する血行再建術は、1)薬剤により有効な降圧が得られなくなった場合、2)降圧療法によって腎機能低下が生じる場合、3)うっ血性心不全を来した場合、4)両側腎動脈狭窄の場合である。いずれも緊急の場合を除いて、十分に炎症が消失してから外科的治療又は血管内治療を行うことが望まれる。

* 2021 年現在保険適用外であることに留意する。

注1: 治療内容を検討する際には、最新の診療ガイドラインを参考にすること。

5. 予後

MRI、CT、¹⁸FDG-PET/PET-CT による検査の普及は本症の早期発見・早期治療を可能とし、予後が著しく改善された。多くの症例で長期の生存が可能になり QOL も向上してきている。血管狭窄を来す以前に診断されることも多くなった。予後を決定的にもっとも重要な病変は、腎動脈狭窄や大動脈縮窄症による高血圧、大動脈弁閉鎖不全によるうっ血性心不全、心筋梗塞、解離性動脈瘤、動脈瘤破裂、脳梗塞である。したがって、早期からの適切な内科治療と重症例に対する適切な外科的治療、血管内治療によって長期予後の改善が期待できる。比較的短期間で炎症が沈静化して免疫抑制薬を離脱できる症例もあるが、長期

投与が必要となることが多い。高安動脈炎は若い女性に好発するため、妊娠、出産が問題となるケースが多い。炎症所見がなく、重症臓器障害を認めず、心機能に異常がなければ基本的には妊娠・出産は可能である。しかし、一部の症例では妊娠・出産を契機として再燃することがある。

○ 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)
4,463 人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(根治療法なし。)
4. 長期の療養
必要(重篤な合併症や再燃がある。)
5. 診断基準
あり
6. 重症度分類
高安動脈炎の重症度分類を用いて、Ⅲ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業

難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班(難治性血管炎班)

研究代表者 針谷正祥 (東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病内科学分野・教授)

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 症状等

1. 全身症状:発熱、全身倦怠感、易疲労感、リンパ節腫脹(頸部)、若年者の高血圧 (140/90mmHg 以上)
 2. 疼痛:頸動脈痛(carotidynia)、胸痛、背部痛、腰痛、肩痛、上肢痛、下肢痛
 3. 眼症状:一過性又は持続性の視力障害、眼前暗黒感、失明、眼底変化(低血圧眼底、高血圧眼底)
 4. 頭頸部症状:頭痛、歯痛、顎跛行^{※a}、めまい、難聴、耳鳴、失神発作、頸部血管雑音、片麻痺
 5. 上肢症状:しびれ感、冷感、拳上困難、上肢跛行^{※b}、上肢の脈拍及び血圧異常(橈骨動脈の脈拍減弱、消失、10mmHg 以上の血圧左右差)、脈圧の亢進(大動脈弁閉鎖不全症と関連する)
 6. 下肢症状:しびれ感、冷感、脱力、下肢跛行、下肢の脈拍及び血圧異常(下肢動脈の拍動亢進あるいは減弱、血圧低下、上下肢血圧差^{※c})
 7. 胸部症状:息切れ、動悸、呼吸困難、血痰、胸部圧迫感、狭心症状、不整脈、心雑音、背部血管雑音
 8. 腹部症状:腹部血管雑音、潰瘍性大腸炎の合併
 9. 皮膚症状:結節性紅斑
- ※a 咀嚼により痛みが生じるため間欠的に咀嚼すること
※b 上肢労作により痛みや脱力感が生じるため間欠的に労作すること
※c「下肢が上肢より 10～30mmHg 高い」から外れる場合

B. 画像検査所見

画像検査所見:大動脈とその第一次分枝^{※a}の両方あるいはどちらかに検出される、多発性^{※b}またはびまん性の肥厚性病変^{※c}、狭窄性病変(閉塞を含む)^{※d}あるいは拡張性病変(瘤を含む)^{※d}の所見

※a 大動脈とその一次分枝とは、大動脈(上行、弓行、胸部下行、腹部下行)、大動脈の一次分枝(冠動脈を含む)、肺動脈とする。

※b 多発性とは、上記の2つ以上の動脈または部位、大動脈の2区域以上のいずれかである。

※c 肥厚性病変は、超音波(総頸動脈のマカロニサイン)、造影 CT、造影 MRI(動脈壁全周性の造影効果)、PET-CT(動脈壁全周性の FDG 取り組み)で描出される。

※d 狭窄性病変、拡張性病変は、胸部 X 線(下行大動脈の波状化)、CT angiography、MR angiography、心臓超音波検査(大動脈弁閉鎖不全)、血管造影で描出される。上行大動脈は拡張し、大動脈弁閉鎖不全を伴いやすい。慢性期には、CT にて動脈壁の全周性石灰化、CT angiography、MR angiography にて側副血行路の発達を描出される。

画像診断上の注意点:造影 CT は造影後期相で撮影。CT angiography は造影早期相で撮影、三次元画像処理を実施。血管造影は通常、血管内治療、冠動脈・左室造影などを同時目的とする際に行う。

C. 鑑別診断

動脈硬化症、先天性血管異常、炎症性腹部大動脈瘤、感染性動脈瘤、梅毒性中膜炎、巨細胞性動脈炎

(側頭動脈炎)、血管型ベーチェット病、IgG4 関連疾患

〈診断のカテゴリー〉

Definite: A のうち 1 項目以上 + B のいずれかを認め、C を除外したもの。

(参考所見)

1. 血液・生化学所見: 赤沈亢進、CRP 高値、白血球増加、貧血
2. 遺伝学的検査: HLA-B*52 または HLA-B*67 保有

<重症度分類>

高安動脈炎の重症度分類

Ⅲ度以上を対象とする。

Ⅰ度 高安動脈炎と診断しうる自覚的(脈なし、頸部痛、発熱、めまい、失神発作など)、他覚的(炎症反応陽性、上肢血圧左右差、血管雑音、高血圧など)所見が認められ、かつ血管造影(CT、MRI、MRA、FDG-PETを含む)にても病変の存在が認められる。

ただし、特に治療を加える必要もなく経過観察するかあるいはステロイド剤を除く治療を短期間加える程度。

Ⅱ度 上記症状、所見が確認され、ステロイド剤を含む内科療法にて軽快あるいは経過観察が可能

Ⅲ度 ステロイド剤を含む内科療法、あるいはインターベンション(PTA/EVT)、外科的療法にもかかわらず、しばしば再発を繰り返し、病変の進行、あるいは遷延が認められる。

Ⅳ度 患者の予後を決定する重大な合併症(大動脈弁閉鎖不全症、動脈瘤形成、腎動脈狭窄症、虚血性心疾患、肺梗塞)が認められ、強力な内科的、外科的治療を必要とする。

Ⅴ度 重篤な臓器機能不全(うっ血性心不全、心筋梗塞、呼吸機能不全を伴う肺梗塞、脳血管障害(脳出血、脳梗塞)、虚血性視神経症、腎不全、精神障害)を伴う合併症を有し、嚴重な治療、観察を必要とする。

※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。

41 巨細胞性動脈炎

○ 概要

1. 概要

大型・中型の動脈に巨細胞を伴う肉芽腫を形成する動脈炎である。大動脈とその主要分枝、特に外頸動脈を高い頻度で障害する。しばしば浅側頭動脈（以下、側頭動脈）を障害する。このため、以前は「側頭動脈炎」と呼ばれていたが、現在は「巨細胞性動脈炎」とその名称が変更された。50 歳以上の高齢者に発症し、若年者に発症する高安動脈炎と対照的である。男女比はほぼ1:2～3である。

しばしばリウマチ性多発筋痛症を伴い、後述するように両者は極めて近似した疾患と考えられている。地理的な偏り及び遺伝素因が認められ、欧米白人に多く、日本を含めアジア人には少ない。

2. 原因

原因は不明だが、ウイルスなど微生物感染などの環境因子の存在が疑われ、遺伝要因として *HLA-DRB1* *04 遺伝子との関連が報告されている。

3. 症状

約3分の2の症例で側頭部の頭痛を認める。顎跛行は 30-40%の症例で認める特徴的な自覚症状である。血管炎による血流低下・消失による虚血性視神経症のため、発症初期に視力・視野異常を呈し、約20%が視力の完全又は部分性の消失を来す。患者の 40%にリウマチ性多発性筋痛症を認め、リウマチ性多発性筋痛症の約 15%は巨細胞性動脈炎を合併する。全身症状として発熱（多くの場合は微熱、ときに弛張熱）、倦怠感を約 40%の患者で認める。咳嗽、咽頭痛、嚔声などの呼吸器・耳鼻科領域の症状を認める。一過性虚血発作、脳梗塞、四肢の末梢神経障害などの神経症状、まれに舌梗塞や聴力・前庭障害など耳鼻咽喉科領域の症状も認められる。

画像診断上、約 50%に大動脈本幹の病変、あるいは鎖骨下動脈や腋窩動脈の病変を認める。25%程度に大動脈病変による症状徴候を認め、四肢・頸動脈の拍動を触診すること、血管雑音を聴取することが診断上重要である。また、下肢では、約 20%に腸骨動脈から浅大腿動脈に病変を認める。大動脈瘤は胸部・腹部に起こり、診断後3～5年以上経てから発見されることがある。巨細胞性動脈炎における胸部及び腹部動脈瘤は健常者のそれぞれ 17 倍、2.5 倍多いと報告されている。

4. 治療法

血管炎症候群の診療ガイドラインを参考に治療する（注1）。薬物治療には副腎皮質ステロイド（ステロイド）を使用する。失明の恐れがある場合には、ステロイドパルス療法を含むステロイド大量療法を行う。経口ステロイドは2～4週間の初期治療の後に漸減する。維持量のステロイドを必要とする症例が多く、維持量のステロイドの漸減は更に慎重に行う。ステロイド抵抗性の症例、ステロイドの漸減に伴い再燃する症例、副作用への懸念からステロイド減量が必要な症例においては、IL-6 受容体阻害薬であるトシリズマブ（TCZ）、あるいはメトトレキサート*を中心とした免疫抑制薬の併用を検討する。動脈の狭窄病変を認める場合は、失明や脳梗塞を予防するために低用量アスピリンによる抗凝固療法を併用する必要がある。

* 2021 年現在保険適用外であることに留意する。

注1: 治療内容を検討する際には、最新の診療ガイドラインを参考にすること。

5. 予後

最も留意すべき点は失明に対する配慮であるが、早期からのステロイド治療により防止が可能である。巨細胞性動脈炎患者では胸部大動脈瘤の頻度が高い。定期的画像診断(単純 X 線、CT angiography、MRA、超音波、¹⁸FDG-PET/PET-CT、CT scan など)によって、大動脈径の変化を追跡する。

○ 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)
1,269 人
2. 発病の機構
不明(遺伝要因として *HLA-DR*04* 遺伝子との相関が示唆される。)
3. 効果的な治療方法
未確立(根治療法なし。)
4. 長期の療養
必要(寛解、再燃を繰り返し慢性の経過をとる。)
5. 診断基準
あり(日本循環器学会、日本リウマチ学会を含む 11 学会関与の診断基準等)
6. 重症度分類
研究班で作成された巨細胞性動脈炎の重症度分類を用いて、重症を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業

難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班(難治性血管炎班)

研究代表者 針谷正祥 (東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病内科学分野・教授)

<診断基準>

Definite を対象とする。

巨細胞性動脈炎の分類基準(1990 年、アメリカリウマチ学会による。)

1. 発症年齢が 50 歳以上	臨床症状や検査所見の発現が 50 歳以上
2. 新たに起こった頭痛	新たに出現した又は新たな様相の頭部に限局した頭痛
3. 側頭動脈の異常	側頭動脈の圧痛又は動脈硬化に起因しない側頭動脈の拍動の低下
4. 赤沈の亢進	赤沈が 50mm/時間以上 (Westergren 法による。)
5. 動脈生検組織の異常	単核球細胞の浸潤又は肉芽腫を伴う炎症があり、多核巨細胞を伴う。
<p><診断のカテゴリー></p> <p>Definite: 5項目中少なくとも3項目を満たす。</p> <p>※感度 93%、特異度 91%</p>	

<重症度分類>

1) 又は 2)を認める場合を重症とする。

1) 巨細胞性動脈炎による以下のいずれかの臓器障害を有し、かつ巨細胞性動脈炎に対する副腎皮質ステロイドまたは免疫抑制薬を含む薬物治療を必要とする。

- ① 良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満
- ② 大動脈瘤または大動脈弁閉鎖不全症
- ③ 下肢又は上肢の虚血性病変
- ④ 活動性の頭蓋病変または大動脈病変

2) 巨細胞性動脈炎による以下のいずれかの臓器障害を有し、かつ巨細胞性動脈炎に対する外科的治療を必要とする。

- ① 下肢又は上肢の虚血性病変のため壊疽になり、血行再建術若しくは切断が必要なもの、又は行ったもの。
- ② 胸部・腹部大動脈瘤、大動脈閉鎖不全症が存在し、外科的手術が必要なもの又は外科治療を行ったもの。

※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。

42 結節性多発動脈炎

○ 概要

1. 概要

動脈は血管径により、大型、中型、小型、毛細血管に分類される。結節性多発動脈炎 (polyarteritis nodosa: PAN) は、中型血管を主体として、血管壁に炎症を生じる疾患である。以前は PAN と共に一つの疾患群として捉えられていた顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis: MPA) は、毛細血管および細小動・静脈を主体とする疾患であり、現在は、両者は独立した疾患概念とされている。また、抗好中球細胞質抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) も PAN 患者血清中には検出されず、現時点では、この疾患に対する特異性の高い診断マーカーは存在しない。フランスなどでは、B 型肝炎ウイルス感染に伴って発症する症例が相当数報告されているが、本邦ではまれにしか認められない。

PAN の平均発症年齢は 53 歳で MPA よりも若年で、男女比は 1:1 と男女差は認めない。

2. 原因

肝炎ウイルスや他のウイルス感染を契機に発症するという報告もあるが、多くの症例では原因は不明である。

3. 症状

症状は多彩で、炎症による全身症状と罹患臓器の炎症及び虚血、梗塞による臓器障害の症状の両者からなる。

A. 全身症状

全症例の中で、発熱 (38℃ 以上) が 54% に、体重減少 (6 か月で 6 kg 以上減少) が 28% に、高血圧が 23% の症例に認められる。発熱に悪寒・戦慄を伴うことはまれである。高血圧は、腎動脈狭窄に伴う腎血流低下によるレニン-アンジオテンシン系亢進に起因し、悪性高血圧の所見を呈する。

B. 臓器症状

皮膚症状 (紫斑、潰瘍、皮下結節、網状皮斑) を 83% に、筋肉・関節症状を 75% に、末梢神経炎を 49% に、中枢神経症状 (脳梗塞、脳出血) を 12% に、肺・胸膜症状を 24% に、それぞれ認める。また、腎障害 (急性腎障害)、消化器症状 (消化管出血、穿孔、梗塞)、心症状 (心筋梗塞、心外膜炎) や、眼症状などを呈することもあるがまれである。

C. 皮膚動脈炎 (皮膚型結節性多発動脈炎)

皮膚に症状が限局する場合、皮膚動脈炎と呼ばれる。皮膚症状以外に発熱を認めることもあり、また皮膚病変近傍の関節痛、筋痛、末梢神経障害を伴うこともある。

4. 治療法

腎障害、出血などの消化管病変、心筋病変、中枢神経病変をともしう重症例に対しては、寛解導入治療としてグルココルチコイドと、静注シクロホスファミドパルス又は経ロシクロホスファミド投与を併用する。重症でない症例に対する寛解導入治療は、グルココルチコイド単独で治療するが、治療効果が不十分の場合、

静注シクロホスファミドパルス又はアザチオプリンを追加併用する。

皮膚動脈炎のうち、皮膚潰瘍や壊疽など皮膚症状が難治性もしくは重症な症例に対しては、経口グルココルチコイドを使用しても良い。

注1：治療内容を検討する際には、最新の診療ガイドラインを参考にすること。

5. 予後

早期に診断し、血管病変が重症化しない時期に治療を開始することが重要である。早期に治療を行なうことで、完全寛解に至る症例もある。逆に治療開始が遅延すると、脳出血、消化管出血・穿孔、脾臓出血、心筋梗塞、腎不全で死亡する頻度が高くなる。

大半の症例は、多少の臓器障害を残し寛解に至る。特に知覚神経障害、運動神経障害、維持透析で QOL (quality of life) の低下を来す症例が多い。

○ 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)

2,273 人

2. 発病の機構

不明(何らかの感染の関与が示唆されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(副腎皮質ステロイド治療などが必要だが、寛解、増悪を繰り返す。)

4. 長期の療養

必要(合併症を含め長期療養が必要。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

結節性多発動脈炎の重症度分類を用いて、1)又は 2)の該当例を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患等政策研究事業「難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班」

研究代表者 東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野 針谷 正祥

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

【主要項目】

(1)主要症候

- ①発熱(38℃以上、2週以上)と体重減少(6か月以内に6kg 以上)
- ②高血圧
- ③急速に進行する腎不全、腎梗塞
- ④脳出血、脳梗塞
- ⑤心筋梗塞、虚血性心疾患、心膜炎、心不全
- ⑥胸膜炎
- ⑦消化管出血、腸閉塞
- ⑧多発性単神経炎
- ⑨皮下結節、皮膚潰瘍、壊疽、紫斑
- ⑩多関節痛(炎)、筋痛(炎)、筋力低下

(2)組織所見

中・小動脈のフィブリノイド壊死性血管炎の存在

(3)血管造影所見

腹部大動脈分枝(特に腎内小動脈)の多発小動脈瘤と狭窄・閉塞

(4)診断のカテゴリー

①Definite

主要症候のうち2項目以上あり、かつ組織所見を満たす例

②Probable 以下の(a)、又は(b)を満たす。

(a)主要症候のうち2項目以上あり、かつ血管造影所見を満たす例

(b)主要症候のうち①を含む6項目以上を満たす例

(5)参考となる検査所見

- ①白血球増加(10,000/ μ L 以上)
- ②血小板増加(400,000/ μ L 以上)
- ③赤沈亢進
- ④CRP 強陽性

(6)鑑別診断

- ①顕微鏡的多発血管炎
- ②多発血管炎性肉芽腫症(旧称:ウェゲナー肉芽腫症)
- ③好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(旧称:アレルギー性肉芽腫性血管炎)
- ④川崎病
- ⑤膠原病(全身性エリテマトーデス、関節リウマチなど)
- ⑥IgA 血管炎(旧称:ヘノッホ・シェーライン紫斑病)
- ⑦アデノシンデアミナーゼ 2(Adenosine deaminase 2: ADA2)欠損症

【参考事項】

(1)組織学的にⅠ期変性期、Ⅱ期急性炎症期、Ⅲ期肉芽期、Ⅳ期瘢痕期の4つの病期に分類される。

(2)臨床的にⅠ、Ⅱ病期は全身の血管の高度の炎症を反映する症候、Ⅲ、Ⅳ期病変は侵された臓器の虚血を反映する症候を呈する。

(3)除外項目の諸疾患は壊死性血管炎を呈するが、特徴的な症候と検査所見から鑑別できる。

<重症度分類>

1)又は2)を認める場合を重症とする。

1)結節性多発動脈炎による以下のいずれかの臓器障害を有する。

臓器	障害の内容
腎臓	CKD重症度分類ヒートマップの赤色に該当*1、又は腎血管性高血圧*2。
肺	特発性間質性肺炎の重症度分類でⅢ度以上に該当*3、又は肺胞出血
心臓	NYHA2度以上の心不全徴候*4
眼	良好な方の眼の矯正視力が0.3未満
耳	両耳の聴力レベルが70デシベル以上、又は一側耳の聴力が90デシベル以上かつ他側耳の聴力レベルが50デシベル以上の聴力障害
	平衡機能の著しい障害又は極めて著しい障害*5
腸管	腸管梗塞、消化管出血
皮膚・軟部組織	四肢の梗塞・潰瘍・壊疽、又はそれらによる四肢の欠損・切断(部位は問わない)
神経	脳血管障害により、modified Rankin Scaleで3以上*6
	末梢神経障害により、徒手筋力テストで筋力3以下*7
	末梢神経障害による2肢以上の知覚異常
その他の臓器	肝、脾臓の梗塞、胆のう炎、睾丸炎等

2)血管炎の治療に伴う以下のいずれかの合併症を有し、かつ入院治療を必要とする。

<ul style="list-style-type: none"> ・感染症 ・圧迫骨折 ・骨壊死 ・消化性潰瘍 ・糖尿病 ・白内障 ・緑内障 ・精神症状
--

*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 ²)	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

*2 腎血管性高血圧

片側もしくは両側の腎動脈またはその分枝の狭窄または閉塞により発症する高血圧である。腎血管性高血圧は若年発症高血圧、治療抵抗性高血圧、悪性高血圧、腹部血管雑音、腎サイズの左右差、レニン-アンジオテンシン系阻害薬での腎機能の悪化などから疑われる。腎動脈狭窄を示す画像検査(腎動脈超音波検査、MR アンギオグラフィー、CT アンギオグラフィー、血管造影検査など)所見、血液・生化学検査所見(血漿レニン活性、アルドステロン値など)から総合的に診断する。

*3 特発性間質性肺炎の重症度分類

重症度分類	安静時動脈血酸素分圧	6分間歩行時 最低SpO ₂
I	80Torr 以上	90 %未満の場合はⅢにする
II	70Torr 以上 80Torr 未満	90 %未満の場合はⅢにする
III	60Torr 以上 70Torr 未満	90 %未満の場合はⅣにする (危険な場合は測定不要)
IV	60Torr 未満	測定不要

※上記の重症度分類でⅢ度以上を重症とする。安静時動脈血酸素分圧でⅢ度以上の条件を満たせば6分間歩行は実施しなくても良い。

*4 NYHA 心機能分類

クラス	自覚症状
I	身体活動を制限する必要はない心疾患患者。通常の身体活動で、疲労、動悸、息切れ、狭心症状が起こらない。
II	身体活動を軽度ないし中等度に制限する必要のある心疾患患者。通常の身体活動で、疲労、動悸、息切れ、狭心症状が起こる。
III	身体活動を高度に制限する必要のある心疾患患者。安静時には何の愁訴もないが、普通以下の身体活動でも疲労、動悸、息切れ、狭心症状が起こる。
IV	身体活動の大部分を制限せざるを得ない心疾患患者。安静時にしていても心不全症状や狭心症状が起こり、少しでも身体活動を行うと症状が増悪する。

NYHA: New York Heart Association

上記分類でⅡ度以上を重症とする。

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 ₂)
I	6METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9METs 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。

*5 身体障害認定の平衡機能障害

ア「平衡機能の極めて著しい障害」(3級)とは、四肢体幹に器質的異常がなく、他覚的に平衡機能障害を認め、閉眼にて起立不能、又は開眼で直線を歩行中 10m以内に転倒若しくは著しくよろめいて歩行を中断せざるを得ないものをいう。

イ「平衡機能の著しい障害」(5級)とは、閉眼で直線を歩行中 10m以内に転倒又は著しくよろめいて歩行を中断せざるを得ないものをいう。

ウ 平衡機能障害の具体的な例は次のとおりである。

- a 末梢迷路性平衡失調
- b 後迷路性及び小脳性平衡失調
- c 外傷又は薬物による平衡失調
- d 中枢性平衡失調

上記分類で、「平衡機能の著しい障害」、「平衡機能の極めて著しい障害」相当の障害を重症とする。

*6 modified Rankin Scale

日本版modified Rankin Scale(mRS)判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にある状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である。	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

上記スケールで3以上を重症とする。

*7 徒手筋力テスト

0	筋肉の収縮が観察できない
1	筋肉の収縮は観察できるが関節運動ができない
2	運動可能であるが重力に抗した動きはできない
3	重力に抗した運動が可能だが極めて弱い
4	3と5の中間。重力に抗した運動が可能で中等度の筋力低下
5	正常筋力

注：一般に 5 段階評価と記載されるが、実際には MMT 0（筋収縮なし）が加わるため 6 段階評価となる。

MMT 4 の範疇に入るが、やや筋力が強めと判断されるものは 4+と表現する。

上記スケールで 3 以下を重症とする。

※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。

43 顕微鏡的多発血管炎

○ 概要

1. 概要

1994 年に Chapel Hill で開かれた国際会議において、それまで結節性多発動脈炎 (polyarteritis nodosa: PAN) と診断されていた症例のうち、中型の筋性動脈に局限した壊死性血管炎のみが結節性多発動脈炎と定義され、小血管 (毛細血管、細小動・静脈) を主体とした壊死性血管炎は別の疾患群として区別された。後者は、血管壁への免疫複合体沈着がほとんどみられないことと抗好中球細胞質抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) 陽性率が高いことを特徴とし、ANCA 関連血管炎症候群と定義された。このうち、肉芽腫性病変のみられないものが顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis: MPA) と定義され、多発血管炎性肉芽腫症や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症と区別される。男女比はほぼ 1:1 で、好発年齢は 55~74 歳と高齢者に多い。年間発症率は日本で 18.2 人/百万人、ドイツでは 3 人/百万人、英国では 8.4 人/百万人と報告されている。

2. 原因

原因はいまだに不明である。しかし、好中球の細胞質に含まれる酵素タンパク質であるミエロペルオキシダーゼ (MPO) に対する自己抗体 (MPO-ANCA) が高率に検出されることから、他の膠原病と同様に自己免疫異常が背景に存在すると考えられており、この ANCA が小型血管の炎症に関わることが分かってきた。日本人集団における遺伝的素因として、*HLA-DRB1*09:01* は MPA と関連し、*HLA-DRB1*13:02* は MPA の疾患抵抗性と関連する。

3. 症状

発熱、体重減少、易疲労などの全身症状 (約 70%) とともに、組織の出血や虚血・梗塞による徴候が出現する。壊死性糸球体腎炎が最も高頻度であり、尿潜血、赤血球円柱と尿蛋白が出現し、血清クレアチンが上昇する。数週間から数か月で急速に腎不全に移行することが多いので、早期診断が極めて重要である。結節性多発動脈炎に比べると高血圧は少ない (約 30%)。その他高頻度にみられるのは、皮疹 (約 60%: 紫斑、皮膚潰瘍、網状皮斑、皮下結節)、多発性単神経炎 (約 60%)、関節痛 (約 50%)、筋痛 (約 50%) などである。間質性肺炎 (約 25%) や肺泡出血 (約 10%) を併発すると咳、労作時息切れ、頻呼吸、血痰、喀血、低酸素血症を来す。心筋病変による心不全は約 18% にみられるが、消化管病変は約 20% と他の ANCA 関連血管炎に比べて少ない。

4. 治療法

- (1) 治療の目標は寛解の導入と維持である。診断、臓器障害・疾患活動性の評価に続いて寛解導入治療を行う。寛解達成後は、寛解維持治療を行う。(注1)
- (2) 寛解導入治療では、副腎皮質ステロイド+シクロホスファミドを用いる (静注シクロホスファミドパルスが経口シクロホスファミドよりも優先される)。また、本疾患の治療に対して十分な知識・経験をもつ医師のもとで、リツキシマブの使用が適切と判断される症例においては、副腎皮質ステロイド+シクロホスファミドの代

替として副腎皮質ステロイド+リツキシマブを用いても良い。シクロホスファミド、リツキシマブともに使用できない場合で、重症臓器病変がなく腎機能障害が軽微な症例では副腎皮質ステロイド+メトトレキサート*、それ以外の症例では副腎皮質ステロイド+ミコフェノール酸モフェチル*を用いる。

- (3) 重症な腎障害を伴う症例の寛解導入治療では、副腎皮質ステロイド+シクロホスファミドに加え血漿交換を併用する。
- (4) (2)において副作用リスクが高いと考えられる場合、限局型で重症臓器合併症がない場合、などでは、副腎皮質ステロイド単独で治療することがある。また、(3)において副作用リスクが高いと考えられる場合は、シクロホスファミドを併用せず副腎皮質ステロイド+血漿交換で治療することがある。
- (5) 寛解維持治療では、副腎皮質ステロイドに加えアザチオプリンを併用する。寛解維持治療に用いる他の薬剤として、リツキシマブ、メトトレキサート*、ミコフェノール酸モフェチル*が選択肢となりうる。
- (6) 再燃した場合、臓器障害・病態を評価したうえで、再度寛解導入治療を行う。
- (7) 細菌感染症・日和見感染症対策を十分に行う。

* 2021 年現在保険適用外であることに留意する。

注1: 治療内容を検討する際には、最新の診療ガイドラインを参考にする。

5. 予後

治療が行われないと生命に危険が及ぶ。できる限り早期に診断し、適切な寛解導入療法を行えば、多くの症例で寛解を達成できる。治療開始の遅れ、あるいは初期治療への反応性不良により、臓器の機能障害が残存する場合がある。腎不全を呈する患者では血液透析が必要となる。また、再燃の可能性があるため、定期的に専門医の診察と検査を受ける必要がある。

○ 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)
9,486 人
- 2. 発病の機構
不明(自己免疫異常の関与が示唆される。)
- 3. 効果的な治療方法
未確立(根治的治療なし。)
- 4. 長期の療養
必要(再燃、寛解を繰り返し慢性の経過となる。)
- 5. 診断基準
あり
- 6. 重症度分類
顕微鏡的多発血管炎の重症度分類を用いて、1)又は 2)の該当例を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患等政策研究事業「難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班」
研究代表者 東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野 針谷 正祥

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

【主要項目】

(1)主要症候

- ①急速進行性糸球体腎炎
- ②肺出血又は間質性肺炎
- ③腎・肺以外の臓器症状：紫斑、皮下出血、消化管出血、多発性単神経炎など

(2)主要組織所見

細動脈・毛細血管・後毛細血管細静脈の壊死、血管周囲の炎症性細胞浸潤

(3)主要検査所見

- ①MPO-ANCA 陽性
- ②CRP 陽性
- ③蛋白尿・血尿、BUN、血清クレアチニン値の上昇
- ④胸部 X 線所見：浸潤陰影（肺胞出血）、間質性肺炎

(4)診断のカテゴリー

①Definite

- (a)主要症候の2項目以上を満たし、かつ組織所見が陽性の例
- (b)主要症候の①及び②を含め2項目以上を満たし、MPO-ANCA が陽性の例

②Probable

- (a)主要症候の3項目を満たす例
- (b)主要症候の1項目と MPO-ANCA 陽性の例

(5)鑑別診断

- ①結節性多発動脈炎
- ②多発血管炎性肉芽腫症（旧称：ウェゲナー肉芽腫症）
- ③好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（旧称：アレルギー性肉芽腫性血管炎／チャージ・ストラウス症候群）
- ④膠原病（全身性エリテマトーデス、関節リウマチなど）
- ⑤IgA 血管炎（旧称：ヘノッホ・シェーライン紫斑病）
- ⑥抗糸球体基底膜腎炎（旧称：グッドパスチャー症候群）

【参考事項】

- (1)主要症候の出現する1～2週間前に先行感染（多くは上気道感染）を認める例が多い。
- (2)主要症候①、②は約半数例で同時に、その他の例ではいずれか一方が先行する。
- (3)多くの例で MPO-ANCA の力価は疾患活動性と平行して変動する。
- (4)治療を早期に中止すると、再発する例がある。
- (5)鑑別診断の諸疾患は、特徴的な症候と検査所見・病理組織所見から鑑別できる。

<重症度分類>

1)又は2)を認める場合を重症とする。

1)顕微鏡的多発血管炎による以下のいずれかの臓器障害を有する。

臓器	障害の内容
腎臓	①又は②を満たす場合 ①CKD重症度分類ヒートマップの赤色に該当*1 ②いずれの腎機能であっても尿蛋白 0.5g/日以上又は 0.5g/gCr 以上
肺	特発性間質性肺炎の重症度分類でⅢ度以上に該当*2、又は肺胞出血
心臓	NYHA2 度以上の心不全徴候*3
眼	良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満
耳	両耳の聴力レベルが 70 デシベル以上、又は一側耳の聴力が 90 デシベル以上かつ他側耳の聴力レベルが 50 デシベル以上の聴力障害 平衡機能の著しい障害又は極めて著しい障害*4
腸管	腸管梗塞、消化管出血
皮膚・軟部組織	四肢の梗塞・潰瘍・壊疽、又はそれらによる四肢の欠損・切断(部位は問わない)
神経	脳血管障害により、modified Rankin Scale で3以上*5 末梢神経障害により、徒手筋力テストで筋力3以下*6 末梢神経障害による2肢以上の知覚異常 肥厚性硬膜炎

2)血管炎の治療に伴う以下のいずれかの合併症を有し、かつ入院治療を必要とする

<ul style="list-style-type: none"> ・感染症 ・圧迫骨折 ・骨壊死 ・消化性潰瘍 ・糖尿病 ・白内障 ・緑内障 ・精神症状
--

*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 ²)	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

*2 特発性間質性肺炎の重症度分類

重症度分類	安静時動脈血酸素分圧	6分間歩行時 最低SpO ₂
I	80Torr 以上	90 %未満の場合はⅢにする
II	70Torr 以上 80Torr 未満	90 %未満の場合はⅢにする
III	60Torr 以上 70Torr 未満	90 %未満の場合はⅣにする (危険な場合は測定不要)
IV	60Torr 未満	測定不要

※上記の重症度分類でⅢ度以上を重症とする。安静時動脈血酸素分圧でⅢ度以上の条件を満たせば6分間歩行は実施しなくても良い。

*3 NYHA 心機能分類

クラス	自覚症状
I	身体活動を制限する必要はない心疾患患者。通常の身体活動で、疲労、動悸、息切れ、狭心症状が起こらない。
II	身体活動を軽度ないし中等度に制限する必要のある心疾患患者。通常の身体活動で、疲労、動悸、息切れ、狭心症状が起こる。
III	身体活動を高度に制限する必要のある心疾患患者。安静時には何の愁訴もないが、普通以下の身体活動でも疲労、動悸、息切れ、狭心症状が起こる。
IV	身体活動の大部分を制限せざるを得ない心疾患患者。安静時にしていても心不全症状や狭心症状が起こり、少しでも身体活動を行うと症状が増悪する。

NYHA: New York Heart Association

上記分類でⅡ度以上を重症とする。

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 ₂)
I	6METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9METs 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4 METs、速歩5～6METs、階段6～7METs」をおおよその目安として分類した。

*4 身体障害認定の平衡機能障害

ア「平衡機能の極めて著しい障害」(3級)とは、四肢体幹に器質的異常がなく、他覚的に平衡機能障害を認め、閉眼にて起立不能、又は開眼で直線を歩行中 10m以内に転倒若しくは著しくよろめいて歩行を中断せざるを得ないものをいう。

イ「平衡機能の著しい障害」(5級)とは、閉眼で直線を歩行中 10m以内に転倒又は著しくよろめいて歩行を中断せざるを得ないものをいう。

ウ 平衡機能障害の具体的な例は次のとおりである。

- a 末梢迷路性平衡失調
- b 後迷路性及び小脳性平衡失調
- c 外傷又は薬物による平衡失調
- d 中枢性平衡失調

上記分類で、「平衡機能の著しい障害」、「平衡機能の極めて著しい障害」相当の障害を重症とする。

*5 modified Rankin Scale

日本版modified Rankin Scale(mRS)判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にある状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である。	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

上記スケールで3以上を重症とする。

*6 徒手筋力テスト

0	筋肉の収縮が観察できない
1	筋肉の収縮は観察できるが関節運動ができない
2	運動可能であるが重力に抗した動きはできない
3	重力に抗した運動が可能だが極めて弱い
4	3と5の中間。重力に抗した運動が可能で中等度の筋力低下
5	正常筋力

注: 一般に 5 段階評価と記載されるが、実際には MMT 0 (筋収縮なし) が加わるため 6 段階評価となる。

MMT 4 の範疇に入るが、やや筋力が強めと判断されるものは 4+と表現する。

上記スケールで 3 以下を重症とする。

※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。

44 多発血管炎性肉芽腫症

○ 概要

1. 概要

多発血管炎性肉芽腫症は、以前はウェゲナー肉芽腫症と称されていた疾患で、病理組織学的に(1)全身の壊死性肉芽腫性血管炎、(2)上気道と肺を主とする壊死性肉芽腫性炎、(3)半月体形成腎炎を呈し、その発症機序に抗好中球細胞質抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody: ANCA))が関与する血管炎症候群である。以前は生命予後の極めて悪い疾患であったが、発症早期からの免疫抑制療法により治療成績が向上し、生命予後が改善した。早期確定診断に ANCA の測定は極めて有用である。多発血管炎性肉芽腫症で認められる ANCA のサブタイプは、欧米では、ほとんどがプロテイナーゼ3に対する抗体(PR3-ANCA)であるが、わが国ではミエロペルオキシダーゼに対する抗体(MPO-ANCA)が約半数を占める。

2. 原因

上気道の細菌感染をきっかけに発症することや、細菌感染により再発がみられることが多いので、スーパー抗原の関与も推定されるが、真の原因は不明である。

ヨーロッパ系集団において *HLA-DPB1*04*との関連が報告されているが、我が国では特定の HLA 抗原との関連は見出されていない。最近、PR3-ANCA が、発症要因のひとつとして注目されている。PR3-ANCA と炎症性サイトカインの存在下に好中球が活性化され、血管壁に固着した好中球より活性酸素や蛋白分解酵素が放出されて血管炎や肉芽腫性炎症を起こすと考えられている。

3. 症状

発熱、体重減少などの全身症状とともに、(1)上気道の症状:膿性鼻漏、鼻出血、鞍鼻、中耳炎、視力低下、咽喉頭潰瘍など、(2)肺症状:血痰、呼吸困難など、(3)急速進行性腎炎、(4)その他:紫斑、多発関節痛、多発性単神経炎などが出現する。

症状は通常(1)→(2)→(3)の順序で起こるとされており、(1)、(2)、(3)の全ての症状が揃っているときは全身型、いずれか二つの症状のみのときは限局型という。

4. 治療法

- (1) 治療の目標は寛解の導入と維持である。診断、臓器障害・疾患活動性の評価に続いて寛解導入治療を行う。寛解達成後は、寛解維持治療を行う。(注1)
- (2) 寛解導入治療では、副腎皮質ステロイド+シクロホスファミドを用いる(静注シクロホスファミドパルスが経口シクロホスファミドよりも優先される)。また、本疾患の治療に対して十分な知識・経験をもつ医師のもとで、リツキシマブの使用が適切と判断される症例においては、副腎皮質ステロイド+シクロホスファミドの代替として副腎皮質ステロイド+リツキシマブを用いても良い。シクロホスファミド、リツキシマブともに使用できない場合で、重症臓器病変がなく腎機能障害が軽微な症例では副腎皮質ステロイド+メトトレキサート*、それ以外の症例では副腎皮質ステロイド+ミコフェノール酸モフェチル*を用いる。
- (3) 重症な腎障害を伴う症例の寛解導入治療では、副腎皮質ステロイド+シクロホスファミドに加え血漿交換

を併用する。

- (4) (2)において副作用リスクが高いと考えられる場合、限局型で重症臓器合併症がない場合、などでは、副腎皮質ステロイド単独で治療することがある。また、(3)において副作用リスクが高いと考えられる場合は、シクロホスファミドを併用せず副腎皮質ステロイド+血漿交換で治療することがある。
- (5) 寛解維持治療では、副腎皮質ステロイドに加えアザチオプリンを併用する。寛解維持治療に用いる他の薬剤として、リツキシマブ、メトトレキサート*、ミコフェノール酸モフェチル*が選択肢となりうる。
- (6) 再燃した場合、臓器障害・病態を評価したうえで、再度寛解導入治療を行う。
- (7) 細菌感染症・日和見感染症対策を十分に行う。

* 2021 年現在保険適用外であることに留意する。

注1：治療内容を検討する際には、最新の診療ガイドラインを参考にすること。

5. 予後

我が国のコホート研究に登録された新規患者 33 名の6か月後の寛解導入率は 97%であった。一般に、副腎皮質ステロイドの副作用軽減のためには速やかな減量が必要である一方、減量速度が速すぎると再燃の頻度が高くなる。疾患活動性の指標として臨床症状、尿所見、PR3-ANCA 及び CRP などが参考となる。

進行例では免疫抑制療法の効果が乏しく、腎不全により血液透析導入となる場合や、慢性呼吸不全に陥る場合がある。死因は敗血症や肺感染症が多い。また、全身症状の寛解後に著明な鞍鼻や視力障害を後遺症として残す例もある。

○ 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)
2,879 人
- 2. 発病の機構
不明
- 3. 効果的な治療方法
未確立(根治療法なし。)
- 4. 長期の療養
必要(再燃と寛解を繰り返し、慢性の経過をとる。)
- 5. 診断基準
あり
- 6. 重症度分類
多発血管炎性肉芽腫の重症度分類を用いて、1)又は 2)の該当例を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患等政策研究事業「難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班」
研究代表者 東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野 針谷 正祥

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

1. 主要症状

(1)上気道(E)の症状

E:鼻(膿性鼻漏、出血、鞍鼻)、眼(眼痛、視力低下、眼球突出)、耳(中耳炎)、口腔・咽頭痛(潰瘍、嚥声、気道閉塞)

(2)肺(L)の症状

L:血痰、咳嗽、呼吸困難

(3)腎(K)の症状

血尿、蛋白尿、急速に進行する腎不全、浮腫、高血圧

(4)血管炎による症状

①全身症状:発熱(38℃以上、2週間以上)、体重減少(6か月以内に6kg以上)

②臓器症状:紫斑、多関節炎(痛)、上強膜炎、多発性単神経炎、虚血性心疾患(狭心症・心筋梗塞)、消化管出血(吐血・下血)、胸膜炎

2. 主要組織所見

①E、L、Kの巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性炎

②免疫グロブリン沈着を伴わない壊死性半月体形成腎炎

③小・細動脈の壊死性肉芽腫性血管炎

3. 主要検査所見

Proteinase 3-ANCA(PR3-ANCA)(蛍光抗体法でcytoplasmic pattern, c-ANCA)が高率に陽性を示す。

4. 診断のカテゴリー

(1) Definite

(a)上気道(E)、肺(L)、腎(K)のそれぞれ1臓器症状を含め主要症状の3項目以上を示す例

(b)上気道(E)、肺(L)、腎(K)、血管炎による主要症状の2項目以上及び、組織所見①、②、③の1項目以上を示す例

(c)上気道(E)、肺(L)、腎(K)、血管炎による主要症状の1項目以上と組織所見①、②、③の1項目以上及びC(PR-3) ANCA 陽性の例

(2) Probable

(a)上気道(E)、肺(L)、腎(K)、血管炎による主要症状のうち2項目以上の症状を示す例

(b)上気道(E)、肺(L)、腎(K)、血管炎による主要症状の1項目及び、組織所見①、②、③の1項目以上を示す例

(c)上気道(E)、肺(L)、腎(K)、血管炎による主要症状のいずれか1項目とC(PR-3) ANCA 陽性を示す例

5. 参考となる検査所見

- ①白血球、CRPの上昇
- ②BUN、血清クレアチニンの上昇

6. 鑑別診断

- ①E、Lの他の原因による肉芽腫性疾患（サルコイドーシスなど）
- ②他の血管炎症候群（顕微鏡的多発血管炎、好酸球性多发血管炎性肉芽腫症（チャージ・ストラウス症候群）、結節性多发動脈炎、抗糸球体基底膜腎炎（グッドパスチャー症候群）など）

7. 参考事項

- ① 上気道（E）、肺（L）、腎（K）の全てが揃っている例は全身型、上気道（E）、下気道（L）のうち単数又は2つの臓器にとどまる例を限局型と呼ぶ。
- ② 全身型はE、L、Kの順に症状が発現することが多い。
- ③ 発症後しばらくすると、E、Lの病変に黄色ぶどう球菌を主とする感染症を合併しやすい。
- ④ E、Lの肉芽腫による占拠性病変の診断にCT、MRIが有用である。
- ⑤ PR3- ANCAの力価は疾患活動性と平行しやすい。日本では多发血管炎性肉芽腫症の患者の半数はMPO-ANCA陽性である。

<重症度分類>

1)又は2)を認める場合を重症とする。

1)多発血管炎性肉芽腫症による以下のいずれかの臓器障害を有する。

臓器	障害の内容
腎臓	①又は②を満たす場合 ①CKD重症度分類ヒートマップの赤色に該当*1 ②いずれの腎機能であっても尿蛋白 0.5g/日以上又は 0.5g/gCr 以上
肺	特発性間質性肺炎の重症度分類で III 度以上に該当*2、又は肺胞出血、又は気道狭窄
心臓	NYHA2 度以上の心不全徴候*3
眼	良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満
耳	両耳の聴力レベルが 70 デシベル以上か、又は一側耳の聴力が 90 デシベル以上かつ他側耳の聴力レベルが 50 デシベル以上の聴力障害
耳	平衡機能の著しい障害、又は極めて著しい障害*4
腸管	腸管梗塞、消化管出血
皮膚・軟部組織	四肢の梗塞・潰瘍・壊疽、又はそれらによる四肢の欠損・切断(部位は問わない)
神経	脳血管障害により、modified Rankin Scale で3以上*5
	末梢神経障害により、徒手筋力テストで筋力3以下*6
	末梢神経障害による2肢以上の知覚異常
	肥厚性硬膜炎

2)血管炎の治療に伴う以下のいずれかの合併症を有し、かつ入院治療を必要とする。

<ul style="list-style-type: none"> ・感染症 ・圧迫骨折 ・骨壊死 ・消化性潰瘍 ・糖尿病 ・白内障 ・緑内障 ・精神症状
--

*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 ²)	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

*2 特発性間質性肺炎の重症度分類

重症度分類	安静時動脈血酸素分圧	6分間歩行時 最低SpO ₂
I	80Torr 以上	90 %未満の場合はⅢにする
II	70Torr 以上 80Torr 未満	90 %未満の場合はⅢにする
III	60Torr 以上 70Torr 未満	90 %未満の場合はⅣにする (危険な場合は測定不要)
IV	60Torr 未満	測定不要

※上記の重症度分類でⅢ度以上を重症とする。安静時動脈血酸素分圧でⅢ度以上の条件を満たせば6分間歩行は実施しなくても良い。

*3 NYHA 心機能分類

クラス	自覚症状
I	身体活動を制限する必要はない心疾患患者。通常の身体活動で、疲労、動悸、息切れ、狭心症状が起こらない。
II	身体活動を軽度ないし中等度に制限する必要のある心疾患患者。通常の身体活動で、疲労、動悸、息切れ、狭心症状が起こる。
III	身体活動を高度に制限する必要のある心疾患患者。安静時には何の愁訴もないが、普通以下の身体活動でも疲労、動悸、息切れ、狭心症状が起こる。
IV	身体活動の大部分を制限せざるを得ない心疾患患者。安静時にしていても心不全症状や狭心症状が起こり、少しでも身体活動を行うと症状が増悪する。

NYHA: New York Heart Association

上記分類でⅡ度以上を重症とする。

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 ₂)
I	6METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9METs 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4 METs、速歩5～6METs、階段6～7METs」をおおよその目安として分類した。

*4 身体障害認定の平衡機能障害

ア「平衡機能の極めて著しい障害」(3級)とは、四肢体幹に器質的異常がなく、他覚的に平衡機能障害を認め、閉眼にて起立不能、又は開眼で直線を歩行中 10m以内に転倒若しくは著しくよろめいて歩行を中断せざるを得ないものをいう。

イ「平衡機能の著しい障害」(5級)とは、閉眼で直線を歩行中 10m以内に転倒又は著しくよろめいて歩行を中断せざるを得ないものをいう。

ウ 平衡機能障害の具体的な例は次のとおりである。

- a 末梢迷路性平衡失調
- b 後迷路性及び小脳性平衡失調
- c 外傷又は薬物による平衡失調
- d 中枢性平衡失調

上記分類で、「平衡機能の著しい障害」、「平衡機能の極めて著しい障害」相当の障害を重症とする。

*5 modified Rankin Scale

日本版modified Rankin Scale(mRS)判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にある状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である。	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

上記スケールで3以上を重症とする。

*6 徒手筋力テスト

0	筋肉の収縮が観察できない
1	筋肉の収縮は観察できるが関節運動ができない
2	運動可能であるが重力に抗した動きはできない
3	重力に抗した運動が可能だが極めて弱い
4	3と5の中間。重力に抗した運動が可能で中等度の筋力低下
5	正常筋力

注: 一般に 5 段階評価と記載されるが、実際には MMT 0 (筋収縮なし) が加わるため 6 段階評価となる。

MMT 4 の範疇に入るが、やや筋力が強めと判断されるものは 4+と表現する。

上記スケールで 3 以下を重症とする。

※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。

45 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

○ 概要

1. 概要

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: EGPA) は、従来アレルギー性肉芽腫性血管炎 (allergic granulomatous angiitis: AGA) あるいはチャーク・ストラウス症候群 (Churg-Strauss syndrome: CSS) と呼ばれてきた血管炎症候群で、2012 年の国際会議で名称変更がなされた。日本語名も、これに呼応して検討され、表記のように定められた。

臨床的特徴は、先行症状として気管支喘息や鼻副鼻腔炎がみられ、末梢血好酸球増多を伴って血管炎を生じ、末梢神経炎、紫斑、消化管潰瘍、脳梗塞・脳出血・心筋梗塞・心外膜炎などの臨床症状を呈する疾患である。30～60 歳に好発し、男:女=4:6でやや女性に多い。

2008 年の全国調査では、我が国における年間新規患者数は約 100 例で、年間の医療施設受診者は、約 1,800 例と推定された。しかし近年の指定難病受給者証所持者数でみると患者数はこれよりも多いと推察される。

血中の好酸球増加以外に、好酸球カチオン性蛋白 (eosinophil cationic protein) の上昇、IgE 高値なども認められる。抗好中球細胞質抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) のサブタイプであるミエロペルオキシダーゼに対する抗体 (MPO-ANCA) が約 50% の症例で血清中に検出される。

EGPA に特徴的な病理組織学的所見は、著明な好酸球浸潤を伴う壊死性肉芽腫性炎と壊死性血管炎である。真皮小血管を中心に核塵を伴い、血管周囲の好中球と著明な好酸球浸潤を認める細小血管の肉芽腫性血管炎あるいはフィブリノイド変性を伴う壊死性血管炎や白血球破砕性血管炎 (leukocytoclastic vasculitis) が認められ、ときに、血管外に肉芽腫形成が観察される。

診断は後述の診断基準によってなされ、(1)先行する気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎、(2)血中の好酸球の増加、(3)前項にある血管炎症状を認めることによる。さらに病理組織所見が存在すると確実になる。参考所見として、血沈亢進、血小板増加、IgE 高値、血清 MPO-ANCA (p-ANCA) 陽性などが重要である。

2. 原因

気管支喘息、鼻副鼻腔炎が先行し、著明な好酸球増多症を呈することから、何らかのアレルギー性機序により発症すると考えられる。

3. 症状

主要臨床症状は、先行する気管支喘息あるいは鼻副鼻腔炎と、血管炎によるものである。発熱、体重減少、末梢神経炎 (多発性単神経炎)、筋痛・関節痛、紫斑、消化管出血、肺の画像所見上の網状陰影や小結節状陰影、心筋梗塞や心外膜炎、脳梗塞・脳出血などである。多発性単神経炎は、急性症状が改善してからも、知覚や運動障害が残存することが多い。

4. 治療法

初回および再燃例の寛解導入療法として、軽・中等度症例は、原則プレドニゾロン単独で治療する。プレドニゾロン単独での治療が効果不十分な場合、免疫抑制薬（静注シクロホスファミドパルス療法など）の併用を行う。これらの既存治療に抵抗性の場合、メボリズマブ（抗 IL-5 抗体）の併用を推奨する。重症例では、ステロイドパルス療法あるいは、免疫抑制薬（静注シクロホスファミドパルス療法など）を併用する。

寛解維持療法においては、免疫抑制薬を併用する場合はメトトレキサート（2021 年現在保険適用外）やアザチプリンなどの併用を検討する。メボリズマブで寛解導入した場合、メボリズマブ継続で寛解維持しても良い。

治療抵抗性の末梢神経障害に対してガンマグロブリン大量静注療法が用いられる。

注1：治療内容を検討する際には、最新の診療ガイドライン等を参考にすること。

5. 予後

上記の治療により、約 90%の症例は6か月以内に寛解に至るが、継続加療を要する。残りの約 10%は治療抵抗性あり、完全寛解は難しく、軽快と再燃を繰り返す。この内の一部は重篤症例で、生命予後にも関わる重篤な合併症を併発するか、重大な後遺症を残すことがある。寛解例でも、多発性単神経炎による末梢神経症状が残存する場合がある。また、長期の副腎皮質ステロイド治療による合併症には注意を要する。

○ 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）

4,207 人

2. 発病の機構

不明（アレルギー機序が示唆される。）

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要（寛解、再燃を繰り返し慢性の経過をとる。）

5. 診断基準

あり（日本循環器学会、日本リウマチ学会を含む 11 学会関与の診断基準）

6. 重症度分類

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の重症度分類を用いて、1)又は 2)の該当例を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患等政策研究事業「難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班」

研究代表者 東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野 針谷 正祥

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

1. 主要臨床所見

- (1)気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎
- (2)好酸球増加(末梢血白血球の10%以上、又は1500/ μ L以上)
- (3)血管炎による症状:発熱(38℃以上、2週間以上)、体重減少(6か月以内に6kg以上)、多発性単神経炎、消化管出血、多関節痛(炎)、筋肉痛(筋力低下)、紫斑のいずれか1つ以上

2. 臨床経過の特徴

主要臨床所見(1)、(2)が先行し、(3)が発症する。

3. 主要組織所見

- (1)周囲組織に著明な好酸球浸潤を伴う細小血管の肉芽腫性又はフィブリノイド壊死性血管炎の存在
- (2)血管外肉芽腫の存在

4. 診断のカテゴリー

(1)Definite

- (a) 1. 主要臨床所見3項目を満たし、かつ3. 主要組織所見の1項目を満たす場合
- (b) 1. 主要臨床所見3項目を満たし、かつ2. 臨床経過の特徴を示した場合

(2)Probable

- (a) 1. 主要臨床所見1項目を満たし、かつ3. 主要組織所見の1項目を満たす場合
- (b) 1. 主要臨床所見を3項目満たすが、2. 臨床経過の特徴を示さない場合

5. 参考となる所見

- (1)白血球増加(≥ 1 万/ μ L)
- (2)血小板増加(≥ 40 万/ μ L)
- (3)血清IgE増加(≥ 600 U/mL)
- (4)MPO-ANCA陽性
- (5)リウマトイド因子陽性
- (6)(画像所見上の)肺浸潤陰影

<重症度分類>

1)又は2)を認める場合を重症とする。

1)好酸球性多発血管炎性肉芽腫症による以下のいずれかの臓器障害を有する。

臓器	障害の内容
腎臓	①又は②を満たす場合 ①CKD重症度分類ヒートマップの赤色に該当*1 ②いずれの腎機能であっても尿蛋白 0.5g/日以上又は 0.5g/gCr 以上
肺	特発性間質性肺炎の重症度分類でⅢ度以上に該当*2 又は肺胞出血
心臓	NYHA2 度以上の心不全徴候*3
眼	良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満
耳	両耳の聴力レベルが 70 デシベル以上、又は一側耳の聴力が 90 デシベル以上かつ他側耳の聴力レベルが 50 デシベル以上の聴力障害
耳	平衡機能の著しい障害、又は極めて著しい障害*4
腸管	腸管梗塞、消化管出血
皮膚・軟部組織	四肢の梗塞・潰瘍・壊疽、又はそれらによる四肢の欠損・切断(部位は問わない)
神経	脳血管障害により、modified Rankin Scale で3以上*5
	末梢神経障害により、徒手筋力テストで筋力3以下*6
	末梢神経障害による2肢以上の知覚異常
肺(喘息)	重症持続型以上の気管支喘息*7

2)血管炎の治療に伴う以下のいずれかの合併症を有し、かつ入院治療を必要とする

<ul style="list-style-type: none"> ・感染症 ・圧迫骨折 ・骨壊死 ・消化性潰瘍 ・糖尿病 ・白内障 ・緑内障 ・精神症状
--

*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 ²)	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

*2 特発性間質性肺炎の重症度分類

重症度分類	安静時動脈血酸素分圧	6分間歩行時 最低SpO ₂
I	80Torr 以上	90 %未満の場合はⅢにする
II	70Torr 以上 80Torr 未満	90 %未満の場合はⅢにする
III	60Torr 以上 70Torr 未満	90 %未満の場合はⅣにする (危険な場合は測定不要)
IV	60Torr 未満	測定不要

※上記の重症度分類でⅢ度以上を重症とする。安静時動脈血酸素分圧でⅢ度以上の条件を満たせば6分間歩行は実施しなくても良い。

*3 NYHA 心機能分類

クラス	自覚症状
I	身体活動を制限する必要はない心疾患患者。通常の身体活動で、疲労、動悸、息切れ、狭心症状が起こらない。
II	身体活動を軽度ないし中等度に制限する必要のある心疾患患者。通常の身体活動で、疲労、動悸、息切れ、狭心症状が起こる。
III	身体活動を高度に制限する必要のある心疾患患者。安静時には何の愁訴もないが、普通以下の身体活動でも疲労、動悸、息切れ、狭心症状が起こる。
IV	身体活動の大部分を制限せざるを得ない心疾患患者。安静時にしていても心不全症状や狭心症状が起こり、少しでも身体活動を行うと症状が増悪する。

NYHA: New York Heart Association

上記分類でⅡ度以上を重症とする。

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 ₂)
I	6METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9METs 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4 METs、速歩5～6METs、階段6～7METs」をおおよその目安として分類した。

*4 身体障害認定の平衡機能障害

ア「平衡機能の極めて著しい障害」(3級)とは、四肢体幹に器質的異常がなく、他覚的に平衡機能障害を認め、閉眼にて起立不能、又は開眼で直線を歩行中 10m以内に転倒若しくは著しくよろめいて歩行を中断せざるを得ないものをいう。

イ「平衡機能の著しい障害」(5級)とは、閉眼で直線を歩行中 10m以内に転倒又は著しくよろめいて歩行を中断せざるを得ないものをいう。

ウ 平衡機能障害の具体的な例は次のとおりである。

- a 末梢迷路性平衡失調
- b 後迷路性及び小脳性平衡失調
- c 外傷又は薬物による平衡失調
- d 中枢性平衡失調

上記分類で、「平衡機能の著しい障害」、「平衡機能の極めて著しい障害」相当の障害を重症とする。

*5 modified Rankin Scale

日本版modified Rankin Scale(mRS)判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にある状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である。	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

上記スケールで3以上を重症とする。

*6 徒手筋力テスト

0	筋肉の収縮が観察できない
1	筋肉の収縮は観察できるが関節運動ができない
2	運動可能であるが重力に抗した動きはできない
3	重力に抗した運動が可能だが極めて弱い
4	3と5の中間。重力に抗した運動が可能で中等度の筋力低下
5	正常筋力

注: 一般に 5 段階評価と記載されるが、実際には MMT 0 (筋収縮なし) が加わるため 6 段階評価となる。

MMT 4 の範疇に入るが、やや筋力が強めと判断されるものは 4+と表現する。

上記スケールで 3 以下を重症とする。

*7 喘息予防・管理ガイドラインによる気管支喘息の重症度分類

現在の治療における 患者の症状	現在の治療ステップ			
	治療ステップ1	治療ステップ2	治療ステップ3	治療ステップ4
コントロールされた状態*1 ・症状を認めない ・夜間症状を認めない	軽症間欠型	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型
軽症間欠型相当*2 ・症状が週1回未満である ・症状は軽度で短い ・夜間症状は月に2回未満である	軽症間欠型	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型
軽症持続型相当*3 ・症状が週1回以上、しかし毎日ではない ・症状が月1回以上で日常生活や睡眠が妨げられる ・夜間症状が月2回以上ある	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型	重症持続型
中等症持続型相当*3 ・症状が毎日ある ・短時間作用性吸入 β_2 刺激薬がほとんど毎日必要である ・週1回以上、日常生活や睡眠が妨げられる ・夜間症状が週1回以上ある	中等症持続型	重症持続型	重症持続型	最重症持続型
重症持続型相当*3 ・治療下でもしばしば増悪する ・症状が毎日ある ・日常生活が制限される ・夜間症状がしばしばある	重症持続型	重症持続型	重症持続型	最重症持続型

*1:コントロールされた状態が3～6ヵ月以上維持されていれば、治療のステップダウンを考慮する。

*2:各治療ステップにおける治療内容を強化する。

*3:治療のアドヒアランスを確認し、必要に応じ是正して治療をステップアップする。

上記分類で重症持続型以上を重症とする。

※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。

46 悪性関節リウマチ

○ 概要

1. 概要

既存の関節リウマチ(rheumatoid arthritis:RA)に、血管炎(リウマトイド血管炎)をはじめとする関節外症状を認め、難治性又は重症な臨床病態を伴う場合に、悪性関節リウマチ(MRA)という。関節リウマチの関節病変が進行して高度な関節機能障害を来しただけでは悪性関節リウマチとはいわない。悪性関節リウマチと診断される年齢のピークは 60 歳代で、男女比は1:2である。悪性関節リウマチの血管炎は結節性多発動脈炎と同様な全身性動脈炎型(内臓を系統的に侵し、生命予後不良)と内膜の線維性増殖を呈する末梢動脈炎型(四肢末梢及び皮膚を侵し、生命予後は良好)の2つの型に分けられる。臓器病変として間質性肺炎を生じると生命予後は不良である。

2. 原因

関節リウマチと同様に病因は不明である。悪性関節リウマチ患者の関節リウマチの家族内発症は 12%にみられる。関節リウマチは *HLA-DR4*(*HLA-DRB1*0401*)との関連が指摘されているが、悪性関節リウマチではその関連がより強い。

悪性関節リウマチでは IgG クラスのリウマトイド因子が高率に認められ、この IgG クラスのリウマトイド因子は自己凝集する。その免疫複合体は補体消費量が高く、血管炎の発症に関与しているとみなされている。

3. 症状

全身血管炎型では既存の関節リウマチによる多発関節痛(炎)、発熱(38℃以上)、体重減少を伴って皮下結節、紫斑、筋痛、筋力低下、間質性肺炎、胸膜炎、多発神経炎または多発性単神経炎、消化管出血、上強膜炎などの全身症状がかなり急速に出現する。

末梢動脈炎型では皮膚の潰瘍、梗塞、又は四肢先端の壊死や壊疽を主症状とする。

全身血管炎型ではリウマトイド因子高値、血清補体価低値、免疫複合体高値を示す。

4. 治療法

悪性関節リウマチに伴う関節外病変の制御、及び関節の構造的変化と身体機能低下の進行抑制を目標に治療する。悪性関節リウマチの薬物治療には、グルココルチコイド、メトトレキサートをはじめとする従来型抗リウマチ薬、生物学的抗リウマチ薬、分子標的型合成抗リウマチ薬、シクロフォスファミドやアザチオプリンなどの免疫抑制薬などがあり、その他血漿交換療法も行われる。治療法の選択は臨床病態により異なる。

- (1)全身症状(血管炎による臓器病変があり漿膜炎や上強膜炎などの関節外病変や発熱、体重減少を伴う)を伴うリウマトイド血管炎の寛解導入治療では、抗リウマチ薬あるいはグルココルチコイド単独よりも、グルココルチコイド+静注シクロホスファミドパルスを用いる。
- (2)皮膚に限局したリウマトイド血管炎の寛解導入治療では、抗リウマチ薬単独よりもグルココルチコイド+アザチオプリンを用いる。

(3)治療抵抗性あるいは再発性のリウマトイド血管炎では、TNF 阻害薬あるいはリツキシマブ*の使用を考慮する。

* 2021 年現在保険適用外であることに留意する。

注1：治療内容を検討する際には、最新の診療ガイドライン等を参考にすること。

5. 予後

悪性関節リウマチの転帰は、軽快 21%、不変 26%、悪化 31%、死亡 14%、不明・その他8%との 2002 年の本邦の疫学調査成績がある。死因は呼吸不全が最も多く、次いで感染症の合併、心不全、腎不全などがあげられる。2017 年の Kishore らの報告によれば、積極的な治療アプローチにもかかわらず、リウマトイド血管炎の死亡率は以前と同様である。

○ 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)

5,246 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法なし。)

4. 長期の療養

必要(身体機能低下の進行抑制を目標に治療が必要である。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

悪性関節リウマチの重症度分類を用いて、1)又は 2)の該当例を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患等政策研究事業「難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班」

研究代表者 東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野 針谷 正祥

<診断基準>

Definite を対象とする。

1. 臨床症状

- (1)多発神経炎または多発性単神経炎:知覚障害、運動障害いずれを伴ってもよい。
- (2)皮膚潰瘍又は梗塞又は指趾壊疽:感染や外傷によるものは含まない。
- (3)皮下結節:骨突起部、伸側表面又は関節近傍にみられる皮下結節。
- (4)上強膜炎又は虹彩炎:眼科的に確認され、他の原因によるものは含まない。
- (5)滲出性胸膜炎又は心外膜炎:感染症など、他の原因によるものは含まない。癒着のみの所見は陽性にとらない。
- (6)心筋炎:臨床所見、炎症反応、心筋逸脱酵素及び心筋特異的蛋白、心電図、心エコーなどにより診断されたものを陽性とする。
- (7)間質性肺炎又は肺線維症:理学的所見、胸部X線、肺機能検査により確認されたものとし、病変の広がりは問わない。
- (8)臓器梗塞:血管炎による虚血、壊死に起因した腸管、心筋、肺などの臓器梗塞。
- (9)リウマトイド因子高値:2回以上の検査で、RF 960 IU/mL以上の値を示すこと。
- (10)血清低補体価又は血中免疫複合体陽性:2回以上の検査で、C3、C4などの血清補体成分の低下若しくはCH50による血清補体価の低下をみること、又は2回以上の検査で血中免疫複合体陽性(C1q結合免疫複合体を標準とする)をみること。

2. 組織所見

皮膚、筋、神経、その他の臓器の生検により小ないし中動脈の壊死性血管炎、肉芽腫性血管炎ないしは閉塞性動脈内膜炎を認めること。

3. 診断のカテゴリー

ACR/EULARによる関節リウマチの分類基準 2010年(表1)を満たし、

Definite1 1. 臨床症状(1)～(10)のうち3項目以上満たすもの。

Definite2 1. 臨床症状(1)～(10)の項目の1項目以上と2. 組織所見の項目を満たすもの。

を悪性関節リウマチと診断する。

4. 鑑別診断

鑑別すべき疾患、病態として、感染症、続発性アミロイドーシス、治療薬剤(薬剤誘発性間質性肺炎、薬剤誘発性血管炎など)があげられる。アミロイドーシスでは、胃、直腸、皮膚、腎、肝などの生検によりアミロイドの沈着をみる。関節リウマチ以外の膠原病(全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎など)との重複症候群にも留意する。シェーグレン症候群は、関節リウマチに最も合併しやすい膠原病で、悪性関節リウマチにおいても約10%に合併する。フェルティ症候群も鑑別すべき疾患であるが、この場合、顆粒球減少、脾腫、易感染性をみる。

表1: ACR/EULARによる関節リウマチの分類基準(2010年)

- ・少なくとも1つ以上の明らかな腫脹関節(滑膜炎)があり¹、他の疾患では説明できない患者²がこの分類基準の使用対象となる
- ・明らかな関節リウマチと診断するためには下表の合計点で6点以上が必要³

A. 腫脹または圧痛のある関節数 ⁴	
大関節が1ヶ所 ⁵	0
大関節が2から10ヶ所	1
小関節が1から3ヶ所 ⁶	2
小関節が4から10ヶ所	3
1つの小関節を含む11ヶ所以上 ⁷	5

B. 自己抗体 ⁸	
RF、抗CCP抗体が共に陰性	0
RF、抗CCP抗体のいずれかが弱陽性	2
RF、抗CCP抗体のいずれかが強陽性	3

C. 炎症反応 ⁹	
CRP、血沈が共に正常	0
CRP、血沈のいずれかが異常高値	1

D. 罹病期間 ¹⁰	
6週未満	0
6週以上	1

1. この基準は関節炎を新たに発症した患者の分類を目的としている。関節リウマチに伴う典型的な骨びらんを有し、かつて上記分類を満たしたことがあれば関節リウマチと分類する。罹病期間が長い患者(治療の有無を問わず疾患活動性が消失している患者を含む。)で、以前のデータで上記分類を満たしたことがあれば関節リウマチと分類する。
2. 鑑別診断は患者の症状により多岐にわたるが、全身性エリテマトーデス、乾癬性関節炎、痛風などを含む。鑑別診断が困難な場合は専門医に意見を求めるべきである。
3. 合計点が5点以下の場合は関節リウマチと分類できないが、将来的に分類可能となる場合もあるため、必要に応じ後日改めて評価する。
4. DIP 関節、第1CM 関節、第1MTP 関節は評価対象外
5. 大関節: 肩、肘、股、膝、足関節
6. 小関節: MCP、PIP(IP)、MTP(2~5)、手関節
7. 上に挙げていない関節(顎関節、肩鎖関節、胸鎖関節など)を含んでも良い。
8. RF: リウマトイド因子。陰性: 正常上限値以下、弱陽性: 正常上限3倍未満、強陽性: 正常上限の3倍以上。リウマトイド因子の定性検査の場合、陽性は弱陽性としてスコア化する。
9. 陽性、陰性の判定には各施設の基準を用いる。
10. 罹病期間の判定は、評価時点で症状(疼痛、腫脹)を有している関節(治療の有無を問わない)について行い、患者申告による。

<重症度分類>

1)又は2)を認める場合を重症とする。

1)悪性関節リウマチによる以下のいずれかの臓器障害を有する。

臓器	障害の内容
腎臓	CKD重症度分類ヒートマップの赤色に該当*1、又は腎血管性高血圧*2。
肺	特発性間質性肺炎の重症度分類でⅢ度以上に該当*3、又は肺泡出血、又は滲出性胸膜炎
心臓	NYHA 2度以上の心不全徴候*4、又は心外膜炎。
眼	良好な方の眼の矯正視力が0.3未満
耳	両耳の聴力レベルが70デシベル以上か、一側耳の聴力が90デシベル以上かつ他側耳の聴力レベルが50デシベル以上の聴力障害 平衡機能の著しい障害又は極めて著しい障害*5
腸管	腸管梗塞、消化管出血
皮膚・軟部組織	四肢の梗塞・潰瘍・壊疽、又はそれらによる四肢の欠損・切断(部位は問わない)
神経	脳血管障害により、modified Rankin Scale で3以上*6 末梢神経障害により、徒手筋力テストで筋力3以下*7 末梢神経障害による2肢以上の知覚異常
その他の臓器	肝、脾臓の梗塞、胆のう炎、睾丸炎等

2)血管炎の治療に伴う以下のいずれかの合併症を有し、かつ入院治療を必要とする。

<ul style="list-style-type: none"> ・感染症 ・圧迫骨折 ・骨壊死 ・消化性潰瘍 ・糖尿病 ・白内障 ・緑内障 ・精神症状
--

*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 ²)	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

*2 腎血管性高血圧

片側もしくは両側の腎動脈またはその分枝の狭窄または閉塞により発症する高血圧である。腎血管性高血圧は若年発症高血圧、治療抵抗性高血圧、悪性高血圧、腹部血管雑音、腎サイズの左右差、レニン-アンジオテンシン系阻害薬での腎機能の悪化などから疑われる。腎動脈狭窄を示す画像検査(腎動脈超音波検査、MR アンギオグラフィー、CT アンギオグラフィー、血管造影検査など)所見、血液・生化学検査所見(血漿レニン活性、アルドステロン値など)から総合的に診断する。

*3 特発性間質性肺炎の重症度分類

重症度分類	安静時動脈血酸素分圧	6分間歩行時 最低SpO ₂
I	80Torr 以上	90 %未満の場合はⅢにする
II	70Torr 以上 80Torr 未満	90 %未満の場合はⅢにする
III	60Torr 以上 70Torr 未満	90 %未満の場合はⅣにする (危険な場合は測定不要)
IV	60Torr 未満	測定不要

※上記の重症度分類でⅢ度以上を重症とする。安静時動脈血酸素分圧でⅢ度以上の条件を満たせば6分間歩行は実施しなくても良い。

*4 NYHA 心機能分類

クラス	自覚症状
I	身体活動を制限する必要はない心疾患患者。通常の身体活動で、疲労、動悸、息切れ、狭心症状が起こらない。
II	身体活動を軽度ないし中等度に制限する必要のある心疾患患者。通常の身体活動で、疲労、動悸、息切れ、狭心症状が起こる。
III	身体活動を高度に制限する必要のある心疾患患者。安静時には何の愁訴もないが、普通以下の身体活動でも疲労、動悸、息切れ、狭心症状が起こる。
IV	身体活動の大部分を制限せざるを得ない心疾患患者。安静時にしていても心不全症状や狭心症状が起こり、少しでも身体活動を行うと症状が増悪する。

NYHA: New York Heart Association

上記分類でⅡ度以上を重症とする。

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 ₂)
I	6METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9METs 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4 METs、速歩5～6METs、階段6～7METs」をおおよその目安として分類した。

*5 身体障害認定の平衡機能障害

ア「平衡機能の極めて著しい障害」(3級)とは、四肢体幹に器質的異常がなく、他覚的に平衡機能障害を認め、閉眼にて起立不能、又は開眼で直線を歩行中 10m以内に転倒若しくは著しくよろめいて歩行を中断せざるを得ないものをいう。

イ「平衡機能の著しい障害」(5級)とは、閉眼で直線を歩行中 10m以内に転倒又は著しくよろめいて歩行を中断せざるを得ないものをいう。

ウ 平衡機能障害の具体的な例は次のとおりである。

- a 末梢迷路性平衡失調
- b 後迷路性及び小脳性平衡失調
- c 外傷又は薬物による平衡失調
- d 中枢性平衡失調

上記分類で、「平衡機能の著しい障害」、「平衡機能の極めて著しい障害」相当の障害を重症とする。

*6 modified Rankin Scale

日本版modified Rankin Scale(mRS)判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にある状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である。	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

上記スケールで3以上を重症とする。

*7 徒手筋力テスト

0	筋肉の収縮が観察できない
1	筋肉の収縮は観察できるが関節運動ができない
2	運動可能であるが重力に抗した動きはできない
3	重力に抗した運動が可能だが極めて弱い
4	3と5の中間。重力に抗した運動が可能で中等度の筋力低下
5	正常筋力

注: 一般に 5 段階評価と記載されるが、実際には MMT 0（筋収縮なし）が加わるため 6 段階評価となる。

MMT 4 の範疇に入るが、やや筋力が強めと判断されるものは 4+と表現する。

上記スケールで 3 以下を重症とする。

※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。

47 バージャー病

○ 概要

1. 概要

閉塞性血栓血管炎とも呼ばれ、四肢の主幹動脈に閉塞性の血管全層炎を来す疾患である。特に下肢動脈に好発して、虚血症状として間欠性跛行や安静時疼痛、虚血性皮膚潰瘍、壊疽（特発性脱疽とも呼ばれる）を来す。また、しばしば表在静脈にも炎症を来し（游走性静脈炎）、まれに大動脈や内臓動静脈にも病変を来す。従前「ビュルガー病」と呼ばれていた。

2. 原因

特定の HLA (human leukocyte antigen) と本症発症の関連性が強く疑われており、ある遺伝性素因に何らかの刺激が加わると発症するとの説が有力であるが、原因はいまだ不明である。発症には喫煙が強く関与しており、喫煙による血管攣縮が誘因になると考えられている。最近の疫学調査では患者の 93% に明らかな喫煙歴を認め、受動喫煙を含めるとほぼ全例が喫煙と関係があると考えられるが、発症の機序は不明である。歯周病との関連が疑われ、検討が行われている。

3. 症状

四肢主幹動脈に多発性の分節的閉塞を来すため、動脈閉塞によって末梢の虚血の程度に応じた症状を認める。虚血が軽度の時は、冷感やしびれ感、寒冷曝露時のレイノー現象を認め、高度となるにしたがい間欠性跛行や安静時疼痛が出現し、虚血が最も高度となると、四肢に潰瘍や壊死を形成して特発性脱疽と呼ばれる状態となる。游走性静脈炎（皮下静脈の発赤、硬結、疼痛など）およびその既往も主要な症状の1つである。

また、爪の発育不全や皮膚の硬化、胼胝を伴い、わずかな刺激で難治性の潰瘍を形成する。最近増加している閉塞性動脈硬化症と同様な症状であるため、鑑別に注意を要する。

4. 治療法

受動喫煙を含め、禁煙を厳守させることが最も大切であり、このために適切な禁煙指導を行う必要がある。また患肢の保温、保護に努めて靴ずれなどの外傷を避け、歩行訓練や運動療法を基本的な治療として行う。

薬物療法としては抗血小板薬や抗凝固薬、プロスタグランジンE1 製剤の静注などが行われる。重症例に対しては末梢血管床が良好であれば、バイパス術などの血行再建術を行う。

血行再建術が適応外とされる症例では、交感神経節切除術や交感神経節ブロックが行われている。標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な場合には、肝細胞増殖因子 (hepatocyte growth factor、HGF) を用いた治療が適用される。

5. 予後

生命予後に関しては閉塞性動脈硬化症と異なり、心、脳、大血管病変を合併することはないために良好

であるが、四肢の切断を必要とすることもあり、就労年代の成年の QOL (quality of life) を著しく脅かすことも少なくない。

○ 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)
2,259 人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立 (根治療法なし。)
4. 長期の療養
必要 (就労年代の成年の QOL (quality of life) を著しく脅かすことも少なくない。)
5. 診断基準
あり
6. 重症度分類
バージャー病の重症度分類を用いて、3度以上を医療費助成の対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業

難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班 (難治性血管炎班)

研究代表者 針谷正祥 (東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野・教授)

<診断基準>

Definiteを対象とする。

A.症状

診断に必要な症状

- ① 四肢の冷感、しびれ感、色調変化、チアノーゼ、レイノー現象
- ② 間欠性跛行
- ③ 指趾の安静時疼痛
- ④ 指趾の潰瘍、壊死

B.検査所見

血管画像診断所見^a：四肢末梢の動脈^bを含む四肢動脈に検出される閉塞性病変。以下の所見がみられる。

- ① 四肢末梢動脈病変に、動脈硬化性の壁不整がない(虫食い像、石灰化沈着など)
- ② 多発的分節的閉塞
- ③ 二次血栓の延長による慢性閉塞の像
- ④ 閉塞が途絶状・先細り状
- ⑤ コイル状、樹根状、ブリッジ状の側副血行路

^a:デジタルサブトラクション(DSA)血管造影法、CT angiography、MR angiographyなど

^b:下肢では膝関節より末梢、上肢では肘関節より末梢の動脈

C.鑑別診断

- 1. 閉塞性動脈硬化症
- 2. 外傷性動脈血栓症
- 3. 膝窩動脈捕捉症候群
- 4. 膝窩動脈外膜嚢腫
- 5. 膠原病および類縁疾患
- 6. 血管ベーチェット病
- 7. 胸郭出口症候群
- 8. 塞栓症(心原性など)

＜診断のカテゴリー＞

Definite:

本症発症時、A.のうち1項目以上及びBのうち①を含む2項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの。

注釈:女性、喫煙歴が明らかでない患者、50歳以上の発症者、動脈硬化の危険因子(糖尿病、高血圧、脂質異常症など)を有する患者では、他疾患との鑑別をより厳密に行う。新規の認定審査には、血管画像検査の電子ファイルまたは報告書のコピーの提出を要する。

<重症度分類>

バージャー病の重症度分類

3度以上を対象とする。

-
- | | |
|----|---|
| 1度 | 患肢皮膚温の低下、しびれ、冷感、皮膚色調変化(蒼白、虚血性紅潮など)を呈する患者であるが、禁煙も含む日常のケア、又は薬物療法などで社会生活・日常生活に支障のないもの。 |
| 2度 | 上記の症状と同時に間欠性跛行(主として足底筋群、足部、下腿筋)を有する患者で、薬物療法などにより、社会生活・日常生活上の障害が許容範囲内にあるもの。 |
-
- | | |
|----|---|
| 3度 | 指趾の色調変化(蒼白、チアノーゼ)と限局性の小潰瘍や壊死又は重度の間欠性跛行を伴う患者。通常の保存的療法のみでは、社会生活に許容範囲を超える支障があり、外科療法の相対的適応となる。あるいは1肢以上の手・足関節より末梢側における欠損で日常生活に支障がある患者。 |
| 4度 | 指趾の潰瘍形成により疼痛(安静時疼痛)が強く、社会生活・日常生活に著しく支障を来す。薬物療法は相対的適応となる。したがって、入院加療を要することもある。あるいは、1肢以上の手・足関節より中枢側における切断で日常生活に支障がある患者。 |
| 5度 | 激しい安静時疼痛とともに、壊死、潰瘍が増悪し、入院加療にて強力な内科的、外科的治療を必要とするもの。(入院加療:点滴、鎮痛、包帯交換、外科的処置など)。あるいは、2肢以上の手・足関節より中枢側における切断で日常生活に著しい支障がある患者。 |
-

※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。

48 原発性抗リン脂質抗体症候群

○ 概要

1. 概要

抗リン脂質抗体(aPL)には、抗カルジオリピン抗体(aCL)、ループス抗凝固因子(LAC)、ワッセルマン反応(STS)偽陽性などが含まれるが、これらの抗体を有し、臨床的に動・静脈の血栓症、血小板減少症、習慣流産・死産・子宮内胎児死亡などをみる場合に抗リン脂質抗体症候群(APS)と称せられる。全身性エリテマトーデス(SLE)を始めとする膠原病や自己免疫疾患に認められることが多いが(続発性)、原発性 APS も存在する。また、多臓器梗塞を同時にみる予後不良な病態は、劇症型抗リン脂質抗体症候群(catastrophic APS)と称せられる。原因は未だ不明である。

2. 原因

aPL は APTT の延長をもたらすが、臨床的には凝固亢進し、血栓症を来す。その機序は不明であるがいくつかの仮説が出されている。それらは、1. リン脂質依存性凝固反応を抑制的に制御している β 2グリコプロテインIを阻害する、2. プロテインCの活性化を阻害する、3. 血管内皮細胞上のトロンボモジュリンやヘパラン硫酸を阻害ないし障害する、4. 凝固抑制に働く血管内皮細胞からのプロスタサイクリン産生を抑制する、5. 血管内皮細胞からのフォンウィルブランド(von Willebrand)因子やプラスミノゲンアクティベーターの産生放出を増加させる、などである。

3. 症状

aPL は、動静脈血栓症、自然流産・習慣流産・子宮内胎児死亡、血小板減少症などと相関する。また、クームス抗体陽性をみる自己免疫性溶血性貧血や Evans 症候群をみることもある。関連する主な症状を表1に示す。これらは、SLE や自己免疫疾患に限らず幅広い疾患にまたがって認められる。急速に多発性の臓器梗塞を来す catastrophic APS では、強度の腎障害、脳血管障害、ARDS 様の呼吸障害、心筋梗塞、DIC などの重篤な症状をみる。

抗リン脂質抗体症候群にみられる症状

①血栓症

<静脈系>

血栓性静脈炎、網状皮斑、下腿潰瘍、網膜静脈血栓症、肺梗塞・塞栓症、血栓性肺高血圧症、バッド・キアリ(Budd-Chiari)症候群、肝腫大など。

<動脈系>

皮膚潰瘍、四肢壊疽、網膜動脈血栓症、一過性脳虚血発作、脳梗塞、狭心症、心筋梗塞、疣贅性心内膜炎、弁膜機能不全、腎梗塞、腎微小血栓、肝梗塞、腸梗塞、無菌性骨壊死など。

②習慣流産、自然流産、子宮内胎児死亡

③血小板減少症

④その他

自己免疫性溶血性貧血、エヴァンズ(Evans)症候群、頭痛、舞蹈病、血管炎様皮疹、アジソン病、虚血性視神経症など。

4. 治療法

血栓性 APS に対しては抗血栓療法が主体となる。抗血栓療法は、抗血小板剤(低容量アスピリン、塩酸チクロピジン、ジピリダモール、シロスタゾール、プロスタグランジン製剤など)、抗凝固剤(ヘパリン、ワルファリンなど)、線維素溶解剤(ウロキナーゼなど)などを含み、病態に応じ選択される。産科的 APS(不育症)に対しては、アスピリンとヘパリンの併用がおこなわれる。

副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬は、基礎疾患に SLE などの自己免疫疾患がある場合や、catastrophic APS などに併用される。これらの免疫抑制療法は aPL の抗体価を低下させるが、副腎皮質ステロイドの高用量投与は易血栓性をみるため注意が必要である。その他、病態に応じ血漿交換療法やガンマグロブリン大量静注療法が併用される。

5. 予後

予後は、侵される臓器とその臨床病態による。多臓器梗塞をみる catastrophic APS は予後不良である。

○ 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)

636 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法なし。)

4. 長期の療養

必要(継続した治療が必要で障害を残しうる。)

5. 診断基準

あり(2006 年の国際抗リン脂質抗体会議による抗リン脂質抗体症候群の分類基準(2006 年札幌クライテリアシドニー改変)の診断基準)

6. 重症度分類

抗リン脂質抗体症候群の重症度分類を用いて3度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「自己免疫疾患に関する調査研究班」

研究代表者 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 生涯免疫難病講座 教授 森雅亮

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 臨床基準

1. 血栓症

画像診断、あるいは組織学的に証明された明らかな血管壁の炎症を伴わない動静脈あるいは小血管の血栓症

- いかなる組織、臓器でもよい
- 過去の血栓症も診断方法が適切で明らかな他の原因がない場合は臨床所見に含めてよい
- 表層性の静脈血栓は含まない

2. 妊娠合併症 ①～③のいずれかを認める。

- ①妊娠 10 週以降で、他に原因のない正常形態胎児の死亡、
- ②(i)子癇、重症の妊娠高血圧腎症(子癇前症)、若しくは
(ii)胎盤機能不全による妊娠 34 週以前の正常形態胎児の早産
- ③3回以上つづけての、妊娠 10 週以前の流産(ただし、母体の解剖学的異常、内分泌学的異常、父母の染色体異常を除く。)

B. 検査基準

1. International Society of Thrombosis and Hemostasis のガイドラインに基づいた測定法で、ループスアンチコアグラントが 12 週間以上の間隔をおいて2回以上検出される。
2. 標準化された ELISA 法・化学発光免疫測定法において、中等度以上の力価の(>40 GPL or MPL、又は>99 パーセンタイル) IgG 型又は IgM 型の aCL が 12 週間以上の間隔をおいて2回以上検出される。
3. 標準化された ELISA 法・化学発光免疫測定法において、中等度以上の力価 (>99 パーセンタイル)の IgG 型又は IgM 型の抗 β 2 グリコプロテイン I 抗体が 12 週間以上の間隔をおいて2回以上検出される。

<診断のカテゴリー>

Definite: A の1、2のいずれか1項目以上を認め、かつ B の1～3のいずれか1項目以上を満たすとき。

<重症度分類>

3度以上を対象とする。

1度:治療を要さない、かつ臓器障害がなくADLの低下がない。

- 抗血小板療法や抗凝固療法は行っておらず、過去一年以内に血栓症の新たな発症がない場合。
- 妊娠合併症の既往のみで血栓症の既往がない場合。
- 血栓症の既往はあるが臓器障害は認めず、日常生活に支障がない。

2度:治療しているが安定、かつ臓器障害がなくADL低下がない。

- 抗血小板療法や抗凝固療法を行っており、過去一年以内に血栓症の新たな発症がない場合血栓症の既往はあるが臓器障害は認めず、日常生活に支障がない。

3度:治療にもかかわらず再発性の血栓症がある、又は軽度の臓器障害やADLの低下がある。

- 再発性の血栓症:抗血小板療法や抗凝固療法を行っているにもかかわらず、過去一年以内に新たな血栓症を起こした場合
- 軽度の臓器障害:APSによる永続的な臓器障害(脳梗塞、心筋梗塞、肺梗塞、腎障害、視力低下や視野異常など)があるもののADLの低下がほとんどない場合

4度:以下の①～③のいずれか1つ以上を認める。

①抗リン脂質抗体関連疾患に対する治療中、②妊娠管理中、③中等度の臓器障害がありADLの低下がある。

- 抗リン脂質抗体関連疾患:診断が確定されたAPSに加えて、抗リン脂質抗体関連の血小板減少、神経障害などに対する免疫抑制療法を継続している場合。
- 妊娠管理:過去一年以内に妊娠中の血栓症の予防や妊娠合併症の予防目的に抗血小板療法や抗凝固療法を行っている場合
- 中等度の臓器障害:APSによる永続的な重要臓器障害(脳梗塞、心筋梗塞、肺梗塞、腎障害、視力低下や視野異常など)がありADLの低下がある場合

5度:以下の①～④のいずれか1つ以上を認める。

①劇症型APS、②新規ないし再燃した治療を要する抗リン脂質抗体関連疾患、③治療中の妊娠合併症、④重度の臓器障害によるADLの低下がある。

- 劇症型APS:過去一年以内に発症し、集学的治療を必要とする場合
- 抗リン脂質抗体関連疾患:診断が確定されたAPSに加えて、過去一年以内に抗リン脂質抗体関連の血小板減少、神経障害などに対する免疫抑制療法を開始した場合あるいは再燃により治療を強化した場合
- 妊娠合併症:過去一年以内に妊娠高血圧症候群などの妊娠合併症に対して治療を必要とした場合
- 重度の臓器障害:APSによる永続的な重要臓器障害(脳梗塞、心筋梗塞、肺梗塞、腎障害、視力低下や視野異常など)により介助が必要となるなど、著しいADLの低下がある場合

※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。

49 全身性エリテマトーデス

○ 概要

1. 概要

全身性エリテマトーデスは DNA-抗 DNA 抗体などの免疫複合体の組織沈着により起こる全身性炎症性病変を特徴とする自己免疫疾患である。症状は治療により軽快するものの、寛解と増悪を繰り返して慢性の経過をとることが多い。

2. 原因

一卵性双生児での全身性エリテマトーデスの一致率は 25%程度であることから、何らかの遺伝的素因を背景として、感染、性ホルモン、紫外線、薬物などの環境因子が加わって発症するものと推測されている。その結果、自己抗体、特に抗 DNA 抗体が過剰に産生され、抗原である DNA と結合して免疫複合体を形成される結果、組織に沈着して補体系の活性化などを介して炎症が惹起されと考えられる。

3. 症状

(1)全身症状:全身倦怠感、易疲労感、発熱などが先行することが多い。

(2)皮膚・粘膜症状

蝶形紅斑と円板状ループスが特徴的である。日光曝露で増悪する。円板状ループスは顔面、耳介、頭部、関節背面などによくみられ、当初は紅斑であるが、やがて硬結、角化、瘢痕、萎縮をきたす。この他凍瘡様皮疹、頭髮の脱毛、日光過敏も本症に特徴的である。

(3)筋・関節症状

筋肉痛、関節痛は急性期によくみられる。関節炎もみられるが、骨破壊を伴うことはないのが特徴。

(4)腎症状:糸球体腎炎(ループス腎炎)は約半数の症例で出現し、ネフローゼや腎機能障害をおこす。

(5)神経症状

中枢神経症状を呈する場合は重症である(精神神経ループス)。うつ状態、失見当識、妄想などの精神症状と痙攣、脳血管障害がよくみられる。

(6)心血管症状

心外膜炎がよくみられる。心筋炎を起こすと、頻脈、不整脈が出現する。

(7)肺症状

胸膜炎は急性期によくみられる。このほか、間質性肺炎、肺泡出血、肺高血圧症は予後不良の病態として注意が必要である。

(8)消化器症状:腹痛がみられる場合には、腸間膜血管炎やループス腹膜炎に注意する。

(9)血液症状:溶血性貧血、白血球減少や血小板減少も認められる。

(10)眼症状:網膜の病変に伴う視力低下がみられる。

(11)その他:リンパ節腫脹は急性期によくみられる。

4. 治療法

(1)非ステロイド系消炎鎮痛剤(NSAIDs)

発熱、関節炎などの軽減に用いられる。

(2)グルココルチコイド(ステロイド)

全身性エリテマトーデスの免疫異常を是正するためにはグルココルチコイドの投与が必要不可欠である。一般には経口投与を行ない、臓器病変により初回量を決定する。ステロイド抵抗性の症例では、ステロイド・パルス療法が用いられる。

(3)ヒドロキシクロロキン

全身性エリテマトーデスの病態改善のため、広汎な病態で用いられる。長期内服による網膜病変の出現リスクがあるため、眼科と共同で診療しながら投与を行う。

(4)免疫抑制薬

臓器病変や重症度に応じて免疫抑制薬の投与を行う。生物学的製剤が用いられる場合もある。

(5)その他

高血圧を伴う場合には、腎機能障害の進行を防ぐためにも積極的な降圧療法が必要となる。腎機能が急速に悪化する場合には、早期より血液透析の導入を考慮する。

5. 予後

本症は寛解と増悪を繰り返し、慢性の経過をとることが多い。本症の早期診断、早期治療が可能となった現在、本症の予後は著しく改善し、5年生存率は95%以上となった。

予後を左右する病態としては、ループス腎炎、精神神経ループス、抗リン脂質抗体症候群、間質性肺炎、肺胞出血、肺高血圧症などが挙げられる。死因としては、従来は腎不全であったが、近年では日和見感染症による感染死が死因の第一位を占めている。

○ 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)

61,835 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法なし。)

4. 長期の療養

必要(再燃と寛解を繰り返し、慢性の経過となる。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

国際基準を基盤とし、SLEDAI スコア4点以上を医療費助成の対象とする。

○ 情報提供元

「自己免疫疾患に関する調査研究班」

<診断基準>

Definite を対象とする。

エントリー基準: 抗核抗体 80 倍以上 (HEp-2 細胞を用いるか、同等の検査)

臨床所見

- ① 全身症状: 38.3℃をこえる発熱(2)
- ② 皮膚粘膜: 非瘢痕性脱毛(2)、口腔内潰瘍(2)、亜急性皮膚ループスや円板状ループス(4)、急性皮膚ループス(蝶形紅斑や斑状丘疹状丘疹)(6)
- ③ 筋骨格: 関節症状(2個以上の滑膜炎もしくは関節圧痛と 30 分以上の朝のこわばり)(6)
- ④ 精神神経: せん妄(2)、精神障害(3)、痙攣(5)
- ⑤ 漿膜: 胸水または心嚢液(5)、急性心外膜炎(6)
- ⑥ 血液所見: 4000/mm³ 未満の白血球減少(3)、10 万/mm³ 未満の血小板減少(4)、自己免疫性溶血(4)
- ⑦ 腎臓: 0.5g/日以上尿蛋白(4)、腎生検でクラス II または V のループス腎炎(8)、クラス III または IV のループス腎炎(10)

免疫所見

特異抗体: 抗 dsDNA 抗体または抗 Sm 抗体(6)

補体: C3 または C4 の低下(3)或いは C3 及び C4 の低下(4)

抗リン脂質抗体: 抗カルジオリピン抗体、抗 β 2GPI 抗体またはループスアンチコアグラント陽性を認める(2)

<診断のカテゴリー>

Definite: エントリー基準を満たし、臨床所見と免疫所見の陽性項目の点数の合計が 10 点以上の場合

※SLE よりもそれらしい解釈があれば、その項目の点数は計上しない。

同じ項目内で複数の小項目が陽性の場合には最も高い点数のみを加算する。

臨床所見は経過中に 1 項目以上の陽性化が必要である。

各項目は同時期に出現する必要はなく、経過中に 1 回出現すれば当該項目を加算する。

<重症度分類>

SLEDAIスコア:4点以上を対象とする。

下記の点数の合計を計算する。

重みづけ	項目	定義
8	痙攣	最近発症。代謝性、感染性、薬剤性は除外。
8	精神症状	現実認識の重度の障害による正常な機能の変化。幻覚、思考散乱、連合弛緩、貧困な思想内容、著明な非論理的思考、奇異な、混乱した、緊張病性の行動を含む。尿毒症、薬剤性は除外。
8	器質性脳障害	以下の A～D の全てを満たす意識混濁がある。(A)見当識・記憶・他の知的機能の低下を伴う、(B)急性発症の変動する臨床症状を有する、(C)周囲の環境に対する注意維持力の低下、(D)以下の 1～4 の少なくとも2つを認める。1. 知覚障害、2. 支離滅裂な発言、3. 不眠症あるいは日中の眠気、4. 精神運動活動の増加あるいは減少。[除外]代謝性、感染性、薬剤性。
8	視力低下	SLE による網膜の変化。軟性白斑、網膜出血、脈絡膜における漿液性の浸出あるいは出血、視神経炎を含む。高血圧性、感染性、薬剤性は除外。
8	脳神経障害	脳神経領域における感覚あるいは運動神経障害の新出。
8	ループス頭痛	高度の持続性頭痛:片頭痛様だが、麻薬性鎮痛薬に反応しない。
8	脳血管障害	脳血管障害の新出。動脈硬化性は除外。
8	血管炎	潰瘍、壊疽、手指の圧痛を伴う結節、爪周囲の梗塞、線状出血、生検又は血管造影による血管炎の証明。
4	関節炎	2関節以上の関節痛あるいは炎症所見(例:圧痛、腫脹、関節液貯留)。
4	筋炎	CK・アルドラーゼの上昇を伴う近位筋の疼痛／筋力低下、あるいは筋電図変化、筋生検における筋炎所見。
4	尿円柱	顆粒円柱あるいは赤血球円柱。
4	血尿	>5赤血球/HPF。結石、感染性、その他の原因は除外。
4	蛋白尿	>0.5g/24 時間。新規発症あるいは最近の 0.5g/24 時間以上の増加。
4	膿尿	>5白血球/HPF。感染性は除外。
2	新たな皮疹	炎症性皮疹の新規発症あるいは再発。
2	脱毛	限局性あるいはびまん性の異常な脱毛の新規発症あるいは再発。
2	粘膜潰瘍	口腔あるいは鼻腔潰瘍の新規発症あるいは再発。
2	胸膜炎	胸膜摩擦音あるいは胸水、胸膜肥厚による胸部痛。
2	心膜炎	少なくとも以下の1つ以上を伴う心膜の疼痛:心膜摩擦音、心嚢水、あるいは心電図・心エコーでの証明。
2	低補体血症	CH50、C3、C4 の正常下限以下の低下。
2	抗 DNA 抗体上昇	Farr assay で>25%の結合、あるいは正常上限以上。
1	発熱	>38℃、感染性は除外。
1	血小板減少	<100,000 血小板/mm ³ 。
1	白血球減少	<3,000 白血球/mm ³ 、薬剤性は除外。

※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。

50 皮膚筋炎／多発性筋炎

○ 概要

1. 概要

自己免疫性の炎症性筋疾患で、主に体幹や四肢近位筋、頸筋、咽頭筋などの筋力低下を来す。典型的な皮疹を伴うものは、皮膚筋炎と呼ぶ。疾患の本態は筋組織や皮膚組織に対する自己免疫であるが、全ての筋・皮膚組織が冒されるわけではなく、特に皮膚症状では、特徴的部位に皮疹が出やすい。検査所見上、筋組織崩壊を反映して、筋原性酵素高値を認めるほか、他の膠原病と同様に高γグロブリン血症や自己抗体を認める。2009年の臨床調査個人票の解析結果によれば、多発性筋炎 (polymyositis: PM)・皮膚筋炎 (dermatomyositis: DM) の推定患者数はほぼ同数で、男女比は1:3で、発症ピークは5～9歳と50歳代にあった。

2. 原因

本疾患の骨格筋には、単核球の未壊死筋線維周囲への浸潤と、筋線維の変性、壊死、再生が認められる。浸潤細胞は、T、Bリンパ球、マクロファージなどである。かつて、多発性筋炎では浸潤細胞にCD8陽性Tリンパ球が多く、皮膚筋炎ではCD4陽性Tリンパ球が多い上、血管内皮細胞に補体沈着が認められたことから、前者はキラーCD8陽性Tリンパ球による筋組織傷害、後者は抗体による筋血管障害が原因であるとの説が唱えられた。しかし、その後の研究成果や両疾患の治療反応類似性、皮膚炎だけの無筋炎型皮膚筋炎の存在から、症例それぞれの程度で筋炎と皮膚炎を発症する炎症性筋疾患という一つのスペクトラムであるとも考えられる。

3. 症状

①全身症状として、発熱、全身倦怠感、易疲労感、食欲不振、体重減少など、②筋症状として、緩徐に発症して進行する体幹、四肢近位筋群、頸筋、咽頭筋の筋力低下が多く、嚥下にかかわる筋力の低下は、誤嚥や窒息死の原因となる。進行例では筋萎縮を伴う。③DMに特徴的な顔面皮膚症状は、ヘリオトロープ疹と呼ばれる上眼瞼の浮腫性かつ紫紅色の紅斑である。手指の指節間関節や中手指節関節の背側には、ゴットロン丘疹と呼ばれる紫色の丘疹ないし紅斑を生じる。

これらの三大徴候の他に、V徴候やショール徴候と呼ばれる紫紅色斑や、手指皮膚の角化、一カ所の皮膚病変に、多彩な皮膚病変が混在するものを多形皮膚と呼ぶ。レイノー症状も約30%の症例に見られるが、強皮症のように皮膚潰瘍や手指壊疽に進行することは少ない。

間質性肺炎を伴うことがあり、生命予後を左右する。特に急速進行例には、そのまま進行して呼吸不全となって死に至る病型がある。また、進行例では、不整脈、心不全などがみられることがある。一般人口と比してDMでは約3倍前後、PMでは2倍弱悪性腫瘍を伴いやすい。

4. 治療法

筋組織にリンパ球やマクロファージ浸潤を伴う自己免疫性組織障害が病態の基本であり、副腎皮質ステロイド薬投与が第一選択となる。嚥下障害、急速進行性間質性肺炎のある症例では、救命のため、強力か

つ速やかに治療を開始する必要がある。

皮膚炎主体の症例では遮光の推奨と局所ステロイド薬治療が優先される。副腎皮質ステロイド薬が、効果不十分、精神症状などの副作用により使えない、減量により再燃するなどの症例では、免疫抑制薬を併用する。即効性のある治療法として、免疫グロブリン大量静注療法があるが持続性に乏しく、寛解導入には他剤で免疫抑制を行う必要がある。

急速進行性の間質性肺炎を合併する症例では、当初から高用量副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬を併用する。また、悪性腫瘍検索を十分に行い、治療することが大切である。

5. 予後

急速進行性間質性肺炎や悪性腫瘍を合併する症例は予後が悪く、多発性筋炎・皮膚筋炎の初発患者のうち約 10%は死の転機を迎える。全症例の5年生存率は、約 80%前後とされるが、治療法は進歩しており、更に改善していると思われる。しかし、筋炎はステロイド減量で再燃しやすく、また、筋力回復には長期必要する場合も多く、治療後も過半数の症例に筋力低下が残るという。

○ 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)

23,168 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(根治的療法なし。)

4. 長期の療養

必要(内臓病変を合併、再燃しやすい。)

5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準から改定)

6. 重症度分類

研究班による分類基準を用い、1)～4)のいずれかに該当するものを医療費助成の対象とする。

○ 情報提供元

「自己免疫疾患に関する調査研究班」

研究代表者 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 生涯免疫難病学講座 教授 森 雅亮

<診断基準>

1. 診断基準項目

(1)皮膚症状

(a)ヘリオトロープ疹:両側または片側の眼瞼部の紫紅色浮腫性紅斑

(b)ゴットロン丘疹:手指関節背面の丘疹

(c)ゴットロン徴候:手指関節背面および四肢関節背面の紅斑

(2)上肢又は下肢の近位筋の筋力低下

(3)筋肉の自発痛又は把握痛

(4)血清中筋原性酵素(クレアチンキナーゼ又はアルドラーゼ)の上昇

(5)筋炎を示す筋電図変化*1

(6)骨破壊を伴わない関節炎又は関節痛

(7)全身性炎症所見(発熱、CRP 上昇、又は赤沈亢進)

(8)筋炎特異的自己抗体陽性*2

(9)筋生検で筋炎の病理所見:筋線維の変性及び細胞浸潤

2. 診断のカテゴリー

皮膚筋炎:18 歳以上で発症したもので、(1)の皮膚症状の(a)～(c)の1項目以上を満たし、かつ経過中に(2)～(9)の項目中4項目以上を満たすもの。

若年性皮膚筋炎:18 才未満で発症したもので、(1)の皮膚症状の(a)～(c)の1項目以上と(2)を満たし、かつ経過中に(4)、(5)、(8)、(9)の項目中2項目以上を満たすもの。

無筋症性皮膚筋炎:(1)の皮膚症状の(a)～(c)の1項目以上を満たし、皮膚病理学的所見が皮膚筋炎に合致するか*3(8)を満たすもの。

多発性筋炎:18 歳以上で発症したもので、(1)の皮膚症状を欠き、(2)～(9)の項目中4項目以上を満たすもの。

若年性多発性筋炎:18 才未満で発症したもので、(1)皮膚症状を欠き、(2)を満たし、(4)、(5)、(8)、(9)の項目中2項目以上を満たすもの。

3. 鑑別を要する疾患

感染による筋炎、好酸球性筋炎などの非感染性筋炎、薬剤性ミオパチー、内分泌異常・先天代謝異常に伴うミオパチー、電解質異常に伴う筋症状、中枢性ないし末梢神経障害に伴う筋力低下、筋ジストロフィーその他の遺伝性筋疾患、封入体筋炎、湿疹・皮膚炎群を含むその他の皮膚疾患

なお、抗ARS抗体症候群(抗合成酵素(抗体)症候群)、免疫介在性壊死性ミオパチーと診断される例も、本診断基準を満たせば本疾患に含めてよい。

注

*1

若年性皮膚筋炎および若年性多発性筋炎で筋電図の施行が難しい場合は、MRIでの筋炎を示す所見(T2強調/脂肪抑制画像で高信号、T1強調画像で正常信号)で代用できるものとする。

*2

ア)抗ARS抗体(抗Jo-1抗体を含む)、イ)抗MDA5抗体、ウ)抗Mi-2抗体、エ)抗TIF1- γ 抗体、オ)抗NXP2抗体、カ)抗SAE抗体、キ)抗SRP抗体、ク)抗HMGCR抗体。

*3

角質増加、表皮の萎縮(手指の場合は肥厚)、表皮基底層の液状変性、表皮異常角化細胞、組織学的色素失調、リンパ球を主体とした血管周囲性あるいは帯状の炎症細胞浸潤、真皮の浮腫増加、ムチン沈着、脂肪織炎あるいは脂肪変性、石灰沈着などの所見の中のいくつかが認められ、臨床像とあわせて合致するかどうかを判断する。

<重症度分類>

以下のいずれかに該当する症例を重症とし、医療費助成の対象とする。

1) 原疾患に由来する筋力低下がある。

体幹・四肢近位筋群(頸部屈筋、三角筋、上腕二頭筋、上腕三頭筋、腸腰筋、大腿四頭筋、大腿屈筋群)の徒手筋力テスト平均が5段階評価で4+ (10段階評価で9) 以下

又は、同筋群のいずれか一つの MMT が4 (10段階評価で8) 以下

2) 原疾患に由来する CK 値もしくはアルドラーゼ値上昇がある。

3) 活動性の皮疹(皮膚筋炎に特徴的な丘疹、浮腫性あるいは角化性の紅斑、脂肪織炎*が複数部位に認められるもの)がある。 *新生または増大する石灰沈着を含む

4) 活動性の間質性肺炎を合併している(その治療中を含む。)

※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。

51 全身性強皮症

○ 概要

1. 概要

全身性強皮症(Systemic sclerosis:SSc)は、皮膚や内臓が硬くなる変化(硬化という。)を特徴とし、慢性に経過する疾患である。しかし、硬化の程度、進行などについては患者によって様々である点に注意が必要である。この観点から、全身性強皮症を大きく2つに分ける分類が国際的に広く用いられている。つまり、典型的な症状を示す「びまん皮膚硬化型全身性強皮症」と、比較的軽症型の「限局皮膚硬化型全身性強皮症」に分けられている。前者は発症より5～6年以内は進行することが多いが、後者の軽症型では進行はほとんどないか、あるいは緩徐である。なお、「限局性強皮症」は皮膚のみに硬化が起こる全く別の病気であり、前述の「限局皮膚硬化型全身性強皮症」とは全く異なるものである。

2. 原因

全身性強皮症の病因は複雑であり、その病態は十分には解明されていない。しかし、これまでの研究により①免疫異常、②線維化、③血管障害、これら3つの異常と深い関連性を有することが明らかとなった。しかし、その相互関係や病因については不明のままである。

3. 症状

レイノー症状、皮膚硬化、その他の皮膚症状、肺線維症、強皮症腎クリーゼ、逆流性食道炎などが認められ、手指の屈曲拘縮、肺高血圧症、心外膜炎、不整脈、関節痛、筋炎、偽性イレウス、吸収不良、便秘、下痢、右心不全などが起こることがある。全身性強皮症では抗セントロメア抗体、抗トポイソメラーゼI(Scl-70)抗体、抗U1RNP抗体、抗RNAポリメラーゼ抗体などが検出される。前述した「びまん皮膚硬化型全身性強皮症」では抗トポイソメラーゼI(Scl-70)抗体や抗RNAポリメラーゼ抗体が検出され、一方「限局皮膚硬化型全身性強皮症」では抗セントロメア抗体が陽性となる。

4. 治療法

現在のところ、全身性強皮症を完治させる薬剤はないが、ある程度の効果を期待できる治療法は開発されつつある。代表例として、(1)ステロイド少量内服(皮膚硬化に対して)、(2)シクロホスファミド(肺線維症に対して)、(3)プロトンポンプ阻害剤(逆流性食道炎に対して)、(4)プロスタサイクリン(血管病変に対して)、(5)ACE阻害剤(強皮症腎クリーゼに対して)、(6)エンドセリン受容体拮抗剤(肺高血圧症に対して)などが挙げられる。

既に研究班では、内臓各臓器ごとの重症度分類を作成し、その重症度に従って最も適切と考えられる治療の選択肢を示した全身性強皮症の診療ガイドラインを策定した。

5. 予後

全身性強皮症の経過を予測するとき、典型的な症状を示す「びまん皮膚硬化型全身性強皮症」と比較的

軽症型の「限局皮膚硬化型全身性強皮症」の区別が役に立つ。「びまん皮膚硬化型全身性強皮症」では発症5～6年以内に皮膚硬化の進行及び内臓病変が出現するため、できる限り早期に治療を開始し、内臓病変の合併や進行をできるだけ抑えることが極めて重要である。一方、「限局皮膚硬化型全身性強皮症」では、その皮膚硬化の進行はなく、あってもごく緩徐である。また、肺高血圧症以外重篤な内臓病変を合併することは少ないので、生命予後に関して過度に心配する必要はない。

○ 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）

26,728 人。

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立（根治的療法なし。）

4. 長期の療養

必要（内臓病変を合併し、進行性である。）

5. 診断基準

あり（診断基準 2010 年から全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインに改訂）

6. 重症度分類

全身性強皮症の重症度分類を用いて、皮膚、肺、心臓、腎、消化管のうち、最も重症度スコアの高いものがmoderate以上の患者を助成の対象とする。

○ 情報提供元

「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成事業」

研究代表者 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学教授 藤本 学

<診断基準>

全身性強皮症・診断基準 2010 年

大基準

手指あるいは足趾を越える皮膚硬化*

小基準

- 1) 手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化
- 2) 手指尖端の陥凹性瘢痕、あるいは指腹の萎縮**
- 3) 両側性肺基底部の線維症
- 4) 抗 Scl-70 (トポイソメラーゼI) 抗体、抗セントロメア抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性

診断のカテゴリー

大基準、あるいは小基準1)かつ2)～4)の1項目以上を満たせば全身性強皮症と診断

* 限局性強皮症(いわゆるモルフィア)を除外する。

** 手指の循環障害によるもので、外傷などによるものを除く。

<重症度分類>

①皮膚、②肺、③心臓、④腎、⑤消化管のうち、最も重症度スコアの高いものがmoderate以上の患者を助成の対象とする。

①皮膚

modified Rodnan's total skin thickness score (mRSS)

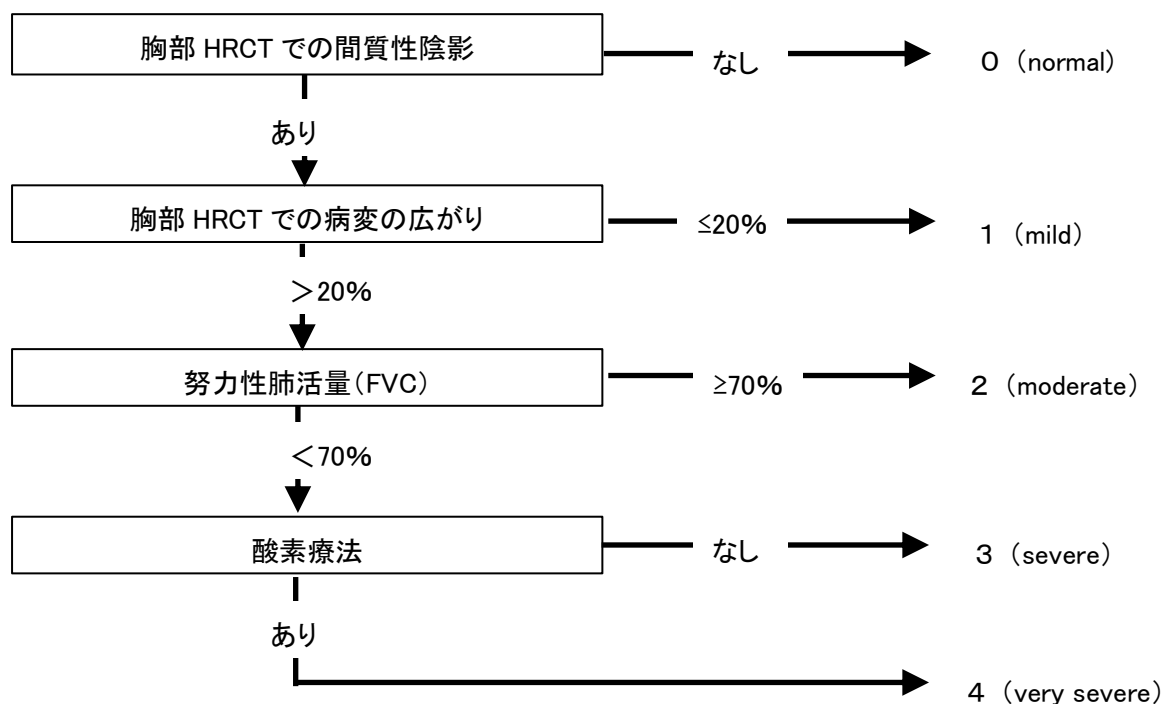
	0 (normal)	1 (mild)	2 (moderate)	3 (severe)	4 (very severe)
mRSS	0	1～9	10～19	20～29	>30

mRSS の計算方法

(右)					(左)				
手指	0	1	2	3	手指	0	1	2	3
手背	0	1	2	3	手背	0	1	2	3
前腕	0	1	2	3	前腕	0	1	2	3
上腕	0	1	2	3	上腕	0	1	2	3
			顔	0 1 2 3					
			前胸部	0 1 2 3					
			腹部	0 1 2 3					
大腿	0	1	2	3	大腿	0	1	2	3
下腿	0	1	2	3	下腿	0	1	2	3
足背	0	1	2	3	足背	0	1	2	3

合計(mRSS) _____

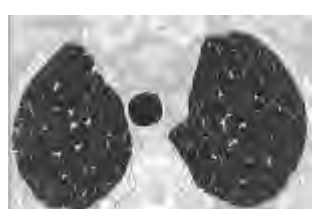
②肺



胸部 HRCT による病変の広がりの評価法

以下の5スライスでILDに関連する全ての陰影(すりガラス影、網状影、蜂窩影、嚢胞影)の占めるおよその面積比を求め(5%単位)、それらの平均を病変の広がりとする。

Goh NS et al. *J Respir Crit Care Med* 2008;177:1248-54



1) 大動脈弓上部



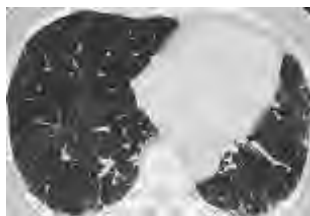
3) 肺静脈合流点



5) 右横隔膜直上



2) 気管分岐部



4) スライス3)と5)の間

③心臓

	自覚症状	心電図	心臓超音波	
			拡張障害	左室駆出率(EF)
0 (normal)	なし	正常範囲	なし	EF>50%
1 (mild)	NYHA I 度	薬物治療を要しない不整脈、伝導異常	あり	
2 (moderate)	NYHA II 度	治療を要する不整脈、伝導異常		40%<EF<50%
3 (severe)	NYHA III 度	カテーテルアブレーション又はペースメーカーの適応		EF<40%
4 (very severe)	NYHA IV 度			

各項目の重症度のうち最も重症なものを全体の重症度とする。

拡張早期左室流入波(E波)と僧帽弁輪速度(e'波)の比 $E/e' > 15$ を拡張障害と定義する。

④腎

eGFR (mL/分/1.73 m ²) *	
0 (normal)	90 以上
1 (mild)	60 から 89
2 (moderate)	45 から 59
3 (severe)	30 から 44
4 (very severe)	29 以下又は血液透析導入

腎障害の原因が全身性強皮症以外の疾患として診断された場合、この基準での評価から除外する。

*全身性強皮症では、筋肉量が低下することがあり、筋肉量の影響を受けにくいシスタチン C を用いた eGFR の推算式を利用する。

男性: $(104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}}) - 8$

女性: $(104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}} \times 0.929) - 8$

Cys-C: 血清シスタチン C 濃度 (mg/L)

⑤消化管

(1)上部消化管病変

0 (normal)	正常
1 (mild)	食道下部蠕動運動低下(自覚症状なし)
2 (moderate)	胃食道逆流症(GERD)
3 (severe)	逆流性食道炎とそれに伴う嚥下困難
4 (very severe)	食道狭窄による嚥下困難

(2)下部消化管病変

0 (normal)	正常
1 (mild)	自覚症状を伴う腸管病変(治療を要しない。)
2 (moderate)	抗菌薬等の内服を必要とする腸管病変
3 (severe)	吸収不良症候群を伴う偽性腸管閉塞の既往
4 (very severe)	中心静脈栄養療法が必要

その他の重症度分類

<全身一般>

Medsgger の提唱した重症度指針においては、体重減少とヘマトクリット値が使用されているが、自験例においては、ヘマトクリット値が大きく低下した例はほとんど認められなかったため、本試案においては、体重減少のみを評価項目とし、ヘマトクリット値については、今後検討すべき項目の一つに留めたい。

0 (normal)	Normal
1 (mild)	発症前に比較して 5%～10%未満の体重減少
2 (moderate)	発症前に比較して 10%～20%未満の体重減少
3 (severe)	発症前に比較して 20%～30%未満の体重減少
4(very severe)	発症前に比較して 30%以上の体重減少

除外項目:患者自身の意図的なダイエットを除く。

検討項目:

①貧血(ヘマトクリット)

②血小板数 ③血沈

④LDH ⑤HAQ

⑥血清 IgG 値

<関節>

各関節のポイントを合計して、重症度を決定する。

重症度	0 (normal)	1 (mild)	2 (moderate)	3 (severe)
合計ポイント	0	1～3	4～7	8以上

各関節の正常可動域: 手首関節 160°、肘関節 150°、膝関節 130°

ポイント	可動域(%)
0	95%以上
1	75%以上 95%未満
2	50%以上 75%未満
3	25%以上 50%未満
4	25%未満

注意事項:可動域の制限は SSc による皮膚・関節軟部組織の硬化、あるいは骨の破壊・吸収に起因するものであること。

<肺高血圧症>

0 (normal)	肺高血圧症(PH)なし
1 (mild)	PH あり、かつ WHO クラス I
2 (moderate)	PH あり、かつ WHO クラス II
3 (severe)	PH あり、かつ WHO クラス III
4 (very severe)	PH あり、かつ WHO クラス IV

右心カテーテルにて安静時の平均肺動脈圧が 25mmHg 以上のものを PH と診断するが、右心カテーテルが施行できない場合には、心エコーにおける三尖弁逆流速度が 3.4m/分を超える場合(＝三尖弁圧較差が 46mmHg を超える場合)に PH と診断する。

<血管>

0 (normal)	normal
1 (mild)	Raynaud' s phenomenon
2 (moderate)	digital pitting ulcers
3 (severe)	other skin ulcerations
4 (very severe)	digital gangrene

*経過中に存在した、もっとも重症度の高い病変をもとに分類する

*Digital pitting ulcers は、手指近位指節間関節よりも遠位の小潰瘍病変とする

※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。

52 混合性結合組織病

○ 概要

1. 概要

混合性結合組織病(mixed connective tissue disease:MCTD)は、全身性エリテマトーデス、全身性強皮症、及び、多発性筋炎/皮膚筋炎などに認められる臨床症候や検査所見が同時にあるいは経過とともに混在し、血清中に抗 U1-RNP (ribonucleoprotein) 抗体が検出される疾患である。

2. 原因

MCTD は全身性自己免疫疾患の一つである。明確な原因は特定されていないが、疾患に特徴的な免疫異常は、高力価に認められる抗 U1-RNP 抗体である。同抗体の産生は HLA に拘束されることが知られ、遺伝的な素因が関係するとともに、一部のウイルス感染など環境要因の関与も推測されている。

3. 症状

レイノー現象が大半の症例で見られる。MCTD ではレイノー現象と「手指または手背の腫脹」が、いつまでも長く持続することが特徴的である。このためこれらの症状は、MCTD に特徴的な共通症状として重視され、多くの例での初発症状となっている。

MCTD に特徴的な所見として、肺動脈性肺高血圧症、無菌性髄膜炎、三叉神経障害が挙げられる。肺動脈性肺高血圧症は、10-50%に認められ、重篤な病態であり、早期に発見して適切な治療が必要となる。MCTD と診断されたら、肺動脈性肺高血圧症の有無について心臓超音波検査や右心カテーテル検査などを行う。三叉神経障害是三叉神経 II 枝又は III 枝のしびれ感を主体とした症状で、MCTD の約 10%にみられる。無菌性髄膜炎も本症では約 10%にみられ、原疾患の活動性に伴うものと非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)などの薬剤に起因するものがある。ただし、特徴的な臓器病変については十分な鑑別診断を要する。たとえば、無菌性髄膜炎をきたす疾患として高頻度な感染性髄膜炎(主にウイルス性)、薬剤性髄膜炎、腫瘍関連髄膜炎などを十分に鑑別する。鑑別すべき疾患は、患者により異なり、鑑別不十分と考えられる際には専門医に速やかに相談すること。

全身性エリテマトーデス、全身性強皮症及び多発性筋炎/皮膚筋炎の3疾患にみられる臨床症候あるいは検査所見が同時にあるいは経過とともに混在して認められる。これらは一括して混合所見と呼ばれる。混合所見の中で頻度の高いものは、1) 多発関節炎、2) 白血球減少、3) 手指に限局した皮膚硬化、4) 筋力低下、5) 筋電図における筋原性異常所見、6) 間質性肺疾患、などである。なお、小児の MCTD は初発時には混合所見は乏しいことが多く、診断においては成人と異なった判断が必要である。

合併症としては、シェーグレン症候群(25%)、慢性甲状腺炎(10%)などである。

4. 治療法

本症は自己免疫疾患であり、抗炎症療法と免疫抑制療法が治療の中心となる。NSAIDs もしばしば使用されるが、まれに無菌性髄膜炎が誘発される点に注意する。急性期には副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬(シクロホスファミド、アザチオプリンなど)などの治療が中心となるが、一旦開始すると長期投与となるため、

骨粗鬆症や糖尿病、感染症の誘発に注意する。全身性エリテマトーデス様の臨床症候が主体となる際には、抗マラリア薬（ヒドロキシクロロキン）の使用が推奨される。なお、中枢神経障害、急速に進行する肺障害・腎障害、血小板減少症を除いて大量副腎皮質ステロイドが必要になることは比較的少ない。

MCTD の生命予後を規定する肺動脈性肺高血圧症に対して、近年いくつかの選択的肺血管拡張薬が使用できるようになった。これらは肺血管拡張作用に加えて、肺動脈平滑筋細胞などの増殖を抑制する作用を有する。しかし、肺血管のリモデリングが進行した場合には、右心不全のコントロールがより重要になるため、循環器内科と共同して治療に当たる必要がある。労作時呼吸困難など症状が出現する前に診断・治療することが重要で、MCTD 患者では定期的な心臓超音波検査の施行が推奨される。また、全身性強皮症や進行性線維化を伴う間質性肺疾患に対しては、臨床症候、呼吸機能検査、肺 HRCT 検査にて診断の上で、抗線維化薬であるニンテダニブが推奨される。

5. 予後

発病からの5年生存率は96.9%で、初診時からの5年生存率は94.2%である。主死因は肺高血圧症、呼吸不全、心不全など心肺系の死因が全体の60%を占めている。

○ 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）

9,835 人

2. 発病の機構

不明（自己免疫性と考えられている。）

3. 効果的な治療方法

未確立（根治的治療なし。）

4. 長期の療養

必要（副腎皮質ステロイド長期投与）

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

MCTD の障害臓器別の重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「自己免疫疾患に関する調査研究班」

混合性結合組織病（MCTD）分科会 産業医科大学医学部第1内科学講座 教授 田中良哉

<診断基準>

Definite 1、2を対象とする。

1. 共通所見

- ① レイノー現象 ② 手指ないし手背の腫脹

2. 免疫学的所見

抗 U1-RNP 抗体陽性

- ・ 抗 U1-RNP 抗体の検出は二重免疫拡散法あるいは酵素免疫測定法 (ELISA) のいずれでもよい。ただし、二重免疫拡散法が陽性で ELISA の結果と一致しない場合には、二重免疫拡散法を優先する。

※以下の予後、および臓器障害と関連する疾患標識抗体が陽性の場合には混合性結合組織病の診断は慎重に行う。

- a. 抗二本鎖 DNA 抗体、抗 Sm 抗体
- b. 抗トポイソメラーゼ I 抗体 (抗 Scl-70 抗体)、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体
- c. 抗 ARS 抗体、抗 MDA5 抗体

3. 特徴的な臓器所見

- ① 肺動脈性肺高血圧症 ② 無菌性髄膜炎 ③ 三叉神経障害

4. 混合所見

(1) 全身性エリテマトーデス様所見

- ① 多発関節炎
- ② リンパ節腫脹
- ③ 顔面紅斑
- ④ 心膜炎又は胸膜炎
- ⑤ 白血球減少 ($4,000/\mu\text{L}$ 以下) 又は血小板減少 (10 万/ μL 以下)

(2) 全身性強皮症様所見

- ① 手指に限局した皮膚硬化
- ② 間質性肺疾患
- ③ 食道蠕動低下又は拡張

(3) 多発性筋炎/皮膚筋炎様所見

- ① 筋力低下
- ② 筋原性酵素上昇
- ③ 筋電図における筋原性異常所見

5. 診断のカテゴリー

- ・ Definite 1: 1の1所見以上が陽性、2が陽性、3の1所見以上が陽性、以上3つをいずれも満たす場合。
- ・ Definite 2: 1の1所見以上が陽性、2が陽性、4の(1)、(2)、(3)項より2項目以上からそれぞれ1所見以上が

陽性、以上3つをいずれも満たす場合。

・小児(16歳未満の場合): 1の1所見以上が陽性、2の所見が陽性、4の(1)、(2)、(3)項より1項目以上からそれぞれ1所見以上が陽性、以上3つをいずれも満たす場合。

<重症度分類>

MCTDの障害臓器別の重症度分類

中等症以上を対象とする。

重症度	臓器障害	臨床所見
重症:	(下記のいずれか1つ以上を有する場合) 中枢神経症状 無菌性髄膜炎 肺動脈性肺高血圧症(最も重要な 予後規定因子) 急速進行性間質性肺疾患 進行した間質性肺疾患 血小板減少 溶血性貧血 下部消化管機能不全	痙攣、器質性脳障害、精神病、脳血管障害(頻度はまれ) 頭痛、嘔気、嘔吐(NSAIDs 誘発性に注意) 息切れ、動悸、胸骨後部痛 急速に進行する呼吸困難、咳嗽 動悸、息切れ、咳嗽 出血傾向、紫斑 高度の貧血 吸収不良症候群、偽性腸閉塞
中等症:	(下記のいずれか1つ以上を有する場合) 発熱 リンパ節腫脹 筋炎 食道運動機能障害 漿膜炎 腎障害 皮膚血管炎 皮膚潰瘍、壊疽 間質性肺疾患 末梢神経障害 骨破壊性関節炎	疾患活動性の高い時に見られる 疾患活動性の高い時に見られる 筋力低下、筋痛、筋原性酵素上昇。時に重症例あり 逆流性食道炎、胸やけ、心窩部痛 胸水、心嚢液貯留 蛋白尿(ネフローゼ症候群、腎不全移行も稀だが見られる) 紫斑、爪床出血、皮膚梗塞 重度の末梢循環障害による 進行は緩徐であるが、比較的早く進行する例もある 三叉神経障害が多い 関節リウマチ様の関節破壊がときにみられる
軽症:	(下記のいずれか1つ以上を有する場合) レイノー現象 手指ないし手背の腫脹 紅斑 手指に局限する皮膚硬化 非破壊性関節炎	寒冷刺激による血管攣縮により手指の色調変化。時に難治性 MCTD の診断上重要だが臨床的に問題となることはない 顔面、手掌などに多い 軽度にとどまるが、手指の屈曲拘縮をきたしうる 関節破壊は通常ないがときにみられる

※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。

53 シェーグレン症候群

○ 概要

1. 概要

慢性唾液腺炎と乾燥性角結膜炎を主徴とし、多彩な自己抗体の出現や高ガンマグロブリン血症を来す自己免疫疾患の一つである。乾燥症が主症状となるが、唾液腺、涙腺だけでなく、全身の外分泌腺が系統的に障害されるため、autoimmune exocrinopathy とも称される。

シェーグレン症候群は他の膠原病の合併がみられない一次性と関節リウマチや全身性エリテマトーデスなどの膠原病を合併する二次性とに大別される。さらに、一次性シェーグレン症候群は、病変が涙腺、唾液腺に限局する腺型と病変が全身諸臓器に及ぶ腺外型とに分けられる。

様々な自己抗体の出現や臓器に浸潤した自己反応性リンパ球の存在により、自己免疫応答がその病因として考えられている。ポリクローナルな高ガンマグロブリン血症のほか、抗核抗体、リウマトイド因子、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体などの自己抗体が出現する。

2. 原因

詳細は不明であるが、自己免疫疾患と考えられている。

3. 症状

- (1) 乾燥症状(眼、口腔、気道乾燥、皮膚乾燥、腔乾燥など)
- (2) 唾液腺・涙腺腫脹
- (3) 関節症状(関節痛、関節炎)
- (4) 甲状腺(甲状腺腫、慢性甲状腺炎)
- (5) 呼吸器症状(間質性肺炎、慢性気管支炎、嚔声など)
- (6) 肝症状(原発性胆汁性胆管炎、自己免疫性肝炎)
- (7) 消化管症状(胃炎)
- (8) 腎症状(遠位尿細管性アシドーシス、低カリウム血症による四肢麻痺、腎石灰化症)
- (9) 皮膚症状(環状紅斑、高ガンマグロブリン血症による、下肢の網状皮斑や紫斑)
- (10) その他(レイノー現象、筋炎、末梢神経炎、血管炎、悪性リンパ腫など)

4. 治療法

乾燥症状に対しては、対症療法が中心となる。眼乾燥症には人工涙液、ヒアルロン酸ナトリウム、ジクアホソルナトリウム、レバミピドの点眼が行われる。強度の眼乾燥症に対しては、涙点プラグが有効である。口腔乾燥症には人工唾液の噴霧が行われる。また頻回のうがいや歯の予防に有用である。室内の湿度を保つことも乾燥感の軽減に有効である。内服薬では唾液分泌促進薬であるセビメリン塩酸塩、ピロカルピン塩酸塩が用いられる。約 60%の患者で有効であるが、約 30%の患者で消化器症状や発汗などの副作用が出現する。その他、麦門冬湯、ブロムヘキシン塩酸塩なども用いられる。また、免疫抑制薬のミゾリビ

ンの有効性が報告されている。腺外病変を伴う場合はその治療を行う。関節痛や関節炎には非ステロイド抗炎症薬が功を奏する。甲状腺機能低下の場合には、甲状腺ホルモンの補充療法が行われる。尿細管性アシドーシスでは、重曹の投与によるアシドーシスの是正とカリウムの補給が行われる。原発性胆汁性胆管炎に対しては、ウルソデオキシコール酸の投与が第1選択である。悪性リンパ腫を合併した場合には、速やかに化学療法の適応となる。他膠原病を合併した場合には、その治療を優先する。

5. 予後

一般に慢性の経過を取るが、予後は良好である。乾燥症のために患者の QOL は必ずしも良好とはいえなかったが、唾液分泌促進薬や新規点眼薬（ジクアホソルナトリウム、レバミピド）の登場で QOL が改善してきている。生命予後を左右するのは、活動性の高い腺外症状や悪性リンパ腫の併発、合併した他の膠原病による。

○ 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）
16,022 人（研究班による）
2. 発病の機構
不明（自己免疫性の機序が示唆される。）
3. 効果的な治療方法
未確立（根治的治療なし。）
4. 長期の療養
必要（一般に慢性の経過である。）
5. 診断基準
あり（研究班の診断基準等あり。）
6. 重症度分類
厚労省研究班において国際基準を基盤として作成。
重症（5点以上）を対象とする。

○ 情報提供元

「自己免疫疾患に関する調査研究班」

研究代表者 東京医科歯科大学 生涯免疫難病学講座 教授 森 雅亮

＜診断基準＞

シェーグレン症候群(SjS)改訂診断基準

(厚生労働省研究班、1999 年)

1. 生検病理組織検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A) 口唇腺組織でリンパ球浸潤が 4mm^2 当たり1focus 以上
 - B) 涙腺組織でリンパ球浸潤が 4mm^2 当たり1focus 以上
2. 口腔検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A) 唾液腺造影で stage I(直径 1mm 未満の小点状陰影)以上の異常所見
 - B) 唾液分泌量低下(ガムテスト 10 分間で 10mL 以下、又はサクソンテスト2分間2g 以下)があり、かつ唾液腺シンチグラフィーにて機能低下の所見
3. 眼科検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A) シルマー(Schirmer)試験で5mm/5min 以下で、かつローズベンガルテスト(van Bijsterveld スコア)でスコア 3 以上
 - B) シルマー(Schirmer)試験で5mm/5min 以下で、かつ蛍光色素(フルオレセイン)試験で陽性(角膜に染色あり)
4. 血清検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A) 抗 SS-A 抗体陽性
 - B) 抗 SS-B 抗体陽性

診断のカテゴリー

以上1、2、3、4のいずれか2項目が陽性であればシェーグレン症候群と診断する。

<重症度分類>

ESSDAI(EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index)による重症度分類

重症(5点以上)を対象とする。

領域	重み (係数)	活動性	点数 (係数×活動性)
健康状態	3	無0□ 低1□ 中2□	
リンパ節腫脹	4	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	
腺症状	2	無0□ 低1□ 中2□	
関節症状	2	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	
皮膚症状	3	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	
肺病変	5	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	
腎病変	5	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	
筋症状	6	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	
末梢神経障害	5	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	
中枢神経障害	5	無0□ 低1□ 高3□	
血液障害	2	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	
生物学的所見	1	無0□ 低1□ 中2□	
ESSDAI (合計点数)		0点～123点 EULARの疾患活動性基準 中・高疾患活動性(5点≤) 低疾患活動性(<5点)	

一次性SS、二次性SSともにESSDAIにより軽症、重症に分類する。

ESSDAI≥5点→重症

ESSDAI<5点→軽症

付記

ESSDAI における各領域の評価基準

領域	評価基準
健康状態	<p>0 以下の症状がない</p> <p>1 微熱、間欠熱(37.5～38.5℃)、盗汗、あるいは5～10%の体重減少</p> <p>2 高熱(>38.5℃)、盗汗、あるいは>10%の体重減少 (感染症由来の発熱や自発的な減量を除く)</p>
リンパ節腫脹	<p>0 以下の症状がない</p> <p>1 リンパ節腫脹:領域不問≥ 1cm 又は単径≥ 2cm</p> <p>2 リンパ節腫脹:領域不問≥ 2cm 又は単径≥ 3cm、あるいは脾腫(触診、画像のいずれか)</p> <p>3 現在の悪性 B 細胞増殖性疾患</p>
腺症状	<p>0 腺腫脹なし</p> <p>1 耳下腺腫脹(≤ 3cm)、あるいは限局した顎下腺又は涙腺の腫脹</p> <p>2 耳下腺腫脹(>3cm)、あるいは目立った顎下腺又は涙腺の腫脹 (結石、感染を除く)</p>
関節症状	<p>0 現在、活動性の関節症状なし</p> <p>1 朝のこわばり(>30 分)を伴う手指、手首、足首、足根、足趾の関節痛</p> <p>2 28 関節のうち1～5個の関節滑膜炎</p> <p>3 28 関節のうち6個以上の関節滑膜炎 (変形性関節症を除く)</p>
皮膚症状	<p>0 現在、活動性の皮膚症状なし</p> <p>1 多型紅斑</p> <p>2 蕁麻疹様血管炎、足首以遠の紫斑、あるいは SCLE を含む限局した皮膚血管炎</p> <p>3 蕁麻疹様血管炎、広範囲の紫斑、あるいは血管炎関連潰瘍を含むびまん性皮膚血管炎 (不可逆的障害による安定した長期の症状は活動性なしとする。)</p>
肺病変	<p>0 現在、活動性の肺病変なし</p> <p>1 以下の2項目のいずれかを満たす 持続する咳や気管支病変で、X 線で異常を認めない X 線あるいは HRCT で間質性肺病変を認め、息切れがなくて呼吸機能検査が正常</p> <p>2 中等度の活動性肺病変で、HRCT で間質性肺病変があり、以下の2項目のいずれかを満たす 労作時息切れあり(NYHA II) 呼吸機能検査以上(70%>DLCO$\geq 40\%$、あるいは 80%>FVC$\geq 60\%$)</p>

	<p>3 高度の活動性肺病変で、HRCT で間質性肺病変があり、\geqの2項目のいずれかを満たす</p> <p>安静時息切れあり(NYHA III、IV)</p> <p>呼吸機能検査以上(DLCO<40%、あるいは FVC<60%)</p> <p>(不可逆的障害による安定した長期の症状や疾患に無関係の呼吸器障害(喫煙など)は活動性なしとする)</p>
腎病変	<p>0 現在、活動性腎病変なし(蛋白尿<0.5g/dL、血尿なし、膿尿なし、かつアシドーシスなし)あるいは不可逆的な障害による安定した持続性蛋白尿</p> <p>1 以下に示すような腎不全のない軽度の活動性腎病変(GFR\geq60mL/分)</p> <p>尿細管アシドーシス</p> <p>糸球体病変で蛋白尿(0.5~1g/日)を伴い、かつ血尿がない</p> <p>2 以下に示すような中等度活動性腎病変</p> <p>腎不全(GFR<60mL/分)を伴う尿細管性アシドーシス</p> <p>糸球体病変で蛋白尿(1~1.5g/日)を伴い、かつ血尿や腎不全がない</p> <p>組織学的に膜性腎症以外の糸球体腎炎、あるいは間質の目立ったリンパ球浸潤を認める</p> <p>3 以下に示すような高活動性腎病変</p> <p>糸球体病変で蛋白尿(>1.5g/日)を伴う、あるいは血尿、あるいは腎不全を認める</p> <p>組織学的に増殖性糸球体腎炎あるいは、クリオグロブリン関連腎病変を認める</p> <p>(不可逆的障害による安定した長期の症状または疾患に無関係の腎病変は活動性なしとする、腎生検が施行済みなら、組織学的所見を優先した活動性評価をすること)</p>
筋症状	<p>0 現在、活動性の筋症状なし</p> <p>1 筋電図や筋生検で異常がある軽い筋炎で、以下の2項目の両方を満たす</p> <p>脱力はない</p> <p>CK は基準値(N)の2倍以下($N < CK \leq 2N$)</p> <p>2 筋電図や筋生検で異常がある中等度活動性筋炎で、以下の2項目をいずれかを満たす</p> <p>脱力(MMT\geq4)</p> <p>CK 上昇を伴う($2N < CK \leq 4N$)</p> <p>3 筋電図や筋生検で異常を認める高度活動性筋炎で、以下の2項目のいずれかを満たす</p> <p>脱力(MMT\leq3)</p> <p>CK 上昇を伴う($CK > 4N$)</p> <p>(ステロイドによる筋脱力を除く)</p>
末梢神経障害	<p>0 現在、活動性の末梢神経障害なし</p> <p>1 以下に示すような軽度活動性末梢神経障害</p>

	<p>神経伝導速度検査(NCS)で証明された純粋感覚性軸索多発ニューロパチー、三叉神経痛</p> <p>2 以下に示すような中等度活動性末梢神経障害 NCSで証明された運動障害を伴わない軸索性感覚運動ニューロパチー、 クリオグロブリン性血管炎を伴う純粋感覚ニューロパチー、 軽度か中等度の運動失調のみを伴う神経節炎、 軽度の機能障害(運動障害がないか軽度の運動失調がある)を伴った CIDP、 末梢神経由来の脳神経障害(三叉神経痛を除く)</p> <p>3 以下に示すような高度活動性末梢神経障害 最大運動障害$\leq 3/5$を伴う軸索性感覚運動ニューロパチー、 血管炎による末梢神経障害(多発単神経炎など)、神経節炎による重度の運動失調、 重度の機能障害(最大運動障害$\leq 3/5$、あるいは重度の運動失調)を伴った CIDP (不可逆的障害による安定した長期の症状又は疾患に無関係の末梢神経障害は活動性なしとする。)</p>
中枢神経障害	<p>0 現在、活動性の中中枢神経障害なし</p> <p>1 以下に示すような中等度の活動性中枢神経障害 中枢由来の脳神経障害、視神経炎、純粋感覚障害か知的障害の証明に限られた症状を伴う多発硬化症様症候群</p> <p>3 以下に示すような高度活動性中枢神経障害 脳血管障害を伴う脳血管炎又は一過性脳虚血発作、けいれん、横断性脊髄炎、 リンパ球性髄膜炎、運動障害を伴う多発性硬化症様症候群 (不可逆的障害による安定した長期の症状又は疾患に無関係の中中枢神経障害は活動性なしとする。)</p>
血液障害	<p>0 自己免疫性血球減少なし</p> <p>1 自己免疫性血球減少で以下の3項目のいずれかを満たす 好中球減少($1000 < \text{好中球} < 1500/\text{mm}^3$)を伴う 貧血($10 < \text{Hb} < 12\text{g/dL}$)を伴う 血小板減少($10 \text{ 万} < \text{血小板} < 15 \text{ 万}/\mu\text{L}$)を伴う あるいはリンパ球減少($500 < \text{リンパ球} < 1000/\text{mm}^3$)を認める</p> <p>2 自己免疫性血球減少で以下の3項目のいずれかを満たす 好中球減少($500 \leq \text{好中球} \leq 1000/\text{mm}^3$)を伴う 貧血($8 \leq \text{Hb} \leq 10\text{g/dL}$)を伴う 血小板減少($5 \text{ 万} \leq \text{血小板} \leq 10 \text{ 万}$)を伴う あるいはリンパ球減少($\text{リンパ球} \leq 500/\text{mm}^3$)を認める</p> <p>3 自己免疫性血球減少で以下の3項目のいずれかを満たす 好中球減少($\text{好中球} < 500$)を伴う 貧血($\text{Hb} < 8\text{g/dL}$)を伴う</p>

	<p>血小板減少(血小板<5万)を伴う</p> <p>(貧血、好中球減少、血小板減少については自己免疫性血球減少のみ考慮すること、ビタミン欠乏、鉄欠乏、薬剤誘発性血球減少を除く。)</p>
生物学的所見	<p>0 下記の生物学的所見なし</p> <p>1 以下の3項目のいずれかを認める</p> <p>クローン成分</p> <p>低補体(低 C4、低 C3 又は低 CH50)</p> <p>高 γグロブリン血症、高 IgG 血症($1600 \leq \text{IgG} \leq 2000 \text{mg/dL}$)</p> <p>2 以下の3項目のいずれかを認める</p> <p>クリオグロブリンの存在</p> <p>高 γグロブリン血症、高 IgG 血症($\text{IgG} \geq 2000 \text{mg/dL}$)</p> <p>最近出現した低 γグロブリン血症、低 IgG 血症($\text{IgG} < 500 \text{mg/dL}$)</p>

※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。

54 成人発症スチル病

○ 概要

1. 概要

小児の熱性疾患として Still(1897)により記載されたスチル病(現在は、若年性特発性関節炎(juvenile idiopathic arthritis)の全身型と呼ばれる)と同様の病像は成人期にも発症することが、Bywaters(1971)の報告以来知られており、成人発症スチル病と命名されている。16 歳以上を成人とし、これまで小児発症で成人まで遷延した例と合わせて成人スチル病と呼称していたが、本邦集計で成人スチル病の 88%が成人発症型であった。

本邦にはおよそ 5,000 人の成人発症スチル病患者がいると推定されている。発症年齢は、本邦集計で 20 歳前後をピークに年齢とともに罹患者数は減少し、6割は 16～35 歳に分布するが、高齢発症もある。女性が男性の2倍である。不明熱の代表的疾患であり、悪性腫瘍、感染症、膠原病との鑑別が重要である。

2. 原因

病因は未定であり、ウイルスを含む様々な病原体との関連を述べた症例報告が多数あるが、有力候補はない。特定の HLA アレルとの相関も報告はあるが、確定的なものがない。自己抗体は検出されないが、ステロイド治療が著効する炎症性疾患であり、感染症などを契機とした自然免疫系の異常な活性化状態の持続が本態であると推定され、多遺伝子性の自己炎症性疾患に分類される。血清中にインターフェロン γ 、インターロイキン 6(IL-6)、IL-1 β 、IL-18、腫瘍壊死因子(TNF α)などの炎症性サイトカインが増加している。血清 IL-18 が著増し、血清フェリチン上昇と相関する。マクロファージ活性化に起因すると考えられている。

3. 症状

成人発症スチル病の主たる症状は、発熱、関節痛、皮疹である。

高い弛張熱ないし間欠熱は必発であり、悪寒を伴うこともある。初期あるいは再燃しつつある時期には、回帰的発熱(平熱の日を含む。)もみられる。

関節痛は、一過性のものを含めればほとんどの症例でみられる。破壊性ではないが、一部の症例には関節リウマチと類似した骨びらんや骨性強直もみられる。

サーモンピンク疹といわれる皮疹の“出没”が、スチル病の有力な証拠となる。膨疹又は隆起のない径数 mm の桃色の皮疹の集簇である。痒痒感は一般にない。発熱時に出現し、解熱時に消退する傾向があるが、無熱時にもみられても良い。

また、咽頭痛、リンパ節腫大がみられる。肝脾腫は高頻度にみられるが、遷延したウイルス感染症、悪性リンパ腫にもみられる非特異的な所見である。初発時、再燃時ともに血球貪食症候群又はマクロファージ活性化症候群や播種性血管内凝固症候群(DIC)など予後不良な合併症が発症する場合があります、注意が必要である。

その他の臨床像としては、間質性肺炎、胸膜炎、心外膜炎が欧米症例で高頻度にみられ、本邦でも稀でない。極めて稀に腎障害、肉芽腫性肝炎、急性肝不全、心内膜炎、麻痺性イレウス、末梢神経障害、顔面神経麻痺、頭蓋内圧亢進、無菌性髄膜炎の報告がある。

検査所見としては、白血球の著明な上昇は特徴的である。CRP 上昇、血沈亢進、肝機能異常及び LDH 上昇、血清フェリチン著増、血小板数の増多などもみられる。

4. 治療法

一般にステロイド治療に反応する良性疾患である。NSAIDs のみで寛解する例は少なく、ステロイドの中等量から大量（プレドニゾロン相当 1mg/kg/日、分割内服）が用いられるが、必要用量と期間は、症例ごとに異なるので一律のプロトコールは存在しない。初期量で熱性病態及び炎症反応（CRP）が消失することを目安に、減量を始め、維持量で管理する。

ステロイドで効果不十分な場合や減量困難な場合には、ステロイドに加えて保険適用のあるトシリズマブ（抗 IL-6 受容体モノクローナル抗体）や、以前から使用されている免疫抑制薬（メトトレキサート、シクロスポリン）などを使用する。

5. 予後

良性疾患であるが、マクロファージ活性化症候群、DIC、前述の稀な合併症を生じたときは、重症化することがある。いずれも活動期にみられる。ときに、炎症が持続してアミロイドーシスを生じる例、関節炎遷延例がある。

○ 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）
3,446 人
2. 発病の機構
不明（病因は未定であり、有力候補はない。）
3. 効果的な治療方法
未確立（根治療法なし。）
4. 長期の療養
必要（合併症により重症化、炎症が持続する例がある。）
5. 診断基準
あり（学会関与の診断基準等あり。）
6. 重症度分類
研究班において作成されたものを用い、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「自己免疫疾患に関する調査研究班」

研究代表者 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生涯免疫難病学講座 教授 森 雅亮

<診断基準>

Definite を対象とする。

Yamaguchi らの分類基準(1992 年)

A: 大項目

- 1) 39℃以上の発熱が1週間以上続く
- 2) 関節症状が2週間以上続く
- 3) 定型的な皮膚発疹
- 4) 80%以上の好中球増加を伴う白血球増多(10000/mm³ 以上)

B: 小項目

- 1) 咽頭痛
- 2) リンパ節腫脹あるいは脾腫
- 3) 肝機能障害
- 4) リウマトイド因子陰性及び抗核抗体陰性

C: 除外項目

- 1) 感染症(特に敗血症、伝染性単核球症)
- 2) 悪性腫瘍(特に悪性リンパ腫)
- 3) 膠原病(特に結節性多発動脈炎、悪性関節リウマチ)

※16 歳未満の症例に対しても上記診断基準は適用される。

<診断のカテゴリー>

Definite: A の2項目以上を満たし、かつ A と B を合わせて5項目以上に該当し、かつ C を除外したもの。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

成人発症スチル病重症度スコア		
漿膜炎	無0 <input type="checkbox"/>	有1 <input type="checkbox"/>
DIC※1	無0 <input type="checkbox"/>	有2 <input type="checkbox"/>
血球貪食症候群※2	無0 <input type="checkbox"/>	有2 <input type="checkbox"/>
好中球比率増加(85%以上)	無0 <input type="checkbox"/>	有1 <input type="checkbox"/>
フェリチン高値(3,000 ng/mL 以上)	無0 <input type="checkbox"/>	有1 <input type="checkbox"/>
著明なリンパ節腫脹	無0 <input type="checkbox"/>	有1 <input type="checkbox"/>
ステロイド治療抵抗性 (プレドニゾン換算で 0.4mg/kg 以上で治療抵抗性の場合)	無0 <input type="checkbox"/>	有1 <input type="checkbox"/>
スコア合計点	0～9点 成人発症スチル病重症度基準 重症: 3点以上 中等症: <u>2点以上</u> 軽症: 1点以下	

※1;日本血栓止血学会「DIC 診断基準 2017 年版」等を参考にする。

※2;小児慢性特定疾病「血球貪食性リンパ組織症の診断の手引き(https://www.shouman.jp/disease/instructions/01_04_025/)」等を参考にする。

※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。

56 ベーチェット病

○ 概要

1. 概要

口腔粘膜のアフタ性潰瘍、皮膚症状、眼のぶどう膜炎、外陰部潰瘍を主症状とし、急性炎症性発作を繰り返すことを特徴とする。

2. 原因

病因はいまだ不明であるが、本病は特定の遺伝素因に何らかの外的環境要因が作用して発症する多因子疾患と考えられている。遺伝素因の中では、人種を超え HLA-B51 との強く相関するが、近年、免疫機能分子をコードする多数の疾患感受性遺伝子が同定されている。

3. 症状

(1)主症状

ア 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍

境界鮮明な浅い有痛性潰瘍で、口唇粘膜、頬粘膜、舌、更に歯肉などの口腔粘膜に出現する。初発症状のことが多く、再発を繰り返し、ほぼ必発である。

イ 皮膚症状

下腿に好発する結節性紅斑、皮下の血栓性静脈炎、顔面、頸部、背部などにみられる毛嚢炎様皮疹又は瘡瘍様皮疹など。

ウ 眼症状

両眼性に侵されるぶどう膜炎が主体。症状は再発性、発作性に生じ、結膜充血、眼痛、視力低下、視野障害などを来す。

エ 外陰部潰瘍

有痛性の境界鮮明なアフタ性潰瘍で、男性では陰嚢、陰茎、女性では大小陰唇に好発する。

(2)副症状

関節炎、精巣上体炎、消化器病変、血管病変及び中枢神経病変がある。関節炎および関節痛の頻度は50%を越え、それ以外の副症状の出現頻度は多くないものの、特に腸管型、血管型、神経型ベーチェット病は生命に脅威をもたらしうる警戒すべきものであり、特殊病型に分類されている。

消化器病変は典型的には回盲部潰瘍で、炎症性腸疾患との鑑別がしばしば問題になる。血管病変は動静脈系、肺血管系に分布し、動脈瘤や動・静脈血栓を来す。中枢神経病変は、髄膜炎、脳幹脳炎を発症する急性型と、進行性の小脳症状や認知症などの精神症状をきたす慢性進行型に大別される。

4. 治療法

(1)生活指導

齲歯予防などの口腔内ケア。疲労、ストレスの回避。

(2)薬物治療

- ①眼症状：軽度の前眼部発作時は副腎皮質ステロイドと散瞳薬の点眼を用い、重症の場合は副腎皮質ステロイドの結膜下注射を行う。網膜ぶどう膜炎型には、副腎皮質ステロイドの後部テノン嚢下注射を行い、副腎皮質ステロイドの全身投与を行う場合もある。眼発作予防にはコルヒチンを第一選択とし、効果不十分の場合、シクロスポリン、TNF阻害薬を使用する。視力予後不良と考えられる重症例には

TNF阻害薬を早期に導入する。

- ②皮膚粘膜症状:副腎皮質ステロイド外用薬の局所療法とコルヒチンが基本的な治療である。また、口腔内アフタ性潰瘍にはアプレミラスト、結節性紅斑にはミノサイクリンやDDS、毛包炎様皮疹には抗菌薬を使用するほか、難治例には副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬を検討する。
- ③関節炎:急性関節炎には非ステロイド性消炎薬で効果不十分の場合、副腎皮質ステロイドの短期投与を行う。新たな発作予防にはコルヒチンを用い、より重症例にはメトトレキサート、アザチオプリン、インフリキシマブの使用を検討する。
- ④血管病変:副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬を主体とするが、深部静脈血栓症を併発した場合にはワルファリンなどの抗凝固療法を併用する。難治性の場合にはインフリキシマブを使用する。また、大動脈病変、末梢動脈瘤、動脈閉塞には手術を考慮するが、このさい免疫抑制療法を併用する。
- ⑤腸管病変:軽症から中等症にはサラゾスルファピリジンを含む5—アミノサリチル酸製剤、中等症から重症例には副腎皮質ステロイド、TNF阻害薬の使用や栄養療法を考慮する。副腎皮質ステロイド無効例、依存例やTNF阻害薬無効例などの難治例にはチオプリン製剤の併用を考慮し、腸管穿孔、高度狭窄、膿瘍形成、大量出血では外科手術を行う。
- ⑥中枢神経病変:脳幹脳炎、髄膜炎などの急性型の炎症には副腎皮質ステロイドを使用し、その後、再発予防目的でコルヒチンを投与する。一方、精神症状、人格変化などを主体とした慢性進行型にはメトトレキサートを投与する。治療抵抗例、再発反復例にはインフリキシマブが適応となる。なお、シクロスポリンは急性型神経の発作を誘発することがあり、この病型には禁忌である。

5. 予後

眼病変は、かつては中途失明に至る主要な疾患の一つであったが、TNF 阻害薬の導入により、視力予後は大きく改善している。腸管型、血管型、神経型に対しても TNF 阻害薬が使用され、全体的な治療成績は向上しているが、未だに治療抵抗例も少なからず存在し、視機能低下例や手術を繰り返す腸管型症例や若年にして認知症の進行した神経型症例も見られる。これらの重症病型がなく、皮膚粘膜病変に留まる例の予後は一般に悪くないが、口腔内アフタ性潰瘍をはじめ、患者 QOL には大きな障害となっており、今後対策を検討していく必要がある。

○ 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)
14,736 人
- 2. 発病の機構
不明(遺伝素因と環境因子(外因)の関連が示唆されている。)
- 3. 効果的な治療方法
未確立
- 4. 長期の療養
必要(各種臓器合併症を有する。)
- 5. 診断基準
あり
- 6. 重症度分類
ベーチェット病の重症度基準を用いて、Ⅱ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「ベーチェット病に関する調査研究」

研究代表者 日本医科大学武蔵小杉病院 リウマチ膠原病内科 岳野光洋

<診断基準>

厚生労働省ベーチェット病診断基準（2010年小改訂）

完全型、不全型及び特殊病変を対象とする。

1. 主要項目

(1)主症状

①口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍

②皮膚症状

(a)結節性紅斑様皮疹

(b)皮下の血栓性静脈炎

(c)毛嚢炎様皮疹、痤瘡様皮疹

参考所見：皮膚の被刺激性亢進（針反応）

③眼症状

(a)虹彩毛様体炎

(b)網膜ぶどう膜炎（網脈絡膜炎）

(c)以下の所見があれば(a) (b) に準じる。

(a) (b) を経過したと思われる虹彩後癒着、水晶体上色素沈着、網脈絡膜萎縮、視神経萎縮、併発
白内障、続発緑内障、眼球癆

④外陰部潰瘍

(2)副症状

①変形や硬直を伴わない関節炎

②精巣上体炎

③回盲部潰瘍で代表される消化器病変

④血管病変

⑤中等度以上の中樞神経病変

(3)病型診断のカテゴリー

①完全型：経過中に(1)主症状のうち4項目が出現したもの

②不全型：

(a) 経過中に(1)主症状のうち3項目、あるいは(1)主症状のうち2項目と(2)副症状のうち2項目が出現したもの

(b) 経過中に定型的眼症状とその他の(1)主症状のうち1項目、あるいは(2)副症状のうち2項目が出現したもの

③疑い：主症状の一部が出現するが、不全型の条件を満たさないもの、及び定型的な副症状が反復あるいは増悪するもの

④特殊型：完全型又は不全型の基準を満たし、下のいずれかの病変を伴う場合を特殊型と定義し、以下のように分類する。

- (a)腸管(型)ベーチェット病—内視鏡で病変部位を確認する。
- (b)血管(型)ベーチェット病—動脈瘤、動脈閉塞、深部静脈血栓症、肺塞栓のいずれかを確認する。
- (c)神経(型)ベーチェット病—髄膜炎、脳幹脳炎など急激な炎症性病態を呈する急性型と体幹失調、精神症状が緩徐に進行する慢性進行型のいずれかを確認する。

2. 検査所見

参考となる検査所見(必須ではない。)

(1)皮膚の針反応の陰・陽性

20～22G の比較的太い注射針を用いること

(2)炎症反応

赤沈値の亢進、血清CRPの陽性化、末梢血白血球数の増加、補体価の上昇

(3)HLA-B51の陽性(約60%)、A26(約30%)。

(4)病理所見

急性期の結節性紅斑様皮疹では、中隔性脂肪組織炎で、浸潤細胞は多核白血球と単核球である。初期に多核球が多いが、単核球の浸潤が中心で、いわゆるリンパ球性血管炎の像をとる。全身的血管炎の可能性を示唆する壊死性血管炎を伴うこともあるので、その有無をみる。

(5)神経型の診断においては、髄液検査における細胞増多、IL-6増加、MRIの画像所見(フレア画像での高信号域や脳幹の萎縮像)を参考とする。

3. 参考事項

(1)主症状、副症状とも、非典型例は取り上げない。

(2)皮膚症状の(a) (b) (c) はいずれでも多発すれば1項目でもよく、眼症状も(a) (b)どちらでもよい。

(3)眼症状について

虹彩毛様体炎、網膜ぶどう膜炎を経過したことが確実である虹彩後癒着、水晶体上色素沈着、網脈絡膜萎縮、視神経萎縮、併発白内障、続発緑内障、眼球癆は主症状として取り上げてよいが、病変の由来が不確実であれば参考所見とする。

(4)副症状について

副症状には鑑別すべき対象疾患が非常に多いことに留意せねばならない(鑑別診断の項参照)。鑑別診断が不十分な場合は参考所見とする。

(5) 炎症反応の全くないものは、ベーチェット病として疑わしい。また、ベーチェット病では補体価の高値を伴うことが多いが、 γ グロブリンの著しい増量や、自己抗体陽性は、むしろ膠原病などを疑う。

(6)主要鑑別対象疾患

(a)粘膜、皮膚、眼を侵す疾患

多型滲出性紅斑、急性薬物中毒、ライター(Reiter)病

(b)ベーチェット病の主症状の1つを持つ疾患

口腔粘膜症状 : 慢性再発性アフタ症、急性外陰部潰瘍(Lipschutz潰瘍)

皮膚症状 : 化膿性毛囊炎、尋常性痤瘡、結節性紅斑、遊走性血栓性静脈炎、単発性血栓性静脈

炎、スイト(Sweet)病

眼症状 : サルコイドーシス、細菌性および真菌性眼内炎、急性網膜壊死、サイトメガロウイルス網膜炎、HTLV-1関連ぶどう膜炎、トキソプラズマ網膜炎、結核性ぶどう膜炎、梅毒性ぶどう膜炎、ヘルペス性虹彩炎、糖尿病虹彩炎、HLA-B27関連ぶどう膜炎、仮面症候群

(c)ベーチェット病の主症状及び副症状とまぎらわしい疾患

口腔粘膜症状: ヘルペス口唇・口内炎(単純ヘルペスウイルス1型感染症)

外陰部潰瘍 : 単純ヘルペスウイルス2型感染症

結節性紅斑様皮疹: 結節性紅斑、バザン硬結性紅斑、サルコイドーシス、Sweet病

関節炎症状 : 関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症などの膠原病、痛風、乾癬性関節症

消化器症状 : 急性虫垂炎、感染性腸炎、クローン病、薬剤性腸炎、腸結核

精巣上体炎 : 結核

血管系症状 : 高安動脈炎、バージャー(Buerger)病、動脈硬化性動脈瘤、感染性動脈瘤

中枢神経症状: 感染症・アレルギー性の髄膜・脳・脊髄炎、全身性エリテマトーデス、脳・脊髄の腫瘍、血管障害、梅毒、多発性硬化症、精神疾患、サルコイドーシス

<重症度分類>

Ⅱ 度以上を医療費助成の対象とする。

ベーチェット病の重症度基準

Stage	内 容
I	眼症状以外の主症状(口腔粘膜のアフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍)のみみられるもの
II	Stage I の症状に眼症状として虹彩毛様体炎が加わったもの Stage I の症状に関節炎や精巣上体炎が加わったもの
III	網脈絡膜炎がみられるもの
IV	失明の可能性があるか、失明に至った網脈絡膜炎及びその他の眼合併症を有するもの 活動性、ないし重度の後遺症を残す特殊病型(腸管ベーチェット病、血管ベーチェット病、神経ベーチェット病)である
V	生命予後に危険のある特殊病型ベーチェット病である 慢性進行型神経ベーチェット病である

注1 Stage I・II については活動期(下記参照)病変が1年間以上みられなければ、固定期(寛解)と判定するが、判定基準に合わなくなった場合には固定期から外す。

2 失明とは、両眼の視力の和が 0.12 以下又は両眼の視野がそれぞれ 10 度以内のものをいう。

3 ぶどう膜炎、皮下血栓性静脈炎、結節性紅斑様皮疹、外陰部潰瘍(女性の性周期に連動したものは除く。)、関節炎症状、腸管潰瘍、進行性の中樞神経病変、進行性の血管病変、精巣上体炎のいずれかがみられ、理学所見(眼科的診察所見を含む。)あるいは検査所見(血清 CRP、血清補体価、髄液所見、腸管内視鏡所見など)から炎症兆候が明らかなもの。

※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。

57 特発性拡張型心筋症

○ 概要

1. 概要

左室収縮低下と左室内腔の拡張を特徴とする疾患群であり、高血圧性、弁膜性、虚血性心疾患など原因の明らかな疾患を除外する必要がある。

2. 原因

家族性の拡張型心筋症は、外国での報告は 20～30%にみられ、平成 11 年の厚生省の特発性心筋症調査研究班で施行した全国調査では5%である。遺伝子の異常で拡張型心筋症様病態を発症することがあると報告されている。

3. 症状

左心不全による低心拍出状態と肺うっ血や不整脈による症状を特徴とし、病期が進行すると両心不全による臨床症状をきたす。

自覚症状は労作時呼吸困難、動悸や易疲労感の訴えで始まり、進行すると安静時呼吸困難、発作性夜間呼吸困難、起座呼吸を呈するようになる。また、不整脈による脈の欠滞や動悸、あるいは胸部圧迫感や胸痛などをきたすこともある。

心拡大と心不全徴候(頻脈、脈圧狭小、皮膚の蒼白、頸静脈の怒張、浮腫、肝腫大、肝拍動、腹水など)がみられる。

4. 治療法

心移植以外に根治的療法はない。身体活動の調整が必要で、うっ血や低心拍出の症状があるときはできるだけ安静にさせる。食塩制限(5～8g)と水分制限が必要である。左室収縮機能障害に対しては、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、 β 遮断薬、サクビトリルバルサルタン、SGLT 阻害薬、HCN チャネル遮断薬を用いる。うっ血症状があれば利尿薬を併用する。スピロラク톤は利尿薬としての作用だけではなく長期予後改善効果が認められている。

重症の心室性不整脈による突然死に対する対策が重要である。 β 遮断薬は突然死を低下させることが示されている。重症心室性不整脈が出現する場合には副作用に注意しながらクラスⅢの抗不整脈薬アミオダロンの投与を行う。薬物抵抗性の場合には植込型除細動器の使用を考慮する。高度の房室ブロックや洞不全症候群などの除脈性不整脈を合併している場合には恒久的ペースメーカー植え込み術の適応を検討する。

本症では左室拡大を伴うびまん性左室壁運動低下が存在し、左室壁血栓が生じる場合がある。また、左房拡大を伴う心房細動の例で心房内血栓が生じることもある。その場合、抗凝固療法を行う。

5. 予後

前述の厚生省の調査では、本症の 5 年生存率は 76%であり死因の多くは心不全または不整脈である。

男性、年齢の増加、家族歴、NYHAⅢ度の心不全、心胸比 60%以上、左室内径の拡大、左室駆出率の低下の存在は予後の悪化と関連する。

○ 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)
19,423 人
2. 発病の機構
不明(一部は遺伝子異常との関連が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(根治療法はない)
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂)
6. 重症度分類
拡張型心筋症の重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「特発性心筋症に関する調査研究」

研究代表者 九州大学大学院医学研究院 循環器内科学 教授 筒井裕之

<診断基準>

1 主要項目

基本病態：拡張型心筋症は特発性心筋症※1の中で、左室駆出率低下と左室内腔拡大を特徴とする疾患群であり、多くの場合進行性である。

(1) 自覚症状

呼吸困難、動悸、易疲労感、胸部圧迫感(胸痛)

(2) 他覚所見

頸静脈怒張、肝腫大、肝頸静脈逆流、下腿浮腫、腹水、脈圧狭小

(3) 聴診

Ⅲ音、Ⅳ音、Ⅱ音肺動脈成分の亢進

(4) 胸部X線

心陰影の拡大、肺うっ血

(5) 心電図

心室性不整脈、心房細動、QRS幅の延長、左房負荷、異常Q波、ST-T異常、左室側高電位、肢誘導低電位、

(6) 心エコー図

左室内腔拡大と駆出率低下(びまん性)

(7) 冠動脈造影※2

びまん性の左室収縮低下の原因となる冠動脈病変を認めない。

(8) 心筋シンチ

心筋灌流低下を高頻度に認める。

(9) MRI

左室内腔拡大と駆出率低下(びまん性)を認める。

(10) 運動耐容能

最大酸素摂取量及び嫌気性代謝閾値(AT)の低下を認める。

(11) 心内膜下心筋生検※2

特異的な組織所見はないが、種々の変性像や高度の線維化を認める。

(12) 家族歴

家族歴が認められることがある。

(参考)遺伝子解析・その他

ミトコンドリアDNA、心筋 β -ミオシン重鎖遺伝子、ジストロフィン遺伝子などの異常によって、拡張型心筋症の病態を示すことがある。

※1 特発性心筋症：昭和58年「厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班」の定義による。

※2 新規申請にあたっては、冠動脈造影は原則として必須である。また、心内膜下心筋生検は、心筋炎や特定心筋疾患との鑑別のため施行されることが望ましい。

2 除外診断

特発性心筋症とは、原因不明の心筋疾患をいう。高血圧性、弁膜性、虚血性及び以下の疾患は特定心筋疾患 specific heart muscle disease として別に扱う。

- ①アルコール性心疾患、産褥心、原発性心内膜線維弾性症
- ②心筋炎（原因の明らかなもの、不明のものを含む）
- ③神経・筋疾患に伴う心筋疾患
- ④結合組織病に伴う心筋疾患
- ⑤栄養性心疾患（脚気心など）
- ⑥代謝性疾患に伴う心筋疾患（Fabry 病、ヘモクロマトーシス、Pompe 病、Hurler 症候群、Hunter 症候群など）
- ⑦不整脈による心筋症（頻脈及び徐脈）
- ⑧その他（アミロイドーシス、サルコイドーシス、薬剤性など）

3. 診断基準

特発性心筋症において、左室収縮低下及び左室内腔拡大を認め、除外すべき疾患を全て除外したもの

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

拡張型心筋症 重症度分類

重症度分類	活動度制限 ¹⁾	不整脈	心不全や不整脈 治療のための入 院歴 (過去1年間)	BNP (pg/mL) NTProBNP (pg/mL) ¹⁾	判定基準
軽症	なし (NYHA I)	なし または 散発する心室また は心房期外収縮	なし	<100 <400	中等症の基準をみたさ ない
中等症	軽度 (NYHA II)	非持続性心室頻拍 ²⁾ または心房細動な ど 上室性頻脈性不整 脈	1回	100-499 400-1999	NYHA II度であり、かつ 不整脈・入院歴・BNPの 項目のいずれかをみた す
重症	中等度～重度 (NYHA III～ IV)	持続性心室頻拍 または心室細動	2回以上	≥500 ≥2000	4項目のいずれかをみた す
最重症	重度 (NYHA IV)		2回以上 または持続静注、 補助人工心臓、 心臓移植適応の いずれか		2項目のすべてをみたす

注釈

- 1)活動度制限とBNP 値の判定は患者の状態が安定しているときに行う
- 2)非持続性心室頻拍:3 連発以上で持続が 30 秒未満のもの
- 3)補助人工心臓装着中の患者は自覚症状は改善している場合もあるが、重症度としては重症と判定することが妥当と考えられる
- 4)心臓移植後の患者は自覚症状にかかわらず重症度は重症と判定することが妥当と考えられる

<参考資料>

1)活動度制限の評価に用いる指標

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。安静時また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	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO ₂)
I	6 METs 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。

身体活動能力質問表

(Specific Activity Scale)

●問診では、下記について質問してください。

(少しつらい、とてもつらいはどちらも「つらい」に○をしてください。わからないものには「？」に○をしてください)

1. 夜、楽に眠れますか？(1Met 以下)	はい	つらい	？
2. 横になっていると楽ですか？(1Met 以下)	はい	つらい	？
3. 一人で食事や洗面ができますか？(1.6Mets)	はい	つらい	？
4. トイレは一人で楽にできますか？(2Mets)	はい	つらい	？
5. 着替えが一人でできますか？(2Mets)	はい	つらい	？
6. 炊事や掃除ができますか？(2～3Mets)	はい	つらい	？
7. 自分で布団を敷けますか？(2～3Mets)	はい	つらい	？
8. ぞうきんがけはできますか？(3～4Mets)	はい	つらい	？
9. シャワーを浴びても平気ですか？(3～4Mets)	はい	つらい	？
10. ラジオ体操をしても平気ですか？(3～4Mets)	はい	つらい	？
11. 健康な人と同じ速度で平地を 100～200m 歩いても平気ですか。(3～4Mets)	はい	つらい	？
12. 庭いじり(軽い草むしりなど)をしても平気ですか？(4Mets)	はい	つらい	？
13. 一人で風呂に入れますか？(4～5Mets)	はい	つらい	？
14. 健康な人と同じ速度で2階まで昇っても平気ですか？(5～6Mets)	はい	つらい	？
15. 軽い農作業(庭掘りなど)はできますか？(5～7Mets)	はい	つらい	？
16. 平地で急いで 200m 歩いても平気ですか？(6～7Mets)	はい	つらい	？
17. 雪かきはできますか？(6～7Mets)	はい	つらい	？
18. テニス(又は卓球)をしても平気ですか？(6～7Mets)	はい	つらい	？
19. ジョギング(時速 8km 程度)を 300～400m しても平気ですか？(7～8Mets)	はい	つらい	？
20. 水泳をしても平気ですか？(7～8Mets)	はい	つらい	？
21. なわとびをしても平気ですか？(8Mets 以上)	はい	つらい	？

症状が出現する最小運動量 M e t s

※ Met: metabolic equivalent (代謝当量) の略。安静坐位の酸素摂取量 (3.5ml/kg 体重/分) を 1Met として活動時の摂取量が何倍かを示し、活動強度の指標として用いる。

身体活動能力質問表 記入上の注意及び評価方法

○担当医師が身体活動能力質問表を見ながら**必ず問診してください**

(この質問表はアンケート用紙ではありませんから、**患者さんには渡さないでください**)

○患者さんに問診し身体活動能力を判定する際には、以下の点にご注意ください。

- 1) 身体活動能力質問表とは、医師が患者に記載されている項目の身体活動が楽にできるかを問うことにより、心不全症状が出現する最小運動量をみつけ、Mets で表すものです。
- 2) これらの身体活動は必ず患者のペースではなく、**同年齢の健康な人と同じペースでできるか**を問診してください。
- 3) 「わからない」という回答はなるべく少なくなるように問診を繰り返してください。たとえば、患者さんが最近行ったことの無い運動でも、過去に行った経験があれば、今でもできそうか薦推できることがあります。
- 4) 患者さんの答えが「はい」から「つらい」へ移行する問診項目については特に注意深く確認してください。**「つらい」という答えがはじめて現れた項目の運動量 (Mets の値) が、症状が出現する最小運動量となり、その患者の身体活動能力指標 (Specific Activity Scale:SAS) になります。**
- 5) 最小運動量の決め手となる身体活動の質問項目は、その心不全患者の症状を追跡するための key question となりますので、カルテに最小運動量(Mets 数)と質問項目の番号を記載してください。
- ※key question とは、身体活動能力の判別に役立つ質問項目です。質問項目の 4、5、11、14 がよく使われる key question です。
- 6) Mets 数に幅のある質問項目 (質問 8~11、13~20) については、**同じ質問項目で症状の強さが変化する場合には、0.5Mets の変動で対応してください。**
- 7) 「少しつらい」場合でも「つらい」と判断してください。

(例) ぞうきんがけはできますか？

- | | | |
|-------------------------------------|---|---------|
| ・この1週間で実際にぞうきんがけをしたことがあり、楽にできた | } | → はい |
| ・この1週間にしたことはないが、今やっても楽にできそう | | |
| ・ぞうきんがけを試みたが、少しつらかった。 | } | → つらい |
| ・ぞうきんがけを試みたが、つらかった。 | | |
| ・できそうになかったため、ぞうきんがけはしなかった。 | } | → わからない |
| ・この1週間にしたことはないが、今の状態ではつらくてできそうにない。 | | |
| ・ぞうきんがけをししばらくやっていないので、できるかどうかわからない。 | | |
| ・ぞうきんがけをやったことがないので、できるかどうかわからない。 | | |

(初めての測定の場合)

「健康な人と同じ速度で平地を 100~200m 歩いても平気ですか。(3~4Mets)」という質問で初めて症状が認められた場合、質問 11 が key question となり、**最小運動量である SAS は 3.5Mets と判定します。**

(過去に測定していたことがある場合)

同じ 11 の質問項目で症状の強さが変化する場合、「つらいけど以前よりは楽」の場合は 4Mets に、「以前よりもつらい」場合は 3Mets として下さい。以前とは、前回の測定時のことを指します。

※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、直近6ヵ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者については、医療費助成の対象とする。

58 肥大型心筋症

○ 概要

1. 概要

肥大型心筋症とは、原発性の心室肥大をきたす心筋疾患である。肥大型心筋症は「心室中隔の非対称性肥大を伴う左室ないし右室、あるいは両者の肥大」と定義され、左室拡張機能低下を呈する。「左室流出路閉塞をきたす閉塞性ときたさない非閉塞性」に分類され、前者では収縮期に左室内圧較差が生じる。常染色体性顕性遺伝（優性遺伝）の家族歴を有す例が多い。

2. 原因

心筋収縮関連蛋白（ β -ミオシン重鎖、トロポニン T または I、ミオシン結合蛋白 C など約 10 種類の蛋白）の遺伝子異常が主な病因である。家族性例の半数以上はこれらの遺伝子異常に起因し、孤発例の一部も同様である。しかしながら、未だ原因不明の症例も少なくない。

3. 症状

本症では大部分の患者が、無症状か、わずかな症状を示すだけのことが多く、たまたま検診で心雑音や心電図異常をきっかけに診断にいたるケースが少なくない。症状を有する場合には、不整脈に伴う動悸やめまい、運動時の呼吸困難・胸の圧迫感などがある。また、重篤な症状である「失神」は不整脈が原因となる以外に、閉塞性肥大型心筋症の場合には、運動時など左室流出路狭窄の程度の悪化に伴う脳虚血によっても生じる。診断には、心エコー検査が極めて有用で、左室肥大の程度や分布、左室流出路狭窄の有無や程度、心機能などを知ることができる。心エコー検査による検診は、本症と診断された血縁家族のスクリーニングにも威力を発揮する。なお、確定診断のため、心臓カテーテル検査、組織像を調べるための心筋生検なども行われる。

4. 治療法

競技スポーツなどの過激な運動は禁止する。有症候例では、 β 遮断薬やベラパミル（ニフェジピンなどのジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は一般的に使用しない）により症状の改善が期待できる。心室頻拍例は植込み型除細動器の適応を考慮すべきであり、失神例も入院精査を要す。症状がない例でも、左室内圧較差、著明な左室肥大、運動時血圧低下、濃厚な突然死の家族歴などの危険因子があれば厳密な管理が必要である。難治性の閉塞性例では、経皮的な中隔心筋焼灼術や心室筋切除術が考慮され、左室収縮能低下（拡張相肥大型心筋症）による難治性心不全例では心移植の適応となる。

5. 予後

5 年生存率 91. 5%、10 年生存率 81. 8%（厚生省特発性心筋症調査研究班昭和 57 年度報告集）。死因として若年者は突然死が多く、壮年～高齢者では心不全死や塞栓症死が主である。

○ 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)
4,205 人
2. 発病の機構
不明(心筋収縮蛋白の遺伝子異常が主な病因であると考えられている)
3. 効果的な治療方法
未確立(根治治療なし)
4. 長期の療養
必要(心不全などの治療の継続が必要である)
5. 診断基準
あり
6. 重症度分類
肥大型心筋症の重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「特発性心筋症に関する調査研究班」

研究代表者 九州大学大学院医学研究院 循環器内科学 教授 筒井裕之

<診断基準>

【基本病態】肥大型心筋症は、不均一な心肥大に基づく左室拡張能低下を基本病態とする疾患群である。また、拡張相肥大型心筋症は、左室駆出率低下と左室内腔の拡張が肥大型心筋症から移行した事が確認されたものをいう。

- 【分類】 a) 非閉塞性肥大型心筋症
b) 閉塞性肥大型心筋症
c) 心室中部閉塞性心筋症
d) 心尖部肥大型心筋症
e) 拡張相肥大型心筋症

【肥大型心筋症の診断基準】

肥大型心筋症診断における最も有用な検査は、(1)心エコーなどの画像診断による所見である。(1)の検査結果に加えて、(2)高血圧性心疾患などの鑑別すべき疾患との鑑別診断を行うことは必須である。また、(3)心筋生検による所見、(4)家族性発生の確認、(5)遺伝子診断が確定診断に有用である。

おのこの条件を以下に記載する。

(1) 心エコーなどの画像診断による下記の所見

a) 非閉塞性肥大型心筋症

心室中隔の肥大所見、非対称性中隔肥厚（拡張期の心室中隔厚/後壁厚 ≥ 1.3 ）など心筋の限局性肥大やびまん性肥大

b) 閉塞性肥大型心筋症

左室流出路狭窄所見、僧帽弁エコーの収縮期前方運動

c) 心室中部閉塞性心筋症

左室中部狭窄所見

d) 心尖部肥大型心筋症

心尖部肥大所見

e) 拡張相肥大型心筋症

左室駆出率低下と左室内腔の拡張を認め、肥大型心筋症からの移行が確認されたもの

(2) 鑑別診断

心筋肥大を来しうる以下の疾患の鑑別が必要である。高血圧性心疾患、心臓弁膜疾患、先天性心疾患、虚血性心疾患、内分泌性心疾患、貧血、肺性心、特定心筋疾患：①アルコール性心疾患、産褥心、

原発性心内膜線維弾性症、②心筋炎、③神経・筋疾患に伴う心筋疾患、④膠原病(関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎・多発筋炎、強皮症など)に伴う心筋疾患、⑤栄養性心疾患(脚気心など)、⑥代謝性疾患に伴う心筋疾患(Fabry 病、ヘモクロマトーシス、Pompe 病、Herler 症候群、Hunter 症候群など)、⑦その他(アミロイドーシス、サルコイドーシスなど)

(3) 心筋生検による下記の所見

肥大心筋細胞の存在、心筋細胞の錯綜配列の存在

(4) 家族歴

家族性発生を認める

(5) 遺伝子診断

心筋 Ⅱオシン重鎖遺伝子、心筋トロポニン遺伝子、心筋ミオシン結合蛋白C遺伝子などの
遺伝子異常

【診断のための参考事項】

- (1) 自覚症状:無症状のことも多いが、動悸(不整脈)、呼吸困難、胸部圧迫感、胸痛、易疲労感、浮腫など。めまい・失神が出現することもある。
- (2) 心電図:ST・T波異常、左室側高電位、異常Q波、脚ブロック、不整脈(上室性、心室性頻脈性不整脈、徐脈性不整脈)など。QRS 幅の延長やR波の減高等も伴うことがある。
- (3) 聴診:Ⅲ音、Ⅳ音、収縮期雑音
- (4) 生化学所見:心筋逸脱酵素(CKやトロポニンT or I 等)や心筋利尿ペプチド(BNP, NT-proBNP)が上昇することがある。
- (5) 心エコー図:心室中隔の肥大、非対称性中隔肥厚(拡張期の心室中隔厚/後壁厚 ≥ 1.3)など心筋の限局性肥大。左室拡張能障害(左室流入血流速波形での拡張障害パターン、僧帽弁輪部拡張早期運動速度の低下)。閉塞性肥大型心筋症では、僧帽弁エコーの収縮期前方運動、左室流出路狭窄を認める。その他、左室中部狭窄、右室流出路狭窄などを呈する場合がある。拡張相肥大型心筋症では、左室径・腔の拡大、左室駆出分画の低下、びまん性左室壁運動の低下を認める。ただし、心エコー図での評価が十分に得られない場合は、左室造影やMRI、CT、心筋シンチグラフィなどで代替しても可とする。
- (6) 心臓MRI:心エコーによる観察が困難な患者においても、心筋肥大の評価に有用である。シネモードを用いることにより左室のみならず右室の形態および機能の評価を行うことが可能である。ガドリニウム造影剤を用いた心臓MRIにおいて、遅延相でのガドリニウム増強効果は心筋線維化(線維瘢痕)の存在を反映する。
- (7) 心臓カテーテル検査:
＜冠動脈造影＞通常冠動脈病変を認めない。

＜左室造影＞心室中隔、左室壁の肥厚、心尖部肥大、心尖部瘤など。

＜圧測定＞左室拡張末期圧上昇、左室-大動脈間圧較差（閉塞性）、Brockenbrough現象。

- (8) 心内膜下心筋生検:他の原因による心筋肥大を鑑別する上で有用である。肥大心筋細胞、心筋線維化（線維犯行および間質線維化）、心筋細胞の錯綜配列など。
- (9) 家族歴:しばしば家族性（遺伝性）発生を示す。血液や手術材料による遺伝子診断が、有用である。
- (10) 拡張相肥大型心筋症では、拡張相肥大型心筋症の左室壁厚については、減少するもの、肥大を残すもの、非対称性中隔肥大を認めるものなど様々であるが、過去に肥大型心筋症の診断根拠（心エコー所見など）があることが必要である。

【指定難病の対象】

新規申請時は、下記の大項目を一つ以上満たすこととする。

大項目① 心不全や不整脈治療（ICD 植込みなど）による入院歴を有する

大項目② 心不全の存在

心不全症状NYHAⅡ度以上かつ[(推定METs 6以下) or (peak VO₂ < 20)]

大項目③ 突然死もしくは心不全のハイリスク因子を一つ以上有する

- 1) 致死性不整脈の存在
- 2) 失神又は心停止の既往
- 3) 肥大型心筋症による突然死もしくは心不全の家族歴を有する
- 4) 運動負荷*に伴う血圧低下(血圧上昇25mmHg 未満;対象は40歳未満)
- 5) 著明な左室肥大(最大壁厚≥30mm)
- 6) 左室流出路圧較差が50mmHg を超える場合などの血行動態の高度の異常
- 7) 遺伝子診断で予後不良とされる変異を有する
- 8) 拡張相に移行した症例

*運動負荷を行う場合には危険を伴う症例もあるため注意を要する

【申請のための留意事項】

- 1 新規申請時には、12誘導心電図(図中にキャリブレーションまたはスケールが表示されていること) および心エコー図(実画像またはレポートのコピー) により診断に必要な所見が呈示されていること) の提出が必須である。
- 2 心エコー図で画像評価が十分に得られない場合は、左室造影やMRI、CT、心筋シンチグラフィなどでの代替も可とする。
- 3 新規申請に際しては、心筋炎や特定心筋疾患(二次性心筋疾患)との鑑別のために、心内膜下心筋生検を施行することが望ましい。また、冠動脈疾患の除外が必要な場合には冠動脈造影または冠動脈CTが必須である。

本認定基準は、肥大型心筋症の診療に関するガイドライン(2007年改訂版 日本循環器学会)などをもとに作成している。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

肥大型心筋症 重症度分類

重症度分類	活動度制限 ¹⁾	不整脈	心不全や不整脈治療のための入院歴 (過去1年間)	突然死リスク ³⁾	判定基準
軽症	なし (NYHA I)	なし または 散発する心室または心房期外収縮	なし	なし	中等症の基準をみさない
中等症	軽度 (NYHA II)	非持続性心室頻拍 ²⁾ または心房細動など 上室性頻脈性不整脈	1回	あり	NYHA II 度で、かつ不整脈、入院歴、突然死リスクのいずれかをみす
重症	中等度～重度 (NYHA III～IV)	持続性心室頻拍 または心室細動	2回以上		3項目いずれかをみす
最重症	重度 (NYHA IV)		2回以上 または持続静注、 補助人工心臓、 心臓移植適応の いずれか		2項目すべてをみす

注釈

- 1)活動度制限とBNP 値の判定は患者の状態が安定しているときに行う
- 2)非持続性心室頻拍:3 連発以上で持続が 30 秒未満のもの
- 3)突然死リスク:致死性不整脈、失神・心停止の既往、突然死の家族歴、左室最大壁厚 $\geq 30\text{mm}$ のうち 2 項目以上
- 4)補助人工心臓装着中の患者は自覚症状は改善している場合もあるが、重症度としては重症と判定することが妥当と考えられる
- 5)心臓移植後の患者は自覚症状にかかわらず重症度は重症と判定することが妥当と考えられる

<参考資料>

1)活動度制限の評価に用いる指標

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。安静時また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	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO ₂)
I	6 METs 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。

身体活動能力質問表

(Specific Activity Scale)

●問診では、下記について質問してください。

(少しつらい、とてもつらいはどちらも「つらい」に○をしてください。わからないものには「？」に○をしてください)

- | | | | |
|--|----|-----|---|
| 1. 夜、楽に眠れますか？ (1Met 以下) | はい | つらい | ？ |
| 2. 横になっていると楽ですか？ (1Met 以下) | はい | つらい | ？ |
| 3. 一人で食事や洗面ができますか？ (1.6Mets) | はい | つらい | ？ |
| 4. トイレは一人で楽にできますか？ (2Mets) | はい | つらい | ？ |
| 5. 着替えが一人でできますか？ (2Mets) | はい | つらい | ？ |
| 6. 炊事や掃除ができますか？ (2～3Mets) | はい | つらい | ？ |
| 7. 自分で布団を敷けますか？ (2～3Mets) | はい | つらい | ？ |
| 8. ぞうきんがけはできますか？ (3～4Mets) | はい | つらい | ？ |
| 9. シャワーを浴びても平気ですか？ (3～4Mets) | はい | つらい | ？ |
| 10. ラジオ体操をしても平気ですか？ (3～4Mets) | はい | つらい | ？ |
| 11. 健康な人と同じ速度で平地を 100～200m 歩いても平気ですか。 (3～4Mets) | はい | つらい | ？ |
| 12. 庭いじり (軽い草むしりなど) をしても平気ですか？ (4Mets) | はい | つらい | ？ |
| 13. 一人で風呂に入れますか？ (4～5Mets) | はい | つらい | ？ |
| 14. 健康な人と同じ速度で 2 階まで昇っても平気ですか？ (5～6Mets) | はい | つらい | ？ |
| 15. 軽い農作業 (庭掘りなど) はできますか？ (5～7Mets) | はい | つらい | ？ |
| 16. 平地で急いで 200m 歩いても平気ですか？ (6～7Mets) | はい | つらい | ？ |
| 17. 雪かきはできますか？ (6～7Mets) | はい | つらい | ？ |
| 18. テニス (又は卓球) をしても平気ですか？ (6～7Mets) | はい | つらい | ？ |
| 19. ジョギング (時速 8km 程度) を 300～400m しても平気ですか？ (7～8Mets) | はい | つらい | ？ |
| 20. 水泳をしても平気ですか？ (7～8Mets) | はい | つらい | ？ |
| 21. なわとびをしても平気ですか？ (8Mets 以上) | はい | つらい | ？ |

症状が出現する最小運動量 _____ M e t s

※ Met: metabolic equivalent (代謝当量) の略。安静坐位の酸素摂取量 (3.5ml/kg 体重/分) を 1Met とし、活動時の摂取量が何倍かを示し、活動強度の指標として用いる。

身体活動能力質問表 記入上の注意及び評価方法

①担当医師が身体活動能力質問表を見ながら**必ず問診してください。**

(この質問表はアンケート用紙ではありませんから、**患者さんには渡さないでください**)

②患者さんに問診し身体活動能力を判定する際には、以下の点にご注意ください。

- 1) 身体活動能力質問表とは、医師が患者に記載されている項目の身体活動が楽にできるかを問うことにより、心不全症状が出現する最小運動量をみつけ、Mets で表すものです。
- 2) これらの身体活動は必ず患者のペースではなく、**同年齢の健康な人と同じペースでできるか**を問診してください。
- 3) 「わからない」という回答はなるべく少なくなるように問診を繰り返してください。たとえば、患者さんが最近行ったことの無い運動でも、過去に行った経験があれば、今でもできそうか判断できることがあります。
- 4) 患者さんの答えが「はい」から「つらい」へ移行する問診項目については特に注意深く確認してください。**「つらい」という答えがはじめて現れた項目の運動量 (Mets の値) が、症状が出現する最小運動量となり、その患者の身体活動能力指標 (Specific Activity Scale:SAS) になります。**
- 5) 最小運動量の決め手となる身体活動の質問項目は、その心不全患者の症状を追跡するための key question となりますので、カルテに最小運動量(Mets 数)と質問項目の番号を記載してください。
※key question とは、身体活動能力の判別に役立つ質問項目です。質問項目の 4、5、11、14 がよく使われる key question です。
- 6) Mets 数に幅のある質問項目 (質問 6~11、13~20) については、**同じ質問項目で症状の強さが変化する場合には、0.5Mets の変動で対応してください。**
- 7) 「少しつらい」場合でも「つらい」と判断してください。

(例) とうきんがけはできますか？

- | | | |
|-------------------------------------|---|---------|
| ・この1週間 で実際にとうきんがけをしたことがあります。楽にできた。 | } | → はい |
| ・この1週間 にしたことはないが、今やっても楽にできそうだ。 | | |
| ・とうきんがけをしてみたが、少しつらかった。 | | |
| ・とうきんがけをしてみたが、つらかった。 | } | → つらい |
| ・できそうになかったので、とうきんがけはしなかった。 | | |
| ・この1週間 にしたことはないが、今の状態ではつらそうできそうにない。 | | |
| ・とうきんがけをしづらくやっていないので、できるかどうかわからない。 | } | → わからない |
| ・とうきんがけをやったことがないので、できるかどうかわからない。 | | |

(初めての測定の場合)

「健康な人と同じ速度で平地を 100~300m 歩いても平気ですが、(3~4Mets)」という質問で初めて症状が認められた場合、質問 11 が key question となり、**最小運動量である SAS は 3.5Mets と判定します。**

(過去に測定していたことがある場合)

同じ 11 の質問項目で症状の強さが変化する場合、「つらいけど以前よりは楽」の場合は 4Mets に、「以前より少しつらい」場合は 3Mets として下さい。以前とは、前回の測定時のことを指します。

※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、直近6ヵ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者については、医療費助成の対象とする。

59 拘束型心筋症

○ 概要

1. 概要

2005年に発表された特発性心筋症調査研究班による診断の手引きによると、拘束型心筋症の基本病態は左心室拡張障害であり、(1)硬い左心室(stiff left ventricle)の存在、(2)左室拡大や肥大の欠如、(3)正常または正常に近い左室収縮機能、(4)原因(基礎心疾患)不明の4項目が診断の必要十分条件とされている。

2. 原因

不明

3. 症状

軽症の場合は無症状のことがあるが、病気が進行すると心不全、不整脈、塞栓症などがおこる。心不全症状としては、多くの症例では、労作時呼吸困難が最初に自覚される。これは労作時の心拍数増加に伴い拡張時間が短縮することで左室流入血流量が低下し、心拍出量が十分に増えないためである。息切れや呼吸困難、手足や顔の浮腫が現れる。さらに、重症になると、起座呼吸や全身倦怠感、黄疸、胸水、腹水などもみられる。種々の不整脈や、頻脈による胸部不快感及び動悸を感じることもよくある。また、心内腔血栓による末梢の塞栓症をきたすことがあり、合併症として脳梗塞、腎梗塞、肺梗塞などが起こる。

4. 治療法

拘束型心筋症は収縮性心膜炎と臨床像がまぎらわしいことがあるが治療法が異なるので専門医による鑑別診断が重要である。拘束型心筋症に特異的な治療はない。対症療法として、心不全、不整脈および血栓・塞栓症の治療が大切である。

a. 心不全の治療

主症状は心不全に伴ううっ血症状であり、左室駆出率が保持された心不全(HFpEF)患者の治療法に準じて行われる。治療薬の主流は利尿薬である。

b. 不整脈の治療

不整脈とくに心房細動がしばしばみられる。この心房細動の出現によって、急激に症状が悪化することがあるので、抗不整脈薬を使って治療する。また、心房細動に伴い頻脈となった場合は、拡張時間短縮によりさらに病状を悪化させるため、ジギタリス製剤、カルシウム拮抗薬、 β 遮断薬などを用いて心拍数コントロールが試みられる。薬だけでうまく治療できない場合には、心臓カテーテルによる房室結節焼灼術と恒久的ペースメーカー植え込み術の併用を行うことがある。

c. 血栓・塞栓症の予防

脳梗塞や心房細動があり、心臓のなかに血栓の形成が疑われる患者には、塞栓症の予防のために長期にわたるワルファリン、FXa阻害薬や直接トロンビン阻害薬などの非ビタミンK阻害薬経口抗凝固療法が必要である。

5. 予後

米国における成人を対象とした予後調査報告では5年生存率は 64%、10 年生存率は 37%であった。生存率に影響する因子として、男性・NYHA 心機能分類・胸部エックス線写真上の肺うっ血・肺動脈楔入圧が 18mmHg 以上・左房径 60mm 以上が負の因子として考えられている。なお、小児例では極めて予後不良である。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準をもとに研究班にて改訂)
6. 重症度分類
拘束型心筋症重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「特発性心筋症に関する調査研究班」

研究代表者 九州大学大学院医学研究院循環器内科学 教授 筒井裕之

<診断基準>

【基本病態】

左室拡張障害を主体とする①硬い左室、②左室拡大や肥大の欠如、③正常または正常に近い左室収縮能 ④原因不明の4項目を特徴とする。左室収縮機能、壁厚が正常にもかかわらずうつ血性心不全がある患者では本症を疑う。小児例と成人例では予後が異なることを留意しなければならない。

【拘束型心筋症の診断基準】

拘束型心筋症の診断は、統合的に判断する必要があるが、①心拡大の欠如、②心肥大の欠如、③正常に近い心機能、④硬い左室、所見が必須であり、⑤ほかの類似疾患との鑑別診断がされていることが必要である。

各々の条件を記載する。

- ①心拡大の欠如: 心エコー、MRIなどによる左室内腔拡大の欠如
- ②心肥大の欠如: 心エコー、MRIなどによる心室肥大の欠如
- ③正常に近い心機能: 心エコー、左室造影、MRIなどによる正常に近い左室駆出分画
- ④硬い左室: 心エコー・右心カテーテル検査による左室拡張障害所見
- ⑤鑑別診断: 肥大型心筋症・高血圧性心疾患・収縮性心膜炎などの除外診断

・鑑別診断すべき疾病は下記である。

- | | | |
|-------------|------------|------------|
| ・収縮性心膜炎 | ・虚血性心疾患の一部 | ・高血圧性心疾患 |
| ・肥大型心筋症 | ・拡張型心筋症 | |
| ・二次性心筋症 | | |
| 心アミロイドーシス | 心サルコイドーシス | 心ヘモクロマトーシス |
| グリコーゲン蓄積症 | 放射線心筋障害 | 家族性神経筋疾患など |
| ・心内膜心筋線維症など | | |

さらに、認定には心不全症状があることが必要であるものとする。

【診断のための参考事項】

(1) 自覚症状

呼吸困難、浮腫、動悸、易疲労感(全身倦怠感)、胸痛(胸部圧迫感)など。

(2) 他覚所見

頸静脈怒張、浮腫、肝腫大、腹水など。

(3) 聴診

IV音

(4)心電図

心房細動、上室性期外収縮、低電位差、心房・心室肥大、ST-T異常、脚ブロックなど。

(5)心エコー図

心拡大の欠如、正常に近い左室駆出率、拡張機能障害、心肥大の欠如※1。心房拡大、心腔内血栓など。

(6)心臓カテーテル検査

冠動脈造影：有意な冠動脈狭窄を認めない。

左室造影：正常に近い左室駆出分画※2。

右心カテーテル検査：左室拡張障害（右房圧上昇、右室拡張末期圧上昇、肺動脈楔入圧上昇、収縮性心膜炎様血行動態除外など）。

左心カテーテル検査：左室拡張末期圧上昇。

(7) MRI

左室拡大・肥大の欠如、心膜肥厚・癒着の欠如。

(8)運動耐容能

最大酸素摂取量および嫌気性代謝閾値の低下を認める。

(9)心内膜下心筋生検

特異的な所見はないが、心筋間質の線維化、心筋細胞肥大、心筋線維錯綜配列、心内膜肥厚などを認める※3。心アミロイドーシスやヘモクロマトーシスの除外。

(10)家族歴

家族歴が認められることがある。

※1. 心エコー所見

(項目)	(計測値)
①心拡大の欠如	左室拡張末期径 $\leq 55\text{mm}$ 左室拡張末期径係数 $< 18\text{mm}$
②心肥大の欠如	心室中隔壁厚 $\leq 12\text{mm}$ 左室後壁厚 $\leq 12\text{mm}$
③ドプラ検査	TMF：偽正常化もしくは拘束型パターン ※病初期は呈さないことあり。 経僧帽弁血流および経三尖弁血流の呼吸性変動の評価
④心腔内血栓	
⑤左房拡大	左房径 $> 50\text{mm}$ 、左房容積 $> 140\text{ml}$

※2. 心臓カテーテル検査:

(項目)	(計測値)
正常に近い左室駆出分画	左室駆出分画 \geq 50%

※3. 冠動脈造影(冠動脈 CT)、心内膜下生検は心筋炎や特定心筋疾患との鑑別のため施行されることが望ましい。

【申請のための留意事項】

- 1 新規申請時には、12誘導心電図(図中にキャリブレーションまたはスケールが表示されていること) および心エコー図(実画像またはレポートのコピー。診断に必要な所見が呈示されていること。) または心臓カテーテルの所見の提出が必須である。
- 2 心エコー図で画像評価が十分に得られない場合は、左室造影やMRI、CT、心筋シンチグラフィなどでの代替も可とする。
- 3 新規申請に際しては、心筋炎や特定心筋疾患(二次性心筋疾患)との鑑別のために、心内膜下心筋生検が施行されることが望ましい。また、冠動脈造影または冠動脈CTは、冠動脈疾患の除外が必要な場合には必須である。

<重症度分類>

拘束型心筋症 重症度分類

重症度分類	活動度制限 ¹⁾	不整脈	心不全や不整脈治療のための入院歴 (過去1年間)	BNP (pg/mL) NTProBNP (pg/mL) ¹⁾	判定基準
軽症	なし (NYHA I)	なし または 散発する心室または心房期外収縮	なし	<100 <400	中等症の基準をみさない
中等症	軽度 (NYHA II)	非持続性心室頻拍 ²⁾ または心房細動など 上室性頻脈性不整脈	1回	100-499 400-1999	NYHA II度であり、かつ 不整脈・入院歴・BNP の項目のいずれかを みたす
重症	中等度～重度 (NYHA III～IV)	持続性心室頻拍 または心室細動	2回以上	≥500 ≥2000	4項目のいずれかをみ たす
最重症	重度 (NYHA IV)		2回以上 または持続静注、 補助人工心臓、 心臓移植適応の いずれか		2項目のすべてをみた す

注釈

- 1) 活動度制限とBNP値の判定は患者の状態が安定しているときに行う
- 2) 非持続性心室頻拍: 3連発以上で持続が30秒未満のもの
- 3) 補助人工心臓装着中の患者は自覚症状は改善している場合もあるが、重症度としては重症と判定することが妥当と考えられる
- 4) 心臓移植後の患者は自覚症状にかかわらず重症度は重症と判定することが妥当と考えられる

<参考資料>

1) 活動度制限の評価に用いる指標

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。安静時また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	<p>心疾患のためいかなる身体活動も制限される。</p> <p>心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。</p> <p>わずかな身体活動でこれらが増悪する。</p>
-----	--

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO ₂)
I	6 METs 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。

身体活動能力質問表

(Specific Activity Scale)

●問診では、下記について質問してください。

(少しつらい、とてもつらいはどちらも「つらい」に○をしてください。わからないものには「？」に○をしてください)

- | | | | |
|---|----|-----|---|
| 1. 夜、楽に眠れますか？(1Met 以下) | はい | つらい | ？ |
| 2. 横になっていると楽ですか？(1Met 以下) | はい | つらい | ？ |
| 3. 一人で食事や洗面ができますか？(1.6Mets) | はい | つらい | ？ |
| 4. トイレは一人で楽にできますか？(2Mets) | はい | つらい | ？ |
| 5. 着替えが一人でできますか？(2Mets) | はい | つらい | ？ |
| 6. 炊事や掃除ができますか？(2～3Mets) | はい | つらい | ？ |
| 7. 自分で布団を敷けますか？(2～3Mets) | はい | つらい | ？ |
| 8. ぞうきんがけはできますか？(3～4Mets) | はい | つらい | ？ |
| 9. シャワーを浴びても平気ですか？(3～4Mets) | はい | つらい | ？ |
| 10. ラジオ体操をしても平気ですか？(3～4Mets) | はい | つらい | ？ |
| 11. 健康な人と同じ速度で平地を 100～200m 歩いても平気ですか。(3～4Mets) | はい | つらい | ？ |
| 12. 庭いじり(軽い草むしりなど)をしても平気ですか？(4Mets) | はい | つらい | ？ |
| 13. 一人で風呂に入れますか？(4～5Mets) | はい | つらい | ？ |
| 14. 健康な人と同じ速度で 2 階まで昇っても平気ですか？(5～6Mets) | はい | つらい | ？ |
| 15. 軽い農作業(庭掘りなど)はできますか？(5～7Mets) | はい | つらい | ？ |
| 16. 平地で急いで 200m 歩いても平気ですか？(6～7Mets) | はい | つらい | ？ |
| 17. 雪かきはできますか？(6～7Mets) | はい | つらい | ？ |
| 18. テニス(又は卓球)をしても平気ですか？(6～7Mets) | はい | つらい | ？ |
| 19. ジョギング(時速 8km 程度)を 300～400m しても平気ですか？(7～8Mets) | はい | つらい | ？ |
| 20. 水泳をしても平気ですか？(7～8Mets) | はい | つらい | ？ |
| 21. なわとびをしても平気ですか？(8Mets 以上) | はい | つらい | ？ |

症状が出現する最小運動量 _____ M e t s

※ Met: metabolic equivalent (代謝当量) の略。安静坐位の酸素摂取量 (3.5ml/kg 体重/分) を 1Met として活動時の摂取量が何倍かを示し、活動強度の指標として用いる。

身体活動能力質問表 記入上の注意及び評価方法

○担当医師が身体活動能力質問表を見ながら**必ず問診してください。**

(この質問表はアンケート用紙ではありませんから、**患者さんには渡さないでください**)

○患者さんに問診し身体活動能力を判定する際には、以下の点にご注意ください。

- 1) 身体活動能力質問表とは、医師が患者に記載されている項目の身体活動が楽にできるかを問うことにより、心不全症状が出現する最小運動量をみつけ、Mets で表すものです。
- 2) これらの身体活動は必ず患者のペースではなく、**同年齢の健康な人と同じペースでできるか**を問診してください。
- 3) 「わからない」という回答はなるべく少なくなるように問診を繰り返してください。たとえば、患者さんが最近行ったことの無い運動でも、過去に行った経験があれば、今でもできそうか判断できることがあります。
- 4) 患者さんの答えが「はい」から「つらい」へ移行する問診項目については特に注意深く確認してください。**「つらい」という答えがはじめて現れた項目の運動量 (Mets の値) が、症状が出現する最小運動量となり、その患者の身体活動能力指標 (Specific Activity Scale:SAS) になります。**
- 5) 最小運動量の決め手となる身体活動の質問項目は、その心不全患者の症状を追跡するための key question となりますので、カルテに最小運動量 (Mets 数) と質問項目の番号を記載してください。
※key question とは、身体活動能力の判別に役立つ質問項目です。質問項目の 4、5、11、14 がよく使われる key question です。
- 6) Mets 数に幅のある質問項目 (質問 6～11、13～20) については、**同じ質問項目で症状の強さが変化する場合には、0.5Mets の変動で対応してください。**
- 7) 「少しつらい」場合でも「つらい」と判断してください。

(例) そうきんがけはできますか？

- | | | |
|------------------------------------|---|---------|
| ・この1週間で実際にそうきんがけをしたことがあります。楽にできた。 | } | → はい |
| ・この1週間にしたことはないが、今やっても楽にできそう。 | | |
| ・そうきんがけをしてみたが、少しつらかった。 | } | → つらい |
| ・そうきんがけをしてみたが、つらかった。 | | |
| ・できそうになかった。そうきんがけはしなかった。 | | |
| ・この1週間にしたことはないが、今の状態ではつらそうできそうにない。 | } | → わからない |
| ・そうきんがけをしづらくやっていないので、できるかどうかわからない。 | | |
| ・そうきんがけをやったことがないので、できるかどうかわからない。 | | |

(初めての測定の場合)

「健康な人と同じ速度で平地を 100～200m 歩いても平気ですが、(3～4Mets)」という質問で初めて症状が認められた場合、質問 11 が key question となり、**最小運動量である SAS は 3.5Mets と判定します。**

(過去に測定していたことがある場合)

同じ 11 の質問項目で症状の強さが変化する場合、「つらいけど以前よりは楽」の場合は 4Mets に、「以前よりつらい」場合は 8Mets として下さい。以前とは、前回の測定時のことを指します。

※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、直近6ヵ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者については、医療費助成の対象とする。

60 再生不良性貧血

1. 概要

再生不良性貧血は、末梢血で汎血球減少症があり、骨髄が低形成を示す疾患である。血球減少は必ずしも全ての血球というわけではなく、軽症例では貧血と血小板減少だけで白血球数は正常ということもある。診断のためには、他の疾患による汎血球減少症を除外する必要がある。特に診断が紛らわしい疾患は、骨髄異形成症候群(MDS)の不良性貧血(FAB 分類)である。骨髄不全が免疫学的機序によって起こっていることを示す発作性夜間ヘモグロビン尿症形質の血球(PNH タイプ血球)や HLA クラス I アレル欠失血球が検出される場合には再生不良性貧血と積極的に診断することができる。

2. 原因

造血幹細胞が減少する機序として、免疫学的機序による造血幹細胞の傷害と造血幹細胞自身の質的異常の二つが重要と考えられている。後天性再生不良性貧血の大部分は造血幹細胞を選択的に傷害する T リンパ球と、それに伴って産生される造血抑制性サイトカインによって発症する。昨今、T リンパ球による造血幹細胞の傷害を示唆する様々な証拠が得られつつあるが、T リンパ球の標的となる自己抗原はまだ同定されていない。

3. 症状

(1)貧血症状

顔色不良、息切れ、動悸、めまい、易疲労感、頭痛。

(2)出血傾向

皮膚や粘膜の点状出血、鼻出血、歯肉出血、紫斑など。重症例では眼底出血、脳出血、消化管出血、性器出血もみられる。

(3)感染症状

重症例では、顆粒球減少に伴う感染によって発熱がみられる。

4. 治療法

支持療法

患者の自覚症状に応じて、ヘモグロビンを7g/dl 程度以上に維持するように白血球除去赤血球を輸血する。好中球数が 500/ μ l 未満で感染症を併発している場合には 顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を投与する。血小板数が5千/ μ l 前後ないしそれ以下に低下し、出血傾向が著しい場合には重篤な出血を来す可能性があるため、出血傾向をみながら予防的な血小板輸血を行う。なお、発熱や感染症を合併している場合は出血傾向が増悪することが多いので、血小板数を1～2 万/ μ l 以上に保つように計画的に血小板輸血を行う。

頻回の赤血球輸血のため血清フェリチンが 1,000ng/ml を超える例に対しては輸血後鉄過剰症による臓器障害を軽減するためデフェラシロクスを投与する。

造血回復を目指した治療

①免疫抑制療法、②蛋白同化ステロイド療法、③トロンボポエチン受容体作動薬(TPO-RA)、④造血幹細胞移植がある。

Stage 1 及び Stage 2a に対する治療

血小板が 10 万/ μ l 未満の基準を満たす場合には、3.5 mg/kg/日前後のシクロスポリンを開始し、血小板や網赤血球の増加がみられないかどうかを観察する。再生不良性貧血の診断基準を満たす場合でも、血小板が 10 万/ μ l 以上の例は免疫病態による骨髄不全ではないため、無治療で経過を観察するか、蛋白同化ステロイドの効果をみる。8 週間以上シクロスポリンを投与しても反応がみられず、血球減少が進行する場合には、Stage 2b 以上の治療方針に準じて治療する。血球減少の進行がない場合は、無治療で経過を観察するか、TPO-RA または蛋白同化ステロイドの効果をみる。

Stage 2b 以上の重症度で輸血を必要とする例に対する治療

ウサギ ATG(抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン)、シクロスポリンならびに TPO-RA であるエルトロンボバグの併用療法か、40 歳未満で HLA 一致同胞を有する例に対しては骨髄移植を行う。ATG とシクロスポリンの併用により、約6割の患者が輸血不要となるまで改善するが、さらにエルトロンボバグを併用すると奏効率が高くなる。成人再生不良性貧血に対する非血縁者間骨髄移植後の長期生存率は 70%以下であるため、適応は免疫抑制療法の無効例に限られる。

難治例に対する治療

シクロスポリンや ATG が無効であった再生不良性貧血の 50%~80%に TPO-RA のエルトロンボバグまたはロミプロスチムが奏効する。これによって、従来は輸血依存性が改善しなかった例や、非血縁ドナーからの骨髄移植に進まざるを得なかった患者のかなりの例が救済されている。

なお、非重症例では骨髄細胞にしばしば形態異常がみられるため、芽球・環状鉄芽球の増加や染色体異常がない MDS との鑑別は困難である。このため治療方針は病態に応じて決定する必要がある。免疫病態による(免疫抑制療法が効きやすい)骨髄不全かどうかの判定に有用な可能性のある検査所見として、PNH タイプ血球・HLA クラス I アレル欠失血球の増加、血漿トロンボポエチン高値(320 pg/ml 以上)などがある。

5. 予後

かつては重症例の約 50%が半年以内に死亡するとされていた。近年では、抗生物質、G-CSF、血小板輸血などの支持療法が発達し、免疫抑制療法や骨髄移植が発症後早期に行われるよう

になったため、約7割が輸血不要となるまで改善し、9割の患者が長期生存するようになっている。ただし、来院時から好中球数がゼロに近く、G-CSF 投与後も好中球が増加しない例の予後は依然として不良である。また、免疫抑制療法後の改善例においても、再生不良性貧血が再発したり、MDS や PNH に移行したりする例があるため、これらの「failure」なく長期生存が得られる例の割合は 50%弱である。一部の重症例や発症後長期間を経過した例は免疫抑制療法によっても改善せず、定期的な赤血球輸血・血小板輸血が必要となっていたが、最近では、これらの例の約半数が TPO-RA によって改善するようになっている。赤血球輸血が度重なると糖尿病・心不全・肝障害などのヘモクロマトーシスの症状が現れる。また、免疫抑制療法により改善した長期生存例の約3%が MDS、その一部が急性骨髄性白血病に移行し、約5%が PNH に移行する。

☐ 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)

7,593 人

2. 発病の機構

不明(造血幹細胞を特異的に傷害する T リンパ球が何らかの原因によって誘導されと考えられるが、その原因は不明。)

3. 効果的な治療方法

未確立(支持療法、免疫抑制療法、蛋白同化ステロイド療法、TPO-RA、造血幹細胞移植などがあるが、造血幹細胞を傷害する機構を選択的に排除する方法は確立されていない。)

4. 長期の療養

必要(最重症例の一部や発症後長期間を経過した例は免疫抑制療法や TPO-RA によっても改善せず、定期的な赤血球輸血・血小板輸血が必要。)

5. 診断基準

あり(研究班による)

6. 重症度分類

再生不良性貧血の重症度基準を用いて、Stage2以上を対象とする。

☐ 情報提供元

「特発性造血障害に関する調査研究班」

研究代表者 獨協医科大学 血液・腫瘍内科 教授 三谷絹子

<診断基準>

再生不良性貧血の診断基準

Definite を対象とする

A. 血液検査所見

以下の3項目のうち、少なくとも2つを満たす。

①ヘモグロビン濃度:10.0g/dl 未満 ②好中球:1,500/ μ l 未満 ③血小板:10 万/ μ l 未満

B. 骨髄検査所見

以下の1)、2)のいずれか1つ以上を認める。

1)骨髄穿刺所見(クロット標本を含む。)で、有核細胞は原則として減少するが、減少がない場合も巨核球の減少とリンパ球比率の上昇がある。造血細胞の異形成は顕著でない。

2)骨髄生検所見で造血細胞の減少がある。

C. 鑑別診断

汎血球減少の原因となる以下の疾患

白血病、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、巨赤芽球性貧血、癌の骨髄転移、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、脾機能亢進症(肝硬変、門脈圧亢進症など)、全身性エリテマトーデス、血球貪食症候群、感染症など。

<診断のカテゴリー>

Definite: A と B を満たし、C を除外したもの。

D. 参考となる検査所見

1)網赤血球や未成熟血小板割合の増加がない。

2)血清鉄値の上昇と不飽和鉄結合能の低下がある。

3)胸腰椎体の MRI で造血組織の減少と脂肪組織の増加を示す所見がある。

4)PNH タイプ血球が検出される。

＜重症度分類＞ Stage2以上を対象とする。

再生不良性貧血の重症度基準

Stage1 軽症 下記以外の場合

Stage2 中等症 下記の3項目のうち2項目以上を満たし、

好中球:1,000/ μ l 未満

血小板:50,000/ μ l 未満

網赤血球:60,000/ μ l 未満

Stage 2-a 赤血球輸血を必要としないもの。

Stage 2-b 赤血球輸血を必要とするが、その頻度は毎月2単位未満のもの。

Stage3 やや重症 下記の3項目のうち2項目以上を満たし、定期的な輸血を必要とする

好中球:1,000/ μ l 未満

血小板:50,000/ μ l 未満

網赤血球:60,000/ μ l 未満

Stage4 重症 下記の3項目のうち2項目以上を満たす

好中球:500/ μ l 未満

血小板:20,000/ μ l 未満

網赤血球:40,000/ μ l 未満

Stage5 最重症 好中球の 200/ μ l 未満に加えて、下記の2項目のうち1項目以上を満たす

血小板:20,000/ μ l 未満

網赤血球:20,000/ μ l 未満

注)定期的な輸血とは、毎月2単位以上の赤血球輸血が必要な時をいう。

※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。

61 自己免疫性溶血性貧血

○ 概要

1. 概要

自己免疫性溶血性貧血(AIHA)は、赤血球膜上の抗原と反応する自己抗体が産生され、抗原抗体反応の結果、赤血球が傷害を受け、赤血球の寿命が著しく短縮(溶血)し、貧血を来す病態である。自己抗体の出現につながる病因の詳細はいまだ不明の部分が多く、臨床経過・予後の面でも多様性に富む不均質な病態群と理解される。自己抗体の出現を共通点とするが、抗体の性状、臨床的表現型、好発年齢など様々な観点からみて異なる特徴をもつ病態を包含する。自己抗体の赤血球結合の最適温度により温式と冷式の AIHA に分類される。

2. 原因

自己免疫現象の成立には、個体の免疫応答系の失調と抗原刺激側の要因が考えられるが、それぞれの詳細はなお不明である。現状では、AIHA における自己免疫現象の成立は免疫応答系と遺伝的素因、環境要因が複雑に絡み合っている多因子性の過程であると理解しておくのが妥当と考えられる。その中で、感染、免疫不全、免疫系の失調、ホルモン環境、薬剤、腫瘍などが病態の成立と持続に関与すると考えられる。

3. 症状

(1)温式 AIHA…臨床像は多様性に富む。特に急激発症では発熱、全身衰弱、心不全、呼吸困難、意識障害を伴うことがあり、ヘモグロビン尿や乏尿も受診理由となる。症状の強さには貧血の進行速度、心肺機能、基礎疾患などが関連する。代償されて貧血が目立たないこともある。黄疸もほぼ必発だが、肉眼的には比較的目立たない。特発性でのリンパ節腫大はまれである。脾腫の触知率は 32～48%。特発性血小板減少性紫斑病(ITP)を合併する場合をエヴァンス(Evans)症候群と呼ぶ。

温式 AIHA では、常用法による直接クームス試験が陰性のことがある(クームス陰性 AIHA)。この場合、試験管法クームス試験陰性であれば、ゲルカラム法クームス試験を行うと検出感度が上がる。また、患者赤血球解離液中の自己抗体を間接クームス試験で証明することもできる。患者赤血球結合 IgG の定量(フローサイトメトリー法や RIA 法)や IgA/IgM に対するクームス試験も診断に有用である。

(2)寒冷凝集素症(CAD)…臨床症状は溶血と末梢循環障害によるものからなる。特発性慢性 CAD の発症は潜行性が多く慢性溶血が持続するが、寒冷暴露による溶血発作を認めることもある。循環障害の症状として、四肢末端・鼻尖・耳介のチアノーゼ、感覚異常、レイノー現象などがみられる。皮膚の網状皮斑を認めるが、下腿潰瘍はまれである。

(3)発作性寒冷ヘモグロビン尿症(PCH)…現在ではわずかに小児の感染後性と成人の特発性病型が残っている。以前よく見られた梅毒性の定型例では、寒冷暴露が溶血発作の誘因となり、発作性反復性の血管内溶血とヘモグロビン尿を来す。気温の低下、冷水の飲用や洗顔・手洗いなどによっても誘発される。寒冷曝露から数分～数時間後に、背部痛、四肢痛、腹痛、頭痛、嘔吐、下痢、倦怠感について、悪寒と発熱をみる。

4. 治療法

特発性の温式 AIHA の治療では、副腎皮質ステロイド薬、摘脾術、免疫抑制薬が三本柱であり、そのうち副腎皮質ステロイド薬が第1選択である。成人例の多くは慢性経過をとるので、はじめは数か月以上の時間枠を設定して治療を開始する。その後の経過によって年単位ないし無期限へ修正する必要も生じる。2/3次選択の摘脾術や免疫抑制薬は、副腎皮質ステロイド薬の不利を補う目的で採用するのが原則である。恐らく特発性の 80～90%はステロイド薬単独で管理が可能と考えられる。CAD 及び PCH の根本治療法はなく、保温が最も基本的である。温式・冷式共に抗体療法(rituximab)の有用性が報告されている。

5. 予後

AIHA は臨床経過から急性と慢性に分けられ、急性は6か月までに消退するが、慢性は年単位又は無期限の経過をとる。小児の急激発症例は急性が多い。温式 AIHA で基礎疾患のない特発例では治療により1.5 年までに 40%の症例でクームス(Coombs)試験の陰性化がみられる。特発性 AIHA の生命予後は、5 年で約 80%、10 年で約 70%の生存率であるが、高齢者では予後不良である。感染後続発性 CAD は感染後2～3週の経過で消退し再燃しない。リンパ増殖性疾患に続発するものは基礎疾患によって予後は異なるが、この場合でも溶血が管理の中心となることは少ない。小児の感染後性の PCH は発症から数日ないし数週で消退する。強い溶血による障害や腎不全を克服すれば一般に予後は良好であり、慢性化や再燃をみることはない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度の医療受給者証保持者数)

1,013 人

2. 発病の機構

不明(自己免疫学的な機序が示唆される。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし。)

4. 長期の療養

必要(無期限の経過をとる場合あり。)

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

研究班作成の自己免疫性溶血性貧血(AIHA)の重症度分類において、Stage3以上を医療費助成の対象とする。

○ 情報提供元

「特発性造血障害に関する調査研究班」

研究代表者 獨協医科大学 血液・腫瘍内科 教授 三谷 絹子

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 溶血性貧血(※)の診断基準を満たす。

B. 検査所見

以下の1又は2を満たす。

1. 広範囲抗血清による直接クームス試験が陽性である。
2. クームス試験陰性例では、赤血球結合 IgG 高値（フローサイトメトリー(FCM)法、RIA 法にて診断）。
FCM 法： カットオフ 16 平均蛍光強度差、基準範囲:5.5-16.0
RIA 法： カットオフ 赤血球当たり 78.5 IgG 分子、基準範囲: 20-46

C. 鑑別診断

同種免疫性溶血性貧血(不適合輸血、新生児溶血性疾患)及び薬剤起因性免疫性溶血性貧血

<診断のカテゴリー>

Definite: A と B を満たし、かつ C を除外したもの。

(※)溶血性貧血の診断基準

下記の1と2を満たし、3を除外したもの。

1. 臨床所見

貧血と黄疸を認める。

2. 検査所見 以下6項目のうち4項目以上認める。

- 1)ヘモグロビン濃度低下
- 2)網赤血球増加
- 3)血清間接ビリルビン値上昇
- 4)尿中・便中ウロビリニン体増加
- 5)血清ハプトグロビン値低下
- 6)骨髓赤芽球増加

3. 鑑別疾患

巨赤芽球性貧血、骨髓異形成症候群、赤白血病、先天性赤血球形成異常性貧血(congenital dyserythropoietic anemia)、肝胆道疾患、体質性黄疸。

D. 病型分類

上記の診断のカテゴリーによってAIHAと診断するが、さらに抗赤血球自己抗体の反応至適温度によって、温式(37℃)の1)と、冷式(4℃)の2)及び3)に区分する。

1)温式自己免疫性溶血性貧血(温式AIHA)

臨床像は症例差が大きい。特異抗血清による直接クームス試験でIgGのみ、又はIgGと補体成分が検出

されるのが原則であるが、抗補体又は広スペクトル抗血清でのみ陽性のこともある。診断は2)、3)の除外によってもよい。

2) 寒冷凝集素症(CAD)

血清中に寒冷凝集素価の上昇があり、寒冷曝露による溶血の悪化や慢性溶血がみられる。特異抗血清による直接クームス試験では補体成分が検出される。

3) 発作性寒冷ヘモグロビン尿症(PCH)

ヘモグロビン尿を特徴とし、血清中に二相性溶血素(ドナート・ランドスタイナー(Donath-Landsteiner)抗体)が検出される。特異抗血清による直接クームス試験では補体成分が検出される。

以下によって経過分類と病因分類を行うが、指定難病の対象となるのは、原則として慢性で特発性のAIHAを対象とする。

急性: 推定発病又は診断から6か月までに治癒する。

慢性: 推定発病又は診断から6か月以上遷延する。

特発性: 基礎疾患を認めない。

続発性: 先行又は随伴する基礎疾患を認める。

E. 参考所見

- 1) 診断には赤血球の形態所見(球状赤血球、赤血球凝集など)も参考になる。
- 2) 特発性温式AIHAに特発性血小板減少性紫斑病(ITP)が合併することがある(エヴァンス症候群)。また、寒冷凝集素価の上昇を伴う混合型もみられる。
- 3) 寒冷凝集素症での溶血は寒冷凝集素価と相関するとは限らず、低力価でも溶血症状を示すことがある(低力価寒冷凝集素症)。直接凝集試験(寒冷凝集素症スクリーニング)が陰性の場合は、病的意義のない寒冷凝集素とほぼ判断できる。
- 4) 基礎疾患には自己免疫疾患、リウマチ性疾患、リンパ増殖性疾患、免疫不全症、腫瘍、感染症(マイコプラズマ、ウイルス)などが含まれる。特発性で経過中にこれらの疾患が顕性化することがあり、その時点で指定難病の対象からは外れる。
- 5) 薬剤起因性免疫性溶血性貧血でも広範囲抗血清による直接クームス試験が陽性となるので留意する。診断には臨床経過、薬剤中止の影響、薬剤特異性抗体の検出などが参考になる。

<重症度分類>

Stage3 以上を対象とする。

自己免疫性溶血性貧血(AIHA)の重症度基準

stage1	軽 症	薬物療法ならびに輸血を必要としない。
stage2	中等症	薬物療法が必要で、ヘモグロビン濃度 10 g/dL 以上。
stage3	やや重症	薬物療法または輸血が必要で、ヘモグロビン濃度 7～10 g/dL。
stage4	重 症	薬物療法および輸血が必要で、ヘモグロビン濃度 7 g/dL 未満。

※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。

62 発作性夜間ヘモグロビン尿症

○ 概要

1. 概要

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) は、*PIGA* を含む GPI アンカー合成に関わる遺伝子に変異を持った造血幹細胞がクローン性に拡大した結果、補体介在性血管内溶血を主徴とする造血幹細胞疾患である。再生不良性貧血を代表とする造血不全疾患としばしば合併・相互移行する。血栓症は本邦例ではまれではあるが、PNH に特徴的な合併症である。PNH は、昭和 49 (1974) 年に溶血性貧血が特定疾患に指定されたことに伴い、研究対象疾患として取り上げられ、「溶血性貧血調査研究班」(班長 三輪史朗) によって組織的な研究が開始された。それから今日に至る 40 年にわたって歴代班長により疫学、病因、病態、診断、治療、予後など幅広い領域に関する調査研究が重ねられてきた。

診断時(初診時)年齢は、特発性造血障害に関する研究班の共同研究「PNH 患者における臨床病歴と自然歴の日米比較調査」のデータによると、45.1 歳 (range: 10~86) であった。診断時年齢分布は、20~60 歳代に多くまんべんなく発症する。欧米例ではヘモグロビン尿、血栓症といった PNH の古典的症状が前面に出やすいのに対し、アジア例ではむしろ造血不全症状が主体である。

2. 原因

PNH 赤血球では、グリコシルホスファチジルイノシトール (glycosyl phosphatidylinositol: GPI) を介して膜上に結合する数種の蛋白が欠損している。補体制御蛋白もそのような蛋白の1つであり PNH 赤血球で欠如しており、感染などにより補体が活性化されると、補体の攻撃を受けて溶血が起きる。この異常は、GPI の生合成を支配する遺伝子である *PIGA* 遺伝子などの変異の結果もたらされることが明らかにされた。すなわち、PNH は、造血幹細胞の遺伝子に生じた変異に起因するクローン性疾患である。

3. 症状

補体介在性の血管内溶血とそれに伴うヘモグロビン尿、血栓症、骨髄不全を3大症状とし、その他にも、腹痛、嚥下障害、男性機能不全などの多彩な症状を示す。診断には、フローサイトメトリーを用いた PNH タイプ血球の検出が必須である。年に1回程度のフォローアップ検査が推奨される。非常に稀な疾患であり、治療薬(エクリズマブ、ラブリズマブ)の適応、妊娠時の管理にあたっては、高度な専門性のもとに医学管理を行う必要がある。

国際分類では、GPI アンカー型タンパク質の欠損赤血球が検出されれば PNH とされるが、溶血所見が明らかでない微少 PNH タイプ血球陽性の骨髄不全症(subclinical PNH: PNHsc)は、臨床的 PNH とは区別する。PNHsc は PNH ではないが、経過観察中に PNH に移行することがある。このため、骨髄不全患者をみた場合には、高リスク MDS 例を除くすべての例に対して高感度フローサイトメトリーを行い、PNH タイプ血球の有無を調べる必要がある。

4. 治療法

骨髄移植により異常クローンを排除し、正常クローンによって置き換えることが、現在のところ唯一の根本治療法であるが、明確な適応基準はない。これまでは、血栓症、反復する溶血発作、重篤な汎血球減少症を呈する重症例などに施行されてきた。したがって、血管内溶血、骨髄不全及び血栓症に対する対症療法が主体となる。溶血発作に対しては、感染症等の発作の誘因を除去するとともに、必要に応じ副腎皮質ステロイドにより溶血をコントロールする。遊離血色素による腎障害を防止するため積極的に輸液による利尿をはかりつつ、ハプトグロビンを投与する。慢性溶血に対しては、補体第5成分に対する抗体薬（エクリズマブ、ラブリズマブ）が開発され、溶血に対する劇的な抑制効果が示されている。骨髄不全に対しては、再生不良性貧血に準じた治療を行うが、軽度の骨髄不全を伴うことが多く、蛋白同化ホルモンが汎用される。溶血であれ骨髄不全であれ貧血に対しては、必要があれば輸血を行うが、従来推奨されてきた洗浄赤血球輸血は必ずしも必要ではない。血栓症の予防と治療にヘパリンやワーファリン製剤による抗血栓療法を行う。エクリズマブやラブリズマブによる血栓予防効果も示されており、今後 PNH の治療戦略は大きく変わっていくものと思われる。

5. 予後

PNH は極めて緩徐に進行し、溶血発作を反復したり、溶血が持続したりする。骨髄低形成の進行による汎血球減少と関連した出血（1/4）と感染（1/3）が主な死因となる。静脈血栓症もみられるが、欧米に比し我が国では頻度が低い（10%以下）。まれに白血病への進展も知られる（3%）。発症／診断からの長期予後は、平均生存期間が 32.1 年、50%生存が 25 年であった。PNH では自然寛解が起こり得るというのも特徴の一つであるが、その頻度は、日米比較調査によると5%であった。エクリズマブやラブリズマブの登場により、今後は予後が改善することが期待される。

○ 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 844 人

2. 発病の機構

不明（造血幹細胞の *PIGA* を含む GPI アンカー合成に関わる遺伝子変異が示唆されている。）

3. 効果的な治療方法

未確立（骨髄移植以外に治療法がなく、対症療法にとどまる。）

4. 長期の療養

必要（進行性、溶血と汎血球減少に関連した症状が出現。）

5. 診断基準

あり（研究班による診断基準）

6. 重症度分類

研究班による「溶血所見に基づいた重症度分類」を用い、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「特発性造血障害に関する調査研究班」

研究代表者 獨協医科大学/血液・腫瘍内科 教授 三谷 絹子

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 検査所見

以下の1)かつ2)を満たす。

- 1)グリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)アンカー型膜蛋白の欠損血球(PNH タイプ赤血球)の検出と定量において、PNH タイプ赤血球(Ⅱ型+Ⅲ型)が1%以上。
- 2)血清 LDH 値が正常上限の 1.5 倍以上。

<診断のカテゴリー>

Definite : A を満たすもの。

D. 補助的検査所見

以下の検査所見がしばしばみられる。

- 1) 貧血及び白血球、血小板の減少
- 2) 溶血所見としては、血清 LDH 値上昇、網赤血球増加、間接ビリルビン値上昇、血清ハプトグロビン値低下が参考になる。
- 3) 尿上清のヘモグロビン陽性、尿沈渣のヘモジデリン陽性
- 4) 好中球アルカリホスファターゼスコア低下、赤血球アセチルコリンエステラーゼ低下
- 5) 骨髓赤芽球増加(骨髓は過形成が多いが低形成もある。)
- 6) Ham(酸性化血清溶血)試験陽性または砂糖水試験陽性
- 7) 直接クームス試験が陰性※

※直接クームス試験は、エクリズマブまたはラブリズマブ投与中の患者や自己免疫性溶血性貧血を合併した PNH 患者では陽性となることがある。

E. 参考所見

- 1) 骨髓穿刺、骨髓生検、染色体検査等によって下記病型分類を行うが、必ずしもいずれかに分類する必要はない。

- (1)古典的 PNH
- (2)骨髓不全型 PNH
- (3)混合型 PNH※

※混合型 PNH とは、古典的 PNH と骨髓不全型 PNH の両者の特徴を兼ね備えたり、いずれの特徴も不十分で、いずれかの分類に苦慮したりする場合に便宜的に用いる。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

溶血所見に基づいた重症度分類

軽 症	下記以外
-----	------

中等症	以下のいずれかを認める
-----	-------------

溶血

- ・中等度溶血※1、または時に溶血発作※2を認める

重 症	以下のいずれかを認める
-----	-------------

溶血

- ・高度溶血※3、または恒常的に肉眼的ヘモグロビン尿を認めたり頻回に溶血発作※2を繰り返す
 - ・定期的な輸血を必要とする※4
 - 溶血に伴う以下の臓器障害・症状
 - ・血栓症またはその既往を有する(妊娠を含む※5)
 - ・透析が必要な腎障害
 - ・平滑筋調節障害:日常生活が困難で、入院を必要とする胸腹部痛や嚥下障害(嚥下痛、嚥下困難)
 - ・肺高血圧症※6
-

※1 中等度溶血の目安は、血清 LDH 値で正常上限の3～5倍程度

※2 溶血発作とは、肉眼的ヘモグロビン尿を認める状態を指す。

時にとは年に1～2回程度、頻回とはそれ以上を指す。

※3 高度溶血の目安は、血清 LDH 値で正常上限の8～10 倍程度

※4 定期的な赤血球輸血とは毎月2単位以上の輸血が必要なときを指す。

※5 妊娠は溶血発作、血栓症のリスクを高めるため、重症として扱う。

※6 右心カテーテル検査にて、安静仰臥位での平均肺動脈圧が 25mmHg 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。

66 IgA 腎症

○ 概要

1. 概要

慢性糸球体腎炎のうち、糸球体メサンギウム細胞と基質の増殖性変化とメサンギウム領域への IgA を主体とする沈着物を認めるものをいう。同義語として IgA 腎炎、ベルジェ (Berger) 病などがある。慢性糸球体腎炎の一病型として確立しているが、日本においては 1970 年代初期から活発な研究が行われ、慢性糸球体腎炎のうち成人では 30% 以上、小児でも 20% 以上を占めていることが明らかになった。日本と同じように本症が多発する国としては、アジア太平洋地域の諸国が知られており、北欧や北米では比較的少ない。このような地域差の原因は不明であり、一部では腎生検施行の頻度と比例するともいわれ、北米においては白人には多いが、黒人ではまれであることも知られているため、何らかの人種的・遺伝的背景も想定されている。成人・小児共に男性にやや多く、発見時の年齢は成人では 20 歳代、小児では 10 歳代が多いが、患者層は全ての年齢にわたっている。

2. 原因

本症は、流血中の糖鎖修飾異常 IgA ならびにそれに関連した免疫複合体の糸球体内沈着によって引き起こされるとする説が最も有力である。その根拠は、糸球体内に糖鎖修飾異常 IgA が沈着していることや、そこに IgG が共沈着し、C3 などの補体成分沈着も認めること、移植時に IgA 腎症が再発する場合、糸球体に短期間のうちに高率に IgA の沈着を認めること、逆に少数報告ではあるが本症に罹患した腎臓を他の疾患患者に移植すると糸球体内 IgA 沈着が消失することなどである。最近では、遺伝的素因粘膜免疫の異常等が本症の病態との関係で研究が進展しつつある。しかし、免疫複合体を形成している抗原の同定は未だ十分には成功していないが、糖鎖異常 IgA 自体が免疫複合体形成の原因となっている可能性がある。その他、糸球体硬化に至る本症の進展については本症以外の多くの糸球体疾患と共通した機序が存在することが明らかになりつつある。

3. 症状

本症発見時の症状は、日本では偶然の機会に蛋白尿・血尿が発見されるものが大多数を占めるが、諸外国ではこの比率が低く、肉眼的血尿や浮腫などの症候性所見の比率が本邦よりも高い。この差異は、日本では検尿が発達していることや、腎生検施行対象症例の選択方針が内外で異なるためと考えられており、ヨーロッパ諸国の中でも腎生検を比較的活発に行っている地域では本症の発現頻度が高いこととともに、無症候性蛋白尿・血尿の比率が高くなっている。

4. 治療法

本症の治療については根本的な治療法が得られていないために、対症療法が行われている。レニン・アンギオテンシン系阻害薬、副腎皮質ステロイド薬 (パルス療法を含む。)、免疫抑制薬、口蓋扁桃摘出術 (＋ステロイドパルス併用療法) などで行う。進行抑制を目的とした成人 IgA 腎症の治療の適応は、腎機能と尿蛋白に加えて、年齢や腎病理組織像も含めて総合的に判断される。また、症例に即して血圧管理、

減塩、脂質管理、血糖管理、体重管理、禁煙などを行う。

5. 予後

診断時の腎機能や症状により予後が異なる。成人発症の IgA 腎症では 10 年間で透析や移植が必要な末期腎不全に至る確率は 15～20%、20 年間で約 40%弱である。降圧薬(特にレニンアンギオテンシン系阻害薬)や副腎皮質ステロイド薬の積極的な使用により、1996 年以降、予後が改善しているとの報告もある。また、小児では、成人よりも腎予後は良好である。予後判定については、腎生検光顕標本における組織障害度が重要であるということは異論がなく、その他の臨床指標の中で腎生検時の高血圧、腎機能低下、高度蛋白尿、患者の高年齢などが予後判定上有用であることも共通した認識である。

○ 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)

10,074 人

2. 発病の機構

不明(糖鎖異常 IgA 免疫複合体の関与が指摘されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法が中心)

4. 長期の療養

必要(腎生検後 10 年で 15～20%、20 年間で 38%前後が末期腎不全に陥る。)

5. 診断基準

あり(日本腎臓学会承認の診断基準等)

6. 重症度分類

研究班による重症度基準に基づき、A. CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合、B. 蛋白尿 0.5g /gCr 以上の場合、C. 腎生検施行例の組織学的重症度 III 若しくは IV の場合のいずれかを満たす場合を対象とする。

○ 情報提供元

「進行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

<診断基準>

IgA 腎症の診断基準

1. 臨床症状

大部分の症例は無症候であるが、ときに急性腎炎様の症状(肉眼的血尿など)を呈することもある。ネフローゼ症候群の発現は比較的まれである。

一般に経過は緩慢であるが、10年で15～20%、20年の経過で約40%の患者が末期腎不全に移行する。腎機能が低下した例では、腎不全の合併症(高血圧、電解質異常、骨ミネラル異常、貧血など)が見られる。

2. 尿検査成績

尿異常の診断には3回以上の検尿を必要とし、そのうち2回以上は一般の尿定性試験に加えて尿沈渣の分析も行う。

A. 必発所見: 持続的顕微鏡的血尿 注1)

B. 頻発所見: 間欠的又は持続的蛋白尿

C. 偶発所見: 肉眼的血尿 注2)

3. 血液検査成績

A. 必発所見: なし

B. 頻発所見: 成人の場合、血清 IgA 値 315mg/dL 以上 注3)

4. 確定診断

腎生検による糸球体の観察が唯一の方法である。

A. 光顕所見: 巣状分節性からびまん性全節性(球状)までのメサングウム増殖性変化が主体であるが、半月体、分節性硬化、全節性硬化など多彩な病変が見られる。

B. 蛍光抗体法または酵素抗体法所見: びまん性にメサングウム領域を主体とする IgA の顆粒状沈着 注4)

C. 電顕所見: メサングウム基質内、特にパラメサングウム領域を中心とする高電子密度物質の沈着

[付記事項]

1. 上記の2-A、2-B、および3-Bの3つの所見が認められれば、本症の可能性が高く、確定診断に向けた検討を行う。ただし、泌尿器科的疾患の鑑別診断を行うことが必要である。
2. 本症と類似の腎生検組織所見を示しうる紫斑病性腎炎、肝硬変症、ループス腎炎などとは、各疾患に特有の全身症状の有無や検査所見によって鑑別を行う。
3. 本症の腎生検病理組織所見において必須の所見は、B. 蛍光抗体または酵素抗体法所見であり、A. 光顕所見、C. 電顕所見は必須ではないが正確な診断に寄与する(例えばBの検体試料が不十分で評価できないなどの場合にメサングウム領域の免疫沈着物を観察するなど)。3項目すべて揃う必要はない。

注1) 尿沈渣で、赤血球5～6/HPF 以上

注2) 急性上気道炎あるいは急性消化管感染症後に併発することが多い。

注3)全症例の半数以上に認められる。(標準血清を用いた多施設共同研究による。)

注4)他の免疫グロブリンと比較して、IgA が優位である。

<重症度分類>

以下のいずれかを満たす場合を対象とする。

- A. CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合
- B. 蛋白尿 0.5g／gCr 以上の場合
- C. 腎生検施行例の組織学的重症度 III 又は IV の場合

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 ²)	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。

71 特発性大腿骨頭壊死症

○ 概要

1. 概要

大腿骨頭壊死症は、大腿骨頭が阻血性壊死に陥って圧潰し、股関節機能が失われる難治性疾患である。大腿骨頭壊死症のうち、脱臼や骨折などの阻血原因が明らかである場合以外が特発性大腿骨頭壊死症とされている。特発性大腿骨頭壊死症の治療は長期間に及ぶこともあり、医療経済学的に問題が大きい。また、青・壮年期に好発して労働能力を著しく低下させることから、労働経済学的にも大きな損失を生じる。患者の QOL に大きな影響を与えるため、早期に適切な診断を行い、適切な治療へと結びつけていく必要がある。

2. 原因

病因として、酸化ストレスや血管内皮機能障害、血液凝固能亢進、脂質代謝異常、脂肪塞栓、骨細胞のアポトーシスなどの関与が指摘されている。これらのなかで、最新の研究成果として血管内皮細胞の機能障害が注目されている。しかし、本疾患発生に至る一義的原因としての十分な科学的根拠までは得られていないのが現状であり、動物モデルを用いた基礎的研究や臓器移植症例を対象とした臨床的病態解析が続けられている。

3. 症状

骨壊死が発生しただけの時点では自覚症状はない。自覚症状は大腿骨頭に圧潰が生じたときに出現し、この時点が大腿骨頭壊死症の発症である。大腿骨頭壊死症の発生と発症の間には数か月から数年の時間差があることを十分に認識すべきである。

自覚症状としては、急に生じる股関節部痛が特徴的であるが、股関節周辺には自覚症状がなく、腰痛、膝部痛、殿部痛などで初発する場合もあるので注意が必要である。また、初期の疼痛は安静により2～3週で消退することが多いことや、再び増強したときには既に大腿骨頭の圧潰が進行していることも知っておくべきである。アルコール愛飲歴やステロイド大量投与歴のある患者がこれらの症状を訴えた場合は、まず本症を念頭に置いて、X線で骨壊死所見が明らかでなくてもMRIを撮像することが望ましい。

4. 治療法

治療法の選択には、患者背景(年齢、内科的合併症、職業、活動性、片側性か両側性か)、病型分類や病期分類を考慮する。

(1) 保存療法

病型分類で予後が良いと判断できる症例や症状が発症していない症例は保存療法の適応である。杖などによる免荷が基本となり、生活指導を行う。疼痛に対しては鎮痛消炎剤の投与で対処する。しかし、これらの方法では進行防止は大きく期待できないため、圧潰進行が危惧される病型では骨頭温存のための手術療法の時機を逸しないことが重要である。

(2)手術療法

症状があり圧潰の進行が予想されるときは、速やかに手術適応を決定する。若年者においては関節温存手術が第一選択となるが、壊死範囲の大きい場合や骨頭圧潰が進んだ症例では、人工関節置換術が必要となることもある。

5. 予後

壊死領域の大きさと位置により、大腿骨頭の圧潰が将来発生するかどうかはほぼ予測できる。ごく小範囲の壊死であれば自然修復する場合があることが報告されている。壊死領域が小さく、非荷重部に存在する場合は、無症状で経過できる可能性が高い。壊死領域が比較的大きくても、関節温存手術のよい適応となる範囲であれば、術後は良好な予後も期待できるが、変形性関節症への進展の有無につき継続的な診療が必要となる。関節温存手術を行う際には、手術時機を逸しないことが重要である。荷重部に広範な壊死が存在している場合には、骨頭温存手術は困難であるが、骨頭圧潰が著明で疼痛のため QOL が低下した場合は人工関節置換術を行うことによって良好な予後も期待できるが、術後の脱臼やゆるみの有無のチェックが継続的に必要であり、10～20 年程度の経過で、人工関節再置換術が必要となることもある。

○ 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)

17,619 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要(徐々に大腿骨の圧壊が進行する。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

以下のいずれかを対象とする

病型分類を用いて、Type B、Type C又は病期分類 Stage 2以上を対象とする。

日本整形外科学会股関節機能判定基準を用いて、患側について「70 点以上 80 点未満:可」、
「70 点未満:不可」を対象とする。

○ 情報提供元

骨・関節系疾患調査研究班(特発性大腿骨頭壊死症)

「特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究」

研究代表者 大阪大学医学系研究科運動器医工学治療学寄附講座 教授 菅野伸彦

<診断基準>

Definite されたものを対象とする。

X線所見(股関節単純X線の正面像及び側面像で判断する。関節裂隙の狭小化がないこと、臼蓋には異常所見がないことを要する。)

1. 骨頭圧潰あるいはcrescent sign (骨頭軟骨下骨折線像)
2. 骨頭内の帯状硬化像の形成

検査所見

3. 骨シンチグラム:骨頭の cold in hot 像
4. MRI:骨頭内帯状低信号域(T1強調画像でのいずれかの断面で、骨髄組織の正常信号域を分界する像)
5. 骨生検標本での骨壊死像:(連続した切片標本内に骨及び骨髄組織の壊死が存在し、健常域との界面に線維性組織や添加骨形成などの修復反応を認める像)

診断のカテゴリー:

上記項目のうち、2つ以上を満たせばDefiniteとする。

除外診断:

腫瘍及び腫瘍類似疾患、骨端異形成症は診断基準を満たすことがあるが、除外を要する。なお、外傷(大腿骨頸部骨折、外傷性股関節脱臼)、大腿骨頭すべり症、骨盤部放射線照射、減圧症などに合併する大腿骨頭壊死、及び小児に発生するペルテス病は除外する。

<重症度分類>

Type B、Type C又は Stage 2以上を対象とする。

特発性大腿骨頭壊死症の壊死域局在による病型分類

Type A: 壊死域が臼蓋荷重面の内側 1/3 未満にとどまるもの又は壊死域が非荷重部のみに存在するもの

Type B: 壊死域が臼蓋荷重面の内側 1/3 以上 2/3 未満の範囲に存在するもの

Type C: 壊死域が臼蓋荷重面の内側 2/3 以上に及ぶもの

Type C-1: 壊死域の外側端が臼蓋縁内にあるもの

Type C-2: 壊死域の外側端が臼蓋縁をこえるもの

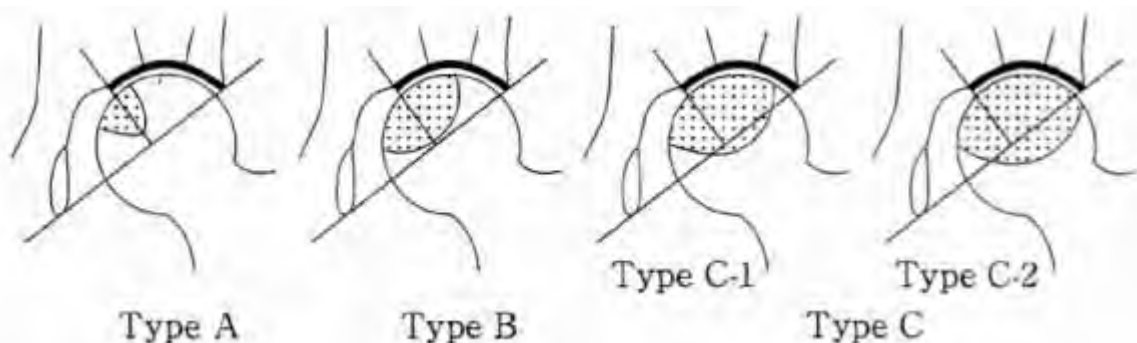
注1) X 線/MRI の両方又はいずれかで判定する。

注2) X 線は股関節正画像で判定する。

注3) MRI は T1 強調像の冠状断骨頭中央撮像面で判定する。

注4) 臼蓋荷重面の算定方法

臼蓋縁と涙痕下縁を結ぶ線の垂直2等分線が臼蓋と交差した点から外側を臼蓋荷重面とする。



特発性大腿骨頭壊死症の病期(Stage)分類

Stage 1: X 線像の特異的異常所見はないが、MRI、骨シンチグラム又は病理組織像で特異的異常所見がある時期

Stage 2: X 線像で帯状硬化像があるが、骨頭の圧潰(collapse)がない時期

Stage 3: 骨頭の圧潰があるが、関節裂隙は保たれている時期(骨頭及び臼蓋の軽度な骨棘形成はあってもよい。)

Stage 3A: 圧潰が3mm 未満の時期

Stage 3B: 圧潰が3mm 以上の時期

Stage 4: 明らかな関節症性変化が出現する時期

注:1 骨頭の正面と側面の2方向 X 線像で評価する(正面像では骨頭圧潰が明らかでなくても側面像で圧潰が明らかであれば側面像所見を採用して病期を判定すること)。

2 側面像は股関節屈曲 90 度・外転 45 度・内外旋中間位で正面から撮影する(杉岡法)。

日本整形外科学会股関節機能判定基準を用いて、患側について「可」、「不可」を対象とする。

日本整形外科学会股関節機能判定基準 (JOA Hip score)

疼痛 (40 点満点)

評価	右	左
股関節に関する愁訴が全く無い。	40	40
不定愁訴 (違和感、疲労感) があるが痛みが無い。	35	35
歩行時痛みがない。ただし、歩行開始時、長距離歩行後、疼痛を伴うことがある。	30	30
自発痛は無い。歩行時疼痛はあるが、短時間の休息で消退する。	20	20
自発痛が時々ある。歩行時疼痛はあるが、休息により軽快する。	10	10
持続する自発痛又は夜間痛がある。	0	0

可動域 (20 点満点)

評価	右	左
屈曲 ・関節角度を 10 度刻みとし、10 度毎に 1 点。ただし 120 度以上は全て 12 点とする。 (屈曲拘縮のある場合にはこれを引き、可動域で評価する)。	() 度 () 点	() 度 () 点
外転 ・関節角度を 10 度刻みとし、0 度以下を 0 点、1 度以上 10 度未満を 2 点、10 度以上 20 度未満を 4 点、20 度以上 30 度未満を 6 点、30 度以上は 8 点とする。	() 度 () 点	() 度 () 点

歩行能力 (20 点満点)

評価	右	左
長距離歩行、速足が可能、歩容は正常。	20	20
長距離歩行、速足が可能だが、軽度の跛行を伴うことがある。	18	18
杖なしで 30 分又は 2km の歩行が可能。跛行があるが、日常生活にはほとんど支障が無い。	15	15
杖なしで 10～15 分又は 500m の歩行が可能。跛行がある。それ以上の場合 1 本杖が必要。	10	10
屋内活動はできるが屋外活動は困難。2 本杖を必要とする。	5	5
ほとんど歩行不能。	0	0

日常生活動作 (20 点満点)

評価	容易	困難	不可
腰掛け	4	2	0
立ち仕事 (家事を含む。) (持続時間約 30 分。休憩を要する場合は困難とする。5 分くらいしかできない場合は不可とする。)	4	2	0
しゃがみ込み・立ち上がり (支持が必要な場合は困難とする。)	4	2	0

階段の昇り降り(手すりを要する場合は困難とする。)	4	2	0
車、バスなどの乗り降り	4	2	0

左右各 100 点満点

90 点以上:優

80 点以上 90 点未満:良

70 点以上 80 点未満:可

70 点未満:不可

※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。

- 72 下垂体性 ADH 分泌異常症
- 73 下垂体性 TSH 分泌亢進症
- 74 下垂体性 PRL 分泌亢進症
- 75 クッシング病
- 76 下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進症
- 77 下垂体性成長ホルモン分泌亢進症
- 78 下垂体前葉機能低下症

○ 概要

1. 概要

下垂体から分泌される ADH、ACTH、TSH、GH、LH、FSH、PRL の単独ないし複数のホルモン分泌障害あるいは分泌亢進により、主として末梢ホルモン欠乏あるいは過剰による多彩な症状を呈する疾患である。病因は、下垂体自体の障害と、下垂体ホルモンの分泌を制御する視床下部の障害及び両者を連結する下垂体茎部の障害に分類される。実際は障害部位が複数の領域にまたがっていることも多い。

全ての前葉ホルモン分泌が障害されているものを汎下垂体機能低下症、複数のホルモンが種々の程度に障害されているものを複合型下垂体機能低下症と呼ぶ。また、単一のホルモンのみが欠損するものは、単独欠損症と呼ばれる。一方、分泌亢進は通常単独のホルモンのみとなる。

2. 原因

汎ないし部分型下垂体機能低下症では、脳・下垂体領域の器質的疾患、特に腫瘍（下垂体腫瘍、頭蓋咽頭腫、胚細胞腫瘍など）、炎症性疾患（肉芽腫性疾患としてサルコイドーシス、IgG4 関連疾患など、自己免疫性炎症性疾患としてリンパ球性下垂体炎など）、外傷・手術によるものが最も多い。分娩時大出血に伴う下垂体梗塞（シーハン症候群）の頻度は低下している。一方、単独欠損症は GH や ACTH に多く、前者では出産時の児のトラブル（骨盤位分娩など）が、後者では自己免疫機序の関与が示唆されている。さらに抗 PIT-1 下垂体炎（抗 PIT-1 抗体症候群）など自己免疫で複合型の下垂体機能低下症をきたすこともある。まれに遺伝子異常に起因する例があり、*POU1F1* (*PIT1*; TSH、GH、PRL 複合欠損)、*PROPI* (TSH、GH、PRL、LH、FSH 複合欠損)、*TPIT* (ACTH)、*GH1*、*GHRHR* (GH) などが知られている。カルマン (Kallmann) 症候群の原因遺伝子である *ANOS1* (*KAL1*) などの異常は LH、FSH 欠損による先天性性腺機能低下症の原因となる。近年、頭部外傷、くも膜下出血後、小児がん経験者においても下垂体機能低下症を認めることが報告されている。

また、分泌亢進症に関しては、腺腫、上位の視床下部における調節機能異常などが挙げられる。

3. 症状

欠損あるいは過剰となるホルモンの種類により多彩な症状を呈する。

4. 治療法

基礎疾患に対する治療

原因となっている腫瘍性ないし炎症性疾患が存在する場合は、正確な診断のもとに、各々の疾患に対し、

手術や薬物療法、放射線療法などの適切な治療法を選択する。

ホルモン欠乏に対する治療

下垂体機能低下症に対しては、欠乏するホルモンの種類や程度に応じたホルモン補充療法が行われる。下垂体ホルモンはペプチドないし糖蛋白ホルモンのため、経口で投与しても無効である。このため、通常、各ホルモンの制御下にある末梢ホルモンを投与する。GH や FSH のように、遺伝子組み換えホルモン等を注射で投与する場合もある。

以下に、ホルモンごとの補充療法の概略を示す。

- ADH 分泌不全(中枢性尿崩症): デスモプレシンの点鼻薬あるいは口腔内崩壊錠での補充を行う。
- ACTH 分泌不全: 通常ヒドロコルチゾン 15~20mg/日を補充する。感染症、発熱、外傷などのストレス時は2~3倍に増量する。
- TSH 分泌不全: ACTH 分泌不全と合併する場合は、ヒドロコルチゾン補充開始後に甲状腺ホルモン製剤の投与を開始する。通常少量から開始し、2~4週間ごとに徐々に増量、末梢血甲状腺ホルモン値が FT4 基準範囲上限、FT3 基準範囲となる量を維持量とする。
- GH 分泌不全: 小児に対しては早期から GH 注射を開始し、最終身長の正常化を目標とする。成人に対しては、重症 GH 分泌不全症であることを GHRP2 試験やインスリン低血糖試験などの機能試験で確認の上、比較的少量から GH の自己注射を開始し、症状と血中 IGF-I 値を目安として維持量を決定する。
- LH、FSH 分泌不全: 男性では男性機能の維持を目的としてエナント酸テストステロンデポ剤の注射による補充(2~4週に1回)を、女性では無月経の程度によりプロゲステロン剤(ホルムスルーム療法)やエストロゲン剤・プロゲステロン剤併用(カウフマン療法)を行う。一方、妊孕性獲得を目的とする男性では hCG-hMG(FSH)療法を、挙児希望を目的とする女性では排卵誘発療法(第1度無月経ではクロミフェン療法、第2度無月経では hCG-hMG(FSH)療法や LHRH 間欠投与法)を行う。
- プロラクチン分泌不全: 補充療法は行われない。

分泌亢進症に対する治療

前述した基礎疾患の治療と並行して、あるいは治療後にもホルモン過剰による症状が残存した場合には、以下の治療を行う。薬物療法が不十分な場合には定位放射線療法が必要なことがある。

- ADH 分泌亢進症(SIADH): 水制限。ADH-V2 受容体拮抗薬(トルバプタン)の使用。
- TSH 分泌亢進症: ソマトスタチンアナログ製剤(ランレオチド)の使用。
- PRL 分泌亢進症: ドパミン作動薬(カベルゴリン、ブロモクリプチン又はテルグリド)の使用。
- ACTH 分泌亢進症: ステロイド合成酵素阻害薬(メチラポン、オシドロスタット、トリロスタン)、ミトタン、パシレオチド、カベルゴリン(保険適用外)の使用。
- LH、FSH 分泌亢進症: LH-RH 誘導体の使用。またアンドロゲン拮抗薬もゴナドトロピン分泌抑制作用を有するため使用される。
- GH 分泌亢進症: ソマトスタチン誘導体(オクトレオチド、ランレオチド、パシレオチド)、GH 受容体拮抗薬(ペグビソマント)やドパミン作動薬[ブロモクリプチン、カベルゴリン(保険適用外)]を使用する。

5. 予後

GH 以外のホルモン補充療法（副腎皮質ステロイド、甲状腺ホルモン）が適切に行われていても、生命予後が悪化することが疫学的調査により確認されている。一方、GH 補充療法及び性ホルモン補充療法が生命予後に及ぼす効果に関しては、未だ一定の見解は確立されていないが、QOL 及び合併症の改善効果は明らかであり、現時点では、患者の QOL 及び合併症の改善効果を期待して一部の患者に行われている。

分泌亢進症について、GH 分泌亢進症では GH、IGF-I 高値の持続が生命予後悪化と関連する。また、ACTH 分泌亢進症では、コルチゾール過剰により感染症や心血管合併症を含めた合併症の増加により生命予後不良である。

○ 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）
28,100 人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり
6. 重症度分類
研究班作成の重症度分類を用いる。

○ 情報提供元

「間脳下垂体機能障害における診療ガイドライン作成に関する研究班」

研究代表者 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 有馬 寛

<診断基準>

72 下垂性ADH分泌異常症

A. バソプレシン分泌低下症(中枢性尿崩症)

Definite を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症候

- ① 口渇
- ② 多飲
- ③ 多尿

(2) 検査所見

- ① 尿量は成人においては 1 日 3,000 ml 以上又は 40 ml/kg 以上、小児においては 2,000 ml/m² 以上。
- ② 尿浸透圧は 300 mOsm/kg 以下。
- ③ 高張食塩水負荷試験におけるバソプレシン分泌の低下: 5%高張食塩水負荷(0.05 ml/kg/min で 120 分間点滴投与)時に、血漿浸透圧(血清ナトリウム濃度)高値においても分泌の低下を認める(注 1)。
- ④ 水制限試験(飲水制限後、3%の体重減少又は 6.5 時間で終了)においても尿浸透圧は 300 mOsm/kg を超えない。
- ⑤ バソプレシン負荷試験[バソプレシン(ピトレシン注射液[®])5 単位皮下注後 30 分ごとに 2 時間採尿]で尿量は減少し、尿浸透圧は 300 mOsm/kg 以上に上昇する(注 2)。

(3) 鑑別診断

多尿を来す中枢性尿崩症以外の疾患として次のものを除外する。

- ① 心因性多飲症: 高張食塩水負荷試験で血漿バソプレシン濃度の上昇を認め、水制限試験で尿浸透圧の上昇を認める。
- ② 腎性尿崩症: 家族性(バソプレシン V2 受容体遺伝子変異又はアクアポリン 2 遺伝子変異)と続発性[腎疾患や電解質異常(低カリウム血症・高カルシウム血症)、薬剤(リチウム製剤など)に起因するもの]に分類される。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。

2. 参考事項

- (1) 血清ナトリウム濃度は正常域の上限か、あるいは上限をやや上回ることが多い。
- (2) MRI T1 強調画像において下垂体後葉輝度の低下を認める(注 3)。

3. 診断のカテゴリー

Definite 1: 1の(1)の全てを満たし、1の(2)の①から③の全てを満たし、1の(3)の鑑別疾患を除外したもの。

Definite 2: 1の(1)の全てを満たし、1の(2)の①, ②, ④, ⑤の全てを満たし、1の(3)の鑑別疾患を除外したもの。

[病型分類]

中枢性尿崩症の診断が下されたら下記の病型分類をすることが必要である。

1. 特発性中枢性尿崩症:画像上で器質的異常を視床下部一下垂体系に認めないもの。
2. 続発性中枢性尿崩症:画像上で器質的異常を視床下部一下垂体系に認めるもの。
3. 家族性中枢性尿崩症:原則として常染色体顕性遺伝(優性遺伝)形式を示し、家族内に同様の疾患患者があるもの。

(注1)血清ナトリウム濃度と血漿バソプレシン濃度の回帰直線において傾きが0.1未満または血清ナトリウム濃度が149 mEq/Lの時の推定血漿バソプレシン濃度が1.0 pg/ml未満

(<https://kannoukasuitai.jp/academic/cdi/index.html>)

(注2)本試験は水制限試験後に行う。

(注3)高齢者では中枢性尿崩症でなくても低下することがある。

B. バソプレシン分泌過剰症 (SIADH)

Definite を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症状

脱水の所見(口腔粘膜の乾燥や皮膚ツルゴールの低下など)を認めない。

(2) 検査所見

- ①血清ナトリウム濃度は 135 mEq/l を下回る。
- ②血漿浸透圧は 280 mOsm/kg を下回る。
- ③低ナトリウム血症、低浸透圧血症にもかかわらず、血漿バソプレシン濃度が抑制されていない。
- ④尿浸透圧は 100 mOsm/kg を上回る。
- ⑤尿中ナトリウム濃度は 20 mEq/l 以上である。
- ⑥腎機能正常。
- ⑦副腎皮質機能正常。

2. 参考事項

- (1)倦怠感、食欲低下、意識障害などの低ナトリウム血症の症状を呈することがある。
- (2)血漿レニン活性は 5 ng/ml/h 以下であることが多い。
- (3)血清尿酸値は 5 mg/dl 以下であることが多い。
- (4)水分摂取を制限すると脱水が進行することなく低ナトリウム血症が改善する。

3. 鑑別診断

低ナトリウム血症を来す次のものを除外する。

- (1)細胞外液量の過剰な低ナトリウム血症:心不全、肝硬変の腹水貯留時、ネフローゼ症候群
- (2)ナトリウム漏出が著明な細胞外液量の減少する低ナトリウム血症:原発性副腎皮質機能低下症、塩類喪失性腎症、中枢性塩類喪失症候群、下痢、嘔吐、利尿剤の使用
- (3)細胞外液量のほぼ正常な低ナトリウム血症:続発性副腎皮質機能低下症(下垂体前葉機能低下症)
- (4)異所性バソプレシン産生腫瘍

4. 診断のカテゴリー

Definite: 1の(1)を満たし、1の(2)の全てを満たし、3の鑑別疾患を除外したもの。

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

バソプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）

軽症： 中等症、重症以外

中等症： 成人においては 1 日 3,000 ml 以上又は 40 ml/kg 以上、小児においては 2,000 ml/m² 以上の尿量を認めるもの

重症： 渇感障害を伴うもの

※血清ナトリウム濃度が施設基準値上限を超えても渇感の訴えがない場合に渇感障害ありと判断する。

バソプレシン分泌過剰症（SIADH）

軽症： 血清ナトリウム濃度 130 mEq/l 以上 135 mEq/l 未満

中等症： 血清ナトリウム濃度 125 mEq/l 以上 130 mEq/l 未満

重症： 血清ナトリウム濃度 125 mEq/l 未満

73 下垂体性TSH分泌亢進症

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主要症候

- ① 甲状腺中毒症状(動悸、頻脈、発汗増加、体重減少)を認める(注 1)。
- ② びまん性甲状腺腫大を認める。
- ③ 下垂体腺腫による症状(頭痛・視野障害)を認める。

(2) 検査所見

- ① 血中甲状腺ホルモン(遊離 T4)が高値にもかかわらず、血中 TSH は用いた検査キットにおける健常者の年齢・性別基準値と比して正常値～軽度高値を示す(Syndrome of Inappropriate Secretion of TSH ; SITSH)。
- ② 画像診断で下垂体腺腫を認める。
- ③ 摘出した下垂体腺腫組織の免疫組織学的検索により TSH β ないしは TSH 染色性を認める。

2. 参考事項

- (1) TRH 試験により血中 TSH は無～低反応を示す(頂値の TSH は前値の 2 倍以下となる)例が多い(注 2)。
- (2) 他の下垂体ホルモンの分泌異常を伴い、それぞれの過剰ホルモンによる症候を示すことがある。
- (3) 腫瘍圧排による他の下垂体ホルモンの分泌低下症候を呈することがある。
- (4) 稀であるが異所性 TSH 産生腫瘍がある。
- (5) 見かけ上の SITSH として、家族性異常アルブミン性高サイロキシン血症、抗 T4 抗体や抗 T3 抗体による甲状腺ホルモンの高値、抗マウス IgG 抗体などの異種抗体による甲状腺ホルモンや TSH の高値があり、注意が必要である。また、アミオダロンなどヨウ素を含有する薬剤で甲状腺ホルモンが高値でも TSH が測定されることがある。

3. 鑑別診断

甲状腺ホルモン不応症(甲状腺ホルモン受容体 β の遺伝子診断が役立つ。)

4. 診断のカテゴリー

Definite: 1の(1)のうち 1 項目以上を満たし、1の(2)の全てを満たし、3の鑑別疾患を除外したもの

Probable: 1の(1)のうち 1 項目以上を満たし、1の(2)の①及び②を満たし、3の鑑別疾患を除外したもの

(注 1) 中毒症状はごく軽微なものから中等症が多い。

(注 2) 少数例では反応を認める。

<重症度分類>

重症を対象とする。

軽症： 重症以外

重症： 血中 FT3 又は FT4 が上昇し、かつ甲状腺中毒症状を認める。

※施設基準値の基準範囲を上回る場合を上昇とする。

※※甲状腺中毒症状：

動悸、頻脈、発汗増加、体重減少

74 下垂体性 PRL 分泌亢進症

Definite を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症候

- ①女性：月経不順・無月経、不妊、乳汁分泌のうち 1 項目以上
- ②男性：性欲低下、インポテンス、女性化乳房、乳汁分泌のうち 1 項目以上
- ③男女共通：頭痛、視力視野障害（器質的視床下部・下垂体病変による症状）のうち 1 項目以上

(2) 検査所見

血中 PRL の上昇（注1）

2. 鑑別診断

薬剤服用による PRL 分泌過剰、原発性甲状腺機能低下症、視床下部・下垂体茎病変、先端巨大症（PRL 同時産生）、マクログロラクチン血症、慢性腎不全、胸壁疾患、異所性 PRL 産生腫瘍

3. 診断のカテゴリー

Definite: 1 の (1) の①から③のうち 1 項目以上を満たし、1 の (2) を満たし、2 の鑑別疾患を除外したもの

（注1）血中PRLは睡眠、ストレス、性交や運動などに影響されるため、複数回測定して、いずれも施設基準値以上であることを確認する。マクログロラクチノーマにおけるPRLの免疫測定においてフック効果（過剰量のPRLが、添加した抗体の結合能を妨げ、見かけ上PRL値が低くなること）に注意すること。

＜重症度分類＞

重症を対象とする。

軽症： 重症以外

重症： 血中 PRL 上昇かつ主症候あり

※血中PRL値は複数回測定し、施設基準値の基準範囲を上回る場合を上昇とする。

※※主症候は①から③のうちいずれかを満たす場合。

①女性：月経不順・無月経、不妊、乳汁分泌のうち1項目以上

②男性：性欲低下、インポテンス、女性化乳房、乳汁分泌のうち1項目以上

③男女共通：頭痛、視力視野障害（器質的視床下部・下垂体病変による症状）のうち1項目以上

75 クッシング病

Definite を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症候

① 特異的症候(注 1)

- (ア) 満月様顔貌
- (イ) 中心性肥満又は水牛様脂肪沈着
- (ウ) 皮膚の伸展性赤紫色皮膚線条(幅 1cm 以上)
- (エ) 皮膚の菲薄化及び皮下溢血
- (オ) 近位筋萎縮による筋力低下
- (カ) 小児における肥満を伴った成長遅延

② 非特異的症候

- (ア) 高血圧
- (イ) 月経異常
- (ウ) 座瘡(にきび)
- (エ) 多毛
- (オ) 浮腫
- (カ) 耐糖能異常
- (キ) 骨粗鬆症
- (ク) 色素沈着
- (ケ) 精神障害

(2) 検査所見

- ① 血中 ACTH とコルチゾール(同時測定)が高値～正常を示す(注 2)。
- ② 尿中遊離コルチゾールが高値を示す(注 3)。

上記の①、②を満たす場合、ACTH の自律性分泌を証明する目的で、(3)のスクリーニング検査を行う。

(3) スクリーニング検査

- ① 一晩少量デキサメタゾン抑制試験: 前日深夜に少量(0.5 mg)のデキサメタゾンを内服した翌朝(8～10 時)の血中コルチゾール値が抑制されない(注 4)。
- ② 血中コルチゾール日内変動: 深夜睡眠時の血中コルチゾール値が 5 µg/dl 以上を示す(注 5)。

①、②を満たす場合、ACTH 依存性クッシング症候群がより確からしいと考える。次に、異所性 ACTH 症候群との鑑別を目的に確定診断検査を行う。

(4) 確定診断検査

- ① CRH 試験: ヒト CRH(100 µg) 静注後の血中 ACTH 頂値が前値の 1.5 倍以上に増加する(注 6)。

- ②一晩大量デキサメタゾン抑制試験：前日深夜に大量（8 mg）のデキサメタゾンを内服した翌朝（8～10 時）の血中コルチゾール値が前値の半分以下に抑制される（注 7）。
- ③画像検査：MRI 検査による下垂体腫瘍の存在（注 8）。
- ④選択的下垂体静脈洞血サンプリング（注 9）：血中 ACTH 値の中枢・末梢比（C/P 比）が 2 以上（CRH 刺激後は 3 以上）（注 10）。

2. 診断のカテゴリー

Definite 1: (1)の①の 1 項目以上を満たし、(1)の②の 1 項目以上を満たし、(2)の全てを満たし、(3)の全てを満たし、(4)の①、②、③の全てを満たすもの。

Definite 2: (1)の①の 1 項目以上を満たし、(1)の②の 1 項目以上を満たし、(2)の全てを満たし、(3)の全てを満たし、(4)の①、②、④の全てを満たすもの。

Possible: (1)の①、②の中から 1 項目以上を満たし、(2)の全てを満たし、(3)の全てを満たすもの。

（注 1）サブクリニカルクッシング病では、これら特徴所見を欠く。下垂体偶発腫瘍として発見されることが多い。

（注 2）採血は早朝（8～10 時）に、約 30 分間の安静の後に行う。ACTH が抑制されていないことが副腎性クッシング症候群との鑑別において重要である。コルチゾール値に関しては、約 10%の測定誤差を考慮して判断する。コルチゾール結合グロブリン（CBG）欠損（低下）症の患者では、血中コルチゾールが比較的 low になるので注意を要する。

（注 3）原則として 24 時間蓄尿した尿検体で測定する。施設基準に従うが、一般に 70 $\mu\text{g}/\text{日}$ 以上で高値と考えられる。ほとんどの顕性クッシング病では 100 $\mu\text{g}/\text{日}$ 以上となる。

（注 4）一晩少量デキサメタゾン抑制試験では従来 1～2 mg のデキサメタゾンが用いられていたが、一部のクッシング病患者においてコルチゾールの抑制（偽陰性）を認めることから、スクリーニング検査としての感度を上げる目的で、0.5 mg の少量が採用されている。血中コルチゾール 3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上でサブクリニカルクッシング病を、5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上でクッシング病を疑う。血中コルチゾールが充分抑制された場合は、ACTH・コルチゾール系の機能亢進はないと判断できる。服用している薬物、特に CYP3A4 を誘導するものは、デキサメタゾンの代謝を促進するため偽陽性となりやすい（例：抗菌剤リファンピシン、抗てんかん薬カルバマゼピン・フェニトイン、血糖降下薬ピオグリタゾンなど）。米国内分泌学会ガイドラインでは 1 mg デキサメタゾン法が用いられ、血中コルチゾールカットオフ値は 1.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ となっている。

（注 5）周期性を呈する場合があり、可能な限り複数日に測定して高値を確認する。唾液コルチゾールの測定は有用であるが、本邦での標準的測定法が統一されておらず、基準値が確定していない。

（注 6）DDAVP（4 μg ）静注後の血中 ACTH 値が前値の 1.5 倍以上を示すこともクッシング病の診断に有用である。ただし、DDAVP は検査薬として保険適用外である。

（注 7）著明な高コルチゾール血症の場合、大量（8 mg）デキサメタゾン抑制試験では、血中コルチゾールが 1/2 未満に抑制されない例もあるので、注意を要する。

（注 8）微小腺腫の描出には、3 テスラの MRI で診断することを推奨し、各 MRI 装置の高感度検出法を用いる。ただしその場合、まれではあるが小さな偶発腫（非責任病巣）が描出される可能性を念頭に置く。

必要がある。

(注 9)下垂体 MRI において下垂体腫瘍を認めない場合は必ず行う。

(注 10)血中 ACTH 値の中枢・末梢比(C/P 比)が 2 未満(CRH 刺激後は 3 未満)なら異所性 ACTH 症候群の可能性が高い。なお、本邦では海綿静脈洞血サンプリングも行われている。その場合、血中 ACTH 値の C/P 比が 3 以上(CRH 刺激後は 5 以上)ならクッシング病の可能性が高い。いずれのサンプリング方法でも定義を満たさない場合には、同時に測定した PRL 値による補正値を参考とする。

<重症度分類>

重症を対象とする。

軽症： 重症以外

重症： 血中 ACTH とコルチゾール（同時測定）のいずれかが高値で、かつ主症候の①、②の中から 1 項目以上を満たすもの

※主症候

①特異的症候

- （ア）満月様顔貌
- （イ）中心性肥満又は水牛様脂肪沈着
- （ウ）皮膚の伸展性赤紫色皮膚線条（幅 1cm 以上）
- （エ）皮膚の菲薄化及び皮下溢血
- （オ）近位筋萎縮による筋力低下
- （カ）小児における肥満を伴った成長遅延

②非特異的症候

- （ア）高血圧
- （イ）月経異常
- （ウ）座瘡（にきび）
- （エ）多毛
- （オ）浮腫
- （カ）耐糖能異常
- （キ）骨粗鬆症
- （ク）色素沈着
- （ケ）精神障害

※※施設基準値の基準範囲を上回る場合を高値とする。

76 下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進症

中枢性思春期早発症と下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍を対象とする。

A. 中枢性思春期早発症

Definite を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症候

① 男児の主症候

- 1) 9歳未満で精巣、陰茎、陰嚢の明らかな発育が起こる。
- 2) 10歳未満で陰毛発生をみる。
- 3) 11歳未満で腋毛、ひげの発生や声変わりをみる。

② 女児の主症候

- 1) 7歳6ヶ月未満で乳房発育が起こる。
- 2) 8歳未満で陰毛発生、又は小陰唇色素沈着等の外陰部成熟、あるいは腋毛発生が起こる。
- 3) 10歳6ヶ月未満で初経をみる。

(2) 副症候 発育途上で次の所見をみる(注1)。

- ① 身長促進現象: 身長が標準身長の2.0SD以上。又は年間成長速度が標準値の1.5SD以上。
- ② 骨成熟促進現象: 骨年齢－暦年齢 \geq 2歳6ヶ月を満たす場合。
又は暦年齢5歳未満は骨年齢／暦年齢 \geq 1.6を満たす場合。
- ③ 骨年齢／身長年齢 \geq 1.5を満たす場合。

(3) 検査所見

下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進と性ステロイドホルモン分泌亢進の両者が明らかに認められる(注2)。

2. 鑑別診断(注3)

副腎性アンドロゲン過剰分泌状態(未治療の先天性副腎皮質過形成(注4)、副腎腫瘍など)、性ステロイドホルモン分泌性の性腺腫瘍、McCune-Albright 症候群、テストキシコーシス、hCG産生腫瘍、性ステロイドホルモン(蛋白同化ステロイドを含む)や性腺刺激ホルモン(LHRH、hCG、hMG、rFSHを含む)の長期投与中[注射、内服、外用(注5)]、性ステロイドホルモン含有量の多い食品の大量長期摂取中の全てを否定する。

3. 参考所見

中枢性思春期早発症を来す、特定の責任遺伝子の変異(*GPR54*、*KISS-1*、*MKRN3*、*DLK1*)が報告されている。

4. 診断のカテゴリー

Definite 1: (1)の①又は②のうち2項目以上を満たし、(3)を満たし、2の鑑別疾患を除外したもの。

Definite 2: (1)の①又は②のうち1項目以上を満たし、(2)の1項目以上を満たし、(3)を満たし、2の鑑別疾患を除外したもの。

Probable: (1)において年齢基準を1歳高くした条件で、Definiteの基準に該当するもの。

[病型分類]

中枢性思春期早発症が診断されたら、脳の器質的疾患の有無を画像診断などで検査し、器質性、遺伝子異常に起因する、特発性の病型分類をする。

(注1)発病初期には、必ずしもこのような所見を認めるとは限らない。

(注2)各施設における思春期の正常値を基準として判定する。なお、基準値のない施設においては下記の別表1に示す血清ゴナドトロピン基準値を参考にする。

(注3)除外規定に示すような状態や疾患が現在は存在しないが、過去に存在した場合には中枢性思春期早発症をきたしやすいので注意する。

(注4)先天性副腎皮質過形成の未治療例でも、年齢によっては中枢性思春期早発症をすでに併発している場合もある。

(注5)湿疹用軟膏や養毛剤等の化粧品にも性ステロイドホルモン含有のものがあるので注意する。

(別表1)

男児

	前思春期		思春期	
	10歳未満	10歳以上	Tanner 2-3	Tanner 4-5
LH基礎値(mIU/ml)	0.02-0.15	0.04-0.25	0.44-1.63	1.61-3.53
LH頂値(mIU/ml)	1.70-3.77	2.03-11.8	10.9-20.6	21.7-39.5
FSH基礎値(mIU/ml)	0.38-1.11	0.95-3.57	1.73-4.27	4.21-8.22
FSH頂値(mIU/ml)	4.38-9.48	5.69-16.6	4.68-10.8	11.2-17.3
基礎値LH/FSH	0.03-0.24	0.03-0.08	0.16-0.63	0.24-0.70
頂値LH/FSH	0.28-0.55	0.26-0.99	1.4-3.4	1.3-3.3

女児

	前思春期		思春期
	10歳未満	10歳以上	Tanner 2-3
LH基礎値(mIU/ml)	0.01-0.09	0.02-0.11	0.05-2.44
LH頂値(mIU/ml)	1.93-4.73	2.14-7.82	5.70-18.5
FSH基礎値(mIU/ml)	0.54-2.47	1.16-3.65	1.49-5.95
FSH頂値(mIU/ml)	10.7-38.1	13.2-21.1	6.98-14.3
基礎値LH/FSH	0.01-0.08	0.02-0.03	0.03-0.42
頂値LH/FSH	0.09-0.25	0.15-0.41	0.74-1.4

B. 下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍

Definite を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症候

- ①小児：性ホルモン分泌亢進症候、思春期早発症のうち 1 項目以上
- ②成人男性：女性化乳房、精巣腫大、性腺機能異常のうち 1 項目以上
- ③閉経期前の成人女性：月経異常、不妊、乳汁分泌、卵巢過剰刺激症候群（閉経後には症状は顕性化しない）のうち 1 項目以上

(2) 検査所見

- ①画像診断で視床下部や下垂体に腫瘍性病変を認める。
- ②ゴナドトロピン（LH 又は FSH）分泌過剰を認める（注1）。

(3) 病理所見

腫瘍性病変において、免疫組織化学的にゴナドトロピン陽性所見を認める（注2）。

(4) 参考所見

下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍では、血中 FSH は高値、血中 LH は低値～正常値を示すことが多い。

(5) 鑑別診断

下記の疾患を除外する。

原発性性腺機能低下に基づく反応性ゴナドトロピン分泌過剰
多嚢胞性卵巢症候群
薬剤による卵巢刺激症候群

2. 診断のカテゴリー

Definite: (1)のいずれかを満たし、(2)の全てを満たし、(3)を満たし、(5)の鑑別疾患を除外したもの。

Probable: (1)のいずれかを満たし、(2)の全てを満たし、(5)の鑑別疾患を除外したもの。

（注1）施設基準値の基準範囲を上回る場合を分泌過剰とする。

（注2）転写因子 SF-1、FSH もしくは LH の β -サブユニット、又は α -サブユニット陽性所見も参考とする。

<重症度分類>

重症を対象とする。

軽症： 重症以外

重症： 以下のいずれかを満たす

視床下部腫瘍(胚細胞腫や奇形腫又は過誤腫)による GnRH 産生
ゴナドトロピン産生下垂体腺腫

77 下垂体性成長ホルモン分泌亢進症

Definiteを対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症候(注1)

- ①手足の容積の増大
- ②先端巨大症様顔貌(眉弓部の膨隆、鼻・口唇の肥大、下顎の突出など)
- ③巨大舌

(2) 検査所見

- ①成長ホルモン(GH)分泌の過剰。
血中 GH 値がブドウ糖 75 g 経口投与で正常域まで抑制されない(注2)。
- ②血中 IGF-1(ソマトメジン C)の高値(注3)。
- ③MRI 又は CT で下垂体腺腫の所見を認める(注4)。

2. 参考事項

副症候及び検査所見

- (1)発汗過多
- (2)頭痛
- (3)視力・視野障害
- (4)月経異常
- (5)睡眠時無呼吸症候群
- (6)耐糖能異常
- (7)高血圧
- (8)不正咬合
- (9)変形性関節症、手根管症候群
- (10)頭蓋骨及び手足の単純 X 線の異常(注5)

3. 診断のカテゴリー

Definite: 1の(1)の1項目以上を満たし、1の(2)の全てを満たすもの

(注1)発病初期例や非典型例では症候が顕著でない場合がある。

(注2)正常域とは血中 GH 底値 0.4 ng/mL(現在の GH 測定キットはリコンビナント GH に準拠した標準品を用いている。キットにより GH 値が異なるため、成長科学協会のキット毎の補正式で補正した GH 値で判定する)未満である。糖尿病、肝疾患、腎疾患、甲状腺機能亢進症、褐色細胞腫、低栄養状態、思春期・青年期では血中 GH 値が正常域まで抑制されないことがある。また、本症では血中 GH 値が TRH や LHRH 刺激で増加(奇異性上昇)することや、ブロモクリプチンなどのドパミン作動薬で血中 GH 値が増加しないことがある。

(注3)健常者の年齢・性別基準値を参照し+2.0 SD 以上を高値とする(附表)。栄養障害、肝疾患、腎疾患、甲状腺機能低下症、コントロール不良の糖尿病などが合併すると血中 IGF-1 が高値を示さないことがある。

(注4)明らかな下垂体腺腫所見を認めないときや、ごく稀に GHRH 産生腫瘍や異所性 GH 産生腫瘍の場合がある。

(注5)頭蓋骨単純 X 線でトルコ鞍の拡大及び破壊、副鼻腔の拡大、外後頭隆起の突出、下顎角の開大と下顎の突出など、手 X 線で手指末節骨の花キャベツ様肥大変形、足 X 線で足底部軟部組織厚 heel pad の増大(22mm 以上)を認める。

(附)ブドウ糖負荷で GH が正常域に抑制される場合や、臨床症候が軽微な場合でも、IGF-1 が高値の症例は、画像検査を行い総合的に診断する。

(附表)

年齢・性別 IGF-1 (ng/ml) 基準値(Isojima T et al., 2012 **Endocr J** 59: 771 より引用)

年齢 (年)	男性			女性		
	-2SD	中央値	+2SD	-2SD	中央値	+2SD
0	11	67	149	15	69	154
1	14	69	148	23	85	186
2	18	74	154	32	99	213
3	24	82	164	40	108	227
4	32	93	176	48	116	238
5	44	108	193	56	126	252
6	55	124	215	69	147	287
7	63	142	247	89	183	357
8	72	165	292	111	224	438
9	84	195	350	133	264	517
10	99	233	423	155	302	588
11	113	272	499	175	333	638
12	125	301	557	188	348	654
13	133	315	579	193	349	643
14	138	315	570	193	344	625
15	141	310	552	192	341	614
16	142	307	543	192	340	611
17	142	306	540	191	335	599
18	142	301	526	188	326	574
19	143	292	501	182	311	539
20	142	280	470	175	293	499
21	139	265	436	168	275	459
22	135	251	405	161	259	425
23	131	237	379	155	247	397
24	128	226	356	151	237	375
25	125	216	337	147	228	358
26	119	212	329	146	223	336
27	116	208	322	141	217	328
28	114	203	315	137	212	320
29	111	199	309	133	206	312
30	109	195	303	129	201	304

31	107	191	297	126	196	297
32	105	187	292	122	192	290
33	103	184	287	119	187	283
34	102	181	283	115	183	277
35	100	178	279	112	178	271
36	99	175	275	109	174	265
37	97	173	272	106	170	260
38	96	171	269	103	166	254
39	95	168	266	100	163	250
40	94	166	263	98	159	245
41	94	165	261	95	156	240
42	93	163	259	93	153	236
43	92	161	257	90	150	233
44	92	160	255	88	147	229
45	91	159	253	87	145	226
46	90	157	250	85	142	224
47	90	156	250	83	140	221
48	89	154	248	82	138	219
49	88	153	246	81	137	218
50	87	152	245	80	135	216
51	87	151	243	79	134	215
52	86	149	242	78	133	213
53	85	148	240	77	131	212
54	84	147	239	76	130	211
55	84	146	238	75	129	210
56	83	145	237	74	128	208
57	82	144	236	73	126	207
58	81	143	235	72	125	205
59	80	142	233	71	123	203
60	79	141	232	70	121	201
61	77	140	230	69	120	198
62	76	138	228	68	118	196
63	75	137	226	66	116	194
64	73	135	224	65	114	191
65	72	134	221	64	112	188
66	70	132	219	62	110	186
67	68	130	216	61	109	183
68	66	128	213	60	107	180
69	65	126	209	59	105	177
70	63	124	206	57	103	175
71	61	122	202	56	101	172
72	58	119	198	55	100	170
73	56	117	194	54	98	167
74	54	114	190	53	96	165
75	52	112	185	52	95	163
76	50	109	181	50	93	160
77	48	106	177	49	92	158

＜重症度分類＞

重症を対象とする。

軽症： 重症以外

重症： 以下のいずれかを満たす

1. 血中 IGF-1 濃度 SD スコア +2.0 以上
2. 臨床的活動性を示す症候あるいは合併症を2項目以上認める

※ 臨床的活動性を示す症候及び合併症

- (1)発汗過多
- (2)頭痛
- (3)視力・視野障害
- (4)月経異常
- (5)睡眠時無呼吸症候群
- (6)耐糖能異常
- (7)高血圧
- (8)不正咬合
- (9)変形性関節症、手根管症候群
- (10)頭蓋骨及び手足の単純 X 線の異常

78 下垂体前葉機能低下症

以下の A から E に示す各ホルモンの分泌低下症のいずれかの診断基準を満たす「Definite」を対象とする。

A. ギナドトロピン分泌低下症

1. 主要項目

(1) 主症候

- ① 二次性徴の欠如 (男子 15 歳以上、女子 14 歳以上) または二次性徴の進行停止
- ② 月経異常 (無月経、無排卵周期症、又は稀発月経)
- ③ 性欲低下、勃起障害、不妊
- ④ 陰毛・腋毛の脱落、性器萎縮、乳房萎縮

(2) 検査所見

- ① 血中ギナドトロピン (LH、FSH) は高値ではない。
- ② ギナドトロピン分泌刺激検査 (LHRH、クロミフェン、又はエストロゲン負荷) に対して血中ギナドトロピンは低反応ないし無反応 (注 1)。
- ③ 血中、尿中性ステロイドホルモン (エストロゲン又はテストステロン) の低値。

2. 参考所見

小陰茎、停留精巣、尿道下裂、類宦官体型、無嗅症 (Kallmann 症候群)、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴又は分娩時の大量出血の既往がある場合がある。また、Kallmann 症候群では MRI にて嗅球無形成又は低形成を認めることが多い。ギナドトロピン負荷に対して性ホルモン分泌増加反応を認めることが多いが、先天性では反応が低下することもある。

3. 除外規定

ギナドトロピン分泌を低下させる薬剤投与や、高度肥満・神経性やせ症を除く。

4. 診断のカテゴリー

Definite:

- 1. 1 の (1) の 1 項目以上を満たし、1 の (2) の全てを満たし、3 の除外規定を満たすもの。
- 2. Kallmann 症候群の基準を満たすもの (注 2)。

(注 1) 視床下部性ギナドトロピン分泌低下症の場合は、LHRH の連続投与後に正常反応を示すことがある。

(注 2) Kallmann 症候群ではギナドトロピン分泌低下症に加えて、2. 参考所見の身体所見、及び原因遺伝子の変異を認めることがある。

B. 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 分泌低下症

1. 主要項目

(1) 主症候

- ① 易疲労感、脱力感
- ② 食欲不振、体重減少
- ③ 消化器症状(悪心、嘔吐、便秘、下痢、腹痛)
- ④ 血圧低下
- ⑤ 精神障害(無気力、嗜眠、不安、性格変化)
- ⑥ 発熱
- ⑦ 低血糖症状
- ⑧ 関節痛

(2) 検査所見

- ① 血中コルチゾールの正常低値～低値(注 1)
- ② 尿中遊離コルチゾール排泄量の低下
- ③ 血中 ACTH は高値ではない(注 2)。
- ④ ACTH 分泌刺激試験[CRH 試験(100 µg 静注)(注 3)、インスリン低血糖試験(注 4)]に対して、血中 ACTH 及びコルチゾールは低反応ないし無反応を示す(注 5)。
- ⑤ 迅速 ACTH 試験(コートロシン[®] 250 mg 静注)に対して血中コルチゾールは低反応を示すことが多い。
ただし、ACTH-Z 試験(コートロシン Z[®] 500 mg、3 日間筋注)に対しては増加反応がある。

2. 除外規定

ACTH 分泌を低下させる薬剤投与を除く。特にグルココルチコイド(注射薬、内服薬、外用薬、吸入薬、点眼薬、関節内注入薬など)については十分病歴を確認する。

3. 診断のカテゴリー

Definite: 1 の(1)の1項目以上を満たし、1 の(2)の①から④の全てを満たし、2 の除外規定を満たすものの(注 6)。

(注 1) 血中コルチゾール値に関しては、約 10% の測定誤差を考慮して判断する。

(注 2) 血中 ACTH は 10 pg/ml 以下の低値の場合が多いが、一部の症例では血中 ACTH は正常ないし軽度高値を示す。生物活性の乏しい ACTH が分泌されている可能性がある。CRH 負荷前後の血中コルチゾールの増加率は、原発性副腎機能低下症を除外できれば、生物活性の乏しい ACTH が分泌されている可能性の鑑別に参考になる。

(注 3) 血中コルチゾール反応が 18 µg/dl 未満で、反応不良を疑う。CRH 受容体異常によって、血中 ACTH の低値と分泌刺激試験での血中 ACTH の低反応が認められることがある。

(注 4) 原則として、血糖値 45 mg/dl 以下となった場合を有効刺激とする。インスリン感受性亢進のため、インスリン投与量を場合によっては、通常(0.1 U/kg 静注)から半分(0.05 U/kg 静注)にする。低血糖ストレスによって嘔吐、腹痛、ショック症状を伴う急性副腎機能不全に陥ることがあるので、注意深く観察する。血中コルチゾール反応が 18 µg/dl 未満で、反応不良を疑う。

(注 5)視床下部性 ACTH 分泌低下症の場合は、CRH の 1 回投与で ACTH は正常～過大反応を示すことがあるが、コルチゾールは低反応を示す。また CRH 連続投与では ACTH とコルチゾールは正常反応を回復する。

(注 6)1の(2)の⑤を満たす場合はより確実である。

(附)ACTH 分泌低下症の原因として、下垂体及び近傍の器質性疾患や炎症性疾患に加え、近年では免疫チェックポイント阻害薬による ACTH 分泌低下症が増加している。免疫チェックポイント阻害薬使用の際は ACTH 分泌低下症に伴う副腎不全に十分な注意が必要である。

C. 甲状腺刺激ホルモン(TSH)分泌低下症

1. 主要項目

(1)主症候(注 1)

- ①耐寒性の低下
- ②不活発
- ③皮膚乾燥
- ④徐脈
- ⑤脱毛
- ⑥発育障害

(2)検査所見

- ①血中甲状腺ホルモン(特に遊離 T4)の低値(注 2)。
- ②血中 TSH は低値～軽度高値(注 3)。
- ③画像検査で間脳下垂体に器質性疾患を認める。あるいは、頭蓋内器質性疾患の合併、既往歴、治療歴、又は周産期異常の既往歴を有する。
- ④TRH 試験(200～500 µg)に対する血中 TSH(注 4)
 - 1) 低反応又は無反応
 - 2) 遷延又は遅延反応を示す(注 5)。

2. 除外規定

TSH 分泌を低下させる薬剤投与を除く。

非甲状腺疾患(nonthyroidal illness、low T3 症候群)を除外する(注 2)。

3. 診断のカテゴリー

Definite 1: 1の(1)の1項目以上を満たし、1の(2)の①、②、③を満たし、2の除外規定を満たすもの。

Definite 2: 1の(1)の1項目以上を満たし、1の(2)の①、②を満たし、1の(2)の④の1)、2)のいずれかを満たし、2の除外規定を満たすもの。

Probable: 1の(2)の①及び②を満たすもの。

(注 1)ほとんど症状を認めない症例も多い。

(注 2)血中遊離 T3 が低値、遊離 T4 が正常の場合には、nonthyroidal illness (low T3 症候群)が疑われるが、さらに重症例では遊離 T4、TSH も低値となる。

(注 3)間脳下垂体腫瘍による中枢性甲状腺機能低下症では、血中 TSH は基準値内を示すことが多い。少数例では軽度高値を示すこともある。生物活性の乏しい TSH が分泌されている可能性がある。TRH 試験後の血中 T3 増加率(120 分後)は、原発性甲状腺機能低下症を除外できていれば、生物学的活性の乏しい TSH が分泌されている可能性の鑑別に参考となる。

(注 4)腺腫が大きい場合下垂体卒中の危険性があることを説明する必要がある。

(注 5)視床下部性の場合、TRH の 1 回又は連続投与で正常反応を示すことがある。また、TRH 受容体異常によって、血中 TSH の低値と TRH 試験での低反応が認められることがある。

D. 成長ホルモン(GH)分泌不全症

D-1. 小児(GH 分泌不全性低身長症)

1. 主要項目

(1)主症候

①成長障害があること。

通常は、身体をつりあいはとれていて、身長は標準身長(注 1)の-2.0SD 以下、あるいは身長が基準範囲であっても、成長速度が2年以上にわたって標準値(注 2)の-1.5SD 以下であること。但し、頭蓋内器質性疾患(注 3)や他の下垂体ホルモン分泌不全がある場合は、成長速度の観察期間は2年未満でもよい(注 4)。

②乳幼児で、低身長を認めない場合であっても、成長ホルモン分泌不全が原因と考えられる症候性低血糖がある場合。

③頭蓋内器質性疾患(注 3)や他の下垂体ホルモン分泌不全がある場合。

(2)検査所見

成長ホルモン(GH)分泌刺激試験(注 5)として、インスリン負荷、アルギニン負荷、L-DOPA 負荷、クロニジン負荷、グルカゴン負荷又は GHRP-2 負荷試験を行い、下記の値が得られること(注 6、注 7):インスリン負荷、アルギニン負荷、L-DOPA 負荷、クロニジン負荷、又はグルカゴン負荷試験において、原則として負荷前及び負荷後 120 分間(グルカゴン負荷では 180 分間)にわたり、30 分毎に測定した血清(血漿)中 GH 濃度の頂値が 6 ng/ml 以下であること。GHRP-2 負荷試験で、負荷前及び負荷後 60 分にわたり、15 分ごとに測定した血清(血漿)GH 頂値が 16 ng/ml 以下であること。

2. 参考所見

1. 明らかな周産期障害がある。

2. 24 時間あるいは夜間入眠後 3~4 時間にわたって 20 分毎に測定した血清(血漿)GH 濃度の平均値が正常値に比べ低値である。

3. 血清(血漿)IGF-1 値が正常値に比べ低値である。
4. 骨年齢(注 8)が暦年齢の 80%以下である。

3. 除外規定

GH 分泌を低下させる薬剤投与を除く。

4. 診断のカテゴリー

Definite:

1. 1の(1)の①を満たし、1の(2)の 2 種類以上の分泌刺激試験において検査所見を満たし、3の除外規定を満たすもの。
2. 1の(1)の②を満たし、1の(2)の 1 種類の分泌刺激試験において検査所見を満たし、3の除外規定を満たすもの。
3. 1の(1)の①及び③を満たし、1の(2)の 1 種類の分泌刺激試験において検査所見を満たし、3の除外規定を満たすもの。

Possible:

1. 1の(1)の①又は②を満たし、2の参考所見の 4 項目のうち 3 項目以上を満たし、3の除外規定を満たすもの。
2. 1の(1)の①を満たし、(2)の 1 種類の分泌刺激試験において検査所見を満たし、2の参考所見のうち 2 項目を満たし、3の除外規定を満たすもの。
3. 1の(1)の①及び③を満たし、2の参考所見のうち 2 項目以上を満たし、3の除外規定を満たすもの。

[病型分類]

成長ホルモン分泌不全性低身長症は、分泌不全の程度により次のように分類する。

- 重症: 主症候が(1)の①を満たし、かつ(2)の2種以上の分泌刺激試験における GH 頂値が全て 3 ng/ml 以下 (GHRP-2 負荷試験では 10 ng/ml 以下)のもの。
又は、主症候が(1)の②又は、(1)の①と③を満たし、かつ(2)の1種類の分泌刺激試験における GH 頂値が 3 ng/ml 以下 (GHRP-2 負荷試験では 10 ng/ml 以下)のもの。
- 中等症: 「重症成長ホルモン分泌不全性低身長症」を除く成長ホルモン分泌不全性低身長症のうち、全ての GH 頂値が 6 ng/ml 以下 (GHRP-2 負荷試験では 16 ng/ml 以下)のもの。
- 軽症(注 9): 成長ホルモン分泌不全性低身長症のうち、「重症成長ホルモン分泌不全性低身長症」と「中等症成長ホルモン分泌不全性低身長症」を除いたもの。

注意事項

(注1)横断的資料に基づく日本人小児の性別・年齢別平均身長と標準偏差値を用いること。

(注2)縦断的資料に基づく日本人小児の性別・年齢別標準成長率と標準偏差値を用いること。ただし、男児 11 歳以上、女児 9 歳以上では暦年齢を骨年齢に置き換えて判読すること。

(注3)頭蓋部の照射治療歴、頭蓋内の器質的障害、あるいは画像検査の異常所見(下垂体低形成、

細いか見えない下垂体柄、偽後葉)が認められ、それらにより視床下部一下垂体機能障害が生じたと判断(診断)された場合。

(注4)6 か月～1 年間の成長速度が標準値(注 2)の-1.5SD 以下で経過していることを目安とする。

(注5)正常者でも偽性低反応を示すことがあるので、確診のためには通常 2 種以上の分泌刺激試験を必要とする。但し、乳幼児で頻回の症候性低血糖発作のため、早急に成長ホルモン治療が必要と判断される場合等では、この限りでない。

(注6)次のような状態においては、成長ホルモン分泌が低反応を示すことがあるので、下記の対応をおこなった上で判定する。

- ◇ 甲状腺機能低下症:甲状腺ホルモンによる適切な補充療法中に検査する。
- ◇ 中枢性尿崩症:DDAVP による治療中に検査する。
- ◇ 成長ホルモン分泌に影響を与える薬物(副腎皮質ホルモンなど)投与中:可能な限り投薬を中止して検査する。
- ◇ 慢性的精神抑圧状態(愛情遮断症候群など):環境改善などの原因除去後に検査する。
- ◇ 肥満:体重をコントロール後に検査する。

(注7)現在の GH 測定キットはリコンビナント GH に準拠した標準品を用いている。キットにより GH 値が異なるため、成長科学協会のキット毎の補正式で補正した GH 値で判定する。

(注8)Tanner-Whitehouse-2 (TW2)法に基づいた日本人標準骨年齢を用いることが望ましいが、Greulich & Pyle 法、TW2 原法又は CASMAS (Computer Aided Skeletal Maturity Assessment System)法でもよい。

(注9)諸外国では、非 GH 分泌不全性低身長症として扱う場合もある。

(附1)診断名は、1993 年改訂前は下垂体性小人症。ICD-10 では、下垂体性低身長又は成長ホルモン欠損症となっている。

(附2)遺伝性成長ホルモン分泌不全症(type IA、IB、type II など)は、家族歴有り、早期からの著明な低身長(-3SD 以下)、GHRH 負荷試験を含む GH 分泌刺激試験で、GH 値の著明な低反応、血中 IGF-1、IGFBP-3 値の著明な低値などを示す。遺伝子診断により確定診断される。

(附3)新生児・乳児早期には、分泌刺激試験の頂値が 6 ng/ml (GHRP-2 負荷試験では 16 ng/ml)を超えていても、成長ホルモン分泌不全を否定できない。

(附4)成長ホルモン分泌不全性低身長症のうちで、とくに(1)主症候が③を満たす重症例を中心に、その後成人成長ホルモン分泌不全症と診断される場合があるので、思春期以降の適切な時期に成長ホルモン分泌能及び臨床所見を再評価することが望ましい。

D-2. 成人(成人 GH 分泌不全症)

1. 主要項目

I. 主症候及び既往歴

1. 小児期発症では成長障害を伴う(注1)。
2. 頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴(注2)又は周産期異常の既往がある。

II. 検査所見

1. GH 分泌刺激試験として、インスリン負荷、アルギニン負荷、グルカゴン負荷又は GHRP-2 負荷を行い(注3)、下記の値が得られること(注4、注5):
 - 1) インスリン負荷、アルギニン負荷又はグルカゴン負荷において、負荷前及び負荷後 120 分間(グルカゴン負荷では 180 分間)にわたり、30 分ごとに測定した血清 GH の頂値が 3 ng/ml 以下である(注4、注5)。
 - 2) GHRP-2 負荷において、負荷前及び負荷後 60 分にわたり、15 分ごとに測定した血清 GH 頂値が 9 ng/ml 以下である(注4、注5、注6)。
2. GH を含めて複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある(注7)。

III. 参考所見

1. 血清(血漿)IGF-1 値が年齢及び性を考慮した基準値に比べ低値である(注8)。

2. 除外規定

GH 分泌を低下させる薬剤投与を除く。

3. 診断のカテゴリー

成人成長ホルモン分泌不全症(「Definite」)

1. I の 1 のいずれかを満たし、II の 1 の 2 種類以上の GH 分泌刺激試験において基準を満たし、2 の除外規定を満たすもの。
2. I の 1 の 2 を満たし、I の II の 2 を満たし、II の 1 の 1 種類の GH 分泌刺激試験において基準を満たし、2 の除外規定を満たすもの。

[病型分類]

重症成人成長ホルモン分泌不全症:

成人成長ホルモン分泌不全症のうち、下記を満たすもの。

1. I の 1 又は 2 を満たし、かつ II の 1 で 2 種類以上の GH 分泌刺激試験における血清 GH の頂値が 1.8 ng/ml 以下(GHRP-2 負荷試験では 9 ng/ml 以下)のもの。
2. I の 2 及び II の 2 を満たし、かつ II の 1 で 1 種類の GH 分泌刺激試験における血清 GH の頂値が 1.8 ng/ml 以下(GHRP-2 負荷試験では 9 ng/ml 以下)のもの。

重症以外の成人成長ホルモン分泌不全症:

成人成長ホルモン分泌不全症の診断基準に適合するもので、重症成人成長ホルモン分泌不全症以外のもの。

注意事項

(附1) 易疲労感、スタミナ低下、集中力低下、気力低下、うつ状態、性欲低下などの自覚症状及び生活の

質（QOL）の低下をきたし、皮膚の乾燥と菲薄化、体毛の柔軟化、ウェスト/ヒップ比の増加を認めることが多い。

（附2）検査所見として、体脂肪（内臓脂肪）の増加、除脂肪体重の減少、筋肉量減少、骨塩量減少、脂質代謝異常、耐糖能異常、脂肪肝（注9）を認める。

（附3）本診断基準は原則として18歳以上で用いるが、18歳未満であってもトランジション期には本疾患の病態はすでに始まっているため、適切な時期に評価を検討する。

（附4）小児期にGH分泌不全性低身長症と診断されてGH投与による治療歴があるものでも、成人においてGH分泌刺激試験に正常な反応を示すことがあるので再度検査が必要である。

（注1）適切なGH補充療法後や頭蓋咽頭腫の一部（growth without GH と呼ばれる）では成長障害を認めないことがある。また、性腺機能低下症の存在、それに対する治療の影響も考慮する。

（注2）頭蓋内の器質性疾患、頭部の外傷歴、手術及び放射線治療歴、あるいは画像検査において視床下部下垂体系の異常所見が認められ、それらにより視床下部下垂体機能障害の合併が強く示唆された場合。

（注3）重症成人GH分泌不全症が疑われる場合は、インスリン負荷試験又はGHRP-2負荷試験をまず試みる。インスリン負荷試験は虚血性心疾患や痙攣発作を持つ患者では禁忌である。追加検査としてアルギニン負荷あるいはグルカゴン負荷試験を行う。クロニジン負荷、L-DOPA負荷は偽性低反応を示すことがあり、GHRH負荷試験は視床下部障害や放射線療法後に偽性反応を示すことがあるため診断基準には含まれていない。

（注4）現在のGH測定キットはリコンビナントGHに準拠した標準品を用いている。キットによりGH値が異なるため、成長科学協会のキットごとの補正式で補正したGH値で判定する。

（注5）次のような状態においては、GH分泌刺激試験において低反応を示すことがあるので注意を必要とする。

1. 甲状腺機能低下症：甲状腺ホルモンによる適切な補充療法中に検査する。
2. 中枢性尿崩症：DDAVPによる治療中に検査する。
3. 成長ホルモン分泌に影響を与える下記のような薬剤投与中：可能な限り投薬中止して検査する。
薬理量の糖質コルチコイド、 α -遮断薬、 β -刺激薬、抗ドパミン作動薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗コリン作動薬、抗セロトニン作動薬、抗エストロゲン薬
4. 高齢者、肥満者（アルギニン負荷、グルカゴン負荷試験の場合）、中枢神経疾患やうつ病に罹患した患者

（注6）重症型以外の成人GH分泌不全症を診断できるGHRP-2負荷試験の血清（血漿）GH基準値はまだ定まっていない。

（注7）器質性疾患による複数の下垂体前葉ホルモン分泌障害を認める場合には、下垂体炎など自己免疫機序によるものを除いて、ほとんどの場合GH分泌が障害されている。

（注8）栄養障害、肝障害、コントロール不良な糖尿病、甲状腺機能低下症など他の原因による血中濃度の低下がありうる。

（注9）単純性脂肪肝だけではなく、非アルコール性脂肪肝炎、肝硬変の合併にも注意が必要である。

E. プロラクチン(PRL)分泌低下症

1. 主要項目

(1) 主症候

産褥期の乳汁分泌低下

(2) 検査所見

① 血中 PRL 基礎値の低下(注 1)

② TRH 負荷試験

TRH 負荷(200～500 μ g 静注)に対する血中 PRL の反応性の低下又は欠如を認める(注 2)。

2. 除外規定

PRL 分泌を低下させる薬剤投与を除く。

3. 診断のカテゴリー

Definite: 1 の(1)を満たし、1 の(2)の全てを満たし、2 の除外規定を満たすもの。

(注 1) 複数回測定し、いずれも施設基準値を下回る場合に低値とする。

(注 2) 視床下部性下垂体機能低下症では、血中 PRL は正常ないし高値を示す。下垂体腫瘍患者に TRH 負荷試験を施行する場合、下垂体卒中を引き起こすことがあるので、その施行の可否に関して患者毎に判断する必要がある。

＜重症度分類＞

重症を対象とする。

軽症： 重症以外

重症： 以下のいずれかを満たす

間脳下垂体腫瘍などの器質的疾患に伴うもの

先天異常に伴うもの

複合型下垂体ホルモン分泌不全症又は汎下垂体機能低下症

重症の成長ホルモン分泌不全症

ACTH 単独欠損症、ゴナドトロピン単独欠損症

※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。

80 甲状腺ホルモン不応症

○ 概要

1. 概要

甲状腺ホルモン不応症 (Syndrome of Resistance to Thyroid Hormone: RTH) は、甲状腺ホルモンに対する標的臓器の反応性が減弱している家族性症候群として 1967 年、Refetoff らによって初めて報告され、レフエトフ症候群とも言われる疾患である。RTH は、甲状腺ホルモンの甲状腺ホルモン受容体 (TR) を介した作用の低下によるものとされている。TR をコードする遺伝子には α 型 TR (TR α) と TR β の2つがあるが、RTH 家系の約 85% に TR β 遺伝子変異が認めることから、RTH は TR β の異常症と同義と考えられるようになってきている。残りの約 15% の家系における原因遺伝子は明らかでないが、TR β 遺伝子変異を伴う家系と変異が認められない家系との臨床症状は全く区別がつかないことから、何らかの原因で TR β の機能が障害され発症するものと考えられている。なお、2012 年 TR α 変異を伴う症例が相次いで報告されたが、その臨床症状は TR β の機能異常症である RTH とは大きく異なるものであった。

2. 原因

本症の病因の解明に近づいたのは、1988 年、Sakurai らにより、RTH 患者において β 型甲状腺ホルモン受容体 (TR β) 遺伝子に変異が同定されたことによる。その後、他の RTH 症例においても TR β 遺伝子変異が次々と同定され、さらに、TR β 遺伝子改変マウス (ノックインマウス) においても本症の主な特徴である TSH の抑制を伴わない血中 T₄、T₃ の高値 (SITSH) が再現された。これらの知見により、RTH が TR β の機能異常症であるという概念が確立した。また、変異 TR β は正常 TR β のみならず、正常 TR α の機能も阻害するドミナントネガティブ作用を有する。このため、本症は例外的な 1 家系 (TR β 遺伝子の大部分を含む領域が欠失している家系) を除いて全て常染色体性顕性遺伝 (優性遺伝) 形式をとる。

3. 症状

甲状腺腫と軽度の頻脈以外の症状を示さない症例が多いが、甲状腺中毒症症状が強く注意欠陥多動障害や著しい頻脈を示す患者も多い。逆に受容体異常の程度が強いと、TR α と TR β 双方の働きを抑えてしまうため、先天性甲状腺機能低下症の症状である知能発達遅延や低身長、難聴といった障害を伴う。

4. 治療法

RTH の多くの症例では、甲状腺ホルモンに対する標的臓器の反応性の低下は甲状腺ホルモンが高値になり代償されており、治療を必要としない。しかし、一部の患者は血中甲状腺ホルモン濃度上昇による、頻脈や落ち着きのなさなど甲状腺中毒症の症状を呈する。これらの症状に対し、 β 遮断薬による対症療法が有効であることが多いが、この効果が充分でない場合は治療に難渋する。これまで、ドーパミン受容体作用薬の投与が試みられてきたが、副作用や効果の持続性などの問題があり、一般的治療法としては確立されていない。また、T₃ 誘導体であり、血中半減期が非常に短い Triac が TSH 分泌抑制のため使用されたが、その効果は限定的であり、しかも日本や米国では入手困難である。また、TSH 受容体拮抗薬による TSH 作用の抑制が可能になれば、下垂体型不応症に有効である可能性が高く、その開発が望まれる。

5. 予後

頻脈のある患者は注意が必要で、心房細動のため若年で脳梗塞を起こした病歴のある症例もある。また、ごく少数ではあるが、 β 型甲状腺ホルモン受容体異常の程度が強く、生後まもなく重い甲状腺機能低下症の症状を示す症例もある。このような症例では、通常の甲状腺機能低下症の患者と違い血液中の甲状腺ホルモン濃度は上昇しているが、甲状腺ホルモン剤の投与により甲状腺機能低下による症状が緩和されるため、速やかに遺伝子診断により診断を確定する必要がある。また、患者が妊娠した場合で児が変異を持たない場合、甲状腺中毒症により低出生体重児となることがある。

○ 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)

100 人未満

2. 発病の機構

不明($TR\beta$ 遺伝子の変異などが示唆されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし。)

4. 長期の療養

必要(長期に頻脈や注意欠陥多動障害を示す症例、甲状腺機能低下症の症状を示す症例がある。)

5. 診断基準

あり(研究班作成診断基準あり。)

6. 重症度分類

研究班の重症度分類用いて、中等度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「ホルモン受容機構異常に関する調査研究班」

研究代表者 大阪大学 大学院医学系研究科 教授 大藺 恵一

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

I. 主要症候

- (1)明らかな臨床症状はないことが多い。
しかし、甲状腺機能亢進症あるいは低下症の症状のいずれもとれる。
さらに同一症例にこれらの症状が混在することがある。*1
- (2)軽度のびまん性甲状腺腫大や頻脈を認めることが多い。
- (3)血中の甲状腺ホルモン濃度と全身の代謝状態が合致しない。*2

II. 検査所見

- (1) 血中遊離サイロキシン(T4)値が高値にもかかわらず血中甲状腺刺激ホルモン(TSH)は基準値内～高値を示す不適切 TSH 分泌症候群(SITSH)が持続する。*3*4*5
- (2) 甲状腺ホルモン受容体 β (TR β)遺伝子(*THRB*)に変異を認める。

III. 参考事項

- (1)TRH 試験により血中 TSH は正常反応を示す。
トリヨードサイロニン(T3)を投与した際の TSH の抑制が不十分。
- (2)血中 α サブユニットあるいは α サブユニット/ TSH モル比の上昇を認めない。
- (3)血縁者に発生する。

IV. 除外項目

診断のアルゴリズムに従い、TSH 産生下垂体腺腫(TSHoma)やアルブミン遺伝子異常による家族性異常アルブミン性高サイロキシン血症(FDH)との鑑別を必要とする。

[診断の基準]

Definite:I と II の(1),(2)を満たす症例(RTH β)。

Probable:I の一部と II の(1)を満たす症例(RTH β または nonTR-RTH *6)。

遺伝子診断について:

遺伝子診断は、文書による説明・同意に基づいて行う。また、関連学会からのガイドラインを遵守する。

TR β 遺伝子解析の結果、変異があり以下の1-3のいずれかの条件を満たせば RTH の診断は確定する。

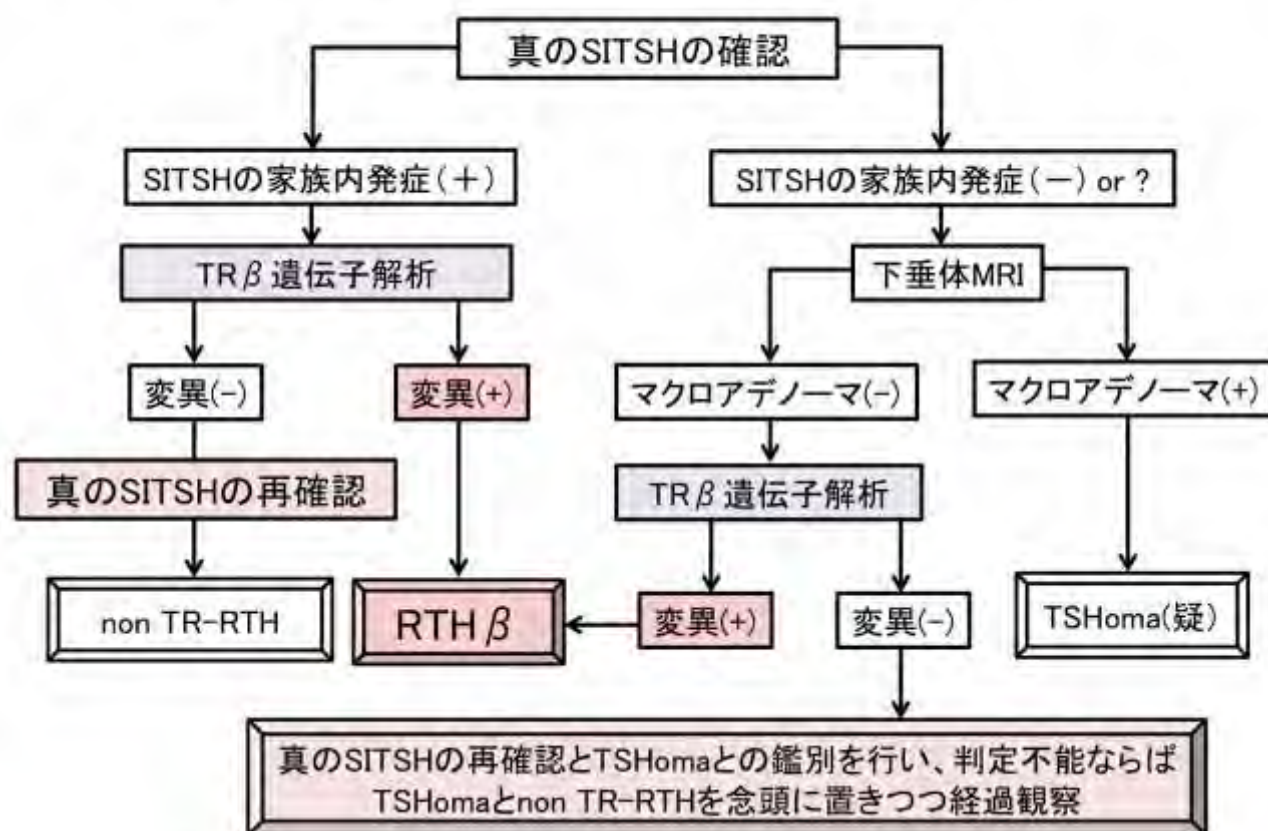
- 1. 第1度近親者に SITSH 症例が存在する。
- 2. TR β 遺伝子変異が RTH 症例において既報の変異である。
- 3. これまでに報告のない新規変異であるが、その変異が RTH において変異が収束する3つのクラスター上に位置する。
- 4. (参考)以上のいずれにも該当しないが、*in vitro* で TR β の機能異常が確認された変異である。

脚注

- *1 かつては甲状腺機能亢進症状が強い症例を下垂体型、その他の症例を全身型と定義していた。同じ TR β 遺伝子変異でも両方の型を取りうる。
- *2 甲状腺ホルモン値上昇による全身の代謝亢進を示す参考所見として、コレステロールやクレアチンキナーゼ (CK) の低下、フェリチンや性ホルモン結合グロブリン (SHBG) の上昇などがある。
- *3 測定系 (1 ステップアッセイ法と 2 ステップアッセイ法) や測定時期 (1 か月後とさらにそれから 3 か月後) を変更し、真の SITSH であるかを確認する。
- *4 T3 はほとんどの場合高値である。
- *5 SITSH ではないが甲状腺ホルモンに対する感受性が低下する遺伝子異常症がある。
 - 甲状腺ホルモントランスポーターである monocarboxylate transporter 8 (MCT8) の異常症では、T3 高値、T4 低値、TSH 正常～軽度高値を示す。
 - 脱ヨウ素酵素などの合成に関わる selenocysteine insertion sequence-binding protein 2 (SBP2) の異常症では、T3 低値、T4 高値、TSH 正常～軽度高値を示す。
 - TR α 異常症では、T3 および TSH 正常または軽度高値、T4 正常または軽度低値を示す。
- *6 疑診例には SITSH を呈するが TR β 遺伝子変異を認めない症例 (nonTR-RTH) を含む。

診断アルゴリズム

図1 RTH診断のためのアルゴリズム(日本甲状腺学会ホームページより引用)



<重症度基準>

診断基準の主要症候によって重症度を分類し、中等度以上を対象とする。

軽症: SITSH・甲状腺の軽度肥大以外の症状を示さず、日常生活に支障がない。

中等度: 頻脈による動悸や易被刺激性などを示し、日常生活に支障がある。

重症: 著しい頻脈や心房細動、注意欠陥多動障害、精神発達遅滞・成長障害など日常生活に著しい支障がある。

重症度に関わらず、患者が出産した場合、児に遺伝する可能性が 50%であること、また、児が変異 TRβ遺伝子をもたない場合、流産や低出生体重となる可能性があるなど支障があることに臨床上留意する。

※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。

81 先天性副腎皮質酵素欠損症

○ 概要

1. 概要

副腎皮質では、ミネラルコルチコイド、グルココルチコイド、副腎性アンドロゲンが産生されている。副腎皮質酵素欠損症は、このステロイドホルモンを作る過程に関与する酵素が先天的に欠損することで起こる病気である。ステロイドホルモンが作られる過程には五つのチトクローム酵素(P450)と 3β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの六つの酵素が関与している。したがって、副腎皮質酵素欠損症として六つの病気があることになる。このうち、特にコルチゾールができないことにより、下垂体から ACTH(副腎皮質刺激ホルモン)が過剰に分泌される結果副腎が過形成を来すものを先天性副腎過形成症と呼ぶ。これには、リポイド過形成症、21 水酸化酵素欠損症、 11β -水酸化酵素欠損症、 17α -水酸化酵素欠損症、 3β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(3β -HSD)欠損症の五つの病気がある。その他、鉱質コルチコイドができないもので、過剰な ACTH 分泌過剰を来さないものとして 18-ヒドロキシラーゼ欠損症がある。遅発型を示すものは 21 水酸化酵素欠損症、 11β -水酸化酵素欠損症でみられている。更に最近では、21 水酸化酵素、 17α -水酸化酵素活性がともに低下し、骨奇形を伴う酵素欠損症が報告された(P450 オキシンドレダクターゼ欠損症)。

2. 原因

副腎皮質酵素欠損症は、責任酵素の異常によるとされている。ただし、リポイド副腎過形成は、ミトコンドリアのコレステロール輸送蛋白の StAR の異常又はステロイド合成酵素のコレステロール側鎖切断酵素の異常によって起こる。

3. 症状

先天性副腎過形成症では、病型を問わずコルチゾールの低下を来すことから、未治療例では、易疲労感等の副腎不全症状を呈する場合もあるが、無症状例も存在する。21 水酸化酵素欠損症、リポイド副腎過形成などの鉱質コルチコイドが不足する疾患では、塩喪失に伴う低血圧、ショックなどの症状がみられる。また ACTH 過剰による症状として皮膚に色素沈着もみられる。また、リポイド副腎過形成、 17α -水酸化酵素活性低下症では、性ホルモンが不足することから、男女とも性腺機能不全症を認める。すなわち、男子では外陰部の女性化等の男性仮性半陰陽が、女子では無月経、乳房発育不良等の二次性徴の欠落症状を認める。一方、21-水酸化酵素欠損症、 11β -水酸化酵素欠損症、 3β -HSD 欠損症の女児では、アンドロゲン過剰のために男性化徴候を認める。その他、 11β -水酸化酵素欠損症、 17α -水酸化酵素欠損症では高血圧を呈する。P450 オキシンドレダクターゼ欠損症では女児では出生時、外性器の異常が認められる。またこの病気では、頭蓋骨癒合症、橈骨上腕骨癒合症、大腿骨の彎曲、関節拘縮を伴うことがある。

4. 治療法

副腎皮質ステロイドの補充を行う。急性副腎不全の症状がある場合には、副腎皮質ステロイドの静脈内投与や電解質異常の正常化を図る。

5. 予後

不足している副腎皮質ステロイドを服用していれば生命予後は良好である。

しかし、薬をきちんと決められた量で飲まないと、成長障害、二次性発達不全、生理不順などがみられる。

○ 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)

804 人

2. 発病の機構

不明(遺伝子の異常などが示唆される。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし。)

4. 長期の療養

必要(生涯にわたりグルココルチコイドとミネラルコルチコイドの補充が必要となる。)

5. 診断基準

あり(研究班による)

6. 重症度分類

研究班提案のものを使用し、「血中コルチゾールの低下を認める」、「負荷試験への反応性低下」、「何らかの副腎不全症状がある」、又は「ステロイドを定期的に補充している者」を対象とする。

○ 情報提供元

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班」

研究代表者 慶應義塾大学医学部小児科学教室 教授 長谷川奉延

<診断基準>

1. 先天性リポイド過形成症

Definite と Probable を対象とする。

I. 臨床症状 1から4のうち2つ以上を満たす。

1. 副腎不全症状

哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。

2. 皮膚色素沈着

全身のびまん性の色素沈着。

口腔粘膜、口唇、乳輪、臍、外陰部に強い色素沈着。

3. 非典型的な外性器(注1)

46, XY 症例で男性外性器形成障害(大部分で女性型外性器、少数で性別不定性器や尿道下裂)。

4. 高ゴナドトロピン性性腺機能不全

思春期発来及び進行不全、早発卵巢不全

II. 検査所見 1から6のうち3つ以上を満たす。

1. 全ての副腎皮質ホルモンの低下

(1) 血中コルチゾール低値

(2) 血中アルドステロン低値

(3) 血中副腎アンドロゲン低値

(4) 尿中ステロイドプロファイルにおいて、ステロイド代謝物の全般的低下、特に新生児期の胎生皮質ステロイド代謝物低値(注2)

2. 血漿 ACTH 高値

3. 血漿レニン高値

4. 低 Na 血症、高 K 血症、低血糖症

5. 血中 LH、FSH 高値

6. 染色体検査の実施

III. 画像検査(腹部 CT)

Fat density を伴う副腎皮質の腫大(注3)

IV. 遺伝子診断

STAR 遺伝子又は、*CYP11A1* 遺伝子の異常(注4)

V. 除外項目 以下の全ての疾患を除外する。

- ・先天性副腎低形成症
- ・ACTH 不応症

- ・21-水酸化酵素欠損症
- ・3 β 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症

(注1) 性染色体の構成にかかわらず、大部分で外性器は女性型であるが、一部外性器の軽度の男性化を示す 46, XY 女性例(STAR 異常、CYP11A1 異常)、外性器が完全な男性型を示す 46, XY 男子例(STAR 異常症)が存在する。

(注2)国内ではガスクロマトグラフ質量分ー選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイルが可能であり、診断に有用である。(ただし、本検査のみで先天性リポイド過形成症と先天性副腎低形成症との鑑別は不可)。

(注3)先天性リポイド過形成症(とくに CYP11A1 異常)でも副腎の腫大を認めない場合があり、その場合先天性副腎低形成との鑑別は難しい。

(注4) 1歳以降に副腎不全症状や皮膚色素沈着が顕性化する非古典型の多くでは、ミネラルコルチコイド産生能や性ホルモン産生能は保持される。このため、ACTH 不応症との鑑別には遺伝子解析が必須である。

<診断のカテゴリー>

Definite1:I+II+III+V を満たすもの

Definite2:I+II+IV+V を満たすもの

Probable:I+II+V を満たすもの

Possible:I+V、又は II+V を満たすもの

2. 3β -水酸化ステロイド脱水素酵素(3β -HSD)欠損症

Definite と Probable を対象とする。

I. 臨床症状 1から3のうち全てを満たす。

1. 副腎不全症状

哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。

2. 皮膚色素沈着

全身のびまん性の色素沈着。

口腔粘膜、口唇、乳輪、臍、外陰部に強い色素沈着。

3. 外性器所見

46, XY 症例では尿道下裂、停留精巣などの不完全な男性化。

46, XX 症例では正常女性型から軽度の陰核肥大、陰唇癒合(軽度の男性化)。

II. 検査所見 1から5の3つ以上を満たす。

1. 血漿 ACTH 高値

2. PRA の高値

3. プレグネノロン(Pregnenolone)／プロゲステロン(Progesterone)、17-OH プレグネノロン/17-OH プロゲステロン、DHEA/ Δ 4-アンドロステンジオン(androstenedione)比の上昇 (注1)

4. 低ナトリウム血症、高カリウム血症

5. 染色体検査の実施

III. 遺伝子診断

タイプ II 3β HSD 遺伝子(*HSD3B2*)の異常

IV. 除外項目 以下の全ての疾患を除外する。

・21-水酸化酵素欠損症

・ 11β -水酸化酵素欠損症

・ 17α -水酸化酵素欠損症

・POR 欠損症

(注1) 内分泌学的に Δ 5-/ Δ 4-ステロイド比の上昇がマーカーになるが 17-OHP、 Δ 4-アンドロステンジオンの上昇を認める場合もある。いくつかの検査項目は保険収載されていないが、一部の民間検査機関で測定可能である。ただし、生後6か月までは、免疫化学的測定-直接法による血中ステロイドホルモン測定は診断に必ずしも有用ではない(測定に胎生皮質ステロイドの影響を受けるからである。)

(注2) 臨床診断で確定できないが遺伝子検査であれば診断できる症例が存在する。

<診断のカテゴリー>

Definite: I+III+IV を満たすもの

Probable: I+II+IV を満たすもの

3. 21-水酸化酵素欠損症

Definite と Probable を対象とする。

I. 臨床症状 1から4のうち2つ以上を満たす。(注1)

1. 副腎不全症状

哺乳力低下、体重増加不良、嘔気・嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。

2. 男性化徴候

女児における陰核肥大、陰唇癒合、共通泌尿生殖洞。女性における多毛。

男子における伸展陰茎長の増大。男性における無精子症。

3. 皮膚色素沈着

全身のびまん性の色素沈着。

口腔粘膜、口唇、乳輪、臍、外陰部に強い色素沈着。

4. 低身長

男女とも副腎アンドロゲンの過剰は早期身長発育を促すが、早期骨端線閉鎖により最終的には低身長を来す。

II. 検査所見

1. 血清 17-OHP の高値

参考検査所見

1. 尿中 PT 高値(注2)

2. 尿中プレグナトリオロン(Pregnanetriolone:Ptl) 高値。

尿中 11-ヒドロキシアンドロステロン(hydroxyandrostosterone: 11-OHAn)／プレグナンジオール(Pregnanediol:PD)高値(注3)。

3. 血漿 ACTH 高値

4. PRA 高値

5. 低ナトリウム血症、高カリウム血症

6. 染色体検査の実施

III. 遺伝子診断

遺伝子診断によりP450c21 遺伝子(*CYP21A2*)の異常を認める。(注4)

IV. 除外項目 以下の全ての疾患を除外する。

・ 3β 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症

・P450 オキシドレダクターゼ(POR)欠損症

・ 11β -水酸化酵素欠損症

(注1) 1-4 のすべての症状を呈するとは限らない。

(注2) 新生児期においては特異性が低い。

(注3) 国内では尿 Ptl はガスクロマトグラフ質量分析－選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイルで測定可能であり、診断に有用である。一方、ガスクロマトグラフ法では偽高値となる。

(注4) 臨床診断で確定できないが遺伝子検査であれば診断を確実にできる症例が存在する。

<診断のカテゴリー>

Definite: I+III+IV を満たすもの

Probable: I+ II(II-1 を認めればよい)+IV を満たすもの

4. 11 β -水酸化酵素欠損症

Definite と Probable を対象とする。

I. 臨床症状 1から4のうち2つ以上を満たす。

主症状

1. 高血圧

DOC 過剰産生による若年高血圧(注1)

2. 男性化(46, XX 女性)

生下時陰核肥大、陰唇陰囊融合など外性器男性化。

出生後も男性型体型、乳房発育不良、多毛などの男性化症状の進行。

3. 性早熟(46, XY 男性)

男児において性器肥大、陰毛出現などの性早熟。

4. 低身長(男女とも)。

男女とも副腎アンドロゲンの過剰は早期身長発育を促すが、早期骨端線閉鎖により最終的には低身長を来す。

II. 検査所見 1から6の5つ以上を満たす。

1. 血漿 ACTH 高値

2. PRA 低値

3. 血清 DOC、11-デオキシコルチゾール(deoxycortisol)の基礎値、ACTH 負荷後の高値(注2)。

4. 血清テストステロン高値、DHES(DHEA-S)高値

5. 尿ステロイドプロファイルにおける DOC・11-デオキシコルチゾール代謝物高値(注3)。

6. 染色体検査の実施

III. 遺伝子診断

P45011 β 遺伝子(*CYP11B1*)の異常(注4)

IV. 除外項目

・21-水酸化酵素欠損症

・17 α -水酸化酵素欠損症

(注1) まれに高血圧が認められない症例が存在する。

(注2) 生後6か月までは、免疫化学的測定-直接法による血中ステロイドホルモン測定は診断に必ずしも有用ではない。測定に胎生皮質ステロイドの影響を受けるからである。

(注3) 国内ではガスクロマトグラフ質量分析-選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイルが可能であり、診断に有用である。

(注4) 臨床診断で確定できないが遺伝子検査であれば診断できる症例が存在する。

<診断のカテゴリー>

Definite: I+III+IV を満たすもの

Probable: I+II+IV を満たすもの

5. 17 α -水酸化酵素欠損症

Definite と Probable を対象とする。

I. 臨床症状 主症状のなかの1つ以上を満たす。

主症状

1. 高血圧

DOC やコルチコステロン(corticosterone)の過剰産生による若年性高血圧(注1)

2. 性腺機能低下症(注2)

外陰部は女性型。原発性無月経、乳房発育不全などの二次性徴の欠落。

男女とも性毛(腋毛、恥毛)の欠如。

副症状

ミネラルコルチコイド過剰による低 K 血症に伴い、筋力低下を認めることがある。

II. 検査所見 1から6の5つ以上を満たす。

1. PRA 低値、血漿 ACTH 高値ではない

2. 血清 DOC、コルチコステロン(B)の基礎値、ACTH 負荷後のこれらの高値

3. 血清テストステロン、エストロゲンの低値

4. 尿中 17-OHCS、17KS の低値

5. 尿ステロイドプロファイルにおけるprogesterone、DOC、コルチコステロン代謝物の高値(注3)

6. 染色体検査の実施

III. 遺伝子診断

P450c17 遺伝子(*CYP17*)の異常(注4)

IV. 除外項目 以下の全ての疾患を除外する。

・21-水酸化酵素欠損症

・11 β -水酸化酵素欠損症

・POR 欠損症

(注1) まれに高血圧の認められない症例が存在する。

(注2) 軽症 46, XY 症例で外性器の男性化を認める症例もある。軽症 46, XX 症例では月経を認める症例もある。

(注3) 国内ではガスクロマトグラフ質量分析-選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイルが可能であり、診断に有用である。

(注4) 臨床診断で確定できないが遺伝子検査であれば診断できる症例が存在する。

<診断のカテゴリー>

Definite: I+III+IV を満たすもの

Probable: I+II+IV を満たすもの

6. P450 オキシドレダクターゼ(POR)欠損症

Definite と Probable を対象とする。

I. 臨床症状 主症状の1から2、又は副症状の1から3のうち3つ以上を満たす。

主症状

1. 外性器異常

女兒における陰核肥大、陰唇の癒合などの外陰部の男性化。

男児における小陰茎、尿道下裂、停留精巣などの不完全な男性化。

2. 骨症状(注1)

頭蓋骨癒合症、顔面低形成、大腿骨の彎曲。関節拘縮、くも状指。

副症状

1. 二次性徴の欠如、原発性無月経

2. 母体の妊娠中期からの男性化と児出生後の改善

3. 副腎不全

II. 検査所見 1から5の3つ以上を満たす。

1. 血清 17-OHP の高値(注2)

2. ACTH 負荷試験:CYP21 と CYP17 酵素活性の複合欠損の生化学診断(注3)

ACTH 負荷試験後のプロゲステロン、17-OH プレグネノロン、17-OH プロゲステロン、デオキシコルチコステロン(deoxycorticosterone)、コルチコステロンの上昇。

デヒドロエピアンドロステロン(dehydroepiandrosterone:DHEA)、アンドロステンジオン(androstenedione:Δ4A)の上昇は認めない。

3. 尿中ステロイドプロファイルによる CYP21 と CYP17 酵素活性の複合欠損の生化学診断(注4)。新生児期～乳児期早期:尿中プレグナントリオロン(Pregnanetriolone:Ptl) 高値、及び 11-ヒドロキシアンドロステロン(hydroxyandrostosterone:11-OHAn)/プレグナンジオール(PD)低値。乳児期後期以降:プレグネノロン・プロゲステロン・DOC・コルチコステロン・17OHP・21-デオキシコルチゾール(pregnenolone・progesterone・DOC・corticosterone・17OHP・21-deoxycortisol)代謝物高値。

4. 特徴的骨レントゲン所見(橈骨上腕骨癒合症、大腿骨彎曲など)

5. 染色体検査の実施

III. 遺伝子診断

POR 遺伝子の異常

IV. 除外項目 以下の全ての疾患を除外する。

・21-水酸化酵素欠損症

・17α-水酸化酵素欠損症

- ・ 3β 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症
- ・アロマトラーゼ欠損症

(注1) まれに骨奇形が軽度、あるいは認めない症例が存在する。

(注2) 新生児期においては正常上限付近のことが多い。

(注3) CYP21 と CYP17 活性の低下を証明する必要がある。いくつかの検査項目は保険収載されていないが、一部の民間検査機関で測定可能である。ただし、生後6か月までは、免疫化学的測定—直接法による血中ステロイドホルモン測定は胎生皮質ステロイドの影響を受け、生化学診断は必ずしも有用ではない。

(注4) 国内ではガスクロマトグラフ質量分析—選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイルが可能であり、診断に有用である。

(注5) 臨床診断で確定できないが遺伝子検査であれば診断できる症例が存在する。

<診断のカテゴリー>

Definite: I+III+IV を満たすもの

Probable: I+II+IV を満たすもの

<重症度分類>

以下の4項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを重症とする。

重症を対象とする。

1)「血中コルチゾールの低下を認める」

血中コルチゾール基礎値4 μ g/dL 未満

2)「負荷試験への反応性低下」

迅速 ACTH 負荷(250 μ g)に対する血中コルチゾールの反応 15 μ g/dL 未満

3)「何らかの副腎不全症状がある」

以下に示すいずれかの副腎不全症状がある。

- ・特徴的な色素沈着
- ・半年間で5%以上の体重減少
- ・低血圧
- ・脱毛
- ・低血糖症状
- ・消化器症状(悪心、嘔吐など)
- ・精神症状(無気力、嗜眠、不安など)
- ・関節痛
- ・過去1年間に急性副腎皮質不全症状に伴う入院歴がある

4)「ステロイドを定期的に補充している者」

※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。

82 先天性副腎低形成症

○ 概要

1. 概要

先天性副腎低形成症は、先天性の要因により、ミネラルコルチコイドであるアルドステロン、グルココルチコイドであるコルチゾール、副腎アンドロゲンであるデヒドロエピアンドロステロン(DHEA)とその硫酸塩であるデヒドロエピアンドロステロンサルフェート(DHEA-S)の分泌が生体の必要量以下に慢性的に低下した状態である。

2. 原因

副腎の発生・分化に関わる転写因子(NR0B1 あるいは NR5A1)の異常により副腎欠損を呈するものや、NR0B1 遺伝子を含む大きな遺伝子欠失のために近傍のデュシェンヌ型筋ジストロフィー遺伝子やグリセロールキナーゼ遺伝子の欠損を伴う隣接遺伝子症候群によるものが主な原因としてある。その他、IMAGe 症候群(子宮内発育不全、骨幹端異形成、停留精巣・小陰茎などの外陰部異常、副腎低形成)がある。

3. 症状

- ・X 連鎖性(NR0B1 異常症):嘔吐、哺乳不良、色素沈着、低血圧、ショック症状などで発症する。発症時期は主に新生児期～乳幼児期であるが、成人になってから発症する例がある。思春期年齢になっても二次性徴の発達がみられない(低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を合併する)。また、精巣での精子形成は障害される。
- ・常染色体性(NR5A1 異常症)副腎不全を呈する例は稀で、主に性腺形成不全による症状、46,XY 性分化疾患と二次性徴発達不全を呈する。
- ・IMAGe 症候群:子宮内発育不全、骨幹端異形成症、外性器異常(小陰茎、停留精巣)と副腎低形成を合併する。

4. 治療法

急性副腎不全の発症時には、グルココルチコイドとミネラルコルチコイドの速やかな補充と、水分・塩分・糖分の補給が必要であり、治療が遅れれば生命にかかわる。その後も生涯にわたりグルココルチコイドとミネラルコルチコイドの補充が必要である。新生児期・乳児期には食塩の補充も必要となる。治療が軌道に乗った後も、発熱などのストレスにさらされた際には副腎不全を起こして重篤な状態に陥ることがあるため、ストレス時にはグルココルチコイドの内服量を通常の2～3倍服用する。低ゴナドトロピン性性腺機能低下症に対しては、hCG-hFSH 療法あるいはテストステロン療法が必要となる。

5. 予後

副腎機能の回復は期待できないので、生涯にわたりグルコルチコイドとミネラルコルチコイドの補充が必要である。適切な治療が行われれば予後は比較的良好である。低ゴナドトロピン性性腺機能低下症に対する治療により二次性徴は順調に進行するものの、精子形成能の獲得は必ずしも保証されない。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明(遺伝子の異常などが示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(根本的治療法なし。)
4. 長期の療養
必要(生涯にわたりグルコルチコイドとミネラルコルチコイドの補充が必要となる。)
5. 診断基準
あり(研究班による)
6. 重症度分類
研究班提案のものを使用し、「血中コルチゾールの低下を認める」、「負荷試験への反応性低下」、「何らかの副腎不全症状がある」、「ステロイドを定期的に補充している者」を対象とする。

○ 情報提供元

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班」

研究代表者 慶應義塾大学医学部小児科学教室 教授 長谷川奉延

<診断基準>

いずれも Definite、Probable を対象とする。

NR0B1(DAX-1)異常症(X連鎖性)

I. 臨床症状

1. 副腎不全症状:発症時期は新生児期から成人期まで様々である。
哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど
2. 皮膚色素沈着
全身のび慢性の色素沈着
3. 低ゴナドトロピン性性腺機能不全
停留精巣、ミクロペニス、二次性徴発達不全(年長児)(注1)
4. 精子形成障害

II. 検査所見

1. 全ての副腎皮質ホルモンの低下
 - (1) 血中コルチゾールの低値
 - (2) 血中アルドステロンの低値
 - (3) 血中副腎性アンドロゲンの低値
 - (4) ACTH 負荷試験で全ての副腎皮質ホルモンの分泌低下
 - (5) 尿中ステロイドプロファイルにおいて、ステロイド代謝物の全般的低下、特に新生児期の胎生皮質ステロイド異常低値(注2)
2. 血中 ACTH、PRA の高値
3. 血中ゴナドトロピン低値
4. 画像診断による副腎低形成の証明

III. 遺伝子診断

NR0B1 遺伝子の異常

IV. 除外項目

- ・NR5A1 異常症
- ・ACTH 不応症(コルチゾール低値、アルドステロン正常)
- ・先天性リポイド過形成症

V. 副腎病理所見

永久副腎皮質の形成障害と、空胞形成を伴う巨大細胞で形成された胎児副腎皮質の残存とを特徴とする cytomegalic form を示す。

VI. 参考所見

デュシェンヌ(Duchene)型筋ジストロフィ症に先天性副腎低形成症を合併することがある。精神発達遅滞、成長障害、グリセロールキナーゼ(glycerol kinase)欠損症を伴う *NR0B1* 遺伝子欠失による。

(注1)例外的にゴナドトロピン非依存性の思春期早発症を来した症例の報告がある。

(注2)国内ではガスクロマトグラフ質量分析－選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイルが可能であり、診断に有用である(ただし、本検査のみで先天性副腎低形成症と先天性リポイド過形成との鑑別は不可)。

[診断のカテゴリー]

Definite、Probable を対象とする。

Definite:I、II、III 及び IV を満たすもの

Probable:I、II 及び IV を満たすもの

Possible: IV を満たし、I 及び II の一部を満たすもの

NR5A1(SF-1/Ad4BP)異常症(常染色体性)

I. 臨床症状

1. 副腎不全症状:伴わない場合がある。
哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど
2. 46,XY 性分化疾患
様々な程度の性分化疾患を呈する。

II. 検査所見

1. 副腎不全症状を有する場合:全ての副腎皮質ホルモンの低下
 - (1)血中コルチゾールの低値
 - (2)血中アルドステロンの低値
 - (3)血中副腎性アンドロゲンの低値
 - (4)ACTH負荷試験で全ての副腎皮質ホルモンの分泌低下
 - (5)尿中ステロイドプロファイルにおいて、ステロイド代謝物の全般的低下、特に新生児期の胎生皮質ステロイド異常低値(注1)
2. 副腎不全症状を有する場合:血中 ACTH の高値
3. 画像診断による副腎低形成の証明

III. 遺伝子診断

NR5A1 遺伝子の異常

IV. 除外項目

- ・NR0B1 異常症
- ・ACTH 不応症(コルチゾール低値、アルドステロン正常)
- ・先天性リポイド過形成症

(注 1)国内ではガスクロマトグラフ質量分析ー選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイルが可能であり、診断に有用である(ただし、本検査のみで先天性副腎低形成症と先天性リポイド過形成との鑑別は不可。)。

[診断のカテゴリー]

Definite、Probable を対象とする。

Definite:I、II、III 及び IV を満たすもの

Probable:I、II 及び IV を満たすもの

Possible: IV を満たし、I 及び II の一部を満たすもの

IMAGe 症候群

I. 臨床症状

1. 子宮内発育遅延 (intrauterine growth retardation: IUGR)
2. 骨幹端異形成症 (metaphyseal dysplasia)
3. 先天性副腎低形成 (adrenal hypoplasia congenita)
副腎不全症状、皮膚色素沈着。
4. 外性器異常 (genital anomalies)
ミクロペニス、尿道下裂など。

II. 検査所見

1. 全ての副腎皮質ホルモンの低下: 軽症例の報告がある。
 - (1) 血中コルチゾールの低値
 - (2) 血中アルドステロンの低値
 - (3) 血中副腎性アンドロゲンの低値
 - (4) ACTH 負荷試験で全ての副腎皮質ホルモンの分泌低下
2. 血中 ACTH の高値
3. 画像診断による副腎低形成の証明
4. X 線による長管骨の骨端部異形成
5. 高カルシウム尿症を認める場合がある。
6. 骨年齢の遅延

III. 遺伝子診断

CDKN1C 遺伝子の異常

IV. 除外項目

- ・NR0B1 異常症
- ・NR5A1 異常症
- ・ACTH 不応症 (コルチゾール低値、アルドステロン正常)
- ・先天性リポイド過形成症

[診断のカテゴリー]

Definite、Probable を対象とする。

Definite: I、II、III 及び IV を満たすもの

Probable: I、II 及び IV を満たすもの

Possible: IV を満たし I 及び II の一部を満たすもの

<重症度分類>

以下の4項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを対象とする。

1)「血中コルチゾールの低下を認める」

血中コルチゾール基礎値4 μ g/dL 未満

2)「負荷試験への反応性低下」

迅速 ACTH 負荷(250 μ g)に対する血中コルチゾールの反応 15 μ g/dL 未満

3)「何らかの副腎不全症状がある」

以下に示すような何らかの副腎不全症状がある。

- ・特徴的な色素沈着
- ・半年間で5%以上の体重減少
- ・低血圧
- ・脱毛
- ・低血糖症状
- ・消化器症状(悪心、嘔吐など)
- ・精神症状(無気力、嗜眠、不安など)
- ・関節痛
- ・過去1年間に急性副腎皮質不全症状に伴う入院歴がある

4)「ステロイドを定期的に補充している者」

※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。

84 サルコイドーシス

○ 概要

1. 概要

サルコイドーシスは原因不明の多臓器疾患であり、若年者から高齢者まで発症する。発病時の臨床症状が多彩で、その後の臨床経過が多様であることが特徴の1つである。肺門縦隔リンパ節、肺、眼、皮膚の罹患頻度が高いが、神経、筋、心臓、腎臓、骨、消化器など全身のほとんどの臓器で罹患する。以前は検診で発見される無症状のものが多く自然改善例も多かったが、近年は自覚症状で発見されるものが増加して経過も長引く例が増えている。乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫の証明があれば組織診断群となるが、組織生検による診断が得られない場合には臨床診断群又は疑診群となる。肺、心臓、眼、神経、腎臓など生命予後・機能予後を左右する臓器・組織では、十分な治療と管理が必要である。

2. 原因

原因は不明とされているが、疾患感受性のある個体において、病因となる抗原により Th1 型細胞免疫反応(Ⅳ 型アレルギー反応)が起こり、全身諸臓器に肉芽腫が形成されると考えられている。原因抗原としてプロピオニバクテリア(アクネ菌)、結核菌などの微生物が候補として挙げられており、遺伝要因としてヒト白血球抗原(HLA)遺伝子のほか、複数の疾患感受性遺伝子の関与が推定されている。

3. 症状

発病時の症状は極めて多彩である。検診発見の肺サルコイドーシスなど無症状のものもあるが、近年は有症状のものが増えている。

サルコイドーシスの症状には、「臓器特異的症状」と「(臓器非特異的)全身症状」とがある。臓器特異的症状は、侵された各臓器によって引き起こされる咳・痰、ぶどう膜炎、皮疹、不整脈、息切れ、神経麻痺、筋肉腫瘍、骨痛などの様々な臓器別の症状であり、急性発症型のものと慢性発症型のものがある。全身症状は、臓器病変とは無関係に起こる発熱、体重減少、疲れ、痛み、息切れなどである。これら全身症状は、特異的な検査所見に反映されないために見過ごされがちであるが、症状が強いと患者の quality of life (QOL) が著しく損なわれることになる。

4. 治療法

現状では原因不明であり根治療法といえるものはなく、肉芽腫性炎症を抑える治療が行われる。症状軽微で自然改善が期待される場合には、無治療で経過観察とされる。積極的な治療対象となるのは、臓器障害のために日常生活が障害されている場合や、現在の症状が乏しくても将来の生命予後・機能予後の悪化のおそれがある場合である。全身的治療薬は、副腎皮質ステロイド薬が第一選択となる。しかし、再発症例、難治症例も多く、二次治療薬としてメトトレキサートやアザチオプリンなどの免疫抑制薬も使用されている。局所的治療は、眼病変、皮膚病変ときに呼吸器病変に対して行われる。

5. 予後

予後は一般に自覚症状の強さと病変の拡がりが関与する。臨床経過は極めて多様であり、短期改善型（ほぼ2年以内に改善）、遷延型（2年から5年の経過）、慢性型（5年以上の経過）、難治化型に分けられる。無症状の検診発見例などでは自然改善も期待されて短期に改善することが多いが、自覚症状があり病変が多臓器にわたる場合には、慢性型になり数十年の経過になることもまれではない。肺線維化進行例や拡張型心筋症類似例など、著しい QOL の低下を伴う難治化型に移行するものもある。

○ 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）

14,950 人

2. 発病の機構

原因となる抗原物質に対する Th1 型遅延アレルギー反応の結果として肉芽腫が形成される。

3. 効果的な治療方法

未確立（根治的な治療法はなく、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬などの対症療法にとどまる。）

4. 長期の療養

必要（慢性炎症性疾患であり、一部の症例で進行性、難治症例となる。）

5. 診断基準

あり（学会で認定された基準あり）。Definite（組織診断群）、Probable（臨床診断群）ともに指定難病の対象とする。

6. 重症度分類

学会及び班会議で検討した新分類において重症度ⅢとⅣを公費助成の対象とする。

○ 情報提供元

「びまん性肺疾患に関する調査研究班」

研究代表者 浜松医科大学内科学第二講座 教授 須田隆文

<診断基準>

Definite(組織診断群)と Probable(臨床診断群)を指定難病の対象とする。

A. 臨床症状

呼吸器、眼、皮膚、心臓、神経を主とする全身のいずれかの臓器の臨床症状あるいは臓器非特異的全身症状

- 臓器非特異的全身症状:慢性疲労、慢性疼痛、息切れ、発熱、寝汗、体重減少
- 呼吸器:胸部異常陰影、咳、痰、息切れ
- 眼:霧視、飛蚊症、視力低下
- 神経:脳神経麻痺、頭痛、意識障害、運動麻痺、失調、感覚障害、排尿障害、尿崩症
- 心臓:不整脈、心電図異常、動悸、息切れ、意識消失、突然死
- 皮膚:皮疹(結節型、局面型、皮下型、びまん浸潤型、苔癬様型、結節性紅斑様型、魚鱗癬型、瘢痕浸潤、結節性紅斑)
- 胸郭外リンパ節:リンパ節腫大
- 筋肉:筋力低下、筋痛、筋肉腫瘍
- 骨:骨痛、骨折
- 上気道:鼻閉、扁桃腫大、咽頭腫瘤、嚔声、上気道狭窄、副鼻腔炎
- 外分泌腺:涙腺腫大、唾液腺腫大、ドライアイ、口腔内乾燥
- 関節:関節痛、関節変形、関節腫大
- 代謝:高カルシウム血症、尿路結石
- 腎臓:腎機能障害、腎臓腫瘍
- 消化管:食欲不振、腹部膨満、消化管ポリープ
- 肝臓:肝機能障害、肝腫大
- 脾臓:脾機能亢進症状(血球減少症)、脾腫
- 膵臓:膵腫瘍
- 胆道病変:胆道内腫瘍
- 骨髄:血球減少症
- 乳房:腫瘤形成
- 甲状腺:甲状腺機能亢進、甲状腺機能低下、甲状腺腫
- 生殖器:不妊症、生殖器腫瘍

B. 特徴的検査所見

1. 両側肺門縦隔リンパ節腫脹(Bilateral hilar-mediastinal lymphadenopathy:BHL)※1

2. 血清アンジオテンシン変換酵素(ACE)活性高値または血清リゾチーム値高値
3. 血清可溶性インターロイキン-2受容体(sIL-2R)高値
4. ^{67}Ga シンチグラフィ又は ^{18}F -FDG/PETにおける著明な集積所見

①心臓のみ ②「心臓のみ」ではない

5. 気管支肺胞洗浄液のリンパ球比率上昇、又はCD4/CD8 比の上昇※2

※1. 両側肺門縦隔リンパ節腫脹とは両側肺門リンパ節腫脹又は多発縦隔リンパ節腫脹である。

※2. リンパ球比率は非喫煙者で20%、喫煙者で10%、CD4/CD8は3.5を判断の目安とする。

C. 臓器病変を強く示唆する臨床所見

1. 呼吸器病変を強く示唆する臨床所見

画像所見にて、①又は②を満たす場合

①両側肺門縦隔リンパ節腫脹(BHL)

②リンパ路である広義間質(気管支血管束周囲、小葉間隔壁、胸膜直下、小葉中心部)に沿った多発粒状影又は肥厚像

2. 眼病変を強く示唆する臨床所見

眼所見にて、下記6項目中2項目以上を満たす場合

①肉芽腫性前部ぶどう膜炎(豚脂様角膜後面沈着物、虹彩結節)

②隅角結節またはテント状周辺虹彩前癒着

③塊状硝子体混濁(雪玉状、数珠状)

④網膜血管周囲炎(主に静脈)及び血管周囲結節

⑤多発するろう様網脈絡膜滲出斑又は光凝固斑様の網脈絡膜萎縮病巣

⑥視神経乳頭肉芽腫又は脈絡膜肉芽腫

3. 心臓病変を強く示唆する臨床所見

各種検査所見にて、①又は②を満たす場合(表1参照)

①主徴候5項目中2項目以上が陽性的の場合

②主徴候5項目中1項目が陽性で、副徴候3項目中2項目以上が陽性的の場合

表1. 心臓病変の主徴候と副徴候

(1)主徴候
a)高度房室ブロック(完全房室ブロックを含む。)又は致死性心室性不整脈(持続性心室頻拍、心室細動など)
b)心室中隔基部の菲薄化又は心室壁の形態異常(心室瘤、心室中隔基部以外の菲薄化、心室壁の局所的肥厚)
c)左室収縮不全(左室駆出率50%未満)又は局所的心室壁運動異常
d) ^{67}Ga シンチグラフィ又は ^{18}F -FDG/PETでの心臓への異常集積
e)ガドリニウム造影MRIにおける心筋の遅延造影所見

(2) 副徴候

- a) 心電図で心室性不整脈(非持続性心室頻拍、多源性あるいは頻発する心室期外収縮)、脚ブロック、軸偏位、異常Q波のいずれかの所見
- b) 心筋血流シンチグラフィ(SPECT)における局所欠損
- c) 心内膜心筋生検: 単核細胞浸潤及び中等度以上の心筋間質の線維化

付記. ^{18}F -FDG/PETは、非特異的に心筋に集積することがあるので、長時間絶食や食事内容等の撮像条件の遵守が必要である。

D. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

- ①原因既知あるいは別の病態の全身性疾患: 悪性リンパ腫、他のリンパ増殖性疾患、がん、ベーチェット病、アミロイドーシス、多発血管炎性肉芽腫症(GPA)／ウェゲナー肉芽腫症、IgG4関連疾患、ブラウ症候群、結核、肉芽腫を伴う感染症(非結核性抗酸菌感染症、真菌症)
- ②異物、がんなどによるサルコイド反応
- ③他の肉芽腫性肺疾患: ペリリウム肺、じん肺、過敏性肺炎
- ④巨細胞性心筋炎
- ⑤原因既知のブドウ膜炎: ヘルペス性ぶどう膜炎、HTLV-1関連ぶどう膜炎、ポスナー・シュロスマン症候群
- ⑥他の皮膚肉芽腫: 環状肉芽腫、環状弾性線維融解性巨細胞肉芽腫、リポイド類壊死、メルカーソン・ローゼンタール症候群、顔面播種状粟粒性狼瘡、酒さ
- ⑦他の肝肉芽腫: 原発性胆汁性胆管炎

E. 病理学的所見

いずれかの臓器の組織生検にて、乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が認められる。

<診断のカテゴリー>

Definite (組織診断群): A、B、Cのいずれかで1項目以上を満たし、Dが除外され、Eの所見が陽性のもの

Probable (臨床診断群):

- 1) Aの1項目以上があり、Bの5項目中2項目以上であり、Cの呼吸器、眼、心臓病変3項目中2項目を満たし、Dが除外され、Eの所見が陰性のもの※
- 2) 心臓限局性(臨床診断群): Aの心臓以外の臨床症状が陰性、B—4—①が陽性、C—3の(1)主徴候a)、b)、c)、d)、e)のうちd)を含む4項目以上が陽性、Dが除外され、Eの所見が陰性のもの※

※「Eの所見が陰性のもの」とは、やむをえず組織生検が未施行のものも含む。

＜重症度分類＞

重症度ⅢとⅣを公費助成の対象とする。

次の3項目によるスコアで判定する。

1. 臓器病変数

1又は2臓器病変	1
3臓器病変以上	2
(ただし、心臓病変があれば、2とする)	

2. 治療の必要性(全身ステロイド薬、免疫抑制薬)

治療なし	0
必要性はあるが治療なし	1
治療予定又は治療あり	2

3. サルコイドーシスに関連した各種臓器の身体障害の認定の程度

身体障害なし	0
身体障害3級又は4級	1
身体障害1級又は2級	2

合計スコアによる判定

合計スコア 1	重症度Ⅰ
合計スコア 2	重症度Ⅱ
合計スコア 3又は4	重症度Ⅲ
合計スコア 5又は6	重症度Ⅳ

※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。

85 特発性間質性肺炎

○ 概要

1. 概要

間質性肺炎とは、胸部 X 線写真や CT 画像にて両側びまん性の陰影を認める疾患のうち、肺の間質を炎症や線維化病変の場とする疾患の総称である。間質性肺炎の原因は多岐にわたり、職業・環境性や薬剤など原因の明らかなものや、膠原病・サルコイドーシスなどの全身性疾患に付随して発症するものとともに、原因が特定できないものが含まれる。そのうち、特発性間質性肺炎(IIPs)は原因を特定しえない間質性肺炎の総称であり、特発性肺線維症(IPF)などの9疾患に分類される。

2. 原因

原因は不明である。多様な遺伝的背景に加え、環境因子の影響を受ける慢性炎症や繰り返す肺胞上皮損傷の関与が想定されている。直接の原因ではなくても間接的な影響を与える「危険因子」として最も重要なのが喫煙であり、特に IPF には喫煙者が多い。なお、明らかな原因となるような粉じん曝露は IPF の除外疾患になる。こうした危険因子を含む環境因子に過剰に反応すると思われる遺伝子多型の報告は少なくないが、明らかな遺伝性を示す間質性肺炎は家族性肺線維症として区別される。サーファクタント蛋白やその分泌機序、あるいはテロメアーゼに関わる遺伝子の異常の中に、家族性肺線維症の原因となるものが知られている。

3. 症状

IIPsの中で最も頻度の高い IPF の発症は通常緩徐で、検診発見例では無症状の場合もあるが、乾性咳嗽や労作時呼吸困難を主症状とする。進行すればチアノーゼ、肺性心、末梢性浮腫などがみられる。肺以外の症状はみられない場合も多いが、体重減少、倦怠、疲労が認められることがある。また、IPF の経過中、急速に呼吸不全が進行する急性増悪を来すこともある。IPF 以外の IIPs の臨床像・経過は様々で、急性・亜急性に発症するものもあるが、主症状は乾性咳嗽及び労作時呼吸困難である。なお、合併症として肺癌、肺高血圧症、気腫性病変(気腫合併肺線維症)、肺感染症(特にアスペルギルスなどの真菌)などがある。

4. 治療法

IIPs に含まれる9疾患のうち IPF と IPF 以外の8疾患に対しての治療方針は基本的には異なる。難治性で進行性の肺線維症である IPF に対しては根治療法が存在せず、従来対症療法が中心であったが、最近では新しい治療の有効性が臨床試験により示されている。特に IPF の治療薬として認可された抗線維化薬 pirfenidone、nintedanib は、世界的にもその効果が証明され注目されている。また、HRCT 画像で蜂巣肺所見が確認されても、自覚症状もなく安定している場合には、無治療で経過観察を行うこともある。咳嗽や労作時呼吸困難などが悪化する場合には、専門医による治療が必要となる。IPF 患者が急性増悪を起こした場合は、緊急入院のうえ急性呼吸窮迫症候群に準じた治療(ステロイドパルス療法など)を行う。IPF 以外の間質性肺炎では診断当初から病状に応じてステロイドや免疫抑制薬を用いた治療を行う場合が多いが、最近では進行性の線維化がみられる患者には nintedanib が有効との報告もある。

5. 予後

IPF の診断確定後の平均生存期間は3～5年間と報告されている。特に、急性増悪を来した後の平均生存期間は、2か月以内と予後不良である。また、IPF、および気腫合併肺線維症では肺癌が高率に合併することが報告されており、長期経過観察中の患者でも注意深い観察が必要である。IPF 以外の IIPs では、急性間質性肺炎(AIP)を除き一般に治療が奏効し、予後は比較的良好であることが多い。

○ 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)

15,301 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(根治的な治療法はない。)

4. 長期の療養

必要(長期経過観察が必要。)

5. 診断基準

あり(日本呼吸器学会関与の診断基準)

6. 重症度分類

現行の特定疾患治療研究事業のものを用い、Ⅲ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「びまん性肺疾患に関する調査研究班」

研究代表者 浜松医科大学内科学第二講座 教授 須田隆文

<診断基準>

下記の基準で特発性間質性肺炎と診断されたもの

Definite (組織診断群) と Probable (臨床診断群) を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主要症状、理学所見及び検査所見

① 主要症状及び理学所見として、以下の2項目以上を満たす場合に陽性とする。

1. 捻髪音 (fine crackles)
2. 乾性咳嗽
3. 労作時呼吸困難
4. ばち指

② 血清学的検査において、以下の1項目以上を満たす場合に陽性とする。

1. KL-6上昇
2. SP-D上昇
3. SP-A上昇

③ 呼吸機能検査において、以下の1項目以上を満たす場合に陽性とする。

1. 拘束性障害 ($\%VC < 80\%$)
2. 拡散障害 ($\%DLCO < 80\%$)
3. 低酸素血症 (以下のうち1項目以上)
 - ・安静時 PaO_2 : 80Torr未満
 - ・安静時 $AaDO_2$: 20Torr以上
 - ・6分間歩行時 SpO_2 : 90%未満

④ 胸部高分解能CT (HRCT) にて、以下の1項目以上を両側性に認める場合、陽性とする。

1. 網状影
2. すりガラス影
3. 浸潤影 (コンソリデーション)

(2) 組織所見

外科的肺生検 (胸腔鏡下肺生検または開胸肺生検) にて、以下のいずれかの組織パターンを認める。

1. UIP パターン
2. NSIP パターン
3. OP パターン
4. DIP パターン
5. RB パターン
6. DAD パターン
7. LIP パターン
8. PPFE パターン
9. 分類不能

(3) 鑑別診断

膠原病や薬剤誘起性、環境、職業性など原因の明らかな間質性肺炎や、他のびまん性肺陰影を呈する疾患を除外する(表2)。

<診断のカテゴリー>

以下のDefinite(組織診断群)、あるいはProbable(臨床診断群)の条件を満たすものを特発性間質性肺炎と診断する。

- Definite(組織診断群):(3)の鑑別診断を除外した上で、「(1)の④」と「(2)」を満たすもの。
- Probable(臨床診断群):(3)の鑑別診断を除外した上で、「(1)の①」、「(1)の②と③のいずれか」、「(1)の④」のすべてを満たすもの。

2. 参考事項

- 「Definite(組織診断群)」、「Probable(臨床診断群)」のいずれにおいても、特発性間質性肺炎と診断した後に、細分類を行う(図1)。
 - ①「Definite(組織診断群)」では、組織パターンに基づいて、IPF、idiopathic NSIP、COP、DIP、RB-ILD、AIP、idiopathic LIP、idiopathic PPFE、分類不能に細分類する(表1)。
 - ②「Probable(臨床診断群)」では、下記の IPF と iPPFE の臨床診断基準に基づいて、IPF、iPPFE、分類不能(IPF と iPPFE のいずれの臨床診断基準も満たさない)に細分類する。
- COP は経気管支肺生検(TBLB)あるいは経気管支クライオ生検(TBLC)で OP パターンを認め、臨床・画像所見が COP に合致すれば診断可能である。
- 診断時にこれらの診断基準を満たしても、例えば膠原病など、後になって原因が明らかになった場合は、その時点で特発性間質性肺炎から除外する。
- 診断には、呼吸器専門医、胸部放射線診断医、肺病理専門医の3者による集学的検討(MDD: multidisciplinary discussion)が推奨される。

【特発性肺線維症 (IPF) の臨床診断基準】

1. 主要項目

- ① 特発間質性肺炎 (IIPs) の「Probable (臨床診断群)」の診断基準を満たす。
- ② 胸部高分解能 CT (HRCT) 所見として、以下の所見を認める。
 1. 肺底部・胸膜下優位の陰影分布
 2. 牽引性気管支・細気管支拡張を伴う網状影
 3. 蜂巣肺

2. 診断のカテゴリー

- 確実: 主要項目の「①」と「②の1と3」のすべてを満たすもの。
- 疑い: 主要項目の「①」と「②の1と2」のすべてを満たすもの。

【特発性胸膜肺実質線維弾性症 (idiopathic PPFE) / 特発性上葉優位型肺線維症の臨床診断基準】

1. 主要項目

- ① 特発間質性肺炎 (IIPs) の「Probable (臨床診断群)」の診断基準を満たす。
- ② 胸部高分解能 CT (HRCT) 所見として、以下の2項目を認める。
 1. 両側上葉優位の胸膜直下の浸潤影 (コンソリデーション)
 2. 両側肺門の上方偏位、あるいは上葉の体積減少
- ③ 画像上、両側上肺病変の経時的な増悪が確認できる。

2. 鑑別診断

造血幹細胞移植、肺移植、膠原病、薬剤などによる2次性 PPFE や、画像的に類似した所見を呈する肺尖部胸膜肥厚 (apical cap)、抗酸菌や真菌などの感染症。

3. 診断のカテゴリー

2. の鑑別診断を除外した上で、

- 確実: 主要項目の「①」と「②」と「③」のすべてを満たすもの。
- 疑い: 主要項目の「①」と「②」を満たすもの。

4. 参考事項

- 理学所見として扁平胸郭を認める。
- 呼吸機能検査上、残気率 (RV/TLC) の上昇を認める。

表1. 特発性間質性肺炎(IIPs)の分類

	疾患名	組織パターン
主要な IIPs	特発性肺線維症 (IPF)	UIP
	特発性非特異性間質性肺炎 (idiopathic NSIP)	NSIP
	呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患 (RB-ILD)	RB
	剥離性間質性肺炎 (DIP)	DIP
	特発性器質化肺炎 (COP)	OP
	急性間質性肺炎 (AIP)	DAD
まれな IIPs	特発性リンパ球性間質性肺炎 (idiopathic LIP)	LIP
	特発性胸膜肺実質線維弾性症 (idiopathic PPFE) (別名: 特発性上葉優位型肺線維症)	PPFE
分類不能	分類不能の特発性間質性肺炎 (unclassifiable IIPs)	Unclassifiable

IIPs: idiopathic interstitial pneumonias

IPF: idiopathic pulmonary fibrosis

RB-ILD: respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease

DIP: desquamative interstitial pneumonia

COP: cryptogenic organizing pneumonia

AIP: acute interstitial pneumonia

LIP: lymphocytic interstitial pneumonia

UIP: usual interstitial pneumonia

NSIP: nonspecific interstitial pneumonia

RB: respiratory bronchiolitis

OP: organizing pneumonia

DAD: diffuse alveolar damage

PPFE: pleuroparenchymal fibroelastosis

表2. 特発性間質性肺炎(IIPs)と鑑別すべき疾患

1. 心不全
2. 肺炎(特に異型肺炎)
3. 既知の原因による急性肺傷害
4. 膠原病
5. 血管炎
6. サルコイドーシス
7. 過敏性肺炎
8. じん肺
9. 放射性肺臓炎
10. 薬剤性肺障害
11. 好酸球性肺炎
12. びまん性汎細気管支炎
13. 癌性リンパ管症
14. 悪性リンパ腫
15. 浸潤性粘液性肺腺癌
16. リンパ脈管筋腫症
17. 肺胞蛋白症
18. 肺ランゲルハンス細胞組織球症

略語:

HRCT: high resolution-computed tomography

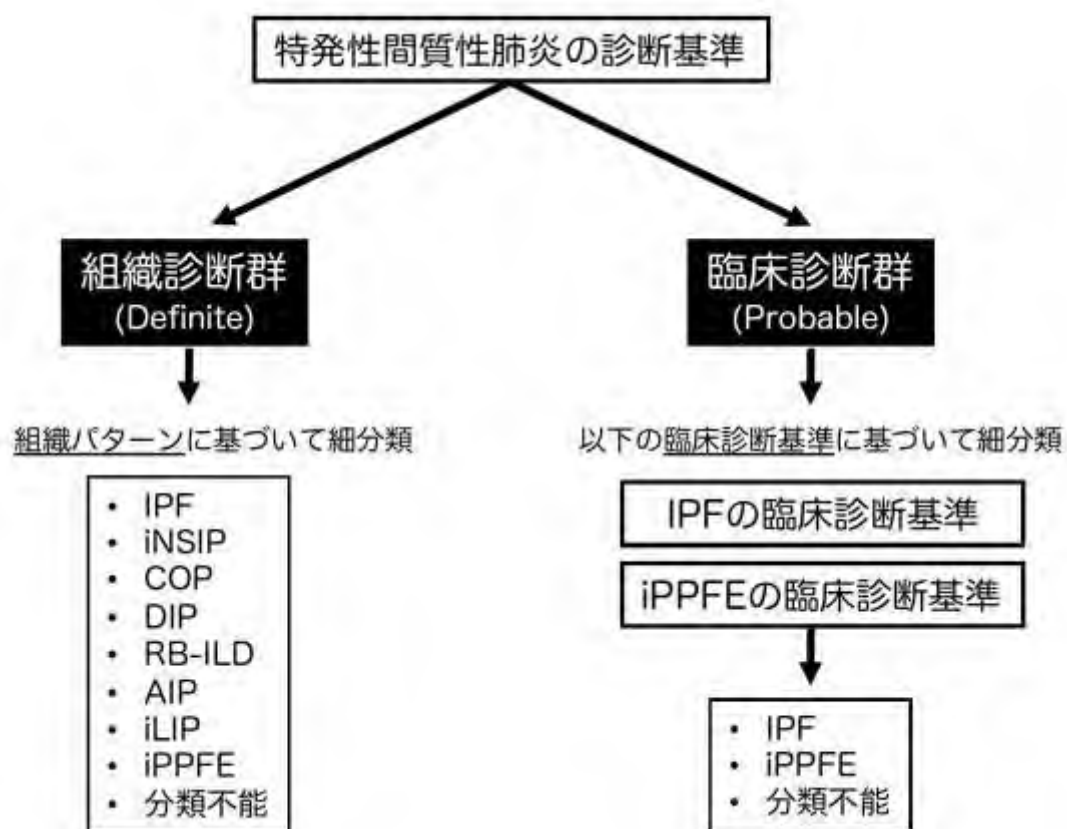
BAL: bronchoalveolar lavage

TBLB: transbronchial lung biopsy

TBLC: transbronchial lung cryobiopsy

MDD: multidisciplinary discussion

図1. 特発性間質性肺炎の診断フローチャート



IPF: idiopathic pulmonary fibrosis

iNSIP: idiopathic nonspecific interstitial pneumonia

COP: cryptogenic organizing pneumonia

DIP: desquamative interstitial pneumonia

RB-ILD: respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease

AIP: acute interstitial pneumonia

iLIP: idiopathic lymphocytic interstitial pneumonia

iPPFE: idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis

<重症度分類>

重症度分類Ⅲ度以上を対象とする。

下記の重症度分類判定表に従い判定する。安静時動脈血酸素分圧が80Torr以上をⅠ度、70Torr以上80Torr未満をⅡ度、60Torr以上70Torr未満をⅢ度、60Torr未満をⅣ度とする。安静時動脈血酸素分圧がⅠ又はⅡ度の場合、6分間歩行時の最低SpO₂が90%未満となる場合は、重症度をⅢ度とする。また、安静時動脈血酸素分圧がⅢ度の場合、6分間歩行時の最低SpO₂が90%未満となる場合は、重症度をⅣ度とする。ただし、安静時動脈血酸素分圧が70Torr未満の時には、6分間歩行時SpO₂は必ずしも測定する必要はない。

重症度分類判定表

重症度分類	安静時動脈血酸素分圧	6分間歩行時 最低SpO ₂
Ⅰ	80Torr 以上	90 %未満の場合はⅢにする
Ⅱ	70Torr 以上 80Torr 未満	90 %未満の場合はⅢにする
Ⅲ	60Torr 以上 70Torr 未満	90 %未満の場合はⅣにする (危険な場合は測定不要)
Ⅳ	60Torr 未満	測定不要

※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。

86 肺動脈性肺高血圧症

○ 概要

1. 概要

旧来の典型的な(特発性肺動脈性肺高血圧症)IPAH／(遺伝性肺高血圧症)HPAH は、極めてまれな、特に原因と思われる基礎疾患を持たない高度の肺高血圧を主徴とする疾患である。男女比は1:1.7と女性に多く、発症年齢も若年で、妊娠可能年齢の若い女性に好発する。発症頻度は100万人に1～2人と稀な疾患で、治療介入を行わなかった場合、診断からの平均生存期間が2.8年と非常に予後不良であった。しかし、最近の検討では小児期にも好発年齢帯が存在し、この時期の発症例では性差はないことも知られてきた。本症はこれまで治療法が皆無であったが、1990年以降に次々と治療薬が開発され、現時点では作用機序の異なる3種類の治療薬が存在し、これらの単剤または組み合わせにより生命予後は改善してきた。しかし、薬剤抵抗性の例では、適切な時期に肺移植を考慮する必要がある。

2. 原因

HPAHの発症原因として遺伝子異常の存在が確認されている。これまでの報告ではHPAHの約70%に、家族歴の確認されていないIPAHと診断された例でも約20%に*BMPR2*遺伝子の変異の存在が確認されている。また、他にも*ACVRL1*遺伝子等の変異が報告がされつつある。しかし、遺伝子変異のない例における発症原因は未解決である。IPAHの発症原因は、現在も不明である。

3. 症状

肺高血圧症の自覚症状としては、労作時呼吸困難、息切れ、易疲労感、動悸、胸痛、失神、咳嗽、腹部膨満感などがみられる。いずれも軽度の肺高血圧では出現しにくく、症状が出現したときには、既に高度の肺高血圧が認められることが多い。また、高度肺高血圧症には労作時の突然死の危険性がある。さらに、進行例では、頸静脈怒張、肝腫大、下腿浮腫、腹水などがみられる。その他、肺高血圧症の原因となる基礎疾患に伴う様々な身体所見がみられる。

4. 治療法

IPAH/HPAHに対する内科的治療法は近年飛躍的に発展した。現在我が国ではプロスタサイクリン経路に属するプロスタサイクリンとその誘導体、エンドセリン経路に属するエンドセリン受容体拮抗薬(ERA)、及び一酸化窒素(NO)経路に属するホスホジエステラーゼ5阻害薬(PDE5-I)のそれぞれ異なった3系統の特異的PAH治療薬が存在する。

5. 予後

IPAH/HPAHの自然歴は極めて不良で、旧来の報告では、発症後の平均生存期間は成人例未治療の場合2.8年で、死因は突然死、右心不全、喀血が多いとされていた。小児の未治療IPAH/HPAHの予後は、成人に比較してさらに不良で、平均生存期間が10か月であると報告されている。我が国ではIPAH/HPAHの自然予後に関する全国規模でのデータは存在しない。単施設の結果ではあるが、治療薬が存在しな

った時期の自験例の調査の結果では、1年生存率、3年生存率、5年生存率が各々67.9%、40.2%、38.1%であり、海外例との間に予後に大きな差異は認めらなかった。近年の欧米における大規模症例登録の解析結果では、本症の予後は改善してきている。これは、最近の特異的 PAH 治療薬の開発に負うところが大きいと考えられる。

○ 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)

3,934 人

2. 発病の機構

不明(遺伝子異常が示唆されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要(進行性)

5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂)

6. 重症度分類

NYHA 心機能分類と、WHO 肺高血圧機能分類をもとに作成した研究班の重症度分類を用いて、新規申請時は Stage 3以上を対象とする。

更新時は Stage 3以上、NYHAII 度以上又は肺血管拡張薬を使用している場合を対象とする。

○ 情報提供元

呼吸器系疾患調査研究班(呼吸不全)「呼吸不全に関する調査研究」

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授 巽浩一郎

<診断基準>

肺動脈性肺高血圧症の診断には、右心カテーテル検査による肺動脈性の肺高血圧の診断とともに、臨床分類における鑑別診断及び他の肺高血圧を来す疾患の除外診断が必要である。

(1)検査所見

①右心カテーテル検査で (a) (b)を共に満たす

(a) 肺動脈圧の上昇(安静時肺動脈平均圧で 25mmHg 以上、かつ肺血管抵抗で3 Wood unit、 $240\text{dyne}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ 以上)

(b) 肺動脈楔入圧(左心房圧)は正常(15mmHg 以下)

②肺血流シンチグラムにて区域性血流欠損なし(特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症では正常又は斑状の血流欠損像を呈する。)

(2)参考とすべき検査所見

①心エコー検査にて、三尖弁収縮期圧較差 40mmHg 以上で、推定肺動脈圧の著明な上昇を認め、右室拡大所見を認めること。

②胸部 X 線像で肺動脈本幹部の拡大、末梢肺血管陰影の狭小化

③心電図で右室肥大所見

④遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (HPAH) では *BMPR2* を含む発症原因遺伝子異常の検査および遺伝カウンセリングを考慮

(3)主要症状及び臨床所見

①労作時の息切れ

②易疲労感

③失神

④肺高血圧症の存在を示唆する聴診所見(II 音の肺動脈成分の亢進など)

(4)肺動脈性肺高血圧症の臨床分類

以下のいずれかについて鑑別すること。

①特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症

②膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症

③先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症

④門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症

⑤HIV 感染に伴う肺動脈性肺高血圧症

⑥薬剤誘発性の肺動脈性肺高血圧症

⑦呼吸器疾患に合併した肺動脈性肺高血圧症

ただし、先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症の場合は、手術不能症例及び手術施行後も肺動脈性肺高血圧症が残存する場合を対象とする。その際は、心臓カテーテル検査所見、心エコー検査所見、胸部 X 線・胸部 CT などの画像所見、などの検査所見を添付すること。

(5)下記の肺高血圧を来す疾患を除外できること。

以下の疾患は肺動脈性肺高血圧症とは病態が異なるが、肺高血圧ひいては右室肥大を招来しうるので、これらを除外する。

- ①左心系疾患による肺高血圧症
- ②呼吸器疾患及び／又は低酸素血症による肺高血圧症
- ③慢性血栓塞栓性肺高血圧症
- ④肺静脈閉塞症／肺毛細血管症
- ⑤その他の肺高血圧症

サルコイドーシス、ランゲルハンス細胞組織球症、リンパ脈管筋腫症、大動脈炎症候群、肺血管の先天性異常、肺動脈原発肉腫、肺血管の外圧迫などによる二次的肺高血圧症但し、呼吸器疾患及び／又は低酸素血症による肺高血圧症では、呼吸器疾患及び／又は低酸素血症のみでは説明のできない高度の肺高血圧が存在する症例がある。この場合には肺動脈性肺高血圧症の合併と診断して良い。その際には、心臓カテーテル検査所見、胸部 X 線、胸部 CT などの画像所見、呼吸機能検査所見などの検査所見を添付すること。

(6) 認定基準

以下の項目を全て満たすこと

- 1) 診断のための検査所見の右心カテーテル検査所見及び肺血流シンチグラム所見を満たすこと。
- 2) 除外すべき疾患の全てを除外できること。
- 3) 肺動脈性肺高血圧症の臨床分類①～⑦のいずれかに該当すること。

<重症度分類>

Stage3以上を対象とする。

肺高血圧機能分類

NYHA 心機能分類

I度: 通常の身体活動では無症状

II度: 通常の身体活動で症状発現、身体活動がやや制限される。

III度: 通常以下の身体活動で症状発現、身体活動が著しく制限される。

IV度: どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現

WHO 肺高血圧症機能分類 (WHO-FC)

I度: 身体活動に制限のない肺高血圧症患者

普通の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神などを生じない。

II 度: 身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者

安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。

III度: 身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者

安静時に自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。

IV度: どんな身体活動も全て苦痛となる肺高血圧症患者

これらの患者は右心不全の症状を表している。

安静時にも呼吸困難及び／又は疲労がみられる。

どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。

(新規申請時)

新規 申請時	自覚症状	平均肺動脈圧 (mPAP)	心係数 (CI)	肺血管拡張薬使用
Stage1	WHO-FC/NYHA I~II	$40 > \text{mPAP} \geq 25$ mmHg		使用なし
Stage2	WHO-FC/NYHA I~II	$\text{mPAP} \geq 40$ mmHg		使用なし
Stage3	WHO-FC/NYHA I~II	$\text{mPAP} \geq 25$ mmHg		使用あり
	WHO-FC/NYHA III~IV	$\text{mPAP} \geq 25$ mmHg	$\text{CI} \geq 2.5$ L/min/m ²	使用の有無に係らず
Stage4	WHO-FC/NYHA III~IV	$\text{mPAP} \geq 25$ mmHg	$\text{CI} < 2.5$ L/min/m ²	使用の有無に係らず
Stage5	WHO-FC/NYHA IV	$\text{mPAP} \geq 40$ mmHg		使用の有無に係らず
				PGI2 持続静注・皮下注 継続使用が必要な場合 は自覚症状の程度、 mPAP の値に関係なく Stage5

自覚症状、mPAP、CI、肺血管拡張薬使用の項目全てを満たす最も高い Stage を選択

(更新時)

更新時	自覚症状	心エコー検査での三尖弁収縮期圧較差 (TRPG)	肺血管拡張薬使用
Stage1	WHO-FC/NYHA I, II	TRPG < 40 mmHg または、有意な TR なし	使用なし
Stage2	WHO-FC/NYHA I, II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
	WHO-FC/NYHA I	TRPG < 40 mmHg または、有意な TR なし	使用あり
Stage3	WHO-FC/NYHA I~II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用あり
	WHO-FC/NYHA III	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
	WHO-FC/NYHA II, III	TRPG < 40 mmHg	使用あり
Stage4	WHO-FC/NYHA II, III	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず
	WHO-FC/NYHA IV	TRPG < 60 mmHg	使用の有無に係らず
Stage5	WHO-FC/NYHA IV	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず PGI2 持続静注・皮下注継続使用 が必要な場合は WHO-FC 分類、 mPAP の値に関係なく Stage5

自覚症状、TRPG、肺血管拡張薬使用の項目全てを満たす最も高い Stage を選択。

更新時は Stage3以上又は NYHAII 度以上または肺血管拡張薬を使用している場合を対象とする。

(参考)

- ・ Stage3以上では少なくとも2年に一度の心臓カテーテルによる評価が望ましい。しかし、小児、高齢者、併存症の多い患者など、病態により心臓カテーテル施行リスクが高い場合は心エコーでの評価も可とする。
- ・ 正確ではないが、TRPG の 40mmHg は、mPAP の 25mmHg に匹敵する。TRPG の 60mmHg は、mPAP の 40mmHg に匹敵する。

※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。

91 バッド・キアリ症候群

○ 概要

1. 概要

バッド・キアリ症候群とは、肝静脈の主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄により門脈圧亢進症に至る症候群をいう。本邦では両者を合併している病態が多い。重症度に応じ易出血性食道・胃静脈瘤、異所性静脈瘤、門脈圧亢進症性胃腸症、腹水、肝性脳症、出血傾向、脾腫、貧血、肝機能障害、下腿浮腫、下肢静脈瘤、胸腹壁の上行性皮下静脈怒張などの症候を示す。多くは発症時期が不明で慢性の経過（アジアに多い）をとり、うっ血性肝硬変に至ることもあるが、急性閉塞や狭窄により急性症状を呈する場合（欧米に多い）も見られる。アジアでは下大静脈の閉塞が多く、欧米では肝静脈閉塞が多い。分類として、原発性バッド・キアリ症候群と続発性バッド・キアリ症候群とがある。病状が進行すると肝細胞癌を合併することがある。肝静脈末梢枝の非血栓性閉塞により生じる静脈閉塞性疾患（veno-occlusive disease）とは区別される。

2. 原因

本症の病因は明らかでない例が 66%と多く、中でも我が国では肝部下大静脈膜様閉塞例が中村らの報告では 85%と多い。肝部下大静脈の膜様閉塞や肝静脈起始部の限局した狭窄や閉塞例は、アジア、アフリカ地域で多く、欧米では少ない。原発性バッド・キアリ症候群の病因は未だ不明であるが、血栓、血管形成異常、血液凝固異常、骨髄増殖性疾患の関与が言われている。続発性バッド・キアリ症候群をきたすものとしては肝腫瘍などがある。

本症の発生は、先天的血管形成異常説が考えられてきたが、最近では、本症の発症が中高年以降で多いことや、膜様構造や肝静脈起始部の狭窄や閉塞が血栓とその器質化によってその発生が説明できることから後天的な血栓説も考えられている。

これに対して欧米においては、肝静脈閉塞の多くは基礎疾患を有することが多く、Mitchel は 70%と報告している。基礎疾患としては、血液疾患（真性多血症、発作性夜間血色素尿症、骨髄線維症）、経口避妊剤の使用、妊娠出産、腹腔内感染、血管炎（ベーチェット病、全身性エリテマトーデス）、血液凝固異常（antithrombinⅢ欠損症、protein C 欠損症）などの血栓を生じやすい疾患に多い。

3. 症状

発症形式により急性型と慢性型に分けられる。急性型は一般に予後不良であり、腹痛、嘔吐、急速な肝腫大及び腹水にて発症し、1～4週間で肝不全により死の転帰をたどる重篤な疾患であるが、本邦では極めて稀である。一方、慢性型は 80%を占め、多くの場合は無症状に発症し、次第に下腿浮腫、腹水、腹壁皮下静脈怒張、食道・胃静脈瘤を認める。

4. 治療法

肝静脈閉塞や門脈圧亢進による症状を改善することが治療目標となる。肝静脈主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞ないし狭窄に対しては臨床症状、閉塞・狭窄の病態に対応して、カテーテルによる開通術や拡

張術、ステント留置あるいは閉塞・狭窄を直接解除する手術、又は閉塞・狭窄部上下の大静脈のシャント手術などを選択する。急性症例で、肝静脈末梢まで血栓閉塞している際には、肝切離し、切離面－右心房吻合術も選択肢となる。肝不全例に対しては、肝移植術を考慮する。また、門脈圧亢進による症状が主である症例に対しては食道胃静脈瘤に対する治療を行う。

5. 予後

発症形式により急性型と慢性型に分けられる。急性型は一般に予後不良であり、腹痛、嘔吐、急速な肝腫大及び腹水にて発症し、1～4週で肝不全により死の転帰をとる重篤な疾患であるが、本邦では極めて稀である。一方、慢性型は約 80%を占め、多くの場合は無症状に発症し、次第に下腿浮腫、腹水、腹壁皮下静脈怒張、食道・胃静脈瘤を認める。

○ 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)

208 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(門脈圧亢進に対する対症療法が主となる)

4. 長期の療養

必要(進行性に下腿浮腫、腹水、腹壁皮下静脈怒張をきたす)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン 2018 年改訂版(2018 年)におけるバッド・キアリ症候群重症度分類の重症度Ⅲ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」

研究代表者 帝京大学医学部内科学講座 主任教授 田中 篤

同研究班 門脈血行異常症分科会・分科会長 久留米大学先端癌治療研究センター 客員教授 鹿毛政義

日本肝臓学会

当該疾病担当者 帝京大学医学部内科学講座 教授 田中 篤

日本門脈圧亢進症学会

当該疾病担当者 東京女子医科大学足立医療センター検査科光学診療部 准教授 古市好宏

<診断基準>

1 主要項目

(1) 一般検査所見

- ① 血液検査:一つ以上の有形成分の減少を示す(骨髓像では幼若細胞の相対的増加を伴うことが多い)。
- ② 肝機能検査:正常から高度異常まで重症になるに従い障害度が変化する。
- ③ 内視鏡検査:しばしば上部消化管の静脈瘤を認める。門脈圧亢進症性胃腸症や十二指腸、胆管周囲、下部消化管などにいわゆる異所性静脈瘤を認めることがある。

(2) 画像検査所見

① 超音波、CT、MRI、腹腔鏡検査

1. 肝静脈主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄が認められる。超音波ドプラ検査では肝静脈主幹や肝部下大静脈の逆流ないし乱流がみられることがあり、また肝静脈血流波形は平坦化あるいは欠如することがある。
2. 門脈本幹、肝内門脈枝は開存している。
3. 脾腫を認める。
4. 肝臓のうっ血性腫大を認める。特に尾状葉の腫大が著しい。肝硬変に至れば、肝萎縮となることもある。

② 下大静脈、肝静脈造影および圧測定

肝静脈主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄を認める。肝部下大静脈閉塞の形態は膜様閉塞から広範な閉塞まで各種存在する。また同時に上行腰静脈、奇静脈、半奇静脈などの側副血行路が造影されることが多い。著明な肝静脈枝相互間吻合を認める。肝部下大静脈圧は上昇し、肝静脈圧や閉塞肝静脈圧も上昇する。

(3) 病理検査所見

- ① 肝臓の肉眼所見:急性期のうっ血性肝腫大、慢性うっ血に伴う肝線維化、肝実質の脱落と再生、進行するとうっ血性肝硬変の所見を呈する。
- ② 肝臓の組織所見:急性のうっ血では、肝小葉中心帯の類洞の拡張が見られ、うっ血が高度の場合には中心帯に壊死が生じる。うっ血が持続すると、肝小葉の逆転像(門脈域が中央に位置し肝細胞集団がうっ血帯で囲まれた像)や中心帯領域に線維化が生じ、慢性うっ血性変化が見られる。さらに線維化が進行すると、主に中心帯を連結する架橋性線維化が見られ、線維性隔壁を形成し肝硬変の所見を呈する。

(4) 診断

主に画像検査所見を参考に確定診断を得る。二次性バッド・キアリ症候群については原因疾患を明らかにする。

2 指定難病の対象範囲

指定難病の対象は、主に画像検査所見において、肝静脈の主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄を認め、門脈圧亢進症所見を有する症例とし、二次性のものは除外する。

3 参考事項

肝静脈の主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄により門脈圧亢進症に至る症候群をいう。重症度に応じ

易出血性食道・胃静脈瘤、異所性静脈瘤、門脈圧亢進症性胃症、腹水、出血傾向、脾腫、貧血、肝機能障害、下腿浮腫、下肢静脈瘤、胸腹壁の上行性皮下静脈怒張などの症候を示す。多くは慢性の経過をとるが、急性閉塞や狭窄も起こり得る。

原因の明らかでない一次性バッド・キアリ症候群と原因の明らかな二次性バッド・キアリ症候群とがある。二次性バッド・キアリ症候群の原因として肝癌、転移性肝腫瘍、うっ血性心疾患などがある。

<重症度分類>

門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン(2013 年)におけるバッド・キアリ症候群重症度分類
重症度Ⅲ度以上を対象とする。

重症度Ⅰ:診断可能だが、所見は認めない。

重症度Ⅱ:所見を認めるものの、治療を要しない。

重症度Ⅲ:所見を認め、治療を要する。

重症度Ⅳ:身体活動が制限され、介護も含めた治療を要する。

重症度Ⅴ:肝不全ないしは消化管出血を認め、集中治療を要する。

(付記)

1. 食道・胃・異所性静脈瘤

(+):静脈瘤を認めるが、易出血性ではない。

(++):易出血性静脈瘤を認めるが、出血の既往がないもの。易出血性食道・胃静脈瘤とは「食道・胃静脈瘤内視鏡所見記載基準(日本門脈圧亢進症学会)」「門脈圧亢進症取り扱い規約(第3版、2013年)」に基づき、F2以上のもの、またはF因子に関係なく発赤所見を認めるもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。

(+++):易出血性静脈瘤を認め、出血の既往を有するもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。

2. 門脈圧亢進所見

(+):門脈圧亢進症性胃腸症、腹水、出血傾向、脾腫、貧血のうち一つもしくは複数認めるが、治療を必要としない。

(++):上記所見のうち、治療を必要とするものを一つもしくは複数認める。

3. 身体活動制限

(+):当該3疾患による身体活動制限はあるが歩行や身の回りのことはでき、日中の50%以上は起居している。

(++):当該3疾患による身体活動制限のため介助を必要とし、日中の50%以上就床している。

4. 消化管出血

(+):現在、活動性もしくは治療抵抗性の消化管出血を認める。

5. 肝不全

(+):肝不全の徴候は、血清総ビリルビン値3mg/dl以上で肝性昏睡度(日本肝臓学会昏睡度分類、第12回犬山シンポジウム、1981)Ⅱ度以上を目安とする。

6. 異所性静脈瘤とは、門脈領域の中で食道・胃静脈瘤以外の部位、主として上・下腸間膜静脈領域に生じる静脈瘤をいう。すなわち胆管・十二指腸・空腸・回腸・結腸・直腸静脈瘤、及び痔などである。

7. 門脈圧亢進症性胃腸症は、組織学的には、粘膜層・粘膜下層の血管の拡張・浮腫が主体であり、門脈圧亢進症性胃症と門脈圧亢進症性腸症に分類できる。門脈圧亢進症性胃症では、門脈圧亢進に伴う胃体上部を中心とした胃粘膜のモザイク様の浮腫性変化、点・斑状発赤、粘膜出血を呈する。門脈圧亢進症性腸症では、門脈圧亢進に伴う腸管粘膜に静脈瘤性病変と粘膜血管性病変を呈する。

表1

因子／重症度	I	II	III	IV	V
食道・胃・異所性静脈瘤	－	＋	＋ ＋	＋＋＋	＋＋＋
門脈圧亢進所見	－	＋	＋ ＋	＋＋	＋＋
身体活動制限	－	－	＋	＋＋	＋＋
消化管出血	－	－	－	－	＋
肝不全	－	－	－	－	＋

※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、直近6ヵ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者については、医療費助成の対象とする。

92 特発性門脈圧亢進症

○ 概要

1. 概要

特発性門脈圧亢進症とは、肝内末梢門脈枝の閉塞、狭窄により門脈圧亢進症に至る症候群をいう。通常、肝硬変に至ることはなく、肝細胞癌の母地にはならない。重症度に応じ易出血性食道・胃静脈瘤、異所性静脈瘤、門脈圧亢進症性胃腸症、腹水、肝性脳症、出血傾向、脾腫、貧血、肝機能障害、門脈血栓などの症候を示す。厚生労働省特定疾患門脈血行異常症調査研究班による全国疫学調査(2015 年)の結果では、男女比は約7:3、発症のピークは 40 歳代で、平均年齢は 44.7 歳である

2. 原因

本症の原因は不明で、肝内末梢門脈血栓説、脾原説、自己免疫異常説などがある。本症と肝炎ウイルスとの関連については、最近の詳細な検討の結果、否定的である。一方、本症は、中年女性に多発し、血清学的検査で自己免疫疾患と類似した特徴が認められ、自己免疫病を合併する頻度も高いことからその病因として自己免疫異常が考えられている。特発性門脈圧亢進症においては T 細胞の自己認識機構に問題があると考えられている。

3. 症状

門脈圧が上昇すると、脾臓が大きくなり、腹水がたまることがある。さらに、門脈圧の上昇により門脈血の一部が肝臓に向かわずに他の方向に逃げるようになる。このようにしてできた新しい血液の流通経路を側副血行路と総称する。この側副血行路のために腹壁の静脈が怒張したり、食道・胃静脈瘤が生じる。脾臓が大きくなると脾機能亢進という状態になり、貧血をきたすようになる。血小板も低下し、出血した時に血液が止まりにくくなる。また、静脈瘤の圧が上昇すると、静脈の血管がその圧に耐えきれなくなり、破裂・出血し、吐血・下血等の症状が出現する。

4. 治療法

特発性門脈圧亢進症に対する根治的治療はなく、門脈圧亢進症に伴う食道胃静脈瘤出血と異所性静脈瘤、脾機能亢進に伴う汎血球減少症に対しての対症療法を行う。

I. 食道・胃静脈瘤に対しては

1. 食道静脈瘤破裂症例では一般的出血ショック対策、可及的速やかに内視鏡的治療や塞栓術を行い、止血困難な場合は緊急手術も考慮する。
2. 一時止血が得られた症例では状態改善後、内視鏡的治療の継続、または待期手術を行う。
3. 未出血の症例では、食道・胃内視鏡所見を参考にして内視鏡的治療または予防手術を考慮する。
4. 単独手術療法としては、「選択的シャント手術」または「下部食道離断、脾摘、下部食道・胃上部の血行郭清直達離断術」を考慮する。内視鏡的治療との併用手術療法としては、「脾摘、下部食道・胃上部の血行郭清(Hassab 手術)」を考慮する。

Ⅱ. 脾腫・脾機能亢進症に対して

巨脾に合併する症状(疼痛、圧迫)が著しいとき、及び脾腫が原因と考えられる高度の血球減少で出血傾向などの合併症があり、内科的治療が難しい症例では部分的脾動脈塞栓術(partial splenic embolization: PSE)ないし脾摘術を考慮する。

5. 予後

特発性門脈圧亢進症患者の予後は良好であり、静脈瘤出血がコントロールされるならば肝癌の発生や肝不全による死亡率は2%弱と少なく、5年及び10年累積生存率は73~90%と良好である。また、長期観察例での肝実質の変化は少なく、肝機能異常も軽度である。

○ 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)
288人
2. 発病の機構
不明(自己免疫異常の関与が示唆される)
3. 効果的な治療方法
未確立(門脈圧亢進、脾機能亢進につき対症療法を行う)
4. 長期の療養
必要(静脈瘤のコントロールが必要)
5. 診断基準
あり(門脈血行異常症ガイドライン 2018年改訂版(2018年))
6. 重症度分類
門脈血行異常症ガイドライン 2018年改訂版(2018年)における特発性門脈圧亢進症重症度分類を用いて重症度Ⅲ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」

研究代表者 帝京大学医学部内科学講座 教授 田中 篤

同研究班 門脈血行異常症分科会・分科会長 久留米大学先端癌治療研究センター 客員教授 鹿毛 政義

日本肝臓学会

当該疾病担当者 帝京大学医学内科学講座 教授 田中 篤

日本門脈圧亢進症学会

当該疾病担当者 東京女子医科大学足立医療センター検査科光学診療部 准教授 古市好宏

<診断基準>

本症は症候群として認識され、また病期により病態が異なることから、以下により総合的に診断する。Definite（確定診断）は肝臓の病理組織学的所見に裏付けされていること。

1. 一般検査所見

- 1) 血液検査: 一つ以上の血球成分の減少を示す。特に血小板の減少は顕著である。
- 2) 肝機能検査: 軽度異常にとどまることが多い。
- 3) 内視鏡検査: しばしば上部消化管の静脈瘤を認める。門脈圧亢進症性胃腸症や十二指腸、胆管周囲、下部消化管などにいわゆる異所性静脈瘤を認めることがある。

2. 画像検査所見

- 1) 超音波、CT、MRI、腹腔鏡検査
 - (a) 脾腫(しばしば巨脾)を認める。
 - (b) 肝臓は病期の進行とともに、辺縁萎縮と代償性中心性腫大を呈する。
 - (c) 肝臓の表面は平滑なことが多いが、大きな隆起と陥凹を示し全体に波打ち状を呈する例もある。
 - (d) 肝内結節(結節性再生性過形成や限局性結節性過形成など)を認めることがある。
 - (e) 著明な脾動静脈の拡張を認める。
 - (f) 超音波ドプラ検査で著しい門脈血流量、脾静脈血流量の増加を認める。
 - (g) 二次的に肝内、肝外門脈に血栓を認めることがある。
- 2) 上腸間膜動脈造影門脈相ないし経皮経肝門脈造影
肝内末梢門脈枝の走行異常、分岐異常を認め、その造影性は不良である。時に肝内大型門脈枝や肝外門脈に血栓形成を認めることがある。
- 3) 肝静脈造影および圧測定
しばしば肝静脈枝相互間吻合と“しだれ柳様”所見を認める。閉塞肝静脈圧は正常または軽度上昇している。
- 4) 超音波エラストグラフィによる肝と脾の弾性測定で、肝の弾性の軽度増加と、脾の弾性の著しい増加を認めることが多い。

3. 病理検査所見

- 1) 肝臓の肉眼所見: 肝萎縮のあるもの、ないものがある。肝表面では平滑なもの、波打ち状や凹凸不正を示すもの、さらには肝の変形を示すものがある。肝断面では、肝被膜下の肝実質の脱落をしばしば認める。肝内大型門脈枝あるいは門脈本幹は開存しているが、二次性の閉塞性血栓を認める例がある。また、過形成結節を呈する症例がある。肝硬変の所見はない。
- 2) 肝臓の組織所見: 肝内末梢門脈枝の潰れ・狭小化や肝内門脈枝の硬化症、および異常血行路を呈する例が多い。門脈域の緻密な線維化を認め、しばしば円形の線維性拡大を呈する。肝細胞の過形成像がみられ、時に結節状過形成を呈する。ただし、周囲に線維化はなく、肝硬変の再生結節とは異なる。
- 3) 脾臓の肉眼所見: 著しい腫大を認める。

4)脾臓の組織所見:赤脾髄における脾洞(静脈洞)増生、細網線維・膠原線維の増加や、脾柱における Gamna-Gandy 結節などを認める。

によって総合的に診断する。確定診断は肝臓の病理組織学的所見に裏付けされること。

4. 診断に際して除外すべき疾患

- ・肝硬変症
- ・肝外門脈閉塞症
- ・バッド・キアリ症候群
- ・血液疾患
- ・寄生虫疾患
- ・肉芽腫性肝疾患
- ・先天性肝線維症
- ・慢性ウイルス性肝炎
- ・非硬変期の原発性胆汁性胆管炎

などである。

<重症度分類>

重症度Ⅲ度以上を対象とする

重症度Ⅰ：診断可能だが、所見は認めない。

重症度Ⅱ：所見を認めるものの、治療を要しない。

重症度Ⅲ：所見を認め、治療を要する。

重症度Ⅳ：身体活動が制限され、介護も含めた治療を要する。

重症度Ⅴ：肝不全ないしは消化管出血を認め、集中治療を要する。

(付記)

1. 食道・胃・異所性静脈瘤

(+)：静脈瘤を認めるが、易出血性ではない。

(++)：易出血性静脈瘤を認めるが、出血の既往がないもの。易出血性食道・胃静脈瘤とは「食道・胃静脈瘤内視鏡所見記載基準(日本門脈圧亢進症学会)」「門脈圧亢進症取り扱い規約(第3版、2013年)」に基づき、F2以上のもの、またはF因子に関係なく発赤所見を認めるもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。

(+++): 易出血性静脈瘤を認め、出血の既往を有するもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。

2. 門脈圧亢進所見

(+)：門脈圧亢進症性胃腸症、腹水、出血傾向、脾腫、貧血のうち一つもしくは複数認めるが、治療を必要としない。

(++)：上記所見のうち、治療を必要とするものを一つもしくは複数認める。

3. 身体活動制限

(+)：当該3疾患による身体活動制限はあるが歩行や身の回りのことはでき、日中の50%以上は起居している。

(++)：当該3疾患による身体活動制限のため介助を必要とし、日中の50%以上就床している。

4. 消化管出血

(+)：現在、活動性もしくは治療抵抗性の消化管出血を認める。

5. 肝不全

(+)：肝不全の徴候は、血清総ビリルビン値3mg/dl以上で肝性昏睡度(日本肝臓学会昏睡度分類、第12回犬山シンポジウム、1981)Ⅱ度以上を目安とする。

6. 異所性静脈瘤とは、門脈領域の中で食道・胃静脈瘤以外の部位、主として上・下腸間膜静脈領域に生じる静脈瘤をいう。すなわち胆管・十二指腸・空腸・回腸・結腸・直腸静脈瘤、及び痔などである。

7. 門脈亢進症性胃腸症は、組織学的には、粘膜層・粘膜下層の血管の拡張・浮腫が主体であり、門脈圧亢進症性胃症と門脈圧亢進症性腸症に分類できる。門脈圧亢進症性胃症では、門脈圧亢進に伴う胃体上部を中心とした胃粘膜のモザイク様の浮腫性変化、点・斑状発赤、粘膜出血を呈する。門脈圧亢進症性腸症では、門脈圧亢進に伴う腸管粘膜に静脈瘤性病変と粘膜血管性病変を呈する。

表

因子／重症度	I	II	III	IV	V
食道・胃・異所性静脈瘤	－	＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋
門脈圧亢進所見	－	＋	＋＋	＋＋	＋＋
身体活動制限	－	－	＋	＋＋	＋＋
消化管出血	－	－	－	－	＋
肝不全	－	－	－	－	＋

※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、直近 6 ヶ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者については、医療費助成の対象とする。

93 原発性胆汁性胆管炎 (旧称: 原発性胆汁性肝硬変)

○ 概要

1. 概要

原発性胆汁性胆管炎 (Primary biliary cholangitis: PBC。旧称: 原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis)) は病因が未だ解明されていない慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患である。胆汁うっ滞に伴い肝実質細胞の破壊と線維化を生じ、最終的には肝硬変から肝不全を呈する。臨床的には胆汁うっ滞に伴うそう痒感、及び自己抗体の1つである抗ミトコンドリア抗体 (Anti-mitochondrial antibodies: AMA) の陽性化を特徴とし、中年以後の女性に多い。臨床症状も全くみられない無症候性 PBC の症例も多く、このような症例は長年無症状で経過し予後もよい。

なお、本疾患は以前、原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis) と呼ばれていた。本疾患概念が確立された当時は、大多数の症例が肝硬変まで進行した段階で発見されていたため「肝硬変」という語句が使用されていたが、診断・治療技術の進歩した現在では、ほとんどの患者が肝硬変の状態ではないことから、2016 年に日本肝臓学会及び日本消化器病学会において「原発性胆汁性胆管炎」への病名変更が決定された。

2. 原因

本症発症の原因はまだ不明であるが、自己抗体の1つである AMA が特異的かつ高率に陽性化し、また、慢性甲状腺炎、シェーグレン症候群等の自己免疫性疾患や膠原病を合併しやすいことから、病態形成には自己免疫学的機序が考えられている。免疫組織学的に、自己免疫反応を特徴づける所見が認められることより、胆管障害機序には様々な細胞による免疫学的機序が重要な役割を担っていることが想定されている。

3. 症状

症状は、(1)胆汁うっ滞に基づく症状、(2)肝障害・肝硬変及び随伴する病態に伴う症状、(3)合併した他の自己免疫疾患に伴う症状の3つのカテゴリーに分けて考えることができる。病初期は長期間無症状であるが、中期・後期になると本疾患に特徴的である胆汁うっ滞に基づく皮膚そう痒感が出現してくる。無症候性 PBC では合併した自己免疫性疾患の病態・症状が表面に出ていることも多い。特徴的な身体所見として、そう痒感に伴う掻き疵や高脂血症に伴う眼瞼黄色腫がみられる症例もある。肝臓は初期に腫大していることが多く、進行すれば、萎縮し、黄疸と共に、胃食道静脈瘤、腹水、肝癌等、肝硬変に伴う身体所見が現れる。

4. 治療法

確立した根治的治療法はないため対症療法にとどまるが、病期・病態に応じた対策が必要である。初期から中期では免疫反応による炎症と胆汁うっ滞に対して、胆汁うっ滞が持続すると胆汁うっ滞に基づく症状と合併症に対して、肝硬変に至ると肝硬変に伴う門脈圧亢進症、腹水、脳症等の合併症に対しての治療が必要となる。ウルソデオキシコール酸 (UDCA) は現在第1選択薬とされており、初期から投与される。90%

の症例では胆道系酵素の低下がみられるが、進行した症例では効果が期待できない。高脂血症薬の1つであるベザフィブラートにも生化学的改善効果が認められており、我が国ではしばしば UDCA の効果が不十分な症例に併用されているが、最近この併用には長期予後の改善効果があることが報告された。PBC-AIH オーバーラップ症候群で肝炎の病態が強い場合には副腎皮質ホルモンが併用される。症候性 PBC では、胆汁うっ滞に基づく症状、特にそう痒、高脂血症とビタミン D の吸収障害による骨粗鬆症に対する治療が重要である。門脈圧亢進症を来しやすく、胃食道静脈瘤は肝硬変に至る前に出現することがあるので、定期的な観察が必要である。進行例では肝癌の併発にも留意する。肝硬変に進展した場合は、腹水、肝性脳症等の合併症に対する対応が必要となる。病期が進むと、内科的治療に限界が生じ肝移植の適応となるが、重症進行例では手術成績も低下するので、血清総ビリルビン値5mg/dL をめどに、肝臓専門医、移植専門医に相談する。移植成績は、5年で約 80%と優れている。脳死移植が少ない我が国では既に生体部分肝移植が定着しており、移植成績も欧米の脳死肝移植例と同様に良好である。

5. 予後

無症候性 PBC は無症候性 PBC にとどまる限り予後は大変よいが、約 10～40% (5年間で約 25%) は症候性 PBC へ移行する。黄疸期になると進行性で予後不良である。5年生存率は、血清 T.Bil 値が 2.0mg/dL では 60%、5.0mg/dL になると 55%、8.0mg/dL を超えると 35%となる。PBC の生存予測に関する独立因子としては、Mayo モデルでは年齢、ビリルビン、アルブミン、プロトロンビン時間、浮腫があげられている。一方、日本肝移植適応研究会では、ビリルビンと AST/ALT である。UDCA 内服開始後の生命予後予測に関しては、UK-PBC スコアと GLOBE スコアが優れている。死因は、症候性 PBC では肝不全と食道静脈瘤の破裂による消化管出血が大半を占めるが、無症候性 PBC では肝疾患以外の原因で死亡することが多い。

○ 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)
17,390 人
2. 発病の機構
不明(自己免疫の関与が示唆される。)
3. 効果的な治療方法
未確立(根治的治療なし。)
4. 長期の療養
必要(無症候性 PBC の約 10～40%(5年間で約 25%)は症候性 PBC へ移行する。)
5. 診断基準
あり
6. 重症度分類
原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療ガイドライン(2012 年)「PBC の臨床病期」の症候性 PBC を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」

研究代表者 帝京大学医学部内科学講座 教授 田中 篤

<診断基準>

(1)自覚症状

皮膚掻痒感で初発することが多い。黄疸は出現後、消退することなく漸増することが多く、門脈圧亢進症状が高頻度に出現する。原発性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis:PBC)(原発性胆汁性肝硬変)は臨床上、症候性(symptomatic)PBCと無症候性(asymptomatic)PBCに分類され、皮膚掻痒感、黄疸、食道胃静脈瘤、腹水、肝性脳症など肝障害に基づく自他覚症状を有する場合は、症候性PBCと呼ぶ。これらの症状を欠く場合は無症候性PBCと呼び、無症候のまま数年以上経過する場合がある。

(2)血液・生化学検査所見

症候性、無症候性を問わず、血清中の胆道系酵素(アルカリホスファターゼ、 γ GTPなど)活性の上昇を認め、抗ミトコンドリア抗体(antimitochondrial antibody:AMA)が高頻度に陽性である。IgM値、総コレステロール値の上昇も伴うことが多い。

(3)組織学的所見

肝組織では中等大小葉間胆管ないし隔壁胆管に慢性非化膿性破壊性胆管炎(chronic non-suppurative destructive cholangitis:CNSDC)あるいは胆管消失を認める。

連続切片による検索で診断率は向上する。

(4)合併症

高脂血症が持続する場合に皮膚黄色腫を伴う。シェーグレン症候群、関節リウマチ、慢性甲状腺炎などの自己免疫性疾患を合併することがある。

(5)鑑別診断

慢性薬物起因性肝内胆汁うっ滞、肝内型原発性硬化性胆管炎、成人性肝内胆管減少症など

(6)診断

次のいずれか1つに該当するものをPBCと診断する。

①組織学的にCNSDCを認め、検査所見がPBCとして矛盾しないもの※

②AMAが陽性で、組織学的にはCNSDCの所見を認めないが、PBCに矛盾しない(compatible)組織像を示すもの※

③組織学的検索の機会はないが、AMAが陽性で、しかも臨床像(自覚症状、血液・生化学検査所見、合併症を総合したもの)及び経過からPBCと考えられるもの

※検査所見がPBCとして矛盾しない:血液所見で慢性の胆汁うっ滞所見(ALP、 γ GTP)

※PBCに矛盾しない組織像:胆管消失、肉芽腫など

＜重症度分類＞

原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療ガイドライン(2012 年)における臨床病期症候性 PBC(sPBC)を対象とする。

＜臨床病期＞

無症候性 PBC(aPBC):肝障害に伴う自他覚症状を欠く。

症候性 PBC(sPBC):肝障害に基づく自他覚症候を有し、

s1PBC 総ビリルビン値 2.0mg/dL 未満のもの

s2PBC 総ビリルビン値 2.0mg/dL 以上のもの

* 肝障害に伴う自他覚症状:黄疸、皮膚掻痒感、食道胃静脈瘤、腹水、肝性脳症など

※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。

94 原発性硬化性胆管炎

○ 概要

1. 概要

原発性硬化性胆管炎(PSC)は、肝内外の胆管の線維性狭窄を生じる進行性の慢性炎症疾患である。胆管炎、AIDS の胆管障害、胆管悪性腫瘍(PSC 診断後及び早期癌は例外)、胆道の手術や外傷、総胆管結石、先天性胆道異常、腐食性硬化性胆管炎、胆管の虚血性狭窄、floxuridine 動注による胆管障害や狭窄に伴うものは、2次性硬化性胆管炎として除外される。また、自己免疫性膵炎に伴うものを含めて、IgG4 関連硬化性胆管炎も除外される。2015 年の全国調査によれば、頻度は男性にやや多く、発症年齢は 30 歳と 60 歳代の2峰性である。肝内肝外胆管両方の罹患例が多く、潰瘍性大腸炎の合併を 40%に、胆管癌の合併を 7.1%に認めた。

2. 原因

自己免疫性肝炎や原発性胆汁性胆管炎と同様に免疫学的異常によると考えられているが、詳細は不明である。炎症性腸疾患の合併が多く、病因との関連が示唆されている。

3. 症状

全国調査によれば、初発症状として最も多いのは黄疸であり、全体の 19%に認められた。しかし無症状のまま診断される症例が全体の約半数に上る。治療効果が不良の場合最終的に肝硬変へ至る。

4. 治療法

ウルソデオキシコール酸やベザフィブラートは ALP や γ -GTP 値を低下させるが、予後を改善するかについては不明である。局所的狭窄に対するバルーン拡張や一時的なドレナージなどの内視鏡的治療が有用のこともある。進行例では、肝移植が唯一の救命法であり、脳死肝移植が少ない本邦では生体肝移植が主に行われているが、肝移植後の再発率が比較的高い。

5. 予後

全国調査の結果からは、肝移植なしの5年生存率は 75%であった。

○ 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)

892 人

2. 発病の機構

不明(免疫学的異常が示唆されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし、進行例では肝移植が唯一の救命法であるが再発も多い。)

4. 長期の療養

必要(肝移植なしの5年生存率は 75%)

5. 診断基準

あり(研究班が作成した診断基準)

6. 重症度分類

1)又は2)を対象とする。

1)有症状の患者(黄疸、皮膚掻痒、胆管炎、腹水、消化管出血、肝性脳症、胆管癌など)

2)ALP が施設基準値上限の2倍以上の患者

○ 情報提供元

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」

研究代表者 帝京大学医学部内科学講座 教授 田中 篤

<診断基準>

硬化性胆管炎(PSC)

肝内胆管障害を惹起する代表的な疾患として硬化性胆管炎(SC)がある。SC には、①原発性(PSC)、②IgG4 関連(IgG4SC)、③続発性があり、臨床像においては胆汁うっ滞に伴う症状は共通であるが、臨床経過や選択されるべき治療方法が異なるため、精度の高い鑑別診断と的確な対処が必要である。以下に、原発性 SC(PSC) 臨床的特徴を示し、IgG4SC、続発性との鑑別点を挙げる。

1. 臨床的特徴(症状、臨床経過)

- (1)胆汁うっ滞による症状(腹痛、発熱、黄疸など)
- (2)炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病)の病歴
- (3)血液検査値異常(6か月以上にわたる ALP 値上昇(正常上限の2～3倍))
- (4)IgG4SC、続発性(2次性)の除外(下記)
 - 1)胆道感染症による胆管炎(AIDS を含む。)
 - 2)悪性腫瘍
 - 3)胆道外科手術後
 - 4)胆管結石
 - 5)腐食性硬化性胆管炎
 - 6)先天性胆道異常
 - 7)Floxadine 動注による胆管障害
 - 8)虚血性狭窄上記の(1)は原発性も続発性も同様である。

2. 画像診断

肝内胆管(および肝外胆管、胆嚢)に特徴的な画像所見を示す。

- (1)US
 - 1)散在する胆管内腔の狭窄と拡張
 - 2)散在する胆管壁肥厚
 - 3)胆嚢拡張
- (2)ERCP(内視鏡的逆行性胆管膵管造影法)
 - 1)狭窄像(輪状狭窄、膜状狭窄、帯状狭窄及び二次的変化として憩室様突出や数珠状を呈する。)
 - 2)胆管壁不整像(毛羽立ち、刷子縁様)
 - 3)肝内胆管分枝像の減少
 - 4)肝外胆管の狭窄に対して必ずしも肝内胆管が拡張しない。
- (3)MRCP(磁気共鳴胆管膵管撮影法)(ERCP と同様)
- (4)CT(ERCP、MRCP の胆管内腔の情報に加えて胆管壁や肝実質・周辺臓器との関係を把握する。)
 - (3～4)にて肝内胆管の狭窄と拡張の散在性の混在を確認する。

3. 病型分類

- (1) 肝内型(病変が肝内胆管に局限するもの)
- (2) 肝外型(病変が肝外胆管に局限するもの)
- (3) 肝内外型(病変が肝内および肝外胆管に及ぶもの)

4. 鑑別診断

鑑別すべき疾患は、IgG4 関連 SC である。自己免疫性膵炎(AIP)や IgG4 関連疾患では肝内胆管の硬化性変化を伴って肝内胆汁うっ滞を惹起し、それによる黄疸などの臨床症状を呈することがある。これらは病態や治療が PSC とは異なるため、精度の高い鑑別診断が必要である。大部分の IgG4 関連 SC は自己免疫性膵炎を合併するため、自己免疫性膵炎合併を参考に診断可能であるが、自己免疫性膵炎自体の診断が難しい症例や自己免疫性膵炎を合併しない症例の診断は難しい。以下に、IgG4 関連 SC の特徴を示す。

- (1) 胆汁うっ滞による症状(腹痛、発熱、黄疸など)は同様。
- (2) 炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病)の病歴は稀である。他臓器の IgG4 関連疾患を合併することがある。
- (3) 血液検査値異常(6か月以上にわたるALP値上昇(正常上限の2～3倍))を呈することはあるが、AIPに伴う胆管病変は肝外が主体で閉塞性黄疸が主な症状である。
 - 1) 血清 γ グロブリン2g/dL 以上、IgG1800mg/dL 以上または IgG4 上昇(135mg/dL 以上)
 - 2) 自己抗体陽性率が高い(抗核抗体、リウマチ因子)
- (4) IgG4 関連 SC ではステロイドが著効する場合が多い。
- (5) 画像上の鑑別点
 - 1) 狭窄部の上流胆管の拡張
 - 2) 比較的長い狭窄
 - 3) 時に局所的な胆管狭窄
 - 4) 下部胆管が狭窄の主座
 - 5) PSC に特徴的な狭窄像(輪状狭窄、膜状狭窄、帯状狭窄及び二次的変化として憩室様突出や数珠状を呈する。)を認めない。

<重症度分類>

1)又は2)を対象とする。

1)有症状の患者(黄疸、皮膚掻痒、胆管炎、腹水、消化管出血、肝性脳症、胆管癌など)

2)ALPが施設基準値上限の2倍以上の患者

※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。

95 自己免疫性肝炎

○ 概要

1. 概要

自己免疫性肝炎は、肝細胞障害の成立に自己免疫機序が関与していると考えられる慢性に経過する肝炎であり、中年以降の女性に好発することが特徴である。原則的には既知の肝炎ウイルス、アルコール、薬物による肝障害、及び他の自己免疫疾患に基づく肝障害は除外される。また、治療に際し免疫抑制剤、特に副腎皮質ステロイドが著効を奏す。一方、最近の調査により、急性肝炎様に発症する症例の存在が明らかとなっている。発症年齢は60歳を中心とする一峰性を示し、多くは中年以降の発症であり、最近高齢化がみられる。男女比は約1:4.3で女性に多い。

2. 原因

自己免疫性肝炎の病因は解明されていないが、日本人では60%の症例でHLA-DR4陽性、欧米ではHLA-DR3とHLA-DR4陽性例が多いことから何らかの遺伝的素因が関与していると思われる。

また、ウイルス感染(A型肝炎ウイルス、Epstein-Barrウイルス、サイトメガロウイルス、麻疹ウイルス)や一部の薬剤が自己免疫性肝炎発症の誘因として報告されている。

3. 症状

我が国では初発症状としては、倦怠感が60%と最も多く、黄疸(35%)、食思不振(27%)がこれに次ぐ。またウイルス性慢性肝炎では通常ない関節痛、発熱を初発とするものがそれぞれ約15%にみられる。また、合併する他の自己免疫疾患による症状を初発症状とするものもある。自己免疫疾患あるいは膠原病の合併はおおよそ1/3の症例でみられ、合併頻度の高いものとしては慢性甲状腺炎(9%程度)、シェーグレン症候群(7%程度)、関節リウマチ(3%程度)がある。身体症候としては、他のウイルス性慢性肝炎、肝硬変と異なることはない。

4. 治療法

治療目標は血清トランスアミナーゼ(AST[GOT]、ALT[GPT])の持続正常化である。第一選択薬は副腎皮質ステロイドであるプレドニゾンである。血清トランスアミナーゼとIgGの改善を指標にする。ステロイドパルス療法による予後改善効果については、現時点では不明である。一方、急性肝不全(劇症肝炎・遅発性肝不全)例にステロイドパルス療法を行う際には、感染症(特に真菌感染)に対する十分な注意が必要である。2年間以上血清トランスアミナーゼとIgGが正常内で推移すれば、プレドニゾンの中止も検討可能である。しかし、血清トランスアミナーゼやIgGが持続的に正常化していない症例では、治療中止により高率に再燃がみられる。治療を中止した症例の80%で再燃がみられ、60%の症例は1年以内に再燃するため、治療中止後も十分な経過観察が必要である。初回のプレドニゾン治療に良好に反応した症例の多くでは、再燃時においてもプレドニゾンの増量により血清トランスアミナーゼの正常化を得ることができる。副腎皮質ステロイド治療にもかかわらず再燃を繰り返す症例や副腎皮質ステロイドが使用できない症例では、免疫抑制剤アザチオプリンの使用が有効である。アザチオプリン投与時には、NUDT15遺伝子多型検査を実

施し、血液障害（汎血球減少、貧血、無顆粒球症、血小板減少）、感染症、肝障害などに注意が必要である。プレドニゾロン漸減時や軽度の再燃時には、ウルソデオキシコール酸を併用することで血清トランスアミナーゼの持続正常化を得られる場合がある。自己免疫性肝炎による急性肝不全（劇症肝炎・遅発性肝不全）例の予後は不良であり、肝移植を視野に入れた治療方針の決定が必要である。

5. 予後

適切な治療が継続的に行われた自己免疫性肝炎症例の予後は、概ね良好であり、生存期間についても一般人口と差を認めない。しかし、適切な治療が行われないと、他の慢性肝疾患に比べて早期に肝硬変・肝不全へと進行する。予後を良好に保つためには血清トランスアミナーゼの持続正常化が重要であり、繰り返す再燃は予後不良（肝不全、肝癌）につながる。

○ 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）
5,880 人
2. 発病の機構
不明（自己免疫的機序の関与が示唆される。）
3. 効果的な治療方法
未確立（根本的治療法なし。）
4. 長期の療養
必要（適切な治療が行われないと、早期に肝硬変・肝不全へと進行する。）
5. 診断基準
あり（「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 自己免疫性肝炎分科会の診断基準等）
6. 重症度分類
自己免疫性肝炎診療ガイドライン（2021 年）重症度判定の中等症以上、
または組織学的あるいは臨床的に肝硬変と診断される症例を医療費助成の対象とする。

○ 情報提供元

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」
研究代表者 帝京大学医学部内科学講座 教授 田中 篤

<診断基準>

典型例及び非典型例を対象とする。

1. 抗核抗体陽性あるいは抗平滑筋抗体陽性
2. IgG 高値(>基準上限値 1.1 倍)
3. 組織学的に interface hepatitis や形質細胞浸潤がみられる
4. 副腎皮質ステロイドが著効する
5. 他の原因(※)による肝障害が否定される

※ 肝炎ウイルス、アルコール、薬物による肝障害、及び他の自己免疫疾患に基づく肝障害など

<診断のカテゴリー>

典型例： 上記項目で、1～4のうち3項目以上を認め、5を満たすもの。

非典型例： 上記項目で、1～4の所見のうち1項目以上を認め、5を満たすもの。

注

1. 副腎皮質ステロイド著効所見は治療的診断となるので、典型例・非典型例ともに、治療開始前に肝生検を行い、その組織所見を含めて診断することが原則である。ただし、治療前に肝生検が施行できないときは診断後速やかに副腎皮質ステロイド治療を開始する。
2. 国際診断スコアが計算できる場合にはその値を参考とし、疑診以上は自己免疫性肝炎と診断する。
3. 診断時、既に肝硬変に進展している場合があることに留意する。
4. 急性発症例では、上記項目1、2を認めない場合がある。また、組織学的に門脈域の炎症細胞を伴わず、中心静脈域の壊死、炎症反応と形質細胞を含む単核球の浸潤を認める症例が存在する。
5. 診断が確定したら、必ず重症度評価を行い、重症の場合には遅滞なく、中等症では病態に応じ専門機関へ紹介する。なお、5のみを満たす症例で、重症度より急性肝不全が疑われる場合も同様の対応をとる。
6. 簡易型スコアが疑診以上の場合には副腎皮質ステロイド治療を考慮する。
7. 抗ミトコンドリア抗体が陽性であっても、簡易型スコアが疑診以上の場合には副腎皮質ステロイド治療を考慮する。自己免疫性肝炎での抗ミトコンドリア抗体陽性率は約 10%である。
8. 薬物性肝障害 (Drug-induced liver injury: DILI) の鑑別には DDW-J 2004 薬物性肝障害診断スコア及びマニュアルを参考にする。
9. 既知の肝障害を認め、この診断指針に該当しない自己免疫性肝炎も存在する。

<重症度分類>

1) 又は2)を対象とする。

1) 自己免疫性肝炎診療ガイドライン(2021 年)重症度判定を用いて、中等症以上

2) 組織学的あるいは臨床的に肝硬変と診断される症例

自己免疫性肝炎診療ガイドライン(2021 年)重症度判定

臨床所見	臨床検査所見
① 肝性脳症あり	① AST または ALT > 200 U/l
② 肝萎縮あり	② 総ビリルビン> 5mg/dl
	③ プロトロンビン時間(PT-INR) ≥ 1.3

重症 次のいずれかが見られる 1. 臨床所見:①または② 2. 臨床検査所見:③
中等症 臨床所見:①、②、臨床検査所見:③が見られず、臨床検査所見:①または②が見られる
軽症 臨床所見:①、②、臨床検査所見:①、②、③のいずれも見られない

註

1. 重症と判断された場合、遅滞なく肝臓専門医のいる医療機関への紹介を考慮する。
2. 重症の場合、劇症肝炎分科会の予後予測モデル、MELD も参考にする。
3. 中等症の症例で、黄疸高度、60 歳以上の高齢者の場合も専門機関への紹介を考慮する。
4. 肝萎縮は CT volumetry が測定可能な場合は、肝容積対標準肝容積比を参考にする。
5. 急性肝不全の診断は、厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する研究」班の診断基準(2011 年版)を用いる。

※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。

96 クローン病

○ 概要

1. 概要

本疾患は原因不明で、主として若年者にみられ、潰瘍や線維化を伴う肉芽腫性炎症性病変からなり、消化管のどの部位にも起こりうる。消化管以外(特に皮膚)にも病変が起こることがある。当初の報告では回腸末端を侵す(回腸末端炎)と記載されたが、その後口腔から肛門までの消化管のあらゆる部位に起こりうることがわかった。臨床像は病変の部位や範囲によって多彩である。発熱、栄養障害、貧血などの全身症状や関節炎、虹彩炎、肝障害などの全身性合併症が起こりうる。

2. 原因

原因は不明。現在のところ遺伝的因子、環境因子(ウイルスや細菌などの微生物感染、腸内細菌叢の変化、食餌性抗原など)などが複雑に関与し、免疫系の異常反応が生じていると考えられている。

3. 症状

腹痛、下痢、体重減少、発熱、肛門病変などがよくみられる症状である。ときに虫垂炎に類似の症状、腸閉塞、腸穿孔、大出血で発症する。また、腹部症状を欠き、肛門病変や発熱で発症することもある。腸管外合併症として貧血、末梢関節痛、強直性脊椎炎、口腔内アフタ、皮膚症状(結節性紅斑、壊疽性膿皮症など)、虹彩炎、成長障害などがあり、長期経過例では腸管悪性腫瘍が問題となる。

4. 治療法

本症を完治させる根本的な治療法は現時点ではない。治療の目的は病気の活動性をコントロールして寛解状態を維持し、患者の QOL を高めることである。そのために薬物療法、栄養療法、外科療法を組み合わせ、栄養状態を維持し、症状を抑え、炎症の再燃・再発を予防することにある。治療にあたっては患者にクローン病がどのような病気であるかを良く説明し、患者個々の社会的背景や環境を十分に考慮し、治療法を選択する。

(1)内科的治療

寛解導入療法…栄養療法(経腸栄養療法又は完全静脈栄養)又は薬物療法を行う。薬物療法としては軽症例では5-ASA 製剤(メサラジン)、また、中等症以上では副腎皮質ステロイド薬、免疫調節薬(アザチオプリン)が用いられる。難治例では抗 TNF α 抗体(インフリキシマブまたはアダリムマブ)、抗 IL-12/23p40 抗体(ウステキヌマブ)、抗接着分子抗体(ベドリズマブ)が使用される。抗生剤(メトロニダゾール、シプロフロキサシン)投与や血球成分除去療法が行われることもある。

寛解維持療法…在宅経腸栄養療法や5-ASA 製剤(メサラジン)、また、ステロイド依存例では免疫調節薬(アザチオプリン)がよく使用される。寛解導入に抗 TNF α 受容体拮抗薬(インフリキシマブまたはアダリムマブ)、抗 IL-12/23p40 抗体(ウステキヌマブ)、抗接着分子抗体(ベドリズマブ)が使用された例では、各薬剤の計画的な維持投与が行われる。

痔瘻に対する治療…腸管病変に対する治療と併行して、抗菌薬の投与や、膿瘍に対する切開排膿、シ

ートンドレナージなどの外科的処置が必要となることも多い。

(2)外科的治療

外科治療の目的は、愁訴の原因となる合併症に外科的処置を加え、患者の QOL を改善することにある。

- ・絶対的適応：腸閉塞、穿孔、大量出血、中毒性巨大結腸症、癌合併
- ・相対的適応：症状を伴う狭窄（内視鏡的拡張術が有効な場合もある）、膿瘍、内瘻、外瘻のほか発育障害や内科治療無効例、肛門周囲膿瘍、排膿の多い有痛性痔瘻など

5. 予後

クローン病の手術率は発症後5年で 33.3%、10 年で 70.8%と高く、さらに手術後の再手術率も5年で 28%と高率であることから、再燃・再発予防が重要である。診断後 10 年の累積生存率は 96.9%と生命予後は良好と考えられている。

○ 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）
44,245 人
2. 発病の機構
不明（遺伝的疾患感受性と環境因子が関与していると考えられている）
3. 効果的な治療方法
症状を改善する治療法は確立しつつあるが根治療法はなし。
4. 長期の療養
必要（手術率は発症後5年で 33.3%、10 年で 70.8%と高く、さらに手術後の再手術率も5年で 28%と高率）
5. 診断基準
あり（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂）
6. 重症度分類
IOIBD スコアを用いて2点以上を医療費助成の対象とする。

○ 情報提供元

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」

研究代表者 杏林大学医学部消化器内科学 教授 久松理一

<診断基準>

Definite(確診例)・Probable(疑診例)を対象とする。

(1)主要所見

- A. 縦走潰瘍^{<注1>}
- B. 敷石像
- C. 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫^{<注2>}

(2)副所見

- a. 消化管の広範囲に認める不整形～類円形潰瘍またはアフタ^{<注3>}
- b. 特徴的な肛門病変^{<注4>}
- c. 特徴的な胃・十二指腸病変^{<注5>}

診断のカテゴリー

Definite(確診例):

- [1]主要所見のA又はBを有するもの。^{<注6>}
- [2]主要所見のCと副所見の a 又は b を有するもの。
- [3]副所見の a、b、c 全てを有するもの。

Probable(疑診例):

- [1]主要所見のCと副所見の c を有するもの。
- [2]主要所見A又はBを有するが潰瘍性大腸炎や腸型ベーチェット病、単純性潰瘍、虚血性腸病変と鑑別できないもの。
- [3]主要所見のCのみを有するもの。^{<注7>}
- [4]副所見のいずれか2つ又は1つのみを有するもの。

<注1> 小腸の場合は、腸間膜付着側に好発する。

<注2> 連続切片作成により診断率が向上する。消化管に精通した病理医の判定が望ましい。

<注3> 典型的には縦列するが、縦列しない場合もある。

また、3か月以上恒存することが必要である。

また、腸結核、腸型ベーチェット病、単純性潰瘍、NSAIDs 潰瘍、感染性腸炎の除外が必要である。

<注4> 裂肛、cavitating ulcer、痔瘻、肛門周囲膿瘍、浮腫状皮垂など。Crohn 病肛門病変肉眼所見アトラスを参照し、クローン病に精通した肛門病専門医による診断が望ましい。

<注5> 竹の節状外観、ノッチ様陥凹など。クローン病に精通した専門医の診断が望ましい。

<注6> 縦走潰瘍のみの場合、虚血性腸病変や潰瘍性大腸炎を除外することが必要である。敷石像のみの場合、虚血性腸病変を除外することが必要である。

<注7> 腸結核などの肉芽腫を有する炎症性疾患を除外することが必要である。

＜重症度分類＞

クローン病 IOIBD スコア

1項目1点とし、2点以上を医療費助成の対象とする。

(1)腹痛

(2)1日6回以上の下痢あるいは粘血便

(3)肛門部病変

(4)瘻孔

(5)その他の合併症(ぶどう膜炎、虹彩炎、口内炎、関節炎、皮膚症状(結節性紅斑、壊疽性膿皮症)、深部静脈血栓症等)

(6)腹部腫瘍

(7)体重減少

(8)38℃以上の発熱

(9)腹部圧痛

(10)ヘモグロビン 10.0g/dL 以下

※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。

97 潰瘍性大腸炎

○ 概要

1. 概要

潰瘍性大腸炎は、主として粘膜を侵し、びらんや潰瘍を形成する原因不明の大腸のびまん性非特異性炎症である。医科学国際組織委員 (CIOMS) では「主として粘膜と粘膜下層を侵す、大腸特に直腸の特発性、非特異炎症性疾患。30 歳以下の成人に多いが、小児や 50 歳以上の年齢層にもみられる。原因は不明で、免疫病理学的機序や心理学的要因の関与が考えられている。通常血性下痢と種々の程度の全身症状を示す。長期にわたり、かつ大腸全体を侵す場合には悪性化の傾向がある。」と定義している。多くの患者は再燃と寛解を繰り返すことから長期間の医学管理が必要となる。

2. 原因

いまだ病因は不明であるが、現在では遺伝的因子と環境因子が複雑に絡み合っ、て、なんらかの抗原が消化管の免疫担当細胞を介して腸管局所での過剰な免疫応答を引き起こし、発症と炎症の持続に関与していると考えられている。

3. 症状

主に、血便、粘液血便、下痢あるいは血性下痢を呈するが、病変範囲と重症度によって左右される。軽症例では血便を伴わないが、重症化すれば、水様性下痢と出血が混じり、滲出液と粘液に血液が混じった状態となる。他の症状としては腹痛、発熱、食欲不振、体重減少、貧血などが加わることも多い。さらに関節炎、虹彩炎、睇炎、皮膚症状（結節性紅斑、壊疽性膿皮症など）などの腸管外合併症を伴うことも少なくない。

4. 治療法

治療の原則として、重症例や、ある程度の全身障害を伴う中等症例に対しては、入院の上、脱水、電解質異常（特に低カリウム血症）、貧血、栄養障害などへの対策が必要である。劇症例は極めて予後不良であるので、内科と外科の協力のもとに強力な治療を行い、短期間の間に手術の要、不要を決定する。

軽症及び中等症例では 5-ASA 製剤（メサラジン）を、無効例や重症例で副腎皮質ステロイド薬にて寛解導入を行う。寛解維持には 5-ASA 製剤（メサラジン）、また、ステロイド薬を投与した場合には免疫調節薬（アザチオプリン）の使用も考慮する。免疫調節薬はステロイド依存例で使用され、ステロイド薬無効例ではシクロスポリン、タクロリムス、抗 TNF 抗体製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ）、抗接着分子抗体（ベドリズマブ）、抗 IL-12/23p40 抗体（ウスティキヌマブ）、経口ヤヌスキナーゼ阻害薬（トファシチニブ）あるいは血球成分除去療法が行われる。

内科的治療に反応せず改善がみられない、あるいは症状の増悪がみられる場合には手術適応（全大腸摘出術）を検討する。また大腸癌合併患者も手術適応である。近年、手術術式の進歩により肛門機能を温存できるようになり、術後の QOL も向上している。

5. 予後

一般に発症時の重症度が重いほど、罹患範囲は広いほど手術率、死亡率が高くなるが、近年の報告では生存率は一般と比べて差がないとする報告もみられる。手術理由は発症5年以内では劇症例や重症例の内科治療無効例が多く、5年以降は慢性持続型などの難治例が対象となりやすい。

長期経過例では炎症を母地とした癌の発生を合併する例が存在する。全大腸炎型の長期経過例に対しては癌合併のサーベイランスが重要となる。近年、症例対照研究で 5-ASA 製剤(メサラジン)の継続投与が大腸癌のリスクを減少させるとともに、経過中の定期的な受診や下部内視鏡検査も大腸癌抑制の要因と報告されている。

○ 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)
126,603 人
2. 発病の機構
不明(腸管局所での過剰な免疫応答が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
症状を改善する治療法は確立しつつあるが根治療法はなし。
4. 長期の療養
必要(寛解や増悪を繰り返すため継続的な維持療法が必要)
5. 診断基準
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂)
6. 重症度分類
潰瘍性大腸炎の臨床的重症度を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」

研究代表者 杏林大学医学部消化器内科学 教授 久松理一

<診断基準>

「Definite」を対象とする。

次の a) の他、b) のうちの 1 項目及び c) を満たし、下記の疾患が除外できれば、Definite となる。

a) 臨床症状：持続性又は反復性の粘血・血便あるいはその既往がある。

b) ①内視鏡検査：i) 粘膜はびまん性に侵され、血管透見像は消失し、粗ぞうまたは細顆粒状を呈する。さらに、もろくて易出血性（接触出血）を伴い、粘血膿性の分泌物が付着しているか、ii) 多発性のびらん、潰瘍あるいは偽ポリポーススを認める。

②注腸 X 線検査：i) 粗ぞう又は細顆粒状の粘膜表面のびまん性変化、ii) 多発性のびらん、潰瘍、iii) 偽ポリポーススを認める。その他、ハウストラの消失（鉛管像）や腸管の狭小・短縮が認められる。

c) 生検組織学的検査：活動期では粘膜全層にびまん性炎症性細胞浸潤、陰窩膿瘍、高度な杯細胞減少が認められる。いずれも非特異的所見であるので、総合的に判断する。寛解期では腺の配列異常（蛇行・分岐）、萎縮が残存する。上記変化は通常直腸から連続性に口側にみられる。

b) c) の検査が不十分あるいは施行できなくとも、切除手術により、肉眼的及び組織学的に本症に特徴的な所見を認める場合は、下記の疾患が除外できれば、Definite とする。

除外すべき疾患は、細菌性赤痢、アメーバ性大腸炎、サルモネラ腸炎、カンピロバクタ腸炎、大腸結核、クラミジア腸炎などの感染性腸炎が主体で、その他にクローン病、放射線照射性大腸炎、薬剤性大腸炎、リンパ濾胞増殖症、虚血性大腸炎、腸型ベーチェットなどがある。

<注1> まれに血便に気付いていない場合や、血便に気付いてすぐに来院する（病悩期間が短い）場合もあるので注意を要する。

<注2> 所見が軽度で診断が確実でないものは「Possible（疑診）」として取り扱い、後日再燃時などに明確な所見が得られた時に本症と「Definite」する。

<注3> クローン病と潰瘍性大腸炎の鑑別困難例に対しては経過観察を行う。その際、内視鏡や生検所見を含めた臨床像で確定診断がえられない症例は inflammatory bowel disease unclassified (IBDU) とする。また、切除術後標本の病理組織学的な検索を行っても確定診断がえられない症例は indeterminate colitis (IC) とする。経過観察により、いずれかの疾患のより特徴的な所見が出現する場合がある。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

潰瘍性大腸炎の臨床的重症度による分類

	重 症	中等症	軽 症
①排便回数	6回/日以上	重症と 軽症の 中 間	4回/日以下
②顕血便	(+++)		(+)～(-)
③発熱	37.5℃以上		37.5℃以上の発熱がない
④頻脈	90/分以上		90/分以上の頻脈なし
⑤貧血	Hb10.0g/dL 以下		Hb10.0g/dL 以下の貧血なし
⑥赤沈 または CRP	30mm/h 以上 3.0mg/dL 以上		正常

顕血便の判定

(-) 血便なし

(+) 排便の半数以下でわずかに血液が付着

(++) ほとんどの排便時に明らかな血液の混入

(+++) 大部分が血液

重症度

軽 症: 上記の6項目を全て満たすもの

中等症: 上記の軽症、重症の中間にあたるもの(以下の①～⑥のいずれかを満たし、重症の基準を満たさないもの)

排便回数5回/日以上、②顕血便(++)～(+++)、③発熱 37.5℃以上、④頻脈 90/分以上、⑤貧血 Hb10.0g/dL 以下、⑥赤沈 30mm/h 以上または CRP3.0mg/dL 以上

重 症: ①及び②の他に、全身症状である③又は④のいずれかを満たし、かつ6項目のうち4項目を満たすもの

劇 症: 重症の中でも特に症状が激しく重篤なものをいう。発症の経過により急性電撃型と再燃劇症型に分けられる。

劇症の診断基準は以下の5項目すべてを満たすもの

(1)重症基準を満たしている。

(2)15 回/日以上血性下痢が続いている。

(3)38.5℃以上の持続する高熱である。

(4)10,000/mm³ 以上の白血球増多がある。

(5)強い腹痛がある。

※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。

98 好酸球性消化管疾患

○ 概要

1. 概要

消化管を主座とする好酸球性炎症症候群 (Eosinophilic Gastro-Intestinal Disorder: EGID) は、新生児～乳児における食物蛋白誘発胃腸炎 (ここでは日本における Food-Protein Induced Enterocolitis Syndrome という意味で N-FPIES と呼ぶ。)、幼児～成人における好酸球性食道炎 (EoE)、好酸球性胃腸炎 (EGE) の総称である。特に新生児期～乳児期の患者は、1990 年台末から急激に増加していると考えられている。また、EGE は本邦に特に患者が多い。診断法、治療法が確立していないことから、多くの患者が苦しんでいる。

新生児～乳児における食物蛋白誘発胃腸炎 (N-FPIES) では 10% の患者は、生命にかかわる重大な合併症を引き起こすため、緊急の治療が必要となる。治療困難症例の場合、症状は一生続く。

幼児～成人における好酸球性食道炎 (EoE) では、嚥下障害のために日常生活が障害されるとともに、長期経過例では、食道狭窄を起し観血的な治療が必要となる。

幼児～成人における好酸球性胃腸炎 (EGE) は胃-大腸に至る重要な臓器が障害されるが、欧米では症例数が少ないこともあり、診断治療研究が進んでいない。多くの患者を抱える我が国で研究を進歩させる必要がある。60% 程度の例で再発を繰り返し、慢性化してステロイド依存性となるなどして薬剤治療にともなう様々な副作用が問題となる。日本では好酸球性胃腸炎 (EGE) は、以前から症例報告が多いが、好酸球性食道炎 (EoE) は少ない。逆に欧米では好酸球性食道炎 (EoE) が多く、EGE は少ない。世界的に EGE の診断治療法に関する研究は遅れている。

2. 原因

免疫反応の異常により、消化管で炎症が起きることが原因である。この免疫学的異常についての詳細は明らかになっていないが、消化管において好酸球の著明な浸潤が見られることが特徴である。

3. 症状

新生児～乳児における食物蛋白誘発胃腸炎 (N-FPIES) は、主に反復する嘔吐、下痢、血便、体重増加不良が見られ、10% の重症者は腸閉塞、腸破裂、低蛋白血症、発達遅滞、ショック (循環不全) などを合併する。

幼児～成人における好酸球性食道炎 (EoE) は、食道のみに炎症が見られ、食物が飲み込みにくい、つかえ感などを生じる。

好酸球性胃腸炎 (EGE) は、全消化管に炎症が及ぶ可能性があるが、食欲不振、嘔吐、腹痛、下痢、血便、体重減少、腹水などが見られる。また、重症者では、消化管閉塞、腸破裂、腹膜炎を起こすことがある。

4. 治療法

新生児～乳児における食物蛋白誘発胃腸炎 (N-FPIES) は、炎症の引き金となっている食物を同定できた場合は、これを除去することで改善することが多い。しかし、この同定は困難な場合も多く、これが不可能な場合、炎症は持続する。

好酸球性食道炎(EoE)については、食道のみに効果を与える局所ステロイド薬が効果を示すが、中止すると再発することが多い。

好酸球性胃腸炎(EGE)は、全身性のステロイド薬が使用されることが多い。しかし、根本的に炎症を寛解させることが難しいため、長期にわたって使用せざるを得ないステロイド薬の副作用、つまり糖尿病、骨粗鬆症、うつ状態などに苦しむことが多い。

5. 予後

腸閉塞、腸破裂、腹膜炎、低蛋白血症、発達遅滞、ショック(循環不全)などがある。

○ 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)
830 人
2. 発病の機構
不明(好酸球の活性化に關与するサイトカインの影響が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(根本的治療法なし。)
4. 長期の療養
必要(食道や胃腸の正常な機能が障害、慢性炎症が持続。)
5. 診断基準
あり(研究班の診断基準等)
6. 重症度分類
中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「乳児～成人の好酸球性消化管疾患、良質な医療の確保を目指す診療提供体制構築のための研究」
研究代表者 国立成育医療研究センター 好酸球性消化管疾患研究室、アレルギーセンター
室長 野村 伊知郎

<診断基準>

以下の3疾患と診断されたものを対象とする。

1. 新生児乳児食物蛋白誘発胃腸炎 N-FPIES

Step3で対象とする。

診断と治療の手順

以下の5つのステップに分かれている。

Step1. 症状から本症を疑う

Step2. 検査による他疾患との鑑別

Step3. 治療乳へ変更し症状消失を確認

Step4. 1か月ごとに体重増加の確認

Step5. 確定診断及び離乳食開始のための負荷試験

Step1. 症状から本症を疑う: 新生児期、乳児期早期に哺乳開始後、不活発、腹部膨満、嘔吐、胆汁性嘔吐、哺乳力低下、下痢、血便のいずれかの症状が見られた場合に疑う。

また、体重増加不良、活動性低下など非特異的な症状のみで、消化器症状が見られない場合も10%以上あり、注意が必要である。血便のみが見られ、全身状態が良好な群は Food-protein induced proctocolitis という病名で呼ばれ、緊急性は低い。

Step2. 検査による他疾患との鑑別: 血液検査(血算、血液像、凝固能、血液生化学スクリーニング、血液ガス、補体、CRP、総IgE、牛乳特異的IgE)、便粘液細胞診、便培養、寄生虫卵検査、画像診断、場合によってはファイバースコープ、腸生検組織診を行い、以下の疾患を鑑別する。

壊死性腸炎

消化管閉鎖

細菌性腸炎

偽膜性腸炎

溶血性尿毒症症候群

寄生虫疾患

乳糖不耐症

新生児メレナ

メッケル憩室症

中腸軸捻転

腸重積

幽門狭窄症

ヒルシュスプルング病

クローン病

潰瘍性大腸炎

本症は検査に以下の特徴があるが、現時点では有症状期の確定診断が難しいため、とりあえず治療を開始(栄養の変更)して症状改善を観察すべきと思われる。

- a) 質の高いリンパ球刺激試験で基準値を越える値
 - b) 便粘液細胞診にて、好酸球が石垣状に見られる
 - c) 腸粘膜組織検査で多数の好酸球を認める(400xで20個以上、視野数22)
 - d) 末梢血好酸球増加、平均+3SD以上の高値では診断価値が高い
 - e) 牛乳特異的IgE抗体(FPIESの初発時陽性率は32.1%である10)
 - f) (パッチテスト、プリックテストは研究段階にある。)
- a)～c)のいずれかが陽性の場合は単独で検査から“強い疑い症例”とする。a)～c)が陰性又は検査が行えない場合、d)、e)が共に陽性の場合にも“強い疑い症例”とする。d)、e)のいずれかひとつが陽性の場合“疑い症例”とする。a)～e)全てが陰性であっても本症を否定することはできない。このときも負荷試験で確定診断が可能である。

末梢血好酸球は平均+3SD以上(簡単にいえば30%以上)の高値では単独で強い疑いとするべきである(後述)。

Step3. 治療乳への変更: 以上から本症を疑い、治療乳に変更する。同症であればすみやかに症状が改善することが多い。牛由来ミルクで発症した場合には母乳、母乳で発症した場合は加水分解乳、アミノ酸乳を選択する。炎症が慢性化している場合は、数週間症状が遷延する場合もある。加水分解乳においてもアレルギー症状を示す症例が少なからず存在する。重症感のある場合は、最初からアミノ酸乳とすべき場合もある。

Step4. 体重増加の確認: 治療乳にて1か月ごとに、症状が見られず、体重増加が良好であることを確認する。同時に保護者の疑問、不安に答えて、自信を持って養育できるように導く必要がある。

Step5. 確定診断のための負荷試験: 症状寛解後2週間～5か月で、確定診断のためにミルク負荷テストを行う。発症時の症状から重症であるとみなされる場合、保護者が望まない場合は負荷を延期したり、行わないこともある。事前にプリックテスト、特異的IgE検査により、I型アレルギーの危険性を予測しておく。負荷試験の詳細は後述する。

また、本症は米、大豆、小麦などに対しても反応を起こすことがあるため、離乳食に備えてこれらの負荷テストを家庭などで行うとよい。

2. 好酸球性食道炎

1. 症状(嚥下障害、つかえ感等)を有する。
2. 食道粘膜の生検で上皮内に15/HPF以上の好酸球が存在している。
(生検は食道内の数か所を行うことが望ましい。)
3. 内視鏡検査で食道内に白斑、縦走溝、気管様狭窄を認める。
4. CTスキャンまたは超音波内視鏡検査で食道壁の肥厚を認める。

5. 末梢血中に好酸球増多を認める。

6. 男性

1と2を満たすものを対象とする。これら以外の他の項目は参考とする。

3. 好酸球性胃腸炎

1. 症状(腹痛、下痢、嘔吐等)を有する。

2. 胃、小腸、大腸の生検で粘膜内に好酸球主体の炎症細胞浸潤が存在している。

(20/HPF 以上の好酸球浸潤、生検は数か所以上で行い、また他の炎症性腸疾患を除外することを要する)

3. 腹水が存在し腹水中に多数の好酸球が存在している。

4. 喘息などのアレルギー疾患の病歴を有する。

5. 末梢血中に好酸球増多を認める。

6. CT スキャンで胃、腸管壁の肥厚を認める。

7. 内視鏡検査で胃、小腸、大腸に浮腫、発赤、びらんを認める。

8. グルコルチコイドが有効である。

1と2又は3を満たすものを対象とする。これら以外の項目は参考とする。

＜重症度分類＞

●N-FPIES 新生児～乳児食物蛋白誘発胃腸炎の重症度分類
中等症以上を対象とする。

I. 重症：以下に挙げる重度の症状を伴う場合

- 腸穿孔
- 腸閉塞
- 外科手術が必要となった
- 重度のショック
- 成長障害
- 低蛋白血症

II. 中等症：QOL の低下があり、疾患最盛期の症状スコア（別表）が 20 点以上の場合

III. 軽症：QOL の低下を伴わない場合

少量の血便が持続しているなど

N-FPIES 症状スコア表

40 点以上重症 20～39 点中等症 19 点以下軽症

西暦 年 月 日

全身状態

- ☐ 調子良く、活動制限なし 0
- ☐ 月齢相応の活動が、通常より制限される 6
- ☐ 状態不良でしばしば活動制限あり 12
- ☐ 発達の明らかな遅れあり 18

体重、SD

- ☐ -1SD 以上 0
- ☐ -1SD 未満 3
- ☐ -2SD 未満 12
- ☐ -3SD 未満 18

嘔吐

- ☐ 嘔気なし 0
- ☐ 1～2回／日の嘔吐 6
- ☐ 3～5回／日の嘔吐 12
- ☐ 6回／日以上嘔吐 16

食欲不振

- ☐ 食欲はある 0
- ☐ 食欲がないことがある 6
- ☐ 食欲はいつもない 12
- ☐ 食欲はほとんどなく、経管栄養などを必要とする 16

下痢

- ☐ 0～1回／日の水様便まで 0
- ☐ 2～5回／日の水様便。月に7日以上 6
- ☐ 6回以上／日の水様便。1日以上 12
- ☐ 脱水を起こし、点滴を必要とした 16

血便

- ☐ 血便なし 0
- ☐ 少量の血が混じる程度。月に4日以上 6
- ☐ 明らかな血便。月に4日以上 12
- ☐ 大量の血便。月に4日以上 16

●EGE、EoE、好酸球性胃腸炎、好酸球性食道炎(2～19 歳対象)

重症度

抗炎症薬の使用の程度により、ステップアップさせる。

I. 重症: 以下に挙げる重度の症状を伴う場合

- 腸穿孔
- 腸閉塞
- 外科手術が必要となった
- 重度のショック
- 成長障害
- 低蛋白血症
- ステロイド長期使用による副作用

II. 中等症: QOL の低下がある場合

一年間で最も重症であった時期の症状スコア(別ページ)が 15 点以上の場合

III. 軽症: QOL の低下を伴わない場合

一年間で最も重症であった時期の症状スコア(別ページ)が 15 点以下の場合

EGE、EoE の2～19 歳における症状スコア採点表（N-FPIES のスコア表は、一部が異なる）

Pediatric EGID Activity Index ver.20120922

症状の chronicity について

- ☐ Persistent type (food suspected;)
- ☐ Intermittent type (Season; food suspected;)
- ☐ 分類不能、もしくは混合型

治療について

- ☐ 副作用が懸念される抗炎症薬治療あり ()
- ☐ 副作用の懸念低い抗炎症薬治療あり ()

点 /計 100 点 直前の 1 か月間で判定 40 点以上重症 15-39 点中等症 14 点以下軽症

全身状態（EGID による状態悪化が推定される場合）

- 0 調子よく、行動制限なし
- 3 年齢相応の行動が、通常より制限される
- 6 状態不良でしばしば行動制限あり
- 10 発達の明らかな遅れあり

腹痛

- 0 腹痛なし
- 3 軽度、短時間で、活動を制限しない
- 6 中等度、連日で長く続いたり、就眠後に起こる
- 9 重度、鎮痛剤の使用を必要とする痛みが常にある

体重

- 0 体重増加、もしくは安定
- 3 体重が増えない
- 6 体重<-2SD
- 9 体重<-3SD

下部消化管を代表する症状(1)下痢、一日の回数

- 0 0-1 回の水様便まで
- 3 2-5 回の水様便 月に 4 日以上
- 6 6 回以上の水様便。月に 4 日以上
- 9 脱水を起こした。

身長

- 0 -1SD≤身長
- 3 -2SD≤身長<-1SD
(両親の身長から問題なければカウントしない)
- 6 身長<-2SD
- 9 身長<-3SD

下部消化管を代表する症状(2)血便 一日の回数

- 0 血便なし
- 3 少量の血が混じる程度 1 回以上
- 6 明かな血便 1 回以上
- 9 連日、大量の血便

上部消化管を代表する症状(1)嘔吐

- 0 嘔気なし
- 3 嘔気あり（嘔吐なし）月に 4 日以上
- 5 1 回/日の嘔吐 月に 4 日以上
- 7 2-5 回/日の嘔吐 月に 4 日以上
- 9 6 回/日以上嘔吐 月 1 日以上

検査所見

- 0 アルブミン(Alb)、ヘモグロビン(Hb) とも異常なし
- 3 $3.0 \leq \text{Alb} < 3.5$, and/or $9.0 \leq \text{Hb} < 11.0$
- 6 $\text{Alb} < 3.0$ and/or $\text{Hb} < 9.0$
- 9 $\text{Alb} < 2.0$ and/or $\text{Hb} < 7.0$

上部消化管を代表する症状(2)嚥下障害

- 0 普通に食物を飲み込める
- 3 飲み込みにくいことがある 月に 4 日以上
- 6 いつも飲み込みにくく苦勞する
- 9 食物圧入、または内視鏡による摘出を経験した

末梢血好酸球割合

- 0 0 から 5%未満
- 3 5%以上 10%未満
- 6 10%以上 20%未満
- 9 20%<

上部消化管を代表する症状(3)食欲不振

- 0 食欲はある
- 3 食欲がないことがある 月に 4 日以上
- 6 食欲はいつもない
- 9 食欲はほとんどなく、経管栄養などを必要とする

●好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎の重症度分類

疾患最盛期の症状スコア(成人 EGID 重症度評価票)

計 82 点 **40 点以上重症** **15～39 点中等症** 14 点以下軽症

中等症以上を対象とする。

<p>上部消化管を代表する症状(1) 嘔吐</p> <p>3 嘔気あり(嘔吐なし)</p> <p>5 1回/日の嘔吐 月に4日以上</p> <p>7 2～5回/日の嘔吐 月に4日以上</p> <p>9 6回/日以上嘔吐 月1日以上</p> <p>上部消化管を代表する症状(2) 嚥下障害</p> <p>6 いつも飲み込みにくく苦勞する</p> <p>9 食物圧入又は内視鏡による摘出を経験した</p> <p>上部消化管を代表する症状(3)食欲不振</p> <p>6 食欲はいつもない</p> <p>9 食欲はほとんどなく、経管栄養などを必要とする</p> <p>腹痛</p> <p>3 軽度、短時間で、活動を制限しない</p> <p>6 中等度、連日で長く続いたり、就眠後に起こる</p> <p>9 重度、鎮痛剤の使用を必要とする痛みが常にある</p> <p>下部消化管を代表する症状(1) 下痢</p> <p>3 2～5回の水様便 月に4日以上</p> <p>6 6回以上水様便 月に4日以上</p> <p>9 脱水を起こした。</p> <p>下部消化管を代表する症状(2) 血便</p> <p>3 少量の血が混じる程度 月に1回以上</p> <p>6 明かな血便 月に1回以上</p> <p>9 連日、大量の血便</p> <p>検査所見 (最小値をお選びください)</p> <p>3 $3.0 \leq \text{Alb} < 3.5$</p> <p>6 $2.0 \leq \text{Alb} < 3.0$</p> <p>9 $\text{Alb} < 2.0$</p>	<p>末梢血好酸球割合(最大値をお選びください)</p> <p>3 5%以上 10%未満</p> <p>6 10%以上 20%未満</p> <p>9 20%以上</p> <p>これまでに以下のいずれかの重大事象があったか</p> <p>0 ない</p> <p>5 ある</p> <p>EGID の合併症(穿孔、狭窄など)を解除するために手術を行った</p> <p>EGID の治療目的で過去1年間にステロイド、免疫抑制薬などの副作用が懸念される薬剤を使用したか</p> <p>0 使用していない</p> <p>5 使用した</p>
--	---

※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。

101 腸管神経節細胞僅少症

○ 概要

1. 概要

本症は、新生児期から消化管壁内神経節細胞の減少に起因する重篤な機能的腸閉塞症状を来す疾患であり、予後不良の先天性消化管疾患として知られている。多くは、生命維持のために、中心静脈栄養が長期にわたり必要であり、小腸移植の適応にもなり得る。

2. 原因

消化管壁内神経節細胞の減少に起因する消化管蠕動不全がその病因であり、病変部位は小腸から肛門までの広範囲にわたって認められる症例が多い。合併奇形はほとんど認めず、家族歴にも特筆すべきものはなく、現時点では遺伝的背景も乏しいと考えられる。

3. 症状

新生児期から発症し、腹部膨満、嘔吐、胎便排泄遅延が主な症状である。腸管神経節細胞の減少は広範囲に及び、また、減少の程度も症例ごとに異なることから、適切な腸瘻造設部位の推定が困難である。したがって、造設部位を誤ると、腸瘻造設後にうっ滞性腸炎が改善しないことになる。さらに、中心静脈栄養も長期になるため、カテーテル感染症や静脈栄養関連肝障害などの合併症も起こしやすい。主に新生児期に急性の腸閉塞として発症する。腸管神経の低形成が高度なものが多く、全消化管の蠕動不全を伴い、消化管の通過障害のために長期の食事摂取制限、静脈栄養管理を必要とする。これらは急性腸炎による敗血症のため突然死のリスクがある。

4. 治療法

診療方針については、中心静脈栄養、経腸栄養による栄養管理を行いながら、うっ滞性腸炎に対する減圧手術を付加することが必要となる。減圧のためには腸瘻の造設が必須となる。この際に造設部位が問題となり、初期のストーマ造設部位が本症の治療成績を決定する鍵となっている。2001～2010 年の全国調査では、初回到空腸瘻造設例が、回腸瘻造設例に比較して、良好な予後を認める結果となっていた。一方で、腸瘻肛門側の機能障害腸管切除の是非については、その効果は不明であり、現在のところ一定の見解を得ていない。したがって、機能障害腸管の大量切除または温存を判断する必要があるが、現時点での方向性は決まっていない。さらに、重症例は、臓器移植により救命できる可能性があり、小腸移植や多臓器移植の対象疾患としての検討が今後の課題となる。

5. 予後

この疾患の多くが、重症の経過をたどり、死亡率も高い。2001～2010 年の全国調査では死亡率は 22.22%となっており、前回の全国調査の岡本らの集計した神経細胞減少例 44 例中の死亡例 10 例の死亡率 22.73%と比較して、改善を認めていない。主な死亡原因は、静脈栄養とうっ滞性腸炎に起因する重症肝障害と敗血症であり、静脈栄養への依存度の低下と、普通食への移行の成否、有効な消化管減圧によるう

つ滞性腸炎回避の成否が、予後を左右すると考えられる。腸管の蠕動不全や異常拡張のため腸管内で細菌が異常増殖をきたしバクテリアルトランスロケーション(bacterial translocation)による敗血症によるショックで突然死亡する症例や、長期間にわたり腸瘻の管理を必要とし、さらに長期にわたる静脈栄養の合併症としての敗血症や肝不全により死に至る症例が多い。また長期間にわたり、常時静脈路を必要とするために、静脈栄養路としての静脈が枯渇するという問題点もある。長期的な栄養障害のため身体発育障害や経口摂取不能のため精神障害をきたす場合もある。最近では適切な部位(高位空腸)に腸瘻を造設し下部腸管を含めて腸内容のうっ滞を予防する治療により生命予後の改善がみられるが、本症に対する根治的な治療法の開発には至っておらず、長期にわたる治療が必要であることに変わりはない。

○ 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）
100 人未満
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(小腸移植など)
4. 長期の療養
必要(経腸栄養管理や、静脈栄養管理や肝庇護療法が必要。)
5. 診断基準
日本小児外科学会関与の診断基準等あり
6. 重症度分類
研究班の重症度分類を用いて、重症例を対象とする。

○ 情報提供元

「小児期からの消化器系希少難治性疾患の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成研究班」
研究代表者 九州大学医学研究院小児外科 教授 田口智章

<診断基準>

1かつ2を満たす。

1. 新生児早期から腸閉塞症状を発症する。
2. 病理組織採取からの診断基準に従う。

「神経節細胞の数が著しく減少し、壁内神経叢が低形成である。」

病変採取部位：少なくとも空腸又は回腸（できれば両方）と結腸の十分量な全層生検標本で診断する。

なお、新生児・乳児期の神経節細胞の病理診断には、高い専門性が求められる。また、最近では HuC/D 染色が神経節細胞のマーカーとしての有用性が認識されている。

<重症度分類>

重症例を対象とする。

腹痛、腹部膨満、嘔気・嘔吐などの腸閉塞症状により、日常生活が著しく障害されており、かつ以下の3項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを、重症例とする。

1. 経静脈栄養を必要とする。
2. 経管栄養管理を必要とする。
3. 継続的な消化管減圧を必要とする。^注

注)消化管減圧とは、腸瘻、胃瘻、経鼻胃管、イレウス管、経肛門管などによる腸内容のドレナージをさす。

※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。

103 CFC 症候群

○ 概要

1. 概要

CFC 症候群 (Cardio-Facio-Cutaneous 症候群 (心臓・顔・皮膚症候群)) は、細胞内 Ras/MAPK シグナル伝達経路に存在する遺伝子の先天的な異常によって、成長障害、幼少時からの知的障害、薄い眉毛や側頭部狭小などの特徴的な顔つき、脆弱でカールした毛髪、湿疹・角化異常・魚鱗癬などの皮膚症状、先天性心疾患、肥大型心筋症、てんかん、斜視、頭蓋骨早期癒合症、下腿浮腫などがみられる遺伝性疾患。

2. 原因

約半数強の患者で、*KRAS*、*BRAF*、*MAP2K1* (*MEK1*)、*MAP2K2* (*MEK2*) 遺伝子のいずれかに先天的な異常が認められる。残る患者群では、病因遺伝子はまだ同定されていない。これらの遺伝子は細胞内 Ras/MAPK シグナル伝達経路に存在するが、その異常がなぜ種々の臨床症状をきたすかについては解明されていない。

3. 症状

成長障害、幼少時からの知的障害、薄い眉毛や側頭部狭小などの特徴的な顔つき、脆弱でカールした毛髪、湿疹・角化異常・魚鱗癬などの皮膚症状、先天性心疾患、肥大型心筋症、てんかん、斜視、頭蓋骨早期癒合症、下腿浮腫などが認められる。

4. 治療法

根本的な治療法は知られていない。対症療法が行われる。心疾患や悪性腫瘍の早期発見と早期治療が、予後を大きく改善する。

5. 予後

ときに、白血病などの悪性腫瘍を合併する。

○ 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)

100 人未満

2. 発病の機構

不明 (遺伝子異常が示唆されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立 (根本的治療なし。)

4. 長期の療養

必要 (成長障害、幼少時からの知的障害などがみられる。)

5. 診断基準

あり(学会関与の診断基準等あり。)

6. 重症度分類

研究班による重症度分類を用い、基準を満たすものを対象とする。

○ 情報提供元

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者 慶應義塾大学医学部・臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

<診断基準>

CFC 症候群 (Cardio-Facio-Cutaneous 症候群 (心臓・顔・皮膚症候群))

- 1) 特徴的な臨床症状があり、該当する病因遺伝子 (*KRAS*、*BRAF*、*MAP2K1* (*MEK1*)、*MAP2K2* (*MEK2*)) のいずれかに変異が認められる。
 - 2) 下記の4項目を全て満たす。
 - ・特徴的な顔貌 (>92%)
 - ・知的障害 (100%)・特徴的な顔貌 (>92%)
 - ・心疾患 (84%) : 肥大型心筋症 (44%)、肺動脈狭窄症 (36%)、不整脈 (12%)
 - ・多彩な皮膚症状 : 毛孔角化症 (60%)、角化症 (56%)、色素沈着症 (40%)
- 1)又は2)を対象とする。

<参考> 臨床症状とその合併頻度

- ・特徴的な顔貌 (>92%)
- ・知的障害 (100%)
- ・言葉の遅れ (96%)
- ・カールした毛髪 (96%)
- ・相対的大頭症 (92%)
- ・短頸 (88%)
- ・低身長 (76%)
- ・心疾患 (84%) : 肥大型心筋症 (44%)、肺動脈狭窄症 (36%)、不整脈 (12%)
- ・多彩な皮膚症状 : 毛孔角化症 (60%)、角化症 (56%)、色素沈着症 (40%)

<重症度分類>

※下記の基準(ア)、基準(イ)、基準(ウ)又は基準(エ)のいずれかを満たす場合

基準(ア):症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折又は脱臼のうちいずれか一つ以上続く場合

基準(イ):現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、βブロッカーのいずれかが投与されている場合

基準(ウ):治療で、呼吸管理(人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの)、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち一つ以上を行う場合

基準(エ):腫瘍等を合併し、組織と部位が明確に診断されている場合。ただし、治療後から5年経過した場合は対象としないが、再発などが認められた場合は、再度対象とする。

※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。

104 コステロ症候群

○ 概要

1. 概要

先天的な *HRAS* 遺伝子の異常によって、成長・発達障害、知的障害、特徴的な顔つき、緩い皮膚、巻き毛、乳頭腫、肥大型心筋症、悪性腫瘍の合併などがみられる遺伝性疾患。

2. 原因

HRAS 遺伝子の先天的な異常による。しかし、従来がん遺伝子として知られてきた *HRAS* の異常が、なぜこのような発達障害や種々の症状を来すかについては解明されていない。

3. 症状

成長・発達障害、知的障害、特徴的な顔つき、緩い皮膚、巻き毛、乳頭腫、肥大型心筋症などが認められる。

4. 治療法

根本的な治療法は知られていない。悪性腫瘍の早期発見・早期治療が予後を大きく改善することから、定期検診が必要である。

5. 予後

約 10% に、膀胱がん、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫などの悪性腫瘍を合併する。

○ 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)

100 人未満

2. 発病の機構

不明(遺伝子の異常が示唆されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療なし。)

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり(学会関与の診断基準等あり。)

6. 重症度分類

研究班による重症度分類を用い、基準を満たすものを対象とする。

○ 情報提供元

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立班」

研究代表者 慶應義塾大学医学部・臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

<診断基準>

1) 特徴的な症状を認め、生殖細胞系列において *HRAS* 遺伝子変異が同定される。

2) 下記の7項目を全て満たす。

- ・特徴的な顔貌・毛髪
- ・出生後の哺乳障害
- ・手掌・足底の深いしわ
- ・相対的大頭症
- ・心疾患: 肥大型心筋症、肺動脈狭窄、不整脈など
- ・アキレス腱の硬化
- ・精神発達遅滞

1) 又は2)を対象とする。

<参考> 臨床症状とその合併頻度

- ・特徴的な顔貌(92%)
- ・出生後の哺乳障害(88%)
- ・手足の深いしわ(88%)
- ・精神発達遅滞(81%)
- ・相対的大頭症(85%)
- ・カールしていて疎な毛髪(77%)
- ・柔らかく緩い皮膚(77%)・短頸(58%)
- ・指関節の可動性亢進(58%)
- ・心疾患(73%)～肥大型心筋症(58%)、不整脈(30%)
- ・患者の約 15%に悪性腫瘍(膀胱癌、神経芽細胞腫、横紋筋肉腫など)を合併

(注) 本診断基準は未成年にのみ適用される(成人以降に診断される例が確認されていない。)

<重症度分類>

※下記の基準(ア)、基準(イ)、基準(ウ)又は基準(エ)のいずれかを満たす場合

基準(ア): 症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折又は脱臼のうちいずれか一つ以上続く場合

基準(イ): 現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、βブロッカーのいずれかが投与されている場合

基準(ウ): 治療で、呼吸管理(人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの)、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち一つ以上を行う場合

基準(エ): 腫瘍等を合併し、組織と部位が明確に診断されている場合。ただし、治療後から5年経過した場合は対象としないが、再発などが認められた場合は、再度対象とする。

※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。

105 チャーシ症候群

○ 概要

1. 概要

CHD7 遺伝子のヘテロ変異により発症する多発奇形症候群である。発症頻度は、出生児 20,000 人に1人程度に発症する希少疾患である。C-網膜の部分欠損(コロボーマ)、H-心奇形、A-後鼻孔閉鎖、R-成長障害・発達遅滞、G-外陰部低形成、E-耳奇形・難聴を主症状とし、これらの徴候の頭文字の組み合わせにより命名されている。

2. 原因

チャーシ症候群の原因遺伝子は、8番染色体 8q12.1 に存在する Chromodomain helicase DNA binding protein-7(*CHD7*)であるが、多系統にわたり障害が発症する機序は不明である。

3. 症状

- ①成長障害や精神発達遅滞はほぼ必発である。成長障害は出生後に顕著となる。一部の症例に成長ホルモン分泌不全を伴う。
- ②70%程度に先天性心疾患を認める。
- ③顔面の非対称性(顔面神経麻痺症状)を認める。左右の耳介の形態も異なることが多い。眼瞼下垂、前上顎部の低形成(Premaxillary Underdevelopment)、下顎低形成(PierreRobin シークエンス)、口唇口蓋裂などの合併あり。これらの奇形に加えて、咽頭・喉頭の協調運動の低下により、哺乳障害・嚥下障害を来す。
- ④片側ないし両側性の虹彩・網膜・脈絡膜・乳頭のコロボーマ(欠損)はほぼ必発である。
- ⑤耳垂の無又は低形成などの耳奇形に加え、感音性・伝音性又は混合性難聴を認める。
- ⑥膜性・骨性の後鼻孔閉鎖(狭窄)を認める。口蓋裂の合併例も多く、その場合には後鼻孔閉鎖を認めない。
- ⑦停留精巣・尿道下裂・陰唇の低形成・二次性徴の欠如など性器低形成(～70%)

4. 治療法

多臓器に合併症を来すため、多面的な医療管理を必要とする。乳幼児期早期の生命予後を決めるのは先天性心疾患と呼吸器障害である。速やかに、気道(後鼻孔・口蓋・喉頭・気管)、心臓の評価と治療を進める。必要に応じて、後鼻孔閉鎖・狭窄に対する外科的治療を行う。喉頭の構造異常等により上気道閉塞を生じる場合には気管切開を行う場合もある。多くの患者では嚥下機能が低下しており、周術期には誤嚥に注意する。成長障害・発達遅滞を合併することから栄養・成長・療育等の問題について、早期介入・継続的なフォローを必要とする。哺乳障害・摂食障害が続く場合には経管栄養・胃瘻造設をおこなう。

5. 予後

成長障害・発達遅滞に加えて視力障害、心不全・チアノーゼ、呼吸障害、性腺機能不全、難聴などを合

併する。循環器・呼吸器という生命維持に必須の臓器の障害に感覚器の二重障害（聴覚障害・視覚障害）を伴う、慢性的かつ持続的な疾患であり、生活面での長期にわたる支障を来す。

○ 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）
100 人未満
2. 発病の機構
不明（多系統にわたり障害が発症する機序は不明。）
3. 効果的な治療方法
なし（根治療法なし。）
4. 長期の療養
必要（生活面での長期にわたる支障を来す。）
5. 診断基準
あり（学会関与の診断基準等あり。）
6. 重症度分類
研究班による重症度分類を用い、基準を満たすものを対象とする。

○ 情報提供元

「CHARGE 症候群の成人期の病像の解明と遺伝子診断の臨床応用・iPS 細胞の確立」

研究代表者 慶應義塾大学医学部・小児科学教室 准教授 小崎健次郎

「先天性異常の疾患群の診療指針と治療法開発をめざした情報・検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者 慶應義塾大学医学部・臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 慶應義塾大学医学部・臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 国立成育医療研究センター 病院長 松井陽

<診断基準>

確定診断例と臨床診断例を対象とする。

診断のカテゴリー

(1)確定診断

症状のいずれかから本症を疑い、原因遺伝子(*CHD7* 遺伝子)に変異を認める。

(2)臨床診断

必発症状を有し、大症状2つ以上有する。

又は、必発症状を有し、大症状1つと小症状2つを有する。

必発症状:

- ①耳介奇形を伴う両側性難聴
- ②低身長
- ③精神発達遅滞

大症状:

- ①眼コロボーマ(種類を問わない。)
- ②後鼻孔閉鎖又は口蓋裂
- ③顔面神経麻痺又は非対称な顔

小症状:

- ①心奇形
- ②食道気管奇形
- ③矮小陰茎若しくは停留精巣(男児)又は小陰唇低形成(女児)

＜重症度分類＞

※下記の基準(ア)、基準(イ)又は基準(ウ)のいずれかを満たす場合

基準(ア): 症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折又は脱臼のうちいずれか一つ以上続く場合

基準(イ): 現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、 β ブロッカーのいずれかが投与されている場合

基準(ウ): 治療で、呼吸管理(人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの)、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち一つ以上を行う場合

※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。

107 若年性特発性関節炎

○ 概要

1. 概要

16歳未満に発症した、原因不明の6週間以上持続する慢性の関節炎である。自己免疫現象を基盤とし、進行性・破壊性の関節炎を認め、ぶどう膜炎（虹彩炎）、皮疹、肝脾腫、漿膜炎、発熱、リンパ節腫脹などさまざまな関節外症状を伴う。全身症状の強い全身型と、全身症状のない関節型がある。

2. 原因

原因は不明であるが、個体側の要因（HLA 等）と環境因子の双方が関与し、自己免疫現象を惹起すると考えられる。特に全身型では IL-1・IL-18・IL-6 など炎症性サイトカインの産生増加が病態の中心と考えられ、過剰形成された IL-6/IL6 receptor (R) 複合体が標的細胞表面の gp130 に結合し、種々の生体反応を惹起する。関節局所では炎症細胞の浸潤と炎症性サイトカインの増加が見られ、滑膜増生や関節軟骨や骨組織の破壊を認める。また、機序は不明であるがぶどう膜炎を合併する例が約5～10%あり、抗核抗体（ANA）陽性例に認めやすいことから、眼内局所における自己免疫応答の関与が示唆されている。

3. 症状

全身型では発症時に強い全身性炎症所見を伴い、数週以上にわたり高熱が持続し、紅斑性皮疹、全身のリンパ節腫脹、肝脾腫、漿膜炎（心膜炎、胸膜炎）などを認める。

関節型では関節痛、関節腫脹、関節可動域制限、朝のこわばりなど関節症状が主体であるが、時に発熱など全身症状を伴う。進行すると関節強直や関節脱臼／亜脱臼などの関節変形を伴い、関節機能障害を残す。長期の炎症は栄養障害や低身長の原因となる。ぶどう膜炎は半数が無症状だが、有症者では視力低下、眼球結膜充血、羞明、霧視を訴える。関節炎の活動性とは無関係に発症し、ぶどう膜炎が先行する例もある。成人期に至った患者の半数に関節変形や成長障害（下肢長差や小顎症）が見られ、日常動作困難や変形性関節症・咬合不全など二次障害の原因となる。関節機能障害も約半数にみられ、約3%は車イス・寝たきり状態となる。ぶどう膜炎発症者では、約 10 年で 60%に虹彩後癒着、緑内障、白内障、帯状角膜変性症などの眼合併症を発症する。また、第二性徴遅延や卵巣成熟不全も一般発症率より高率とされる。

4. 治療法

関節痛に対して非ステロイド抗炎症薬（NSAIDs）や少量ステロイドの短期併用が用いられる。全身型では副腎皮質ステロイドへの依存性が極めて高く、メチルプレドニゾンパルス療法など高用量ステロイド治療や血漿交換が用いられる。関節炎治療の中心は免疫抑制薬（第一選択：メトトレキサート）による寛解導入であるが、半数は難治性で関節破壊の進行がある。ステロイド抵抗性・頻回再発型の全身型患者では、保険適用のトシリズマブ（抗 IL-6 受容体モノクローナル抗体）が用いられる。トシリズマブで効果不十分・不耐の患者では同じく保険適用のカナキマブ（抗 IL-1 モノクローナル抗体）を用いる事が出来る。関節型の難治例に対しては、その他の免疫抑制薬（タクロリムス、サラゾスルファピリジン、イグラチモドなど）の併用や、

生物学的製剤（エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブ、アバタセプトなど）の併用を行う。欧米ではヤヌスキナーゼ阻害薬であるトファシチニブが承認されている。関節破壊が進行した例では関節形成術や人工関節術が考慮される。ぶどう膜炎に対しては、ステロイド点眼を中心とした局所治療が第一選択となる。局所治療に抵抗性／再発性の例では、ステロイドの全身投与や免疫抑制薬（メトトレキサートなど）、生物学的製剤（アダリムマブ、インフリキシマブなど）が必要となる。

両型とも成人期に至った患者の半数で免疫抑制薬と生物学的製剤の併用が必要で、複数薬剤による疾患コントロールが必要である。成人患者においては他の生物学的製剤（インフリキシマブ、ゴリムマブ、セルトリツマブペゴル）の有用性も報告されている。妊娠・授乳を希望する症例では、胎児・乳汁に影響の少ない治療薬への変更を検討する。

5. 予後

全身型の約 10%は活動期にマクロファージ活性化症候群への移行が認められ、適切な治療がなされなければ播種性血管内凝固症候群・多臓器不全が進行して死に至る。

関節型の 16%は活動性関節炎が残存し、日常生活・社会活動・就労は制限される。また慢性疼痛が残存するため、心理社会面への影響も大きい。関節破壊による関節機能障害、関節可動域低下が進行すると関節手術が必要で（罹患 45 年で約 75%）ある。ぶどう膜炎は治療中でも半数に活動性を認め、難治例では失明の危険性を伴う。ぶどう膜炎患者の半数が 10 年以内に眼科手術を受けており、眼内レンズ挿入術が最多である。手術症例では、耐用年数の問題から 20～30 年後に人工関節・人工レンズの再置換手術が必要となる。治療を減量・中止すれば容易に再燃するため、長期的な治療および重症度に応じた生活制限を要する。死亡率は 0.3～1%とされており、マクロファージ活性化症候群、アミロイドーシス、感染症によるものが報告されている。

○ 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）
617 人
2. 発病の機構
不明（個人の疾患感受性、自己免疫異常、自然免疫系の異常などの関与が示唆されている。）
3. 効果的な治療方法
未確立（抗炎症作用や免疫調整機能をもつ薬剤が使用されるが、いずれも対症療法である。）
4. 長期の療養
必要（関節炎病態は進行性・破壊性で、ぶどう膜炎も寛解せず、継続治療が必要であるため。）
5. 診断基準
あり（Edmonton 改訂 ILAR 分類基準 2001、日本リウマチ学会承認の診断基準）
6. 重症度分類
研究班による重症度分類を用いて、いずれかに該当する場合を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「自己免疫疾患に関する調査研究」

研究代表者 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 生涯免疫難病学講座 教授 森 雅亮

分担研究者 大阪医科薬科大学医学部小児科 非常勤講師 岡本奈美

日本小児科学会、日本小児リウマチ学会

当該疾病担当者 大阪医科薬科大学医学部小児科 非常勤講師 岡本奈美

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科小児地域成育医療学講座

寄付講座講師 清水正樹

1) 全身型若年性特発性関節炎

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 症状

1. 16 歳の誕生日以前に発症した6週間以上持続する慢性の関節炎で、2週間以上続く弛張熱を伴う。
2. 次の項目の1つ以上の症候を伴う。
 - a 典型的な紅斑
 - b 全身のリンパ節腫脹
 - c 肝腫大又は脾腫大
 - d 漿膜炎
3. 本人および家族に乾癬を認めない。

<診断のカテゴリー>

Definite: A1～3のすべてを満たすもの

<参考所見>

A. 症候と検査所見

- ・ 弛張熱、リウマトイド疹、関節炎を主徴とする全身型若年性特発性関節炎は、しばしば胸膜炎、心膜炎、肝脾腫を伴う。
- ・ 末梢血液検査の変化として白血球数の著増を認めるが、好中球が全分画の 80～90% 以上を占め左方移動は認めず、血小板増多、貧血の進行などが特徴である。
- ・ 赤沈値も CRP も高値である。血清アミロイド A も高値となる。また炎症が数か月以上にわたり慢性化すると、血清 IgG も増加する。
- ・ フェリチン値が増加する例も多い(著増例では、マクロファージ活性化症候群への移行に注意)。
- ・ IL-6/IL6R が病態形成に重要であることが判明している。

B. 診断の手順

1. 本病型は、発病初期には診断に難渋する。とくに関節炎や典型的皮疹を欠く例では、様々な鑑別診断が行われる必要がある。血液検査でも特異的な検査項目はない。家族歴、現病歴の聴取を詳しく行う必要がある。
2. 弛張熱、発熱と共に生じるリウマトイド疹、関節炎の存在を明らかにすることが前提条件である。また、関節炎症の詳細な臨床的把握(四肢・顎関節計 70 関節＋頸椎関節の診察)が不可欠である。ついで鑑別診断を行う。
3. 血液検査による炎症所見の評価(赤沈値、CRP)を行う。また、マクロファージ活性化症候群への移行に、注意深い観察と検査値の変化への対応が重要になる。

C. 鑑別診断

- ・ 感染症: 急性感染症、菌血症・敗血症、伝染性単核球症、伝染性紅斑
- ・ 感染症に対するアレルギー性反応: ウイルス性血球貪食症候群

- ・ 炎症性腸疾患：クローン病、潰瘍性大腸炎
- ・ 他のリウマチ性疾患：血管炎症候群（特に大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎）、全身性エリテマトーデス、若年性皮膚筋炎
- ・ 腫瘍性病変・悪性腫瘍：白血病、筋線維芽腫症
- ・ 自己炎症性症候群：新生児発症多臓器炎症性疾患（NOMID 症候群）または慢性炎症性神経皮膚関節症候群（CINCA 症候群）、高 IgD 症候群、家族性地中海熱、TNF 受容体関連周期性発熱症候群（TRAPS）、キャッスルマン病

＜重症度分類＞

重症例を対象とする。

重症例の定義：以下のいずれかに該当する症例を重症例と定義する。

- ステロイドの減量・中止が困難で、免疫抑制薬や生物学的製剤の使用が必要
- マクロファージ活性化症候群を繰り返す
- 難治性・進行性の関節炎を合併する

2) 関節型若年性特発性関節炎

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

1. 16 歳の誕生日以前に発症した6週間以上持続する慢性の関節炎
2. a 発症6か月以内の炎症関節が1～4か所に限局し、全経過を通して4か所以下の関節炎
b 発症6か月以内の炎症関節が1～4か所に限局し、発症6か月以降に5か所以上に関節炎がみられる
c 発症6か月以内の炎症関節が5か所以上に及ぶ関節炎

B. 検査所見

1. リウマトイド因子陰性
2. 3か月以上の期間において少なくとも2回以上リウマトイド因子陽性
3. 少なくとも一つ以上の画像所見で関節炎を反映した所見または関節破壊像を認める。

C. 鑑別診断

関節リウマチ、乾癬性関節炎、付着部炎関連関節炎、他のリウマチ性疾患、血管炎症候群、感染症、炎症性腸疾患、悪性疾患、キャッスルマン病、自己炎症性疾患

<診断のカテゴリー>

Definite: 下記のいずれかに相当するもの

持続型少関節炎: A1 およびA2a ならびにB1. およびB3を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

進展型少関節炎: A1 およびA2b ならびにB1. およびB3を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

リウマトイド因子陰性多関節炎: A1 およびA2c ならびにB1およびB3. を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

リウマトイド因子陽性多関節炎: A1 およびA2c ならびにB2. およびB3. を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: それぞれの Definite の基準において、B3を満たさないもの

<参考所見>

A. 症状

関節症状: 関節痛、関節腫脹、熱感、可動域制限、朝のこわばり、亜脱臼／脱臼、関節強直

関節外症状: 発熱、皮疹、肝脾腫、全身リンパ節腫脹、漿膜炎、倦怠感、ぶどう膜炎、リウマトイド結節

長期罹患による二次障害: 変形性関節症、慢性疼痛症、成長障害、下肢長左右差、小顎症、骨粗鬆症、アミロイドーシス、緑内障、白内障

B. 検査所見

血液検査：炎症所見（白血球増多、CRP 上昇、血液沈降速度亢進、補体価上昇など）、自己抗体（リウマトイド因子・抗核抗体陽性）、関節炎所見（マトリックスメタロプロテイナーゼ-3増加）を認めるが、これらを認めない症例もある。HLA-B27 陰性を満たすことが望ましい。

画像検査：単純エックス線・CT 検査・MRI・関節超音波検査などを行う。関節炎を反映した画像所見には、滑液貯留・滑膜肥厚・骨髓浮腫・血流増加などがあり、関節破壊像とは関節裂隙狭小化、関節強直、関節亜脱臼／脱臼、骨びらんなどをいう。

<重症度分類>

寛解基準を満たさず、下記のいずれかを満たすものを対象とする。

1. 若年性関節炎の活動性評価指数を用いて中等度以上の疾患活動性（Juvenile Arthritis Disease Activity Score-27 2.1 以上）を認めるもの
2. modified Rankin Scale (mRS) の評価スケールで3以上

○寛解基準

治療中に以下のすべての状態が直近の6か月以上連続するものを寛解とする。

1. 活動性関節炎がない
2. 活動性ぶどう膜炎がない、
3. 赤沈値正常* または CRP<0.3mg/dl
*正常値： 50 歳未満 男性 \leq 15mm/h 女性 \leq 20mm/h
50 歳以上 男性 \leq 20mm/h 女性 \leq 30mm/h
4. 朝のこわばりが 15 分以下

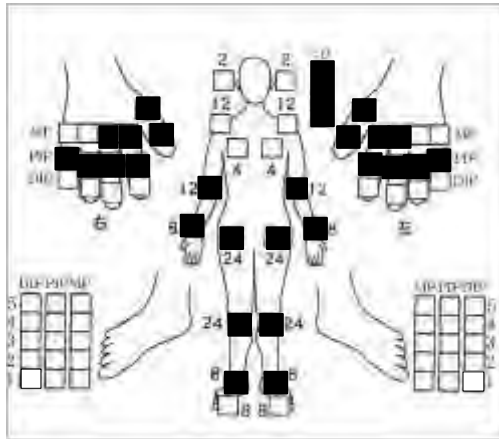
<参考所見>

活動性評価指数および機能障害評価指数

○Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-27: 以下の1～4項目の数値の総和で評価する(0～57)

1. 評価者による全般評価 (VAS) (0-10cm)
2. 患者による全般評価(VAS) (0-10cm)
3. 活動性関節炎* 数 (0-27)
*腫脹のある関節。腫脹がない場合は痛みによる可動域制限がある関節(下図参照)
4. 標準化赤沈値** (0-10)
**(赤沈1時間値(mm) - 20)÷10で算出 (20 mm/h未満は0、120 mm/h以上は10)

JADAS-27 の関節図: ■の 27 関節中、活動性関節炎数をカウントする。



国際小児リウマチ専門委員会による国際基準に従い、1.1～2.0 を低疾患活動性、2.1～4.2 を中疾患活動性、4.2 以上を高疾患活動性とする。

○機能障害評価指数

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状および他覚徴候が共にある状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6	死亡	

※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ヵ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者については、医療費助成の対象とする。

109 非典型溶血性尿毒症症候群

○ 概要

1. 概要

血栓性微小血管症 (TMA: thrombotic microangiopathy) は微小血管症性溶血性貧血 (MAHA: microangiopathic hemolytic anemia)、消費性血小板減少、微小血管内血小板血栓による臓器機能障害を3主徴とする病態である。TMAは志賀毒素産生性大腸菌感染による溶血性尿毒症症候群 (STEC-HUS: Shiga toxin-producing *E.coli* associated Hemolytic Uremic Syndrome)、ADAMTS13活性著減による血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura)、補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS: atypical HUS)、二次性TMAの4つに分類される。

aHUSは致死率が高く予後が非常に悪い。海外では、毎年100万人あたり成人で2人発症、小児では100万人に7人発症と報告がある。TMAのうち、STEC-HUS、TTP、二次性TMAを鑑別しえた患者で臨床的にaHUSと診断される。臨床的aHUS患者において、さらにaHUSの特異的な検査を行い、既知補体関連の病的遺伝子変異例、抗H因子抗体陽性例がaHUS確定診断例である。医療費助成の対象とすべき疾病の範囲は、2015年の基準による臨床的aHUS診断例、又はaHUS確定診断例のみに対してであり、注意を要する。

2. 原因

aHUSはTMAを来す多彩な疾患を含み、そのうちの一部が補体活性化制御因子の遺伝子異常によることが分かってきた。これらの遺伝子異常はaHUS患者の約60%で見つかっている。これまでに先天性の例とし *CFH*、*CFI*、*CD46* (*MCP*)、*C3*、*CFB*、*THBD*、*diacylglycerol kinase ϵ* (*DGKE*) の病的遺伝子変異、後天性の例として抗H因子抗体陽性例がaHUSを起こすと報告されている。ただし、原因の特定できないaHUSもある。補体の遺伝子異常を有していても発症するのは、約30%とされる。

3. 症状

aHUSで見られる主な症状としては、血小板数の減少による出血斑(紫斑)などの出血症状や溶血性貧血による全身倦怠感、息切れなどである。また、高度の腎不全によって浮腫、乏尿が認められることもある。時に、発熱や精神神経症状などを認める場合がある。消化器症状(腹痛、下血)を呈することもあり、注意を要する。

4. 治療法

現時点での有効な治療法としては、血漿交換や血漿輸注などの血漿療法と、ヒト化抗C5モノクローナル抗体製剤がある。血漿療法は1970年代後半から導入され、aHUS患者の死亡率は50%から25%にまで低下した。aHUS(補体関連HUS)に対しては、ヒト化抗C5モノクローナル抗体が有効であるが、ヒト化抗C5モノクローナル抗体を用いるに当たっては下記の鑑別疾患を参考に、正しく診断することが重要である。

5. 予後

aHUS では、その約半数が血液透析を必要とする高度の腎不全に至ると言われており、致死率が高い理由は腎不全によるものである。1998 年から 2016 年の症例を解析した本邦の報告では、致死率 5.4%、末期腎不全に至る割合が 15%であった。

○ 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)

100 人未満

2. 発病の機構

不明(遺伝子異常などが示唆されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(血漿交換や血漿輸注などの血漿療法、ヒト化抗 C5 モノクローナル抗体製剤があるが、根本的治療なし。)

4. 長期の療養

必要(約半数が、長期的に透析が必要な高度の腎不全に至る。)

5. 診断基準

あり(日本腎臓学会及び小児科学会関与の診断基準あり。)

6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「血液凝固異常症等に関する研究」班

研究代表者 金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科保健学専攻 病態検査学講座 教授 森下 英理子

<診断基準>

下記の aHUS 確定診断による Definite、又は臨床的診断による Definite を対象とする。

診断のカテゴリー

aHUS 確定診断による Definite:

- (1) 先天性の補体関連遺伝子異常として、2016 年現在で判明している *CFH*、*CFI*、*CD46*(*MCP*)、*C3*、*CFB*、*THBD*、*diacylglycerol kinase ε* (*DGKE*) の 7 遺伝子の病的変異例
- (2) 後天性の aHUS として抗 H 因子抗体陽性例

臨床的診断による Definite:

下記の三徴候を認める TMA のうち、STEC-HUS、TTP、二次性 TMA (代謝異常症、感染症、薬剤性、自己免疫性疾患、悪性腫瘍、HELLP 症候群、移植後などによる TMA) を除いたものが臨床的 aHUS である。

- (1) 微小血管症性溶血性貧血: ヘモグロビン (Hb) 10g/dL 未満 ※

微小血管症性溶血性貧血は、血清 LDH の上昇及び血清ハプトグロビンの著減に加え末梢血塗抹標本での破碎赤血球の存在によって診断される。なお、破碎赤血球を検出しない場合もある。

※Hb10g/dL 未満を満たさない場合においても、微小血管症性溶血性貧血が存在すれば当該徴候を満たすものとする。

- (2) 血小板減少: 血小板 (Plt: platelets) 15 万/μL 未満

- (3) 急性腎障害 (AKI: acute kidney injury):

小児例では年齢・性別による血清クレアチニン基準値の 1.5 倍以上

(血清クレアチニンは、日本小児腎臓病学会の基準値を用いる。)

成人例では AKI の診断基準を用いる。

<鑑別疾患>

1. TMA の診断と TMA 類似疾患の鑑別

- ・溶血性貧血の確認と他疾患の鑑別: LDH の上昇、血液像で破碎赤血球の有無、ハプトグロビン著減の確認、またクームス試験により自己免疫性溶血性貧血を鑑別する。
- ・急性腎障害を来す他の疾患の鑑別
- ・播種性血管内凝固症候群 (DIC: disseminated intravascular coagulation) の鑑別: PT、APTT、FDP、D ダイマー、フィブリノーゲンなどを測定し、DIC の診断基準などを用いて鑑別する。通常、DIC は敗血症、悪性腫瘍、血液疾患、外傷などの基礎疾患のもとで発症する。
- ・悪性貧血の鑑別: 悪性貧血はまれに TMA の様な所見を呈することが報告されており、ビタミン B₁₂、葉酸を測定する。一般的に、悪性貧血では網状赤血球は減少していることが多い。
- ・ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT: heparin-induced thrombocytopenia) の鑑別

2. STEC-HUS の鑑別

便培養検査、便中の志賀毒素直接検出法、抗 lipopolysaccharide (LPS)-IgM 抗体などが、STEC 感染を証明するのに有用である。STEC-HUS では血便を約 8 割で認め、血液成分が多い重度の血便を伴い、

超音波検査では上行結腸壁の著明な肥厚とエコー輝度の上昇が特徴的で、回盲部から肛門側まで肥厚し、重症例では大腸全体に及ぶことも多い。小児では、STEC-HUS が TMA 全体の約 90%を占めることから、生後6か月以降で、重度の血便を主体とした典型的な消化器症状を伴う症例では、最初に考えるべきである。

3. TTP の鑑別

ADAMTS13 活性が 10%未満で ADAMTS13 に対する中和抗体(インヒビター)が陽性であれば、後天性 TTP と診断する。ADAMTS13 活性が 10%未満で同インヒビターが陰性の場合、先天性 TTP を疑う。先天性 TTP の確定診断には、ADAMTS13 遺伝子解析が必要となる。TTP 以外の aHUS、HUS、二次性 TMA などでも ADAMTS13 活性の軽度低下が認められることがあるが、一般的に活性は 20%以上である。

4. 二次性 TMA の鑑別

- ・コバラミン代謝異常症(特に生後6か月未満で考慮):生後1年以内に、哺乳不良、嘔吐、成長発育不良、活気低下、筋緊張低下、痙攣などを契機に発見される例が多いが、近年、成人例の発症例も報告されている。血漿ホモシスチン、血漿メチルマロン酸、尿中メチルマロン酸などを測定する。
- ・自己免疫疾患・膠原病:全身性エリテマトーデス、強皮症クリーゼ、抗リン脂質抗体症候群、多発性筋炎/皮膚筋炎、血管炎:これらの疾患は TMA を呈することがあるため、必要に応じて以下の検査を提出する。抗核抗体、抗リン脂質抗体、抗 DNA 抗体、抗セントロメア抗体、抗 Scl-70 抗体、C3、C4、CH50、IgG、IgA、IgM、抗好中球細胞質抗体 (ANCA: Anti-neutrophil cytoplasmic antibody) など。
- ・加速型一悪性高血圧:ただし、aHUS でも高血圧を呈することが多いので鑑別には注意が必要である。
- ・悪性腫瘍:進行性の悪性腫瘍により TMA を来すことがある。症例報告をまとめたレビューでは、消化器系癌、乳癌、前立腺癌、肺癌などが多く、9割以上で転移を認める進行性の悪性腫瘍であったとの報告がある。
- ・感染症:肺炎球菌感染症の中でも、特に侵襲性肺炎球菌感染症が TMA を呈することがあり、小児に認められる。侵襲性肺炎球菌感染症とは、重症肺炎、髄膜炎、菌血症、敗血症、膿胸等を生じる重症肺炎球菌感染症と定義される。国立感染症研究所の報告では5歳未満では本邦で年間 300 例程度の報告がある。TMA 発症は乳幼児が主であり、0.6%程度が TMA を発症するとされる。肺炎球菌が産生するニューラミニダーゼによって露出する Thomsen-Friedenreich (T)抗原に対する抗 T-IgM 抗体が血漿中に存在するため、血漿投与により病状が悪化する可能性がある。直接 Coombs 試験が約 90%の症例で陽性を示す。新鮮凍結血漿を用いた血漿交換療法や血漿輸注等の血漿治療や非洗浄血液製剤の投与は行わない。
- その他、HIV、インフルエンザ A ウイルス H1N1 亜系、C 型肝炎ウイルス、サイトメガロウイルス感染症、百日咳、水痘、重症溶連菌感染症などが TMA を起こすことが報告されている。ただし、インフルエンザウイルスなどの感染を契機として aHUS が発症する例もあるので注意が必要である。
- ・妊娠関連の HELLP 症候群、子癇:HELLP 症候群(妊娠高血圧症に合併する溶血性貧血、肝障害、血小板減少)、子癇(妊娠中の高血圧症とけいれん)は、分娩により速やかに軽快する。ただし、TTP や aHUS でも妊娠を契機に発症する例が報告されており、特に aHUS 患者では分娩後の発症も多いと報告される

がHELLP症候群における割合は不明であり、今後の検討課題である。

- ・薬剤性TMA:抗悪性腫瘍薬、抗血小板剤、免疫抑制剤などが原因となり、TMAを発症することがある。
- ・急性膵炎:急性膵炎の経過中にTMAを呈することがある。
- ・造血幹細胞・臓器移植後TMA:造血幹細胞移植後のTMAが特によく知られている。ADAMTS13活性は10%未満には著減せず、血漿交換の有効性は低い。腎移植後に発症するTMAは、原疾患がaHUSで腎不全に陥った症例のaHUSの再発、腎移植後に新規で発症したaHUS、臓器移植に伴う移植後TMAが疑われる。aHUS患者に腎移植を行った場合、TMAの再発と移植腎の廃絶率が高いことから、aHUSが疑われる腎不全患者に腎移植を検討する場合は、移植前に遺伝子検査を行うことが推奨される。その他、肝、心、肺、小腸移植後のTMAの発症も報告されている。

自己免疫疾患・膠原病、造血幹細胞移植後、腎移植後などの二次性TMAでも、補体関連遺伝子異常が認められるとする報告や、抗H因子抗体が陽性である例が報告されている。しかし、二次性TMAの原因としてどこまで補体系の活性化異常が関与しているのか、二次性TMAの中で遺伝子変異のある患者の割合に関しては、今後の検討課題である。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

aHUS 重症度分類

1. 微小血管症性溶血性貧血(Hb 10.0 g/dL未満)※
2. 血小板減少(Plt 15万/ μ L未満)
3. 急性腎障害(成人は AKI 病期2以上、小児については添付表の年齢・性別ごとの血清クレアチニン中央値の2倍値以上)
4. 慢性腎臓病(小児又は大人の CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合)
5. 精神神経症状
6. 心臓障害(虚血性心疾患、心不全等)
7. 呼吸障害
8. 虚血性腸炎
9. 高血圧緊急症(多くは収縮期血圧180mmHg以上、拡張期血圧は120mmHg以上を示し、その他に高血圧に起因する標的臓器症状を有する。)
10. 血漿治療抵抗性
11. 再発例
12. 血漿治療又は抗補体抗体治療依存性

微小血管症性溶血性貧血は、血清 LDH の上昇及び血清ハプトグロビンの著減に加え末梢血塗抹標本での破碎赤血球の存在によって診断される。なお、破碎赤血球を検出しない場合もある。

※Hb10g/dL 未満を満たさない場合においても、微小血管症性溶血性貧血が存在すれば当該徴候を満たすものとする。

軽 症 下記以外

中等症 1と2を満たす

重 症 1あるいは2を満たし、3～12のいずれかを満たす

AKI 病期 (KDIGO 2013)

文献 KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury Kidney International Supplements (2012) 2,1-138

	血清クレアチニン	尿量
病期1	基礎値の 1.5～1.9 倍	6から 12 時間で<0.5mL/kg/時
病期2	基礎値の 2.0～2.9 倍	12 時間以上で<0.5mL/kg/時
病期3	基礎値の3倍若しくは血清クレアチニン $\geq 4.0\text{mg/dL}$ の増加、 腎代替療法の開始、 又は、 18歳未満の患者では eGFR<35mL/min/1.73m ² の低下	24時間以上で<0.3mL/kg/時 又は、 12 時間以上の無尿

基礎値の実測値がない場合は、予測される基礎値で判定。

日本人小児の年齢・性別ごとの血清クレアチニン基準値

年齢	50%タイル値 (中央値)
3～5か月	0.2
6～8か月	0.22
9～11 か月	0.22
1歳	0.23
2歳	0.24
3歳	0.27
4歳	0.3
5歳	0.34
6歳	0.34
7歳	0.37
8歳	0.4
9歳	0.41
10 歳	0.41
11 歳	0.45
12 歳 男	0.53
12 歳 女	0.52
13 歳 男	0.59
13 歳 女	0.53
14 歳 男	0.65
14 歳 女	0.58
15 歳 男	0.68
15 歳 女	0.59
16 歳 男	0.73
16 歳 女	0.59

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 ²)	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。

116 アトピー性脊髄炎

○ 概要

1. 概要

アトピー性脊髄炎とは、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎などのアトピー素因を有する患者で見られる脊髄炎である。1997年に吉良らが4例の高IgE血症とアトピー性皮膚炎を伴った、四肢の異常感覚(じんじん感)を呈し頸髄後索を主病変とする脊髄炎を報告し、アトピー性脊髄炎と命名した。

2. 原因

本疾患の発症メカニズムは不明である。疾患の定義であるアトピー素因の存在や高IgE血症から考えると、ヘルパーT細胞のThバランスは、末梢において主にTh2に偏っていると思われる。すなわち、Th2細胞のシグナルは形質細胞からのIgE産生を促進し、これにより肥満細胞からヒスタミンなどが遊離し、血管透過性の亢進を来す。また、Th2は末梢血好酸球も活性化・増殖させる。末梢組織で増殖したTh2細胞は脳脊髄液腔へ侵入し、準備状態となる。実際の患者髄液中ではIL-9とCCL11(eotaxin)の増加が見られる。CCL11は好酸球上のCCR3及びCCR5と結合し細胞遊走因子として働き、IL-9はTh2からTh9への分化を誘導すると考えられている。

3. 症状

アトピー性脊髄炎は、基礎となるアトピー性疾患の増悪後に発症する傾向がある。発症様式は急性、亜急性、慢性それぞれ3割で、単相性経過は3割、あとの7割は動揺性に慢性の経過をたどる。初発症状は7割で四肢遠位部の異常感覚(じんじん感)や感覚鈍麻で、運動障害も6割に見られるが軽症であることが多い。深部反射は8割で亢進し、排尿障害を伴う事もある。

疾患の定義上、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎などを合併する。

4. 治療法

村井らによるアトピー脊髄炎患者26例の治療効果の検討では、ステロイド(CS)治療のみ又は免疫グロブリン静注療法(IVIg)のみではそれぞれ72%、60%の患者で臨床症状の改善が見られた。一方、血漿交換(PE)は単独でも9割の患者で臨床症状の改善が見られ、他の治療と比較し有意に効果的であった。第2回全国調査では6割でCS治療が行なわれており、PEは25%で施行されたに過ぎなかったが、そのうち8割で有効であった。PEは本疾患の治療としてまだ一般的ではないが、CS治療に反応しない症例にはPEを積極的に施行すべきである。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明(アレルギー性疾患と同様の機序による可能性があるが詳細は不明。)
3. 効果的な治療方法
未確立(ステロイド治療、免疫グロブリン療法、血漿交換などが試みられている。)
4. 長期の療養
必要(再発を繰り返す症例が多い。)
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
多発性硬化症で広く一般的に用いられる Kurtzke の総合障害度(EDSS)スケールを重症度分類に用いて、
4.5 以上を対象とする。(Kurtzke Expanded Disability Status Scale(EDSS))

○ 情報提供元

「神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証」班

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学 教授 桑原 聡

研究分担者 東北医科薬科大学医学部 老年神経内科学 教授 中島一郎

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

絶対基準：以下を全て満たす。

- (1) 原因不明の脊髄炎(下記の除外すべき疾患が除外されていること。)
- (2) 抗原特異的 IgE 陽性
- (3) Barkhof の MS の脳 MRI 基準を満たさない。

病理基準：

脊髄生検組織で、血管周囲リンパ球浸潤や好酸球の浸潤を認め、肉芽腫を伴う事もある。

相対基準：

- (1) 現在又は過去のアトピー性疾患歴
- (2) 高 IgE 血症(>240U/mL)
- (3) 髄液中 IL9(>14.0pg/mL)又は CCL11(>2.2pg/mL)
- (4) オリゴクローナルバンドなし

除外すべき疾患：寄生虫性脊髄炎、多発性硬化症、膠原病・血管炎、HTLV-1 関連脊髄症、サルコイドーシス、
視神経脊髄炎、神経梅毒、頸椎症性脊髄症、脊髄腫瘍、脊髄血管奇形・動静脈瘻

<診断のカテゴリー>

Definite: A:絶対基準+病理基準

B:絶対基準+相対基準(1～3)のうち2個以上+相対基準(4)

Probable: A:絶対基準+相対基準(1～3)のうち1個+相対基準(4)

B:絶対基準+相対基準(1～3)のうち2個以上

<重症度分類>

Kurtzke の総合障害度(EDSS)スケールを用いて 4.5 以上を対象とする。

<参考；総合障害度（EDSS）の評価基準>

EDSS	0	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	9.5	10	
歩行可能（補助なし歩行） 神経学的所見														補助具歩行		車イス生活		ベッド生活		Death (MS のため)	
正常	ごく軽い強硬		軽度障害		中等度障害		比較的高度障害		高度障害												
歩行可能域（約）														車イスへの乗降		一日の大半		体の自由がきかずベッドで寝たり			
補助なし・休まず*														補助具必要		一人で出来る	助け必要な時あり	ベッド外	ベッド内		
>500m 500m 300m 200m 100m 100m (片側) 100m (両側)																					
終日の十分な活動																補助あっても5m以上歩けず	2、3歩以上歩けず	身の回りのこと		意思伝達・飲食	
出来る 出来ない																		多くの事が出来る	ある程度出来る	出来る	出来ない
自分で出来る 最小限の補助が必要 特別な設備が必要																					
EDSSとFS組合わせ	FS0	8≡	7≡	6≡	7≡		4≡	5≡	6≡	3≡	7≡	8≡	組合わせ(3.5越)	7≡	8≡	組合わせ(4.0越)	7≡	8≡	組合わせ(4.0越)	FS0	
	FS1	*	1≡*	2≡*	7≡		6≡	7≡	5≡	6≡	3≡	7≡	8≡	組合わせ(4.0越)	7≡	8≡	組合わせ(4.0越)	7≡	8≡	組合わせ(4.0越)	FS1
	FS2	1≡ 2≡			7≡		6≡	7≡	5≡	6≡	3≡	7≡	8≡	組合わせ(4.0越)	7≡	8≡	組合わせ(4.0越)	7≡	8≡	組合わせ(4.0越)	FS2
	FS3				7≡		6≡	7≡	5≡	6≡	3≡	7≡	8≡	組合わせ(4.0越)	7≡	8≡	組合わせ(4.0越)	7≡	8≡	組合わせ(4.0越)	FS3
	FS4				7≡		6≡	7≡	5≡	6≡	3≡	7≡	8≡	組合わせ(4.0越)	7≡	8≡	組合わせ(4.0越)	7≡	8≡	組合わせ(4.0越)	FS4
	FS5				7≡		6≡	7≡	5≡	6≡	3≡	7≡	8≡	組合わせ(4.0越)	7≡	8≡	組合わせ(4.0越)	7≡	8≡	組合わせ(4.0越)	FS5
	FS6				7≡		6≡	7≡	5≡	6≡	3≡	7≡	8≡	組合わせ(4.0越)	7≡	8≡	組合わせ(4.0越)	7≡	8≡	組合わせ(4.0越)	FS6

Death (MS のため)

*他に精神機能は1 (FS) でもよい **非常に希であるが脳体機能 5 (FS) のみ

<EDSS 評価上の留意点>

○EDSS は、多発性硬化症により障害された患者個々の最大機能を、神経学的検査成績をもとに評価する。

○EDSS 評価は先立って、機能別障害度 (FS) を下段の表により評価する。

○EDSS の各グレードに該当する FS グレードの一般的な組合わせは中程度の表に示す。歩行障害がない (あっても >500m 歩行可能) 段階の EDSS (≦3.5) は、FS グレードの組合わせによって決定される。

また EDSS ≧4.0 では、ADL のみによって決定される。しかし前者の EDSS (≦3.5) 評価上、とくに視覚機能 (FS) のグレードのみは、次のように実際のグレードを1/2にして算定する。

実際に1段階に判定された視覚機能 (FS) グレード	0	1	2	3	4	5
EDSS 評価上算定する視覚機能 (FS) グレード	0	1	1	2	2	3

○FS および EDSS の各グレードにぴったりのカテゴリがない場合は、一番近い適当なグレードを採用する。

<参考、機能別障害度 (FS : Functional system) の評価基準>

FS	脳体機能	小脳機能	脳幹機能	感覚機能	筋力・運動機能	視覚機能	聴覚・平衡機能	視覚機能	精神機能	その他
0	⑤ 正常	⑤ 正常	⑤ 正常	⑤ 正常	⑤ 正常	⑤ 正常	⑤ 正常	⑤ 正常	⑤ 正常	⑤ なし
1	① 異常所見あるが障害なし	① 異常所見あるが障害なし	① 異常所見のみ	① 1〜2 段	① 振動覚または痛覚の低下	① 軽度の遅延・反応・屈曲	① 痛点があり、矯正視力 0.7 以上	① 精微な変化のみ	① あり	
2	② ごく軽い障害	② 軽度の失調	② 中等度の脳幹機能障害	② 1〜2 段	② 軽度の触・痛・位置覚の低下	② 中等度の遅延・反応・屈曲	② 悪い方の眼に中心点あり、矯正視力 0.7〜0.3	② 軽度の加齢低下		
3	③ 軽度〜中等度の若麻痺・片麻痺	③ 中等度の脳幹または四肢の失調	③ 高度の脳幹機能障害	③ 1〜2 段	③ 中等度の触・痛・位置覚の低下	③ 完全な振動覚の低下	③ 悪い方の眼に大きな中心点、矯正視力 0.3〜0.2	③ 中等度の加齢低下		
4	④ 高度の若麻痺・片麻痺	④ 高度の四肢全部の失調	④ 高度の脳幹機能障害	④ 1〜2 段	④ 高度の触・痛・位置覚の低下	④ ほとんど視力を要するが、直感機能は保たれている	④ 悪い方の眼に高度視野障害、矯正視力 0.2〜0.1	④ 高度の加齢低下 (中等度の慢性脳血管病)		
5	⑤ 完全な若麻痺・片麻痺	⑤ 失調のため歩行運動全く不能	⑤ 高度の脳幹機能障害	⑤ 2 段以上	⑤ 中等度の触・痛覚の低下	⑤ 聴覚機能消失	⑤ 悪い方の眼に視野 5 度以下、矯正視力 0.3 以下	⑤ 高度の慢性脳血管病		
6	⑥ 完全な四肢麻痺		⑥ 高度の脳幹機能障害	⑥ 3 段以上	⑥ 高度の固有覚の消失	⑥ 聴覚・平衡機能消失	⑥ 悪い方の眼に視野 5 度以下、矯正視力 0.3 以下	⑥ 高度の慢性脳血管病		
7	⑦ 不明	⑦ 不明	⑦ 不明	⑦ 1〜2 段	⑦ 全感覚の消失	⑦ 聴覚・平衡機能消失	⑦ 悪い方の眼に視野 5 度以下、矯正視力 0.3 以下	⑦ 高度の慢性脳血管病		
8	⑧ 不明	⑧ 不明	⑧ 不明	⑧ 2 段以下	⑧ 全感覚消失	⑧ 聴覚・平衡機能消失	⑧ 悪い方の眼に視野 5 度以下、矯正視力 0.3 以下	⑧ 高度の慢性脳血管病		
9	⑨ 不明	⑨ 不明	⑨ 不明	⑨ 顔以下	⑨ 全感覚消失	⑨ 聴覚・平衡機能消失	⑨ 悪い方の眼に視野 5 度以下、矯正視力 0.3 以下	⑨ 高度の慢性脳血管病		
10	⑩ 不明	⑩ 不明	⑩ 不明	⑩ 不明	⑩ 不明	⑩ 不明	⑩ 不明	⑩ 不明		
X	小脳機能：筋力 (脳体機能 grade 3 以上) により判定困難な場合、grade とともにチェックする。						視覚機能：両眼白がある場合、grade とともにチェックする。			

※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。

117 脊髄空洞症

○ 概要

1. 概要

脊髄内に空洞(syrinx)が形成され、小脳症状、下位脳神経症状、上下肢の筋力低下、温痛覚障害、自律神経障害、側弯症など多彩な神経症状、全身症状を呈する疾患であり、種々の原因で発症する。

2. 原因

キアリ(Chiari)I 型奇形、種々の dysraphism(脊椎ひれつ)を伴うもの、繫留脊髄、頭蓋頸椎移行部の骨奇形など、外傷後の脊髄空洞症、癒着性脊髄くも膜炎に続発するものなどがある。なお、髄内腫瘍に伴うものは、腫瘍組織に伴う嚢胞として、脳脊髄液の循環動態の異常を基盤とする空洞症と区別されている。

3. 症状

空洞のある脊髄領域の温痛覚を含めた表在感覚障害がある一方、振動覚や関節位置覚が保持され(解離性感覚障害)、左右差があるのが特徴である。その他に自律神経症状、空洞が拡大すると錐体路徴候、後索の障害もみられるようになる。

4. 治療法

内科的薬物療法、理学療法、外科的に大孔部減圧術、空洞-くも膜下腔短絡術などの手術が行われる。対症的治療としての手術療法は一定程度確立しており、手術療法により臨床症状が寛解する症例もある。しかし、根治療法ではないので、脊髄内の空洞は完全には消失せず残存する例がある。手術療法後も疼痛等の感覚障害などの後遺症により継続的な治療を必要とする症例も存在する。

5. 予後

治療により寛解が得られる場合もあるが、継続的な治療が必要な場合もある。

○ 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)

509 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(対症的治療は確立しているが、根治療法はない。)

4. 長期の療養

必要(治療により寛解が得られた場合には不要であるが、継続的な療養な場合もある。)

5. 診断基準

あり(神経変性疾患に関する調査研究班)

6. 重症度分類

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経変性疾患領域の基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 名誉院長 中島健二

<診断基準>

脊髄空洞症の診断基準において、症候性脊髄空洞症と診断された場合を対象とする。無症候性脊髄空洞症や続発性脊髄空洞症は対象から除く。

I. 診察所見

緩徐に発病し、以下の症候から少なくとも1項目を認める。

- 1) 片側若しくは両側上肢又は頸部や体幹の感覚障害
- 2) 片側又は両側上肢の筋力低下及び萎縮
- 3) 足底反射異常を伴う痙性又は弛緩性対麻痺
- 4) ホルネル(Horner)症候、瞳孔不同、発汗障害、爪の発育障害、起立性低血圧、神経原性関節症、患側の手足の肥大などの自律神経障害
- 5) 眼振、顔面感覚の低下、舌の萎縮及び線維束性収縮、嚥下困難、嚔声、胸鎖乳突筋萎縮などの脳神経症候
- 6) 側弯症

II. 神経放射線所見

空洞の証明は必須事項とする。

- 1) MRI で脊髄内に偏在性あるいは中心性の空洞を認める(隔壁様構造物はあってもよい。)。体内金属等によって MRI 検査が施行できない場合には、水溶性造影剤による CT ミエログラフィーにより空洞を確認できる。
- 2) キアリ(Chiari)奇形、頭蓋頸椎移行部の骨奇形、脊柱側弯などを伴うことが多い。

注1) 空洞症の MRI 所見

T₁ 強調画像で辺縁が明瞭な髄液と同じ信号強度を示す髄内占拠病変が上下数節にわたり存在することをもって、脊髄空洞症と診断する。この際、胎生期中心管遺残は除外する。

注2) キアリ(Chiari)奇形の定義

- 1型: 小脳扁桃が大後頭孔より3mm 以上下垂し、原則として小脳扁桃の変形を生じているもの。延髄の下垂を伴ってもよい。
- 2型: 小脳下部(主に虫部)と延髄が大後頭孔より下垂し、第4脳室も下垂する。原則として腰仙部に脊髄瘤又は脊髄髄膜瘤を伴う。

III. 鑑別診断

以下の疾患が除外されていること

- 1) 脳幹部・高位脊髄腫瘍
- 2) 環軸椎脱臼
- 3) 頸椎椎間板ヘルニア
- 4) 加齢に伴う変形性脊椎症や靱帯骨化症による脊髄症及び脊髄根症

- 5)運動ニューロン疾患
- 6)若年性一側性上肢筋萎縮症(平山病)
- 7)特発性側弯症

IV. 参考所見

- 1)空洞形成の急激な進行に先立って、脊髄の腫大と浮腫を伴う presyrinx state と称される状態がある。
- 2)既往に難産あるいは分娩時外傷がみられることがある。
- 3)一部に家族歴をみることがある。
- 4)時に進行停止例や自然緩解例がある。
- 5)外傷や癒着性くも膜炎などに続発する場合がある。
- 6)髄内腫瘍に伴うものは腫瘍嚢胞(Tumor cyst)とし、空洞とはしない。

V. 診断のカテゴリー

A)症候による分類

- 1)症候性脊髄空洞症
上記Ⅰ、Ⅱ-1)、Ⅲの全てを満たす脊髄空洞症
- 2)無症候性脊髄空洞症
検査で偶然に見つかった脊髄空洞症で、Ⅱ-1)とⅢを満たすもの

B)成因による分類

- 1)キアリ(Chiari)奇形1型を伴う脊髄空洞症
 - 2)キアリ(Chiari)奇形2型に伴う脊髄空洞症
 - a)開放性二分脊椎(脊髄髄膜瘤又は脊髄破裂)
 - b)潜在性二分脊椎(脊髄脂肪腫、緊張性終糸、割髄症、皮膚洞、髄膜瘤、脊髄嚢胞瘤などを含む。)
 - c)上記二分脊椎を伴わないもの
 - 3)頭蓋頸椎移行部病変や脊椎において骨・脊髄の奇形を伴い、キアリ(Chiari)奇形を欠く脊髄空洞症
 - 4)癒着性くも膜炎に続発した脊髄空洞症
 - 5)外傷に続発した脊髄空洞症
 - 6)その他の続発性脊髄空洞症
 - 7)上記のいずれにも該当しない特発性脊髄空洞症
- 4)5)6)を続発性脊髄空洞症とする。

<重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養(N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸(R)

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※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。

119 アイザックス症候群

○ 概要

1. 概要

アイザックス症候群は、持続性の四肢・軀幹の筋けいれん、ミオキミア、ニューロミオトニアを主徴とする疾患である。電位依存性カリウムチャネルに対する自己抗体(抗 VGKC 複合体抗体)が関連する。より重症型のモルバン症候群は、上記に加え、不整脈、尿失禁などの多彩な自律神経系の症状と重度の不眠、夜間行動異常、幻覚、記憶力障害などの中枢神経症状を呈する。また、健忘、失見当識障害、てんかん発作など中枢神経症状のみを呈する抗 VGKC 複合体抗体関連脳炎という疾患単位もある。

2. 原因

発症機構については不明である。一部の症例に胸腺腫が関連している。免疫介在性に末梢神経終末部の電位依存性カリウムチャネル(VGKC)の機能障害が起こるとされている。抗 VGKC 複合体抗体の陽性率は、約3割程度である。

3. 症状

アイザックス症候群の中心となる症候は末梢運動神経の過剰興奮性によるものであり、四肢、軀幹に見られる筋けいれん、筋硬直、ニューロミオトニア(叩打性ミオトニアを認めない神経由来の筋弛緩遅延)と、ミオキミア、線維束れん縮などの不随意運動を特徴とする。持続性の筋けいれん・筋硬直は筋肥大を起こすこともあり、更に強くなると筋力低下が見られることもある。運動症状のみならず、疼痛、しびれ感などの感覚異常もしばしば見られる。時に複合性局所疼痛症候群様の激しい痛みで日常生活動作が制限される。その他に自律神経の興奮性異常によると思われる発汗過多、皮膚色調の変化、高体温を示す場合もある。筋けいれん・筋硬直が高度となり、疼痛とともに、歩行や体動が困難となり日常生活に重大な支障を生じる。一方、モルバン症候群は、アイザックス症候群の典型的な症状に、大脳辺縁系の異常を示唆する空間的・時間的記憶力障害、幻覚、近時記憶障害、不眠、複雑な夜間行動障害や、不整脈、便秘、尿失禁などの多彩な自律神経症状を伴う。

4. 治療法

根治療法は確立していない。アイザックス症候群関連疾患はいずれも希な疾患で、RCT 等のエビデンスはない。もし胸腺腫や肺癌を合併している場合は、その切除により臨床症状の改善が見られる。しかし切除後もある程度症状が持続することがあり、その際には後療法として免疫療法や対症療法が必要なことがある。

基本的な治療方針は、日常生活にさほど影響がなければ、まずは、末梢神経のナトリウムチャネルを抑制することで過剰興奮性を抑える抗てんかん薬などによる対症療法を行う。

抗 VGKC 複合体抗体陽性で、自己免疫関連と考えられる症例、難治症例や、日常生活に著しい支障を来す場合は、血漿交換による抗 VGKC 複合体抗体の除去が有効である。重症筋無力症合併例では、血漿交換後のステロイドとアザチオプリンの併用での後療法が推奨されている。また、一部の症例でリツキシマブ

投与が有効である。

5. 予後

発症要因は不明で、発症すると症状は持続し自然寛解はまれである。症状は寒冷などの自然環境や運動、日常生活の負荷により変動する。治療によって症状の改善を見るが、完治までは至らないことが多く、長期にわたる治療を要する。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明(自己抗体などによる末梢神経終末部での電位依存性カリウムチャネルの機能異常と関連)
3. 効果的な治療方法
未確立(抗てんかん薬による対症療法、ステロイド、血漿交換療法)
4. 長期の療養
必要(再発性の疾患である。)
5. 診断基準
あり(免疫性神経疾患に関する調査研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類
機能的評価: Barthel Index 85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証」班

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学 教授 桑原 聡

研究分担者 徳島大学病院 脳神経内科 教授 和泉 唯信

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

アイザックス症候群の診断基準

A. 主要症状・所見

1. ニューロミオトニア（末梢神経由来のミオトニア現象で、臨床的には把握ミオトニアはあるが、叩打ミオトニアを認めないもの）、睡眠時も持続する四肢・軀幹の持続性筋けいれん又は筋硬直（必須）
2. Myokymic discharges、neuromyotonic discharges など筋電図で末梢神経の過剰興奮を示す所見
3. 抗 VGKC 複合体抗体が陽性（72pM 以上）
4. ステロイド療法やその他の免疫療法、血漿交換などで症状の軽減が認められる。

B. 支持症状・所見

1. 発汗過多
2. 四肢の痛み・異常感覚
3. 胸腺腫の存在
4. 皮膚色調の変化
5. その他の自己抗体の存在（抗アセチルコリン受容体抗体、抗核抗体、抗甲状腺抗体）

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

スティッフ・パーソン症候群や筋原性のミオトニア症候群、糖原病 V 型 (McArdle 病)などを筋電図で除外する。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち全てを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: Aのうち1に加えて、その他2項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aのうち1を満たし、Bのうち1項目以上

<診断のポイント>

自己免疫的機序で、末梢神経の過剰興奮による運動単位電位 (MUP) の自動反復発火が起こり、持続性筋収縮に起因する筋けいれんや筋硬直が起こる。末梢神経起源なので叩打ミオトニアは生じないが、把握ミオトニア様に見える手指の開排制限は起こりうる。

<重症度分類>

機能的評価: Barthel Index 85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(歩行自立も含む)	15
	軽度の部分介助又は監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助又は不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助又は不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助又は不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助又は不可能	0
6 歩行	45m 以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m 以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m 以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助又は監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

※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。

123 HTRA1 関連脳小血管病

○ 概要

1. 概要

HTRA1 関連脳小血管病は、“禿頭と変形性脊椎症を伴う常染色体劣性白質脳症(CARASIL)”と、本疾患の原因遺伝子である *HTRA1* 遺伝子の変異をもつヘテロ接合体の脳小血管病を合わせた疾患名である。CARASIL は、本邦の福武らにより禿頭、腰痛をともなう常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式の脳小血管病として疾患概念が確立された。CARASIL は青年期から若年成人期に、進行性の脳白質病変、多発性ラクナ梗塞、禿頭、変形性脊椎症を発症する。2019 年9月までに本邦で7家系8例、本邦以外で 16 家系 22 例の遺伝子診断確定例が報告されている。一方、近年、ヘテロ接合性で *HTRA1* 変異を持つ患者で脳小血管病症例が報告されている。本邦で 11 家系 13 例、本邦以外で 23 家系 33 例の遺伝子診断確定例が報告されている。これらのヘテロ接合性 *HTRA1* 変異による脳小血管病の症例は、CARASIL と比較すると発症年齢が高く、禿頭、腰痛などの症状を欠くことも多い。一見家族歴のない症例も多い。全ての CARASIL の原因となる変異が、一様に、症状を表すわけでは無い。よって、中年期以前に発症した脳小血管病患者では、禿頭、腰痛が無くとも本症を疑う必要があり、見出された変異の意義は慎重に判断する必要がある。

2. 原因

HTRA1 遺伝子の異常によって起こる。遺伝子異常によって、産生される HTRA1 蛋白は、プロテアーゼ活性を持つが、変異によりその活性を喪失する。プロテアーゼ活性の喪失により基質であるフィブロネクチンの蓄積が起こり、それにより他の細胞外基質蛋白を巻き込み、内膜が肥厚することが重要と考えられている。HTRA1 蛋白は、その他にも、血管恒常性、毛周期、骨代謝に重要な役割を持つ TGF- β superfamily signal の調節にも関わっている。そのため、TGF- β superfamily signal の調整障害が CARASIL の病態に関与している可能性も想定されている。

3. 症状

遺伝子診断によって確定された CARASIL 28 例の解析では、神経症状の発症年齢は、 29.5 ± 5.5 歳であった。また、禿頭は 85.7%、変形性脊椎症は 100%、歩行障害は 92.6%、脳卒中は 40.7%、認知症は 88.0%で認める。歩行障害と認知症は脳卒中によって悪化するが、明確な脳卒中がみられなくても緩徐進行性の経過をたどる。進行すると構音障害や嚥下障害を呈する。ヘテロ接合性 *HTRA1* 関連脳小血管病 46 例の解析では、神経症状の発症年齢(認知機能障害、歩行障害または脳卒中)は、 54.1 ± 11.4 歳、認知機能障害は 77.8%、歩行障害は 67.4%、脳卒中は 63.0%に認められた。神経外症状としては、禿頭が 13.2%に、急性腰痛/変形性脊椎症は 60.0%に認められている。CARASIL と同様に緩徐進行性の経過を辿り、進行すると構音障害や嚥下障害を呈する。

4. 治療法

確立された治療法はない。

5. 予後

CARASIL は認知症と運動障害が生涯にわたって進行し、平均 40 歳で車椅子を使用するようになる。症状は非可逆的であり、進行期には全ての日常生活動作に介助が必要になる。生命予後についてはデータが少なく不明である。ヘテロ接合性 *HTRA1* 関連脳小血管病については予後や、日常生活動作に関する情報は乏しく、今後のデータの蓄積が必要である。

○ 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)
100 人未満(CARASIL は 100 人未満。ヘテロ接合者は、より多いと推察される。)
2. 発病の機構
不明(フィブロネクチンを初めとする細胞外基質の蓄積が示唆される。)
3. 効果的な治療方法
未確立(高血圧・糖尿病の管理が必要となるが、根治的治療はない。)
4. 長期の療養
必要(進行性である。)
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
modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

治験を目的とした、成人発症白質脳症のレジストリーと評価方法に関する研究班

研究代表者 新潟大学脳研究所脳神経内科 教授 小野寺理

日本神経学会

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

HTRA1 関連脳小血管病の診断基準

1. 55 歳以下の発症（大脳白質病変又は中枢神経病変に由来する臨床症候）
2. 下記のうち、2つ以上の臨床症候ないし検査所見
 - a. 皮質下性認知症、錐体路障害、偽性球麻痺の1つ以上
 - b. 禿頭（アジア系人種 40 歳以下）
 - c. 変形性脊椎症又は急性腰痛
3. MRI/CT で、広汎な大脳白質病変（側頭極を含むことがある。）
4. 白質ジストロフィーを除外できる（副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィー等）

＜診断のカテゴリー＞

Definite: 3、4を満たし、*HTRA1* 遺伝子変異を認める。

Probable: 4項目を全て満たすが、*HTRA1* 遺伝子の変異検索が行われていない。

Possible: 3、4を満たし、1又は2-b、2-c のいずれかを伴うもの。

除外項目

- 10 歳未満での神経症状の発症

注意: ヘテロ接合体でも発症する例があり、顕性遺伝（優性遺伝）形式でも除外できない。

<重症度分類>

modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※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。

○ 概要

1. 概要

ペリー（Perry）病は非常にまれな常染色体顕性遺伝（優性遺伝）性の神経変性疾患である。本疾患は1975年にPerryらにより家族性のうつ症状及びパーキンソニズムを伴う常染色体顕性遺伝（優性遺伝）性疾患として報告され、現在まで欧米諸国や本邦から同様の家系が報告されている。臨床症状としては40歳代で発症と若年で発症し、比較的急速に進行するパーキンソニズムと体重減少に加えて、うつ症状、アパシー、脱抑制といった精神症状を認める。また、特徴的な症状として中枢性の低換気や無呼吸がある。治療法としてはパーキンソニズムに対してL-Dパ製剤などのパーキンソン病治療薬や抗うつ薬、低換気に対して人工呼吸器による呼吸管理など対症療法しかなく、根治療法はない。

2. 原因

原因遺伝子として、2009年にFarrerらによってdynactinタンパクをコードする*DCTN1*のexon 2に変異があることが突き止められており、この遺伝子変異により本疾患が発症する事が明らかになっている。また、筋萎縮性側索硬化症などと同様にTAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) プロテインパチーに分類される。dynactinがTDP-43に結合すること、その相互作用の制御異常がTDP-43の誤局在化と凝集化を引き起こす可能性が明らかになっているが、本疾患の発症機序について不明な点が多い。

3. 症状

ペリー（Perry）病は非常にまれであるが、世界的に広い地域から報告されている。なかでも本邦からの報告は比較的多く、そのうちの多くは九州地方からの報告である。九州地方の家系はいずれも創始者効果は認められておらず、独立して発症した家系である。どの家系もおおむね40代から50代前半にパーキンソニズム又はうつ症状や無気力などの精神症状で発症する。パーキンソニズムに対してはL-Dパ製剤が有効であることも多く、L-Dパ誘発性ジスキネジアやウェアリングオフの合併をみとめる症例も報告されている。孤発性パーキンソン病と区別することが時に困難なこともある。しかし、発症早期より体重減少がみられ、さらには呼吸障害が出現する。この呼吸障害は中枢性の低換気であり、頻呼吸、睡眠中の不規則呼吸、呼吸停止などが出現する。呼吸障害に対する治療薬はなく、持続陽圧呼吸療法による効果も一時的であり人工呼吸器による長期サポートが必要である。

4. 治療法

運動症状については症例によって初期はL-Dパによる対症療法が有効である。しかし、有効性を認めない症例もあり、効果があっても症状の進行が早く一時的で不十分である。呼吸障害に対しては人工呼吸器による長期サポートが必要であり気管切開が必要となる。根治療法は現在のところ報告されていない。

5. 予後

予後は2年から26年と症例によってばらつきはあるが、おおむね3年から5年で肺炎などの合併症によ

り死亡することが多い。しかし、一部の症例は精神症状による自殺や中枢性呼吸障害に伴う突然死を生じることがある。

○ 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)

100 人未満

2. 発病の機構

不明(*DNTC1* 遺伝子変異によるが、この遺伝子変異がどのように発症機序に関わるかは不明。)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみ)

4. 長期の療養

必要(呼吸不全、運動機能障害が認められるため長期の療養が必要。)

5. 診断基準

あり(研究班作成の国際診断基準あり。)

6. 重症度分類

以下のいずれかを満たす場合を対象とする。

① Hoehn-Yahr 重症度分類を用いて3度以上。

② modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上。

○ 情報提供元

福岡大学医学部脳神経内科 三嶋崇靖 坪井義夫

<診断基準>

ペリー(Perry) 病の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A 症状

主要症状(家族歴を含む)

1. パーキンソニズム(運動緩慢、筋強剛、姿勢時振戦を含む振戦、姿勢保持障害のうち2つ以上の症状)
2. アパシー、又はうつ
3. 低換気や無呼吸などの呼吸障害(心疾患や呼吸器疾患に伴わない症状)
4. 原因不明の体重減少
5. パーキンソニズムの家族歴、又は中枢性の低換気や無呼吸の家族歴

支持症状

1. 5年以内の急速な神経症状の進行
2. 50歳未満の発症

B 遺伝子検査

DCTN1 遺伝子の変異

C 鑑別診断

パーキンソン病、進行性核上性麻痺、MAPT 変異を伴う前頭側頭葉変性症など

<診断のカテゴリー>

Definite: A 主要症状の1と5、B を認めること。

Probable: A 主要症状のすべての項目を満たし、C を除外したもの。

Possible: A 主要症状の1と5、かつ A 支持症状の1又は2を認めること。

D 参考項目

症状

1. 認知機能障害
2. 前頭葉症状
3. 眼球運動障害(垂直性の眼球運動制限など)
4. 自律神経障害
5. 睡眠障害

検査所見

1. 頭部 MRI/CT は正常もしくは前頭側頭葉の萎縮
2. ドパミントランスポーターシンチグラフィで線条体への取り込み低下
3. MIBG 心筋シンチグラフィで MIBG の心筋への取り込み低下
4. 脳血流シンチグラフィで前頭側頭葉の血流低下
5. 神経病理学的検討で黒質の神経細胞死と TDP-43 病理(主に脳幹や基底核の神経細胞質内の TDP-43 陽性の凝集体、神経細胞核やグリア細胞にも TDP-43 陽性凝集体が認められる。)

<重症度分類>

以下の①、②のいずれかを満たす場合を対象とする。

①Hoehn-Yahr 重症度分類を用いて3度以上。

②modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上。

① Hoehn-Yahr 重症度分類

- 1度 一側性障害のみ。通常、機能障害は軽微又はなし。
- 2度 両側性の障害があるが、姿勢保持の障害はない。日常生活、就業は多少の障害はあるが行いうる。
- 3度 立ち直り反射に障害が見られる。活動はある程度は制限されるが、職種によっては仕事が可能であり、機能障害は、軽ないし中程度だがまだ誰にも頼らず一人で生活できる。
- 4度 重篤な機能障害を有し、自力のみによる生活は困難となるが、まだ支えなしに立つこと、歩くことはどうにか可能である。
- 5度 立つことも不可能で、介助なしではベッド上または車椅子が必要な生活を強いられる。

②modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である

5	重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※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ヵ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者については、医療費助成の対象とする。

127 前頭側頭葉変性症

○ 概要

1. 概要

前頭側頭葉変性症は主として初老期に発症し、大脳の前頭葉や側頭葉を中心に神経変性を来すため、人格変化や行動障害、失語症、認知機能障害、運動障害などが緩徐に進行する神経変性疾患である。

2. 原因

前頭葉や側頭葉に局限した神経細胞の脱落がみられ、残存神経細胞にはタウ蛋白や TDP-43、FUS などの異常蛋白が蓄積していることが知られているが、なぜこのような変化が起こるかは解っていない。家族性の場合には、タウ遺伝子、TDP-43 遺伝子、プログラニューリン遺伝子などに変異が見つかったりしている。

3. 症状

行動障害

- ・常同行動：毎日決まったコースを散歩する常同的周遊（周回）や同じ時間に同じ行為を毎日行う時刻表的生活が認められる。
- ・脱抑制・反社会的行動：礼節や社会通念が欠如し、他の人からどう思われるかを気にしなくなり、自己本位的な行動（我が道を行く行動）や万引きや盗食などの反社会的行動を呈する。
- ・注意の転導性の亢進：一つの行為を持続して続けることができない注意障害がみられる。
- ・被影響性の亢進：外的刺激に対して反射的に反応し、模倣行動や強迫的言語応答がみられる。
- ・食行動変化：過食となり、濃厚な味付けや甘い物を好むような嗜好の変化がみられる。
- ・自発性の低下：自己や周囲に対しても無関心になり、自発性が低下する。
- ・共感や感情移入が困難となる。

言語障害、意味記憶障害

- ・意味記憶障害：相貌や物品などの同定障害がみられる。
- ・意味性失語：言葉の意味の理解や物の名前などの知識が選択的に失われる語義失語が出現する。語義失語では、単語レベルでは復唱も良好であるが、物の名前が言えない語想起障害や複数の物品から指示された物を指すことができない再認障害がみられる。
- ・発語量が減少し、失文法や失構音、失名辞などの運動性失語が潜行性に出現し、発話が努力様で発話開始が困難となり、会話のリズムとアクセントが障害される言語障害は進行性非流暢性失語にて見られる症状であるが、（行動異常型）前頭側頭型認知症においても認められることがある。

その他

- ・筋萎縮や筋力低下を呈する運動ニューロン疾患を示すことがある。
- ・認知機能障害、運動障害なども認めることがある。
- ・進行性核上性麻痺や大脳皮質基底核症候群の臨床症状を示すことがある。

4. 合併症

嚥下性肺炎、喀痰や食物誤嚥による窒息、転倒による外傷など。

5. 治療法

選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)などの抗うつ薬が行動異常の緩和に有効であるという報告があるが、根本的治療薬はいまだ確立していない。

6. 予後

根治療法は確立されておらず、緩徐進行性の経過をたどる。発症からの平均寿命は、行動障害型では平均約6～9年、意味性失語型では約12年と報告されている。

○ 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)

1,071 人

2. 発病の機構

不明(タウ、TDP-43、プログリンニンなどの遺伝子変異の関連が示唆されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症的治療は存在するが、根治療法は未確立。)

4. 長期の療養

必要(進行性である。)

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

重症度分類を用いて“3”以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 名誉院長 中島健二

《 前頭側頭葉変性症の診断基準 》

(行動異常型)前頭側頭型認知症及び意味性認知症と臨床診断された例を対象とする。

1. (行動異常型)前頭側頭型認知症

(1)必須項目:進行性の異常行動や認知機能障害を認め、それらにより日常生活が阻害されている。

(2)次の A～F の症状のうちの3項目以上を満たす。これらの症状は発症初期からみられることが多い。

A. 脱抑制行動^{a)}:以下の3つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす。

- 1) 社会的に不適切な行動
- 2) 礼儀やマナーの欠如
- 3) 衝動的で無分別や無頓着な行動

B. 無関心又は無気力^{b)}

C. 共感や感情移入の欠如^{c)}:以下の2つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす。

- 1) 他者の要求や感情に対する反応欠如
- 2) 社会的な興味や他者との交流、又は人間的な温かさの低下や喪失

D. 固執・常同性^{d)}:以下の3つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす。

- 1) 単純動作の反復
- 2) 強迫的又は儀式的な行動
- 3) 常同言語

E. 口唇傾向と食習慣の変化^{e)}:以下の3つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす。

- 1) 食事嗜好の変化
- 2) 過食、飲酒、喫煙行動の増加
- 3) 口唇的探求又は異食症

F. 神経心理学的検査において、記憶や視空間認知能力は比較的保持されているにもかかわらず、遂行機能障害がみられる。

(3)高齢で発症する例も存在するが、70 歳以上で発症する例はまれである^{注1)}。

(4)画像検査所見:

前頭葉や側頭葉前部に MRI/CT での萎縮か PET/SPECT での代謝や血流の低下がみられる^{注2)}。

(5)除外診断:以下の疾患を全て鑑別できる。

- 1) アルツハイマー病
- 2) レヴィ小体型認知症
- 3) 血管性認知症
- 4) 進行性核上性麻痺
- 5) 大脳皮質基底核変性症

- 6) 統合失調症、うつ病などの精神疾患
- 7) 発達障害

(6)臨床診断:(1)(2)(3)(4)(5)の全てを満たすもの。

注1)高齢での発症が少ないところから、発症年齢 65 歳以下を対象とする。

注2)画像読影レポート又はそれと同内容の文書の写し(判読医の氏名の記載されたもの)を添付すること。なお、画像検査所見及び除外診断については、別表を参考に鑑別を行う。

<参考>

注3)行動障害は目立っても、幻覚や妄想を呈する例はまれであることに留意する。

注4)神経心理学的検査の評価に当たっては、真面目に取り組んでいるかなど受検態度も考慮する。また、心理検査中に答えがわからなくても、取り繕ったり言い訳をしたりしないことにも留意する。

- a) 例:万引きや交通違反を繰り返し、指摘されても悪びれることなくあつげらんとしている。
例:葬儀の場で食事を先に食べ始めたり、通夜で先に寝てしまうなど、周囲への配慮がみられず、場にそぐわない失礼な行動が見られる。
なお、アルツハイマー病等でみられる易怒性を脱抑制と混同しないように注意する。
- b) 発症初期には、A、D、E などの他の行動障害と併存している。
- c) 例:風邪で寝込んでいる妻に対して、いつも通りに平然と食事を要求する。
- d) 例:同じコースを散歩する、同じ食事のメニューに固執する、時刻表的な生活パターンを過ごすなど
- e) 例:アイスクリームや饅頭を何個も食べる、ご飯に醤油や塩をかける、珈琲に何杯も砂糖を入れるなど

2. 意味性認知症

(1)必須項目^{a)}:次の2つの中核症状の両者を満たし、それらにより日常生活が阻害されている。

- A. 物品呼称の障害
- B. 単語理解の障害

(2)以下の4つのうち少なくとも3つを認める。

- A. 対象物に対する知識の障害^{b)}(特に低頻度／低親密性のもので顕著)
- B. 表層性失読・失書^{c)}
- C. 復唱は保たれる。流暢性の発語を呈する。
- D. 発話(文法や自発語)は保たれる

(3) 高齢で発症する例も存在するが、70 歳以上で発症する例は稀である^{注1)}。

(4) 画像検査: 前方優位の側頭葉に MRI/CT での萎縮がみられる^{注2)}。

(5) 除外診断: 以下の疾患を鑑別できる。

- 1) アルツハイマー病
- 2) レヴィ小体型認知症
- 3) 血管性認知症
- 4) 進行性核上性麻痺
- 5) 大脳皮質基底核変性症
- 6) うつ病などの精神疾患

(6) 臨床診断: (1)(2)(3)(4)(5)の全てを満たすもの。

注1) 高齢での発症が少ないところから、発症年齢 65 歳以下を対象とする。

注2) 画像読影レポート又はそれと同内容の文書の写し(判読医の氏名の記載されたもの)を添付すること。なお、画像検査所見及び除外診断については、別表を参考に鑑別を行う。

<参考>

注3) 特徴的な言語の障害に対して、本人や介護者はしばしば“物忘れ”として訴えることに留意する。

注4) (行動異常型)前頭側頭型認知症と同様の行動障害がしばしばみられることに留意する。

a) 例: これらの障害に一貫性がみられる、つまり、異なる検査場面や日常生活でも同じ物品、単語に障害を示す。

b) 例: 富士山や金閣寺の写真を見せても、山や寺ということは理解できても特定の山や寺と認識できない。信号機を提示しても「信号機」と呼称ができず、「見たことない」、「青い電気がついとるな」などと答えたりする。
有名人や友人、たまにしか会わない親戚の顔が認識できない。それらを見ても、「何も思い出せない」、「知らない」と言ったりする。

c) 例: 団子→“だんし”、三日月→“さんかづき”

別表 各疾患における画像の特徴

疾患	形態画像(CT/MRI)	機能画像(SPECT/PET)	その他
(行動異常型) 前頭側頭型認知症	両側性の前頭葉、側頭葉前部の境界明瞭な萎縮を認め、前頭葉の白質病変を伴うこともある(脳血管障害が原因と考えられるものは除く。)	両側性の前頭葉、側頭葉前部の血流(代謝)低下	
意味性認知症	非対称性の側頭葉前部の萎縮	片側優位の両側側頭葉前部の血流(代謝)低下	
アルツハイマー病	嗅内野・海馬の萎縮 側頭頭頂葉外側部の萎縮	後部帯状回、楔前部、側頭頭頂葉外側の血流(代謝)低下	
レヴィ小体型認知症	特異的な所見なし	後頭葉の血流(代謝)低下	線条体ドパミントランポーターの取り込み低下 MIBG 心筋シンチの取り込み低下
血管性認知症	○主幹動脈領域梗塞 ・前大脳動脈領域 ・後大脳動脈領域 (傍正中視床、側頭葉内側下面梗塞を含む) ・連合野病変 (頭頂側頭葉、角回を含む側頭葉—後頭葉連合野梗塞) ・境界域梗塞(前頭葉前部、頭頂葉) ○小血管病変 ・基底核・前頭葉白質の多発ラクナ梗塞 ・脳室周囲の広範な白質病変 ・両側性視床梗塞	梗塞部の血流(代謝)低下 前頭葉の血流(代謝)低下	
進行性核上性麻痺	中脳被蓋の萎縮	中脳、前帯状回、前頭弁蓋部の血流(代謝)低下	線条体ドパミントランポーターの取り込み低下
大脳皮質基底核変性症	中心前回、前頭葉又は頭頂葉の非対称性萎縮、大脳白質病変、中脳被蓋の萎縮	中心前回、前頭葉又は頭頂葉の非対称性血流(代謝)低下と同側の視床・線条体の非対称性血流(代謝)低下	

＜重症度分類＞

下記の重症度分類を用いて“3”以上を対象とする。

（行動異常型）前頭側頭型認知症

- 0: 社会的に適切な行動を行える。
- 1: 態度、共感、行為の適切さに最低限だが明らかな変化。
- 2: 行動、態度、共感、行為の適切さにおいて、軽度ではあるが明らかな変化。
- 3: 対人関係や相互のやり取りに相当な影響を及ぼす中等度の行動変化。
- 4: 対人相互関係が総て一方向性である高度の障害。

意味性認知症

- 0: 正常発語、正常理解。
- 1: 最低限だが明らかな喚語障害。通常会話では、理解は正常。
- 2: しばしば生じる発語を大きく阻害するほどではない程度の軽度の喚語障害、軽度の理解障害。
- 3: コミュニケーションを阻害する中等度の喚語障害、通常会話における中等度の理解障害。
- 4: 高度の喚語障害、言語表出障害、理解障害により実質的にコミュニケーションが不能。

※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。

○ 概要

1. 概要

眼球運動や運動失調、意識障害を三主徴とし、脳幹を病変の首座とする自己免疫疾患である。症状は4週以内にピークとなり、その後は徐々に回復に向かうのが原則であるが、約半数の症例で四肢筋力低下を来し、主として四肢筋力低下による後遺症がみられることが多い。全ての年齢層で発症がみられるが、30歳代を中心として若年者の発症が多いことが特徴である。

2. 原因

様々な感染症を契機に誘導される自己免疫による機序が推測されている。約8割の症例で先行感染症状(上気道炎症状や胃腸炎症状)がみられ、約7割の症例では血中に自己抗体(IgG型 GQ1b抗体)が検出される。

3. 症状

眼球運動障害と運動失調に加え、意識障害などの中枢神経障害症状がみられる。約半数の症例では経過中に四肢筋力低下を来し、約6割の症例では口咽頭筋麻痺が、約3割の症例で不整脈などの自律神経症状がみられる。約2割の症例で人工呼吸器管理を要し、約6割の症例では介助下での歩行が不可能となるなど、重篤な経過をとることが多い。

4. 治療法

有効性の確立した治療法はないが、経験的に免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)や血液浄化療法、副腎皮質ホルモン投与が行われることが多い。意識障害や口咽頭筋麻痺、四肢筋力低下、自律神経症状など重篤な経過をとることが多いことから、人工呼吸器装着や循環動態管理、各種感染症治療などの全身管理が必要である。

5. 予後

急性期に積極的な免疫治療を実施されても、約1割の症例で発症1年後の時点で自力歩行ができないことが明らかにされている。転帰について詳細に検討された報告はないが、このようなデータから、長期にわたって運動障害やしびれ感、易疲労性など日常生活に支障をきたしている症例がかなり存在しているものと想定される。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明(先行感染が刺激となった自己免疫。液性免疫では糖脂質抗体の関与が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(経験的に免疫グロブリン大量静注療法や血漿交換療法、ステロイド投与などが行われているものの、その有効性は確立していない。)
4. 長期の療養
必要(根治療法がない。)
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
modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証」班

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学 教授 桑原 聡

研究分担者 新潟大学大学院医歯学総合研究科 総合医学教育センター・脳神経内科 准教授 河内 泉

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

ビッカースタッフ脳幹脳炎の診断基準

(1)以下の三徴候の全てが急性進行性にみられ、発症後4週以内にピークとなり、3か月以内に軽快傾向を示す。

(三徴候)

- ・両側外眼筋麻痺(左右対称性であることを原則とするが、軽度の左右差はあってもよい。)
- ・運動失調
- ・意識水準の低下

(2)血中 IgG 型 GQ1b 抗体陽性

(3)(1)の臨床的特徴のうち、一部が一致しない(複数の項目でも可)。

- ・筋力低下・意識水準低下などのため運動失調の評価が困難である。
- ・軽快傾向を確認できない。
- ・外眼筋麻痺に高度の左右差がある場合(片側性など)。
- ・意識水準の低下はないが、長径路徴候を示唆する所見(片側性感覚障害や錐体路徴候、痙性麻痺など)がある場合。

(4)以下の疾患(順不同)が各種検査(脳脊髄液、画像検査など)から除外できる。

ウェルニツケ(Wernicke)脳症、脳血管障害、多発性硬化症、視神経脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、神経ベーチェット病、神経 Sweet 病、下垂体卒中、ウイルス性脳幹脳炎、重症筋無力症、脳幹部腫瘍性病変、血管炎、ボツリヌス中毒、橋本脳症

<診断のカテゴリー>

Definite: (1)(2)(4)をいずれも満たす場合

Probable: (1)(4)の双方を満たす場合、あるいは(2)(3)(4)のいずれも満たす場合

<重症度分類>

modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※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。

130 先天性無痛無汗症

○ 概要

1. 概要

先天性無痛無汗症は、全身の無痛を主症状とする疾患で、運動麻痺を伴わない。温痛覚障害に自律神経障害を合併する遺伝性疾患群を、遺伝性感覚自律神経ニューロパチーと呼ぶが、このうち4型と5型が先天性無痛無汗症に相当する(4型と5型は明確な区別が困難で臨床症状がオーバーラップすること多いため、両者を含める)。4型は全身の温痛覚消失に、全身の発汗低下又は消失、様々な程度の精神発達遅滞を示す疾患であり、5型は全身の温痛覚消失を示すが発汗低下や精神発達遅滞を伴わない疾患である。しかし、4型と診断されても精神発達遅滞がごく軽度の患者、5型と診断されても軽度の発汗低下を示す患者もあり、近年これらはオーバーラップする疾患と考えられている。

2. 原因

遺伝性疾患であり、常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)を示す。4型は *NTRK1*(Neuropathic Tyrosine Kinase Receptor Type 1)の遺伝子変異が証明されているが、この変異が症状に結びつく詳細なメカニズムは判明していない。5型は *NGFB*(Nerve Growth Factor Beta)の遺伝子変異があり、軽症の症状を示すヘテロ結合の患者も報告されている。いずれも末梢神経の小径有髄線維(A δ 線維)および無髄線維(C 線維)の減少が報告されているが、中枢神経系の症状の機序は不明である。前述のごとく、近年4型と5型はオーバーラップする疾患と考えられており、4型と考えられる患者で *NGFB* の遺伝子変異が証明されることがある。また5型とほぼ同一の表現型を示し、*SCN9A*(Sodium Channel, Voltage-gated, Alfa Subunit)の遺伝子変異を示す患者も報告されている。

3. 症状

全身の温痛覚が消失することにより、様々な症状を引き起こす。温痛覚による防御反応が欠如するため、皮膚、軟部組織、骨関節に様々な外傷を受けやすく、また受傷に気付かず重症化することもある。皮膚、軟部組織の外傷には、口腔粘膜や舌の損傷(咀嚼力の低下、齲歯、味覚障害等につながる。)、眼の角膜損傷(角膜潰瘍点状表層角膜症などから視力低下につながる。)、全身の熱傷や凍傷を含む。骨関節では、下肢を中心に骨折、脱臼、骨壊死、関節破壊(Charcot 関節)などが多発し、下肢機能が廃絶し、移動機能が著しく低下する。特に4型で発汗低下がある場合は、体温コントロールがつかずに脳症を引き起こし、時に小児期に死に至る。発汗低下は、皮膚の潰瘍形成にもつながる。また、精神発達遅滞には適応障害、広汎性発達障害を合併することもあり、痛覚低下と相まって自傷行為が問題になることもある。また自分のみならず相手の痛みへの共感も欠如するために、社会性に問題を生じる。睡眠障害、および自律神経系の症状として、周期性嘔吐症を示す患者もいる。また機序は不明であるが、易感染性が存在すると考えられ、化膿性骨髓炎や関節炎、外科手術に伴う感染、蜂窩織炎などの合併が多い。

4. 治療法

根本的な治療法はない。患者・家族の教育を通じて骨折・脱臼や熱傷などを予防し、またこれらの早期発

見、早期治療を心掛ける。クッション性の高い足底装具などの装具で外傷を予防したり、繰り返す脱臼や既に発症した関節破壊に対して装具治療を行うことがある。舌や口腔粘膜の外傷等を予防するために、歯に保護プレートを着用することがある。発汗低下がある場合には体温コントロールが重要であり、室温のコントロール、クールベストと呼ばれる着衣を必要とする。これらの患者ケアに関係する資料として、研究班が患者会に協力して作成したケアガイドやガイドラインがある（「先天性無痛症および無痛無汗症に対する総合的な診療・ケアのための指針（第2版）」、小児神経学会 HP 掲載）。

5. 予後

生命予後に関する詳細は不明であるが、予後に関係するのは、四肢の皮膚潰瘍などからの感染症と、不十分な体温コントロールであると考えられる。小児期に脳症で死亡する患者、成人期に蜂窩織炎から敗血症で死亡する患者を経験している。50 歳を超える患者は極めて少ない。

○ 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）
100 人未満
2. 発病の機構
不明（遺伝子異常が関与しているが詳細は不明。）
3. 効果的な治療方法
未確立（根本的治療法はなく、合併症を防ぐための教育やケアにとどまっている。）
4. 長期の療養
必要（症状は一生継続し、骨関節の障害などは徐々に進行する。脳症や感染症リスクも生涯継続する。）
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
診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているとする。

○ 情報提供元

「先天性無痛無汗症」

研究代表者 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学分野 教授 室田浩之

研究分担者 島田療育センター 院長 久保田雅也

<診断基準>

先天性無痛無汗症は遺伝性感覚・自律神経ニューロパチーに属する疾患で、このうち4型と5型が相当する。

A. 主要徴候

1. 先天性に全身の温痛覚消失又は低下
2. 先天性に全身の発汗消失又は低下
3. 精神発達遅滞

B. その他の徴候と所見

1. 乳児期からの不明熱(体温調節障害)
2. 乳児期からの咬傷
3. 幼児期以降の関節障害と骨折、骨の変形などの異常

C. 重要な検査所見

1. 遺伝子解析(*NTRK1* 遺伝子の変異)
2. 遺伝子解析(*NGF* 遺伝子の変異*)
3. 遺伝子解析(*SCN9A* 遺伝子の変異)

<診断のカテゴリー>

以下のいずれかの場合、遺伝性感覚・自律神経ニューロパチー4型と診断する。

○Aの全てとBの1つ以上を満たす場合。

○Aの1、2とBの1つ以上を満たす場合。

○Aの1、2とCの1又は2を満たす場合。

以下のいずれかの場合、遺伝性感覚・自律神経ニューロパチー5型と診断する。

○Aの1を満たすがAの2を満たさず、かつBの2又は3を満たす場合。

○Aの1を満たすがAの2を満たさず、かつCの2又は3を満たす場合。

* *NGF* 遺伝子変異の種類により、4型又は5型となる。

＜重症度分類＞

診断基準自体を重症度分類等とし、診断基準を満たすものを全て対象とする。

※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。

132 先天性核上性球麻痺

○ 概要

1. 概要

先天性核上性球麻痺(ウースター・ドロート症候群)は、胎児から新生児期の非進行性脳障害により咽喉頭部(球筋)の運動障害を来し、嚥下、摂食、会話、唾液コントロールの機能が低下する。症状は成長に伴って変化するが、消失することはない。経過は脳性麻痺に似るが、上下肢の運動障害はないか、あっても軽度である。先天性傍シルビウス裂症候群とは異なり、画像上病変を伴わない。

2. 原因

原因は解明されていない。家族例が6%程度に認められ、染色体異常(mosaic trisomy 9 など)のほか、胎生期の環境因子や周産期脳障害が背景として報告されている。

3. 症状

嚥下障害(重度の場合、経管栄養が必要)、唾液コントロールの障害(年齢不相応の流涎)、構音障害(重度の場合、発語不可)。

合併症として、胃食道逆流症、誤嚥・誤嚥性肺炎、小奇形(高口蓋、顎関節拘縮、内反足など)、四肢の拘縮、運動発達遅滞、軽度四肢麻痺、錐体路症状、上肢の巧緻性低下、精神発達遅滞、知能障害、学習障害、模倣能力の低下、注意欠陥・多動性障害(AD/HD)、広汎性発達障害(PDD)、眼球運動障害、てんかん発作・脳波異常を併発することがある。

4. 治療法

乳児期には嚥下障害に対して経管栄養が行われる。成長に伴って言語療法、摂食訓練、運動療法などの機能訓練を要する。発達障害に対して認知行動療法などが行われる。てんかん発作に対しては主として薬剤治療が行われる。

5. 予後

症状は年齢によって変化するが、軽減する場合もあるが、重症のまま経過することもある。予後は様々であり、合併症による影響を受ける。

○ 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)
100人未満
2. 発病の機構
不明(胎内感染、遺伝子変異、血管障害が想定)
3. 効果的な治療方法
4. 未確立(対症療法のみ。)長期の療養
必要(言語や摂食、発達障害が持続)
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
modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「傍シルビウス裂症候群の実態調査と診断基準の作成に関する研究」

「傍シルビウス裂症候群の病態に基づく疾患概念の確立と新しい治療法の開発に関する研究」

研究代表者 昭和大学医学部 小児科学講座 教授 加藤光広

<診断基準>

疾患概念

画像上シルビウス裂周辺の構造異常を伴わず、先天性に構音障害や嚥下障害など偽性球麻痺を示す。症状の経過は脳性麻痺に似るが、上下肢の運動障害はないか、あっても軽度である。

(元来、先天性核上性(偽性)球麻痺全体を指す症候群名であったが、その中で画像所見から先天性傍シルビウス裂症候群が明確に区別されるため、それ以外を指す症候群名と規定した。初期脳発達の非進行性障害による嚥下、摂食、会話、唾液コントロールの持続的な困難をきたす球筋の運動障害である。)

診断必須所見

先天性に嚥下障害と構音障害の偽性球麻痺症状を呈する。嚥下障害は、年齢不相応の流涎、食事時間の延長から経管栄養まで程度に幅がある。構音障害も、声が鼻に抜ける開鼻声からタ行(歯茎音)やパ行(唇音)が発音しづらいもの、発語が認められないものまで程度に幅がある。頭部 MRI または CT にてシルビウス裂周辺に異常を認めない。

診断参考所見

偽性球麻痺以外に、胃食道逆流症、誤嚥、小奇形(高口蓋、顎関節拘縮、内反足など)、四肢の拘縮、運動発達遅滞、錐体路症状、上肢の巧緻性低下、精神発達遅滞、知能障害、学習障害、模倣能力の低下、注意欠陥・多動性障害、自閉症、眼球運動障害、てんかん発作・脳波異常など、様々な症状を伴うことがある。四肢麻痺はあっても軽度で、3歳以上では歩ける程度である。

除外基準

下位ニューロン又は筋疾患による球麻痺(舌の弱力・線維束攣縮・萎縮の存在、下顎反射の消失)。口腔・舌・咽頭の構造異常のみによる口腔機能異常(舌小帯短縮、粘膜下口蓋裂など)。

診断のカテゴリー

診断必須所見(偽性球麻痺と画像所見の両者)を認め、除外基準を満たす症例。

<重症度分類>

modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

注)構音障害によるコミュニケーション障害については mRS を用いて評価し、介助を必要とする場合については、構音障害によるコミュニケーション障害に対して何らかの介助が必要な場合を含む。

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※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。

133 メビウス症候群

○ 概要

1. 概要

メビウス(1888)が疾患単位として確立した疾患で、先天性顔面神経麻痺と先天性外転神経麻痺を特徴とするが、他の脳神経麻痺や四肢形態異常を伴うこともある。先天性顔面神経麻痺と先天性外転神経麻痺(片側性も含む。)を伴い、他の神経筋疾患を原因としないものとする。多くは孤発例であるが、30 家系ほどの家族例の報告がある。日本での発生頻度は、少なくとも生産児8万人に1人と推定される。全国の患者数は1,000 人前後と推定される。

2. 原因

原因は不明である。脳幹(菱脳)の発生障害の原因として、遺伝要因や胎生期の虚血(流域梗塞)が考えられている。病理学的には脳神経核の低形成あるいは欠損、脳神経核の虚血性病変などが報告されている。CT・MRI では、脳幹の対称性点状石灰化、脳幹低形成を含む形態異常、第6・第7脳神経の欠損又は低形成を認めることがある。多くは孤発例である。家族例では四肢形態異常を伴うことはまれであり、常染色体顕性遺伝(優性遺伝)、常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)、X連鎖潜性遺伝(劣性遺伝)が推定されている。遺伝子座は、染色体相互転座例から 13q12.2-q13、1p22 が推定されている。

3. 症状

- 1) 先天性顔面神経麻痺(第7脳神経:通常両側性):仮面様顔貌、閉眼障害、流涎。
- 2) 先天性外転神経麻痺(第6脳神経:通常両側性):共同水平注視麻痺、デュアン(Duane)眼球後退症候群、内斜視。
- 3) 他の脳神経麻痺(第3・4・5・9・10・12 脳神経):
開口障害、小顎、口蓋裂、呼吸障害(喘鳴、低換気、多呼吸、高炭酸ガス血症など)、
哺乳・嚥下障害、舌低形成・線維束性攣縮。
- 4) 四肢形態異常:内反尖足、外反扁平足、減数異常、指低形成、合指趾、ポーランド(Poland) 症候群。
- 5) その他:筋緊張低下、言語発達遅滞、開鼻声、協調運動障害、知的障害、自閉症、てんかん、難聴、
クリッペル・フェール(Klippel-Feil) 症候群、側彎。

4. 治療法

根本的治療法はいまだ確立していない。新生児・乳児期の哺乳障害、呼吸障害に適切に対応する。哺乳・嚥下障害では、経管栄養・胃瘻造設を考慮する。呼吸障害には吸引器、気管切開を考慮する。全身管理と共に眼科・耳鼻咽喉科・整形外科・形成外科・歯科等の専門科へのコンサルテーションをする。表情に乏しく、コミュニケーション障害に対する心理社会的対応も必要となる。チーム医療による包括的な健康管理を行い、家族支援を行う。

5. 予後

生後間もなくから呼吸障害を生じる例では、人工呼吸器管理が必要となる。呼吸障害や誤嚥（気道感染や窒息）による死亡があり、脳幹機能不全による突然死もある。乳児期においても重症例では呼吸障害、哺乳・嚥下障害が継続し、死亡リスクも残る。咽頭反射が消失している例では窒息のリスクがある。

重症例も徐々に医療的ケアから離脱できることがあり、発達も緩徐ではあるが確実に伸びていく。そのためには早期診断が必要で、神経学的所見と画像検査が重要である。

○ 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）
100 人未満
2. 発病の機構
不明（遺伝子変異の機序が示唆される。）
3. 効果的な治療方法
未確立（対症療法のみである。）
4. 長期の療養
必要（呼吸障害、嚥下障害は長期にわたる。）
5. 診断基準
あり（研究班作成の診断基準を日本小児遺伝学会により承認。）
6. 重症度分類
modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「メビウス症候群の自然歴に基づく健康管理指針作成と病態解明」

研究代表者 川崎医療福祉大学 医療福祉学部 教授 升野光雄

＜診断基準＞

Definite を対象とする。

メビウス症候群の診断基準

「メビウス症候群の自然歴に基づく健康管理指針作成と病態解明」研究班作成（平成25年度 改訂版）

【診断基準】

- 1) 先天性・非進行性顔面神経麻痺及び先天性・非進行性外転神経麻痺（片側性も含む。）。
- 2) 除外項目：他の神経筋疾患（下記の鑑別診断）を原因としない。

【診断のカテゴリー】

Definite：1)と2)のいずれも満たす。

＜診断のポイント＞

表情に乏しく、眉間をタップしても閉眼せず、目で物を追うときに眼球を動かさず、首を回旋させる。眼球運動失行（水平衝動性眼球運動の開始障害）は、無意識の状態では眼は全く制限なく正常に動くが、物を見ようとするときと眼を動かすことが出来ないことで鑑別する。

＜補助項目＞

呼吸障害、哺乳障害、嚥下障害、舌低形成、舌線維束性攣縮、難聴、内反尖足、中枢神経系画像診断（脳幹の低形成／萎縮を含む形態異常、脳幹石灰化、小脳低形成、第6・第7脳神経の欠損又は低形成）。

＜鑑別診断＞

遺伝性先天性顔面神経麻痺、先天型筋強直性ジストロフィー、リー（Leigh）脳症、代謝性疾患（※）、橋小脳低形成、pontine tegmental cap dysplasia

※メビウス症候群の臨床所見である麻痺と同じ症状を引き起こす代謝性疾患全般を指し、生化学検査または遺伝学的検査で診断されているもの。

<重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※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。

135 アイカルディ症候群

○ 概要

1. 概要

1965 年に Aicardi らにより初めて報告された。脳梁欠損、点頭てんかん、網脈絡膜症を三主徴とする先天性奇形症候群。様々な種類の脳奇形、難治性痙攣、重度の精神発達遅滞を呈し、本疾患の本態は神経発生異常と考えられている。まれな疾患であり、原因も不明であるため治療法も確立されていない。

2. 原因

現時点では不明。患者の大部分が女兒であることから、X 染色体顕性遺伝（優性遺伝）（男児では致死性）又は常染色体上の限性発現遺伝子の異常により女兒にのみ発症するとも考えられている。de novo の均衡型転座(X;3)を伴う症例から遺伝子座は Xp22 にマッピングされているが、疾患責任遺伝子単離には至っていない。

3. 症状

脳梁欠損、てんかん性スパズム、網脈絡膜症(Lacunae)を三主徴とするが、てんかん性スパズムは他の発作型（多くは焦点運動起始発作）でも代替可能である。痙攣発作は生直後から3か月頃までに発症することが多く、全例に出現し、難治性である。脳波ではヒプスアリスミアの頻度は低く、左右独立した解離性サプレッション・バーストが特徴的である。完全脳梁欠損は 70%前後に認められ、部分欠損は前方欠損が多い。多小脳回と脳室周囲の異所性灰白質がほぼ全例に認められる。大脳半球の非対称性も特徴的である。約半数で半球間裂や脈絡叢に嚢胞が認められる。網脈絡膜裂孔は、通常両側性で、大きさの異なる複数の病変が視神経乳頭や黄斑部の周辺に存在する。

4. 治療法

痙攣に対しては抗けいれん薬（ACTH、バルビツレート等）を用いるが、難治性である。摂食障害や肺炎などが主な死因であることから、それらに対する予防や対症療法などの全身管理となる。根本治療はない。

5. 予後

中枢神経系の異常（脳回・脳室の構造異常、異所性灰白質、多小脳回、小脳低形成、全前脳胞症、孔脳症、クモ膜嚢胞、脳萎縮など）、重度の精神運動発達遅滞、筋緊張低下、眼症状（視神経・脈絡膜欠損）、骨格異常（椎体奇形、側弯、肋骨欠損・癒合、二分肋骨）、口唇口蓋裂、摂食障害、肺炎、腫瘍性病変を併発し、不良である。

○ 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)

100 人未満

2. 発病の機構

不明(遺伝子変異が推定。)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみ。)

4. 長期の療養

必要(先天異常で生涯持続。)

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

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

○ 情報提供元

「Aicardi 症候群の疾患病態解明と診断・治療法の開発研究班」

研究代表者 横浜市立大学 准教授 三宅紀子(現 国立国際医療研究センター研究所 疾患ゲノム研究部 部長)

「希少てんかんに関する包括的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 客員研究員 井上有史

研究分担者 昭和大学医学部 小児科学講座 教授 加藤光広

<診断基準>

アイカルディ症候群の診断基準

A. 症状

主要徴候

1. スパズム発作^a
2. 網脈絡膜ラクナ(lacunae)^b
3. 視神経乳頭(と視神経)のcoloboma、しばしば一側性
4. 脳梁欠損(完全／部分)
5. 皮質形成異常(大部分は多小脳回)^b
6. 脳室周囲(と皮質下)異所性灰白質^b
7. 頭蓋内嚢胞(たぶん上衣性)半球間又は第三脳室周囲
8. 脈絡叢乳頭腫

支持徴候

9. 椎骨と肋骨の異常
10. 小眼球又は他の眼異常
11. 左右非同期性'split brain'脳波(解離性サプレッション・バースト波形)
12. 全体的に形態が非対称な大脳半球

a. 他の発作型(通常は焦点性)でも代替可能

b. 全例に存在(又はおそらく存在)

B. 検査所見

1. 画像検査所見:脳梁欠損をはじめとする中枢神経系の異常(脳回・脳室の構造異常、異所性灰白質、多小脳回、小脳低形成、全前脳胞症、孔脳症、クモ膜嚢胞、脳萎縮など)がみられる。
2. 生理学的所見:脳波では左右の非対称又は非同期性の所見がみられる。ヒプスアリスミア、非対称性のサプレッション・バースト又は類似波形がみられる。
3. 眼所見:網脈絡膜ラクナが特徴的な所見。そのほか、視神経乳頭の部分的欠損による拡大、小眼球などがみられる。
4. 骨格の検査:肋骨の欠損や分岐肋骨、半椎、蝶形椎、脊柱側弯などがみられる。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する:

線状皮膚欠損を伴う小眼球症(MLS)。先天性ウイルス感染。

<診断のカテゴリー>

A-1、2、4を必須とし、さらにA-5、6、7、8のいずれかの所見を認めた場合に診断できる。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	精神障害や知的障害を認めないか、又は、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通に出来る。 ○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。 ○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。
2	精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。

	<p>○「1」に記載のことが自発的あるいはおおむね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理はおおむね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことがおおむね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</p>

※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。

136 片側巨脳症

○ 概要

1. 概要

片側巨脳症は、一側大脳半球が2脳葉以上にわたって対側よりも大きい状態のことであり、てんかん、不全片麻痺、知的発達及び運動発達の遅れの三主徴を呈する。片側巨脳症だけの孤発性、神経皮膚症候群などの基礎疾患を伴う症候性、患側の脳幹と小脳の肥大も伴う全片側巨脳症の3型がある。

2. 原因

脳の発生過程における神経細胞の増殖、遊走、分化の障害による大脳半球の過誤腫性過成長であり、幹細胞の異常な増殖の結果である。症候性では神経皮膚症候群に高率に合併し、表皮母斑症候群、伊藤白斑に高率で、色素失調症、Klippel-Trénaunay-Weber 症候群、Proteus 症候群、結節性硬化症、神経線維腫症Ⅰ型に合併することがある。一部の患者の脳の病変切除組織から、mTOR シグナル経路の遺伝子、*PIK3CA*、*MTOR*、*AKT3*などの体細胞モザイク変異が見つかっている。

3. 症状

胎児期に片側の巨脳を指摘されていることもある。典型的には、てんかん、不全片麻痺、知的発達・運動発達の遅れがみられる。てんかんは難治なことが多く、大部分は新生児期～乳幼児期に部分発作で発症する。発作型は、てんかん性スパズム、焦点起始運動発作、焦点起始両側強直間代発作が多い。大田原症候群、West 症候群を示すことが少なくなく、発達の遅滞や停滞をきたす。脳波では患側半球の異常が見られる。不全片麻痺は乳児期後半に顕在化する。

4. 治療法

てんかん発作は、種々の抗てんかん薬で抑制が試みられるが、治療抵抗性の場合が多い。てんかん発作が抑制されない場合は、早期に外科治療(半球離断術)を行うことで、約6割の症例で発作消失が期待できる。不全麻痺にはリハビリテーションが必要である。

5. 予後

病変の範囲や基礎疾患により、知的発達、運動発達の遅れは重度から軽度まで様々な程度で見られる。一般的に、孤発性に比べ、症候性では予後が不良であるとされている。てんかん発作の抑制は、本性の治療の主要な治療目標であり、抗てんかん薬で抑制されない場合は、半球離断術により、発作の消失と発達の改善が見込める。

○ 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)
100人未満
2. 発病の機構
不明(一部の患者では遺伝子異常の関与が示唆される)
3. 効果的な治療方法
未確立(てんかん外科手術が効果的な例がある。)
4. 長期の療養
必要(慢性的なてんかん重積状態と重度の発達遅滞の進行。)
5. 診断基準
あり(研究班作成)
6. 重症度分類
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分、「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

○ 情報提供元

「稀少てんかんに関する包括的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 客員研究員 井上有史

研究分担者 国立精神・神経医療研究センター 小児神経科 齋藤貴志

<診断基準>

片側巨脳症の診断基準

A. 症状

1. 難治のてんかん発作(新生児期から乳幼児期に発症)
2. 不全片麻痺
3. 精神発達遅滞

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見:特異的所見なし。
2. 画像検査所見:早くは新生児期又はその後の頭部 CT/MRI にて患側大脳半球が全体的あるいは部分的(二葉以上)に巨大化している。
3. 生理学的所見:脳波では、患側に焦点性突発性異常波をみることが多い。一見左右差に乏しく、全般性にみえる場合もある。
4. 病理所見:大脳皮質構造の乱れ、異型で未熟な神経細胞の多数出現、異所性神経細胞、グリオーシスなどがみられ、神経細胞系及びグリア細胞系両方の分化・遊走・成熟障害と考えられる所見。

C. 鑑別診断

巨大化しない片側性大脳皮質形成障害、限局性皮質異形成、左右差のある多小脳回、腫瘍性病変(グリア系腫瘍)など。

<診断のカテゴリー>

A症状のいずれか及び脳波所見(B3)にて片側巨脳症を疑うが、診断には頭部画像所見(B2)が必須で、診断の原則は患側大脳半球の二葉以上が対側より大きいことである。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分、「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

精神症状・能力障害二軸評価

(1)精神症状評価

○精神症状の評価は、知的障害による精神症状の評価を含み、知的障害そのものによる日常生活等の 障害は、「(2)能力障害評価」で判定するものとする。

1	症状がまったくないか、あるいはいくつかの軽い症状が認められるが日常生活の中ではほとんど目立たない程度である。
2	精神症状は認められるが、安定化している。意思の伝達や現実検討も可能であり、院内や施設等の保護的環境ではリハビリ活動等に参加し、身辺も自立している。通常の対人関係は保っている。

3	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達や現実検討にいくらかの欠陥がみられるが、概ね安定しつつあるか、または固定化されている。逸脱行動は認められない。または軽度から中等度の残遺症状がある。対人関係で困難を感じることもある。
4	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達か判断に欠陥がある。行動は幻覚や妄想に相当影響されているが逸脱行動は認められない。あるいは中等度から重度の残遺症状(欠陥状態、無関心、無為、自閉など)、慢性の幻覚妄想などの精神症状が遷延している。または中等度のうつ状態、そう状態を含む。
5	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達に粗大な欠陥(ひどい滅裂や無言症)がある。時に逸脱行動が見られることがある。または最低限の身の清潔維持が時に不可能であり、常に注意や見守りを必要とする。または重度のうつ状態、そう状態を含む。
6	活発な精神症状、人格水準の著しい低下、重度の認知症などにより著しい逸脱行動(自殺企図、暴力行為など)が認められ、または最低限の身の清潔維持が持続的に不可能であり、常時嚴重な注意や見守りを要する。または重大な自傷他害行為が予測され、嚴重かつ持続的な注意を要する。しばしば隔離なども必要となる。

※2 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。

②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	精神障害や知的障害を認めないか、又は、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通に出来る。 ○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。 ○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。
2	精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。 ○「1」に記載のことが自発的あるいはおおむね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。 ○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。 ○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理はおおむね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。
3	精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。

	<p>○「1」に記載のことがおおむね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</p>

※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。

137 限局性皮質異形成

○ 概要

1. 概要

大脳皮質における局所的な発生異常(神経細胞の発生、増殖及び遊走の障害)に関連した病巣により、主としててんかん発作を呈する。主に乳幼児～学童期に発症するが、中学生以降あるいは成人でも発症する。MRIにより限局性の皮質を主体とする特徴的な異常所見で検出される一方、MRI異常を欠き病理診断で明らかになる場合もある。大脳皮質神経細胞の配列が様々な程度に乱れる。病理組織学的所見の特徴からタイプ分類がなされる。大脳皮質のどこにでも生じうる。

2. 原因

原因は不明であり、ゲノム遺伝子の異常も明らかでない。FCDタイプ2bの症例の一部に、細胞内情報伝達系分子mTORの体細胞変異が知られている。

3. 症状

限局性皮質異形成の存在部位に応じててんかん発作症状は多彩である。乳幼児ではてんかん性脳症(てんかんが認知機能を進行性に障害する。)を呈することもある。長じては、主として部分てんかんを呈し、異形成を中心としたてんかん焦点の発作症状を示す。てんかん重積状態を来すこともある。

4. 治療法

抗てんかん薬が積極的に用いられるが、難治である。異形成が画像診断で同定でき、臨床所見や脳波所見と一致する場合には外科治療が行われる。しかし、しばしば異形成の広がりを推定することが困難であり、十分な切除が行われないとてんかん発作が消失しない。また、異形成が機能的に重要な脳部位(運動皮質や言語領域など)を巻き込んでいる場合や、異形成が多発性の場合には、手術は困難である。

5. 予後

てんかんが進行性に増悪することは少ないが、年齢とともに発作が軽減することもなく、てんかんは難治なままである。頻発する発作による社会的な支障は極めて大きい。けいれん重積状態になり重篤な後遺症を残すこともある。

○ 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)
100人未満
2. 発病の機構
不明(原因解明の手がかりは得られていない。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法として抗てんかん薬治療が行われるが、難治である。)
4. 長期の療養
必要(生涯持続する。外科治療後も薬物の継続が必要なことが多い。)
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
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

○ 情報提供元

「希少てんかんに関する包括的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 客員研究員 井上有史

研究分担者 新潟大学脳研究所 病理学教授 柿田明美

研究分担者 自治医科大学 附属病院副院長・脳神経外科教授 川合謙介

<診断基準>

限局性皮質異形成(FCD)の診断基準

【FCD の分類】

FCD タイプ1:皮質神経細胞の配列の乱れ(皮質構築異常)。異型細胞を認めない。

FCD タイプ1a:皮質神経細胞の縦方向(radial)の配列異常

FCD タイプ1b:皮質神経細胞の横方向(tangential)の配列異常

FCD タイプ1c:皮質神経細胞の縦横方向の配列異常

FCD タイプ2:皮質構築異常に加え、異型細胞(dysmorphic neuron や balloon cell)を認める。

FCD タイプ2a:皮質構築異常+ dysmorphic neuron のみ

FCD タイプ2b:皮質構築異常+ dysmorphic neuron 及び balloon cell

FCD タイプ3:皮質構築異常に加え、病因論的におそらく異なる他の病変を伴う。

FCD タイプ3a:皮質構築異常+海馬硬化症

FCD タイプ3b:皮質構築異常+腫瘍性病変

FCD タイプ3c:皮質構築異常+血管奇形

FCD タイプ3d:皮質構築異常+その他の病変

A. 症状

1. 種々のてんかん発作がみられる。
2. 乳幼児～学童期に多いが、中学生以降あるいは成人でも発症する。
3. 精神発達遅滞などの他の障害を伴うこともある。

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見:特異的所見なし。
2. 画像検査所見:MRI で病変が捉えられるのは、FCD タイプ2b はほぼ全例、FCD タイプ2a は3割程度、FCD タイプ1は通常捉えられない。SPECT による局所脳血流変化は診断の参考になる。
3. 生理学的所見:脳波では局在性異常波が記録される。特に反復性棘波が記録されると FCD の可能性が高い。脳磁図による双極子の集積も参考になる。
4. 病理所見:FCD タイプ2は、皮質神経細胞の配列が激しく乱れ、異型細胞の出現を伴う。一方、FCD タイプ1は、皮質神経細胞の配列に乱れを認めるものの、異型細胞を伴わない。そこでは、皮質分子層における神経細胞数の増加、皮質第2層における神経細胞数の増加、神経細胞の集簇像、皮質下白質における異所性神経細胞数の増加、白質内異所性灰白質結節、あるいは多小脳回にみられる脳回パターンの異常が様々な程度と組み合わせで観察される。

C. 鑑別診断:種々の腫瘍、血管病変、結節性硬化症などを鑑別する。

<診断のカテゴリー>

症状A1と検査B3から限局性皮質異形成を疑い、検査B2にて確定する。ただし、FCD タイプ2a の一部及び FCD タイプ1は検査B4にて確定する。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、又は、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通に出来る。</p> <p>○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</p> <p>○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</p>
---	--

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。</p> <p>○「1」に記載のことが自発的あるいはおおむね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理はおおむね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことがおおむね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</p>

※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。

138 神経細胞移動異常症

○ 概要

1. 概要

大脳皮質の形成過程における神経細胞移動(後)の障害によって生じた皮質形成異常である。狭義には無脳回と厚脳回の古典型滑脳症を指すが、広義には異所性灰白質(皮質下帯状異所性灰白質と脳室周囲結節状異所性灰白質)、多小脳回、敷石様皮質異形成、裂脳症、孔脳症を含む。

2. 原因

古典型滑脳症は *LIS1*、*DCX*、*TUBA1A* などの遺伝子変異が原因である。ミラー・ディカー(Miller-Dieker)症候群は *LIS1* から *YWHAE* までを含む染色体領域の微細欠失による隣接遺伝子症候群である。多小脳回は *GPR56* などの遺伝子変異の他に、先天性サイトメガロウイルス感染症、染色体微細欠失などが原因となる。敷石様異形成は先天性筋ジストロフィー、国内では特に福山型先天性筋ジストロフィーに伴ってみられる。裂脳症や孔脳症では炎症性疾患、脳循環障害が想定されており、*COL4A1* 遺伝子異常も報告されている。

3. 症状

脳形成異常の程度により重症度が異なる。古典型滑脳症ではてんかん発作、特に點頭てんかんと低緊張性の脳性麻痺、知的障害を併発することが多い。ミラー・ディカー(Miller-Dieker)症候群では、顔貌異常(小頭だが広い額、側頭部の陥凹、四角い顔、短く小さい鼻、上向きの鼻孔、薄い上嘴唇、小顎、耳介低位)を認め、他の内臓奇形を伴うこともある。皮質下帯状異所性灰白質ではてんかん発作と知的障害が主体で、運動障害は少ない。脳室周囲異所性灰白質ではてんかん発作が主体であり、無症状の症例もみられる。多小脳回は、シルビウス裂を主体とする病変が半数以上の症例に認められ、知能や他の運動機能に比べて構語障害、嚥下障害などの偽性球麻痺症状が強い(傍シルビウス裂症候群)。裂脳症や孔脳症は、様々な程度の運動機能障害、精神発達遅延、てんかんを主症状とする。

4. 治療法

てんかんに対する薬物治療、発達障害に対するリハビリテーション、呼吸・栄養などの全身管理、遺伝相談が基本となる。てんかん発作は難治であることが多く、薬剤が多剤多量になりやすいので、日常生活に影響を与えず、生活の質を下げないことを目標とする。遺伝相談には脳 MRI による正確な画像診断が重要である。遺伝性が疑われる場合は原因遺伝子解析が望ましい。

5. 予後

病変は基本的には非進行性である。外性器異常を伴う X 連鎖性滑脳症とミラー・ディカー(Miller-Dieker)症候群の神経症状は、特に重度で全身状態も悪化しやすく、生命予後は不良である。

○ 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)

100 人未満

2. 発病の機構

多様(遺伝子変異、胎内感染、など)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみ)

4. 長期の療養

必要(先天異常で生涯持続)

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

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

○ 情報提供元

「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

研究分担者 昭和大学医学部 小児科学講座 教授 加藤光広

<診断基準>

神経細胞移動異常症は、大脳皮質の形成過程における神経細胞移動(後)の障害によって生じた皮質形成異常である。無脳回と厚脳回の古典型滑脳症、異所性灰白質(皮質下帯状異所性灰白質と脳室周囲結節状異所性灰白質)、多小脳回、敷石様皮質異形成、裂脳症、孔脳症を含む。

A. 症状

てんかん発作、知的障害、顔貌異常、内臓奇形、外性器異常、構語障害や嚥下障害などの偽性球麻痺症状、筋症状など種々である。

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見:特異的所見なし
2. 画像検査所見:必須の所見で、各病型別に注)に示した特徴的な脳構造異常を認める。
3. 生理学的所見:脳波はてんかん性異常所見を呈することが多い。

C. 鑑別診断

画像所見上、無脳回は水頭症に伴う脳室拡大による脳溝の消失との鑑別、異所性灰白質は白質病変を主体とする変性疾患や結節性硬化症の脳室壁在結節との鑑別、多小脳回・裂脳症は出産時や以後の循環障害による萎縮性脳回の集合との鑑別、孔脳症は後天的な脳出血や外傷後の脳欠損などとの鑑別が必要である。

D. 遺伝学的検査

LIS1、*DCX*、*TUBA1A*、*LIS1* から *YWHAE* までを含む染色体領域の微細欠失、*COL4A1* などの遺伝子変異を検索する。

注)画像所見のポイント

CT/MRI による検査を行い下記の病型別の特徴をとらえて診断する。微細な形態および信号異常の検出には MRI 検査が推奨される。

- ① 無脳回:前頭葉・後頭葉などほぼ脳葉全体にわたって脳溝が認められず、表面からみた脳回の幅が広い場合で、皮質層の厚さは1cm 以上である。
- ② 厚脳回:無脳回と正常の中間であり、皮質層の厚さは4～9mm である。
- ③ 異所性灰白質(ヘテロトピア):灰白質すなわち神経細胞(核と胞体・樹状突起)の集まりが、本来神経細胞の存在しない白質又は脳表・脳室に本来の灰白質と離れて存在する状態である。異所性灰白質の存在部位により、主に皮質下帯状異所性灰白質と脳室周囲結節状異所性灰白質に分けられる。
- ④ 多小脳回:浅い脳溝で小さな脳回が入り組んで多数集簇する外観を示し、特に乳児早期の T2 強調画像で検出しやすい。その後、成長に伴い MRI 上は一塊の肥厚した皮質として厚脳回様の外観を呈するが、脳回の幅や皮質の厚さが不規則で脳表は細かく隆起していることが多く、古典型滑脳症の厚脳回との鑑別点となる。多小脳回の約 60%はシルビウス裂を中心に病変が広がり傍シルビウス裂多小脳回とよばれる。組織学的には大脳皮質表層の分子層が2層以下に細かく陥入した状態であり、特に浅い層の陥入

は MRI で検出できない場合もある。

- ⑤ 敷石様皮質異形成：神経細胞及びグリア細胞が過剰な移動（遊走）を生じてグリア境界膜を突き破り、くも膜下腔に突出した脳回を生じ、脳表が丸石をしきつめたような結節性の外観を示す。
- ⑥ 裂脳症：脳軟膜から側脳室上衣細胞層にまで達する cleft（裂溝）の形成
- ⑦ 孔脳症：脳室との交通を有する嚢胞又は空洞がみられる。

その他の画像所見

- ① 単純脳回：小頭に伴い脳回の数が増加する。皮質層の厚さは正常である。
- ② 脳梁欠損：脳梁の一部又は全部の欠損
- ③ 脳幹・小脳の形成異常：脳幹又は小脳の低形成、形態異常

<診断のカテゴリー>

てんかん発作や知的障害などの症状から脳構造異常を疑い、画像検査でそれぞれの病型のいずれかを確定することで診断する。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、又は、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通に出来る。</p> <p>○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</p> <p>○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</p>
---	--

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。</p> <p>○「1」に記載のことが自発的あるいはおおむね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理はおおむね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことがおおむね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の回りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</p>

※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。

140 ドラベ症候群

○ 概要

1. 概要

1歳未満に発症し、全身強直間代発作や半身性間代発作を繰り返し、発熱誘発けいれん、けいれん重積を伴いやすい、薬物治療に抵抗性、という特徴をもつ。1歳を過ぎると発達遅滞や運動失調が出現する。ミオクロニー発作や欠神発作を伴うこともある。原因として *SCN1A* 遺伝子の異常を高率に認める。てんかん性脳症の1つ。

2. 原因

SCN1A 遺伝子のヘテロ変異を 75%に、微小欠失を数%に認める。*SCN1B*、*SCN2A*、*GABRG2* 遺伝子変異の報告も希にある。

3. 症状

全身又は半身けいれん発作、焦点性発作、ミオクロニー発作、非定型欠神発作などがみられ、発熱や入浴による誘発、光や図形に対する過敏性がみられる。けいれん重積ないしは群発を起こしやすい。脳波では背景活動の徐波化、広汎性多棘徐波、多焦点性棘波が年齢に伴って消長する。

4. 治療法

バルプロ酸、クロバザム、スチリペントール、臭化剤、トピラマートなどが用いられる。薬剤によっては悪化することがある。けいれん重積にはベンゾジアゼピン系薬剤などを使用する。ケトン食治療も行われる。

5. 予後

上記治療により、けいれん重積の減少、各種てんかん発作の減少を期待できるが、完全に治癒することはない。極めて高率に知的障がい、運動失調、発達障がいを伴い、成人期に自立した生活を送ることは稀である。思春期までの死亡率が約 10%との報告があり、突然死や急性脳症による死亡率が高いとされる。

○ 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)

100 人未満

2. 発病の機構

不明(75%に *SCN1A* 遺伝子異常を認めるが、難治性てんかんや各種神経合併症を生じるメカニズムは十分には解明されていない。)

3. 効果的な治療方法

未確立(てんかん発作を軽減させることはできるが、消失には至らない。)

4. 長期の療養

必要(成人に至ってもてんかん発作を繰り返すことが多く、自立した生活を送ることはまれである。)

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

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

☐ 情報提供元

「希少てんかんに関する包括的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 客員研究員 井上有史

研究分担者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 副院長 今井克美

<診断基準>

Definite(確定診断例)を対象とする。

ドラベ症候群の診断基準

A. 症状

1. 全身又は半身けいれん発作。
2. 焦点性発作、ミオクロニー発作、非定型欠神発作、意識混濁発作。
3. 発熱や入浴による誘発。
4. 光や図形に対する過敏性の存在。
5. けいれん重積ないしはけいれん発作の群発を起こしやすい。

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査:特異的所見なし。
2. 病理検査:特異的な所見なし。
3. 画像検査:乳児期は正常だが、幼児期以後は非特異的大脳萎縮がみられる。海馬萎縮を伴うこともある。
4. 生理学的検査:脳波では背景活動の徐波化、広汎性多棘徐波、多焦点性棘波が年齢に伴って消長する。
5. 運動・高次脳機能検査:幼児期以後に中等度以上の知的障害を伴うことが多く、神経学的にも失調や下肢の痙性を伴う。広汎性発達障害がみられることもある。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

複雑型熱性けいれん、全般てんかん熱性発作プラス、焦点性てんかん、乳児良性ミオクロニーてんかん、レノックス・ガストー症候群、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、PCDH19 関連症候群。

D. 遺伝学的検査

SCN1A 遺伝子の検索をすすめる(ヘテロ変異を 75%に、微小欠失を数%に認める。)。陰性の場合、さらに *SCN1B*、*SCN2A*、*GABRG2* 遺伝子も検索する。

<診断のカテゴリー>

1歳未満でA1を発症し、A2～5の特徴を1つ以上有する場合は本症候群を疑い、遺伝子検査をもって Definite(確定診断)とする。ただし、1歳未満でA1を発症し、A2～5の特徴を2つ以上有し、かつ B3～5のうち1つ以上を有する場合は、遺伝子検査が陰性でも Definite(確定診断)とする。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、又は、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通に出来る。</p> <p>○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</p> <p>○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</p>
---	--

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。</p> <p>○「1」に記載のことが自発的あるいはおおむね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理はおおむね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことがおおむね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</p>

※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。

141 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん

○ 概要

1. 概要

てんかん原性焦点を側頭葉の内側に有する部分てんかんで、かつ病理学的に海馬硬化を呈するもの。推定病因、臨床経過、発作症状、脳波所見、画像所見などがおおむね共通している。上腹部不快感などの前兆、強直や自動症を伴う複雑部分発作を認める。薬物治療に極めて抵抗するが、一側の海馬硬化症の場合は外科的治療の成績はよい。

2. 原因

不明。4～5歳以下の乳幼児期に先行損傷の既往（熱性けいれん、熱性けいれん重積、外傷、低酸素性脳症、中枢神経感染症など）をもつ症例が多いが、全例ではない。MRI で海馬硬化を示唆する海馬萎縮とFLAIR 法での海馬の高信号を認める。海馬硬化及びてんかん原性が獲得される過程には、先行損傷、年齢、遺伝負因、形成障害など、多くの要因が複雑に関与していると考えられる。

3. 症状

上腹部不快感などの前兆の後に（前兆がない場合もある。）意識減損し、強直あるいは口や手などを動かす自動症を呈するてんかん発作を示す。発作自体の持続は数分程度であるが、発作後にもうろう状態となり、意識が清明となるまでに更に数分経過することが多い。ときに二次性全般化発作もみられる。記憶障害などの認知機能障害、抑うつ、精神病などの精神医学的障害を伴うこともある。

4. 治療法

抗てんかん薬による初期の薬物治療で発作がいったん寛解することもあるが、再発した後は難治に経過する。一側性の海馬硬化症の場合は、扁桃体、海馬及び海馬傍回を含む側頭葉内側構造を外科的に切除することにより約 80%の症例で発作は消失するが、両側性での外科的治療は難しく、また、術後に発作が残存する場合には発作抑制は困難である。

5. 予後

外科的治療により発作が抑制された場合でも薬物治療の継続を必要とする症例は多く、長期経過で 10～20%は再発する。なんらかの理由（両側海馬硬化など）で外科的治療を受けられない場合、又は外科的治療にても発作が抑制されなかった場合には、予後は不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 5,000 人(両側海馬硬化症の場合)

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(両側海馬硬化症の場合には、発作抑制は困難である。)

4. 長期の療養

必要(発作が抑制されない場合には、生涯療養を必要とする。)

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

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

○ 情報提供元

「希少てんかんに関する包括的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 客員研究員 井上有史

研究協力者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 臨床研究部長 臼井直敬

<診断基準>

両側海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんの診断基準

A. 症状

1. 複雑型熱性けいれんなどの海馬硬化を招く先行損傷が存在する。
2. てんかん発作の発症は6～14 歳が多い。
3. 発作が上腹部不快感などの前兆で開始し(前兆がないこともある。)、意識減損した後に強直あるいは口や手などの自動症を生じ、発作後にもうろう状態を呈する。二次性全般化発作がみられることもある。
4. 各種抗てんかん薬に抵抗性である。

B. 検査所見

1. MRI で両側性に海馬の萎縮と信号強度の変化を認める。
2. 脳波で両側前側頭部に棘波又は鋭波を認める。
3. PET で側頭葉の低代謝を認める。
4. SPECT で側頭葉の低灌流を認める。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

他のてんかん、心疾患や代謝性疾患などで意識減損を伴う疾患、心因性非てんかん発作。

<診断のカテゴリー>

Aの3と4、かつBの1と2が揃えば診断される。

なお、B1で両側性の海馬硬化が明瞭でないが、一側内側側頭葉の外科治療後に、対側に由来する発作が残存する症例も「両側海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん」に含まれるが、その際にはAの3と4を満たし、脳波、発作症状などから非切除側のてんかん原性が示唆される場合とする。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、又は、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通に出来る。</p> <p>○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</p>
---	---

	○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。
2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。</p> <p>○「1」に記載のことが自発的あるいはおおむね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理はおおむね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことがおおむね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</p>

※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。

142 ミオクロニー欠神てんかん

○ 概要

1. 概要

主症状はミオクロニー欠神発作(意識は曇り、両上肢を中心とする四肢の律動的なミオクロニー性攣縮と強直性収縮を特徴とする特異な発作型)であり、強直間代発作も認める場合がある。てんかんの平均発症年齢は7歳(11 か月～12 歳6か月)で、特徴的な脳波異常を伴う。様々な程度の知的障害や行動障害を伴うことがある。

2. 原因

原因は不明であり、遺伝子異常の報告もあるが、疾患特異的なものはない。

3. 症状

- ① ミオクロニー欠神発作:発作開始と終了は突然で、持続時間は 10～60 秒程度とされる。頻度は日に数回からしばしば何十回となる。程度が様々な意識のくもりと律動性の強いミオクロニーが明らかな強直性収縮を伴うことが特徴で、ミオクロニーは主に肩、上肢に強く、時に下肢にもみられることもある。付随する強直性収縮のために、腕のミオクロニーでは段付きに上肢が挙上する。立位の場合、姿勢により転倒することもある。呼吸の変化や尿失禁などの自律神経症状もみられることがある。
- ② 希に全般性強直間代発作を伴う。
- ③ 様々な程度の知的障害(70%)や発達障害、行動障害を伴うことがある。

4. 治療法

バルプロ酸、エトスクシミド、ラモトリギンをはじめ種々の抗てんかん薬が用いられる。発作は、抑制される場合もあるが、おおむね難治であり、知的障害・行動障害については効果が無く、外科治療は無効である。

5. 予後

治療抵抗性であるが、長期的には寛解する症例もある。しかし、発作が抑制されても、発達正常域の症例はいない。

○ 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)
100人未満
2. 発病の機構
不明(現在のところ、共通した遺伝子異常等は知られていない。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法として抗てんかん薬治療が行われるが、奏功しない場合も多く、知的・行動障害には無効。)
4. 長期の療養
必要(生涯持続する。)
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
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

○ 情報提供元

「希少てんかんに関する包括的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 客員研究員 井上有史

研究協力者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 小児科医長 池田浩子

<診断基準>

ミオクロニー欠神てんかんの診断基準

A. 症状

両側同期性、左右対称性の律動的な3Hz 棘徐波複合の脳波に伴い、近位筋優位に上肢を中心とする四肢の律動的なミオクロニー性攣縮と強直性収縮を特徴とする特異なミオクロニー欠神発作をもつ。知的障害を伴う。

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：特異的所見なし。
2. 画像検査所見：特異的所見なし。
3. 生理学的所見：脳波とポリグラフ

発作間欠期脳波：背景活動は正常だが、まれに徐波化傾向を認める。全般性棘徐波がみられることもあるが、焦点性・多焦点性棘波もあり。

発作時脳波：3Hz の両側同期対称性の棘・徐波律動が典型的。ポリグラフではミオクロニーと棘波成分は時間的に一致しており、ミオクロニーは強直性筋収縮を伴う。

4. 病理所見：異常が指摘されたことはない。

C. 鑑別診断

小児欠神てんかん、若年ミオクロニーてんかん、レノックス・ガストー症候群、環状 20 番染色体症候群などを鑑別する。

D. 遺伝学的検査

背景疾患を評価するためにも、染色体検査を実施する。

<診断のカテゴリー>

- A. 症状から本疾病を疑い、B3発作時の脳波所見、及びCの鑑別を行い確定する。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、又は、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通に出来る。</p> <p>○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</p> <p>○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</p>
2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。</p>

	<p>○「1」に記載のことが自発的あるいはおおむね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理はおおむね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことがおおむね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</p>

※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。

143 ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん

○ 概要

1. 概要

乳幼児期に発症する小型運動発作(ミオクロニー発作、失立発作、脱力発作など)を伴うてんかん群は、その特異な発作型や治療抵抗性で世界的に早くから注目されてきた。中でも1歳以上になってから発症するものとしてレノックス・ガストー症候群(Lennox-Gastaut 症候群:LGS)が、全般性遅棘徐波と強直発作、非定型欠神発作などの多彩な発作型を持つ独立したてんかん症候群として確立されたが、その後、Doose らは正常発達幼児で、遺伝性素因を背景としミオクロニー脱力発作を主徴とする「ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん」を提唱した。潜因性 LGS、乳児重症ミオクロニーてんかんや乳児良性ミオクロニーてんかんとの違いが問題となった時期もあるが、1989 年国際てんかん症候群分類より独立したてんかん症候群として認知された。

2. 原因

痙攣性疾患の家族歴が高頻度であり、遺伝性疾患が想定されているが、まだ不明である。

3. 症状

てんかん発症前の発達は正常、5歳未満の発症(2～5歳が最も多い。)で、てんかん発作型は主発作型として①ミオクロニー屈曲発作、②ミオクロニー脱力発作/脱力発作によるてんかん性転倒発作が最も重要で必須である。①ミオクロニー屈曲発作では、一瞬の躯幹の前方屈曲、特に腰のところで屈曲し、勢いよく前方に放り投げられるように転倒し、②ミオクロニー脱力あるいは脱力発作では、文字通り、全身あるいは立位を維持する姿勢制御筋の突然の脱力により、患者が転倒する。しかし、意識障害はなく、すぐに回復し立ち上る。その他に③非定型欠神発作(重積)、全般性強直間代発作を合併する。睡眠時の全般性強直発作は、一部の予後不良例に合併することが多い。脳波所見では焦点性脳波発射は希で、全般性2～3Hz 棘徐波と背景脳波に頭頂部優位単律動6～7Hz θ波の存在が特徴とされる。

4. 治療法

抗てんかん薬治療に抵抗性とされるが、バルプロ酸、エトスクシミド、ラモトリギンなどで効果が期待される。これらが無効の場合 ACTH 治療、ケトン食治療の有効性が高い。

5. 予後

予後:50～80%の症例で発作は軽快する。知的予後は中等度遅滞から正常まで様々であるが、臨床経過が短時間であるほど良好である。

○ 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)

100 人未満

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(抗てんかん薬が有効な場合がある。)

4. 長期の療養

必要

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

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者の日常生活及び社会生活を総合的に支援するための法律(以下「障害者総合支援法」という。)における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

○ 情報提供元

「希少てんかんに関する包括的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 客員研究員 井上有史

研究分担者 東京女子医大小児科 准講師 伊藤 進

<診断基準>

ミオクロニー脱力発作を伴うてんかんの診断基準

A. 症状

1. 発症までの発達が正常
2. 2～5歳発症のミオクロニー脱力発作
3. 全般性強直間代発作、非定型欠神発作の合併
4. 20～50%で経過中に強直発作を合併

B. 検査所見

1. 画像検査所見: 正常
2. 生理学的所見: 発作間欠期脳波所見

焦点性脳波発射は希で、全般性2～3Hz 棘徐波と背景脳波に頭頂部優位単律動6～7Hz θ 波の存在が特徴。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

乳児ミオクロニーてんかん、非定型良性小児部分てんかん、潜因性レノックス・ガストー症候群

<診断のカテゴリー>

症状A1、2及びB2を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、又は、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通に出来る。</p> <p>○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</p> <p>○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</p>
---	--

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。</p> <p>○「1」に記載のことが自発的あるいはおおむね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理はおおむね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことがおおむね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</p>

※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。

- 144 レノックス・ガストー症候群
- 145 ウエスト症候群
- 146 大田原症候群
- 147 早期ミオクロニー脳症
- 148 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん

○ 概要

1. 概要

乳幼児期に発症するてんかんの中には、年齢依存性に発症し、発作コントロールが難しく、知的予後が不良なてんかん症候群が複数ある。近年、発達性てんかん性脳症と呼ばれ、原因は一部共通することはあるが、多くは異なり、発作症状や脳波の特徴、治療方法も異なるため、異なる疾患の集合体である。ここでは、こうした症候群のうち、レノックス・ガストー症候群、ウエスト症候群、大田原症候群、早期ミオクロニー脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんを取り上げた。

1) レノックス・ガストー症候群(Lennox-Gastaut 症候群): 小児期に発症する難治性てんかんを主症状とするてんかん症候群で、①強直発作や非定型欠神発作、脱力発作を中心とした多彩なてんかん発作が出現、②睡眠時の速律動、全般性遅棘徐波複合といった特徴的な脳波所見がある、③知的障害や失調症状、睡眠障害などを合併する。

2) ウエスト症候群(West syndrome): 欧米では乳児攣縮とも呼ばれることもある。その成因は多彩であり、出生前由来の結節性硬化症から後天的な急性脳炎後遺症まで様々である。発症前の発達は、重度の遅れがある場合から正常発達までである。好発年齢は 1 歳以下で、2 歳以上は稀である。その発作は特異であり、座位や立位では頭部を一瞬垂れることから、日本では點頭発作と呼ばれている。以前はミオクロニー発作に分類されたり、強直発作に近いということで強直スパズムと呼ばれたりした時期もあったが、最近では独立した発作型概念として「てんかん性スパズム(Epileptic spasms: ES)」として分類されるようになった。発作は単独でも出現するが、多くは「シリーズ形成」と称される様に周期性(5~40 秒毎)に出現するのが特徴である。脳波所見も特徴的で、Gibbs らにより「ヒプスアリスミア」と命名された無秩序な高振幅徐波と棘波から構成される特異な発作間欠期脳波を呈する。覚醒時、睡眠時を問わずほぼ連続して高度の全般性異常波が出現し、ウエスト症候群が属する「てんかん性脳症」の概念の中核を成す所見である。発作予後、知的予後は不良とされ、急速な精神運動発達の停止や退行は不可逆性の場合が多い。治療法には限界があるが、ACTH 療法やビガバトリンが本症候群治療の主流を成している。てんかん発作の予後として 30~40%の症例は、その後レノックス・ガストー症候群に移行する。

3) 大田原症候群: 重症の発達性てんかん性脳症。早期乳児てんかん性脳症(EIEE)とも言う。新生児~乳児期早期に発症し、ES を主要発作型とする。焦点発作を伴うこともある。脳波ではサプレッション・バーストパターンが覚醒時・睡眠時を問わず出現する。脳形成異常や遺伝子変異など原因は多様。発達に伴い、ウエスト症候群やレノックス・ガストー症候群へと年齢的変容を示す。

4) 早期ミオクロニー脳症: 生後 1 か月以内(まれに 3 か月以内)に発症する重篤なてんかん性脳症で、眼瞼、顔面、四肢などの不規則で部分的な、ばらばらで同期しないミオクローヌス(erratic myoclonus)ではじまり、次いで微細な発作、自動症、無呼吸、顔面紅潮などを伴う多彩な焦点運動発作が現れる。時に全身性ミ

オクローヌス、まれには後に強直発作、ESを示す。脳波はサプレッション・バーストパターンを示し、睡眠時により明瞭になる(睡眠時のみのこともある)。発作は極めて難治で、発作予後、発達予後ともに極めて不良であり、半数は1歳以内に死亡し、生存例も全て寝たきりになる。基礎疾患として代謝異常症が多いとされるが、わが国では脳形成異常が少なくない。家族発症もあり、常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)が疑われている。

5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん: けいれん発症までの発達が正常な生後6か月未満の児におこるてんかん性脳症で、発作中に脳波焦点が対側または同側の離れた部分に移動してそれに相応する多様な焦点性運動発作を示し、後に多焦点性の発作がほぼ連続するようになる。発作焦点部位の移動に伴い、眼球・頭部の偏位、瞬目、上下肢や顔面・口唇・口角・眼球の間代や部分強直、咀嚼、無呼吸、顔面紅潮、流涎、あるいは焦点起始両側強直間代発作など多様に変化する。初期には無呼吸、チアノーゼ、顔面紅潮などの自律神経症状が目立つことがあるが、ESやミオクローヌスを示すことはほぼない。既存の抗てんかん薬やステロイド、ビタミン剤、ケトン食などは無効で、臭化カリウムが最も有効であるが、発作予後、発達予後ともに極めて不良であり、重度の精神運動発達遅滞となる。発症時の頭部MRIには異常はない。発症の原因となる遺伝子異常が判明しつつある。

2. 原因

1) レノックス・ガストー症候群: 基礎疾患として脳形成異常や、低酸素性虚血性脳症、外傷後脳損傷、脳腫瘍、代謝異常、染色体異常、先天奇形症候群、遺伝子異常などがあるが、共通する病態は見出されていない。近年、レノックス・ガストー症候群の中に、*GABRB3*、*ALG13*、*SCN8A*、*STXBP1*、*DNM1*、*FOXG1*、*CHD2*の遺伝子変異を有する症例が報告されている。

2) ウエスト症候群: これまで、発症までの発達が正常であり脳画像所見を含む各種検査で異常がない①潜因性と、異常の存在する②症候性に分類されてきた。症候性の中には新生児低酸素性虚血性脳症、染色体異常症、先天奇形症候群、脳血管障害、結節性硬化症、未熟児傍側脳室白質軟化症、出血などが主な原因として含まれる。しかし、近年の遺伝子検査技術の進歩に伴い *ARX*、*STK9/CDKL5*、*SPTAN1*、*STXBP1*などの遺伝子変異が発見される症例も報告されている。潜因性とされてきた患者の病態は多様である可能性があり、今後の解明が必要である。

3) 大田原症候群: 脳形成異常をはじめとする多様な脳障害を基礎疾患とするが、原因不明の例もあり、また遺伝子異常(*ARX*、*STXBP1*、*CASK*、*KCNQ2*、*SCN2A*など)を背景としていることもある。

4) 早期ミオクロニー脳症: 種々の代謝異常症(非ケトン性高グリシン血症、D-グリセリン酸血症、メチルマロン酸血症、カルバミルリン酸合成酵素による高アンモニア血症、プロピオン酸血症など)が多いとされているが、わが国では脳形成異常が少なくない。非定型的であるがピリドキシン依存性もある。一部の症例からは、*SLC25A22*、*SIK1*、*ERBB4*、*AMT*、*PIGA*などの遺伝子異常が見つかっている。

5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん: かつては原因不明とされたが、現在では、患者の一部は遺伝子異常が原因で発症することがわかってきており、*KCNT1*、*SCN2A*、*SCN1A*の異常の頻度が高い。

3. 症状

1) レノックス・ガストー症候群: 中心的な発作は、強直発作、非定型欠神発作、脱力発作で、それぞれ特有の発作症状と脳波所見を有する。精神発達遅滞は、90%以上に合併する。失調や睡眠障害を呈することも多い。

強直発作は睡眠時に比較的多く認められ、体幹筋を中心に左右対称性に筋収縮を認める数秒から1分程度の発作で、脳波には10～20Hzの両側全般性の速波(速律動)が出現する。経過の最後まで残る中核的な発作で、頻度は多い。非定型欠神発作は意識が軽く減損する発作で、ミオクローヌスが不規則に出現したり、ごく短い強直を伴ったりすることもある。持続時間は5～30秒程度が多く、2～2.5Hz前後の全般性遅棘徐波を呈する。ときに、数時間から数か月間という長期にわたり持続して、非けいれん性てんかん重積状態になることもある。脱力発作は、重力に抗して頭部や身体を支えている筋群の緊張が一瞬失われる発作で、頭部の屈曲や突然の転倒を引き起こし、頭部や顔面に受傷すること多い危険な発作である。

発作以外の症状では、知的障害をほぼ全例に認め、多くは中等度以上の知的障害で、自立は困難である。運動失調や痙性麻痺などによる歩行障害、てんかん発作による転倒の危険もあり、歩行も介助や見守りが必要なことが多い。

2) ウエスト症候群:i) 発症年齢:好発年齢は生後3～11か月で2歳以上の発症は稀である。

ii) てんかん発作型:覚醒直後に好発するESで、約5～40秒周期(約10秒程度が多い)で出現する極短時間の四肢の筋攣縮(座位では一瞬の頭部前屈を伴う)が特徴である。ESはその体幹の動きの方向より①屈曲型(34%)、②伸展型(25%)、③混合型(42%)、④非対称型(<1%)に分類される。また四肢の動きに注目して①対称型、②非対称型/非同期型、③焦点型、④焦点発作と併存型、⑤微細型、⑥短時間の脱力先行型、⑦非臨床型などに分類される場合もある。シリーズ形成中、ES開始当初より時間と共に徐々にESの動きの程度が弱くなる。治療の過程や年齢で単発のESが混在してくることがある。

iii) 脳波所見:ヒプスアリスミアと呼ばれる無秩序な高振幅徐波と棘波から構成される異常脳波である。

iv) 精神運動発達:ESの発症と前後して精神運動発達の停止とその後に退行がみられる。

3) 大田原症候群: 生後3か月以内、特に新生児期にESで発症する。シリーズ形成性あるいは単発で出現、覚醒時、睡眠時のいずれでも起こり、発作頻度は高い。焦点発作を伴うこともある。脳波ではサプレッション・バーストパターンが覚醒時・睡眠時問わず出現する。

4) 早期ミオクローニー脳症: ほとんどが生後1か月以内(特に1週間以内)にはじまり、睡眠時・覚醒時ともに見られる不規則で部分的なミオクローヌス(erratic myoclonus:眼瞼、顔面、四肢の小さなぴくつきで始まり、ある部位から他の部位に移動し、ばらばらで同期しない、一見、焦点間代発作にも見える)で発症し、次いで微細な発作、自動症、無呼吸、顔面紅潮などを伴う多彩な焦点発作を示す。Erratic myoclonusは通常は2～3週～2-3か月で消失する。時に全身性ミオクローヌス、後に強直発作や反復するESを示すこともあるが、まれである。脳波ではサプレッション・バーストパターン(SBP)が見られるが、睡眠時に顕著になり、睡眠時のみのこともあり、数ヶ月～数年間持続する。非典型的なヒプスアリスミアに変容することがあるがSBPに戻る。稀に初発時にSBPがなく、後に出現することがある。血液・生化学・尿検査では特異的所見はない。画像検査では、初期には異常なく、進行すると脳萎縮を示す。脳形成異常がみられることもある。

5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん: 一側の焦点運動発作で初発し、半数の例で焦点起始両側強直間代発作をきたす。発作焦点部位の移動に伴い、眼球・頭部の偏位、眼瞼のぴくつきや眼球の間代、上下肢や顔面・口角の間代や強直、咀嚼、強直間代発作など多様に変化し、無呼吸、顔面紅潮、流涎などの自律神経症状を高頻度に伴い、特に無呼吸発作は初期には半数で認められ、経過中には4分の3の症例で認められる。発作の部位と症状は、移動する脳波焦点に相応する。発作は次第に頻度を増し、2-5日間群発して頻発する。ほぼ持続的に頻発する発作は1か月から1歳くらいまで続き、発達の遅れが顕在化する。その後は、発作は頻発しなくなる。わが国の例では群発型けいれん重積がほとんどの例で認められる。脳波では、

初期には背景波の徐波化のみだが、やがて多焦点性棘波が現れ、発作中に脳波焦点が対側または同側の離れた部分に移動する。脳波上、連続する発作は一部重なり、一つの発作が終わる前に次の発作が始まる。血液・生化学的検査には特異的所見はない。画像検査では初期には異常なく、進行すると脳萎縮を示す。

4. 治療法

1) レノックス・ガストー症候群：バルプロ酸、ベンゾジアゼピン系薬剤、ラモトリギン、トピラマート、ルフィナミドなどが使用されるが、極めて難治である。特殊な治療法として、ケトン食療法やてんかん外科手術も有効なことがある。

2) ウエスト症候群：有効率の観点より第1選択薬は ACTH 治療であるが、特に結節性硬化症においてはビガバトリンも第1選択薬となる。ACTH 治療は副作用も多いため、まず有効性は劣るがより副作用の少ないゾニサミド、バルプロ酸、クロナゼパムやビタミン B6 大量療法が試みられている。また、ケトン食療法も選択肢となる。頭部画像診断で限局性皮質脳異形成や片側巨脳症が存在し、切除可能な場合にはてんかん外科治療も行われる。

3) 大田原症候群：根治的な治療法はない。フェノバルビタール、ビタミン B6、バルプロ酸、ゾニサミド、ACTH などが試みられる。片側巨脳症などの脳形成異常を基盤とする手術可能な症例は早期にこれを考慮する。

4) 早期ミオクロニー脳症：通常の抗てんかん薬やホルモン治療 (ACTH など)、ケトン食療法などが行われるが、極めて難治である。代謝異常症が基礎にある場合はその治療で改善する場合もある。Erratic myoclonus は数週間あるいは数か月後に消失するが、焦点発作は持続し、治療抵抗性である。

5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん：極めて難治で、通常の抗てんかん薬、ステロイド、ケトン食、ビタミン剤 (ビタミン B6 など) は無効なことが多く、ビガバトリン、カルバマゼピンはけいれんを悪化させることがある。有効の報告例が多いのは臭化カリウムである。KCNT1 遺伝子の異常に対し、KCNT1 の部分的な拮抗薬である抗不整脈薬キニジンの有効例が報告されている。

5. 予後

1) レノックス・ガストー症候群：完全に発作が消失する例は少なく、慢性に経過する。長期経過中にレノックス・ガストー症候群の特徴が消え、全般てんかんや焦点てんかんに変容することがある。発作は減少しても、知的障害や運動症状、行動障害などが残存し、ほぼ全例が自立不可能である。抗てんかん薬は、生涯にわたって必要である。死亡率は不明だが、発作そのものよりも合併症や事故により死亡する症例が多い。

2) ウエスト症候群：発作の短期予後では ACTH 療法などにより 50～80% の症例が軽快するが、長期予後では約 50% の症例でてんかんが持続する。また 80～90% の症例で精神遅滞を呈し、自閉症の合併も高率である。

3) 大田原症候群：てんかん発作は難治であり、重度の知的障害や運動障害を伴う。

4) 早期ミオクロニー脳症：Erratic myoclonus は 2-3 週～2-3 か月で消失するが、焦点起始発作は難治で、最重度の知的障害、運動障害が認められる。

5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん：発症前は正常発達だが、てんかん発作は難治で、発作予後、発達予後ともに不良なことが多い。

○ 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 404 人(指定難病 144—148 を合わせて))

- 1) レノックス・ガストー症候群:218 人
- 2) ウエスト症候群:141 人
- 3) 大田原症候群:100 人未満
- 4) 早期ミオクロニー脳症:100 人未満
- 5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん:100 人未満

2. 発病の機構

- 1) レノックス・ガストー症候群: 不明(脳内ネットワークの異常)
- 2) ウエスト症候群:不明(脳内ネットワークの異常と考えられるが、基礎疾患は多様であり、脳形成異常や遺伝子変異を背景とする例がある一方で原因不明の例もある。)
- 3) 大田原症候群:不明(脳内ネットワークの異常と考えられるが、基礎疾患は多様であり、脳形成異常や *STXBP1* などの遺伝子変異を背景とする例がある一方で原因不明の例もある。)
- 4) 早期ミオクロニー脳症:不明(基礎疾患はあっても多様、遺伝子異常も希である。)
- 5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん:不明(*KCNT1* などの遺伝子異常が見つかる例がある一方で原因不明の例もある。)

3. 効果的な治療方法

- 1) レノックス・ガストー症候群: 未確立(抗てんかん薬の調整、てんかん外科手術、食事療法等で一部改善する場合もあるが、寛解しない。)
- 2) ウエスト症候群:ある程度確立(ACTH 治療、ピガバリン)
- 3) 大田原症候群:未確立(抗てんかん薬の調整、てんかん外科手術、食事療法等で一部改善する場合もあるが、必ずしも寛解しない。発作抑制ができた場合でも障害は残る。)
- 4) 早期ミオクロニー脳症:未確立(難治で、通常の抗てんかん薬は無効。)
- 5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん:未確立(難治で、通常の抗てんかん薬で寛解することは難しい。)

4. 長期の療養

- 1) レノックス・ガストー症候群: 必要(精神運動発達遅滞を呈することが多く、ほぼ全例で自立困難。)
- 2) ウエスト症候群:必要(成人に至っても自立した生活を送ることが困難な場合が多い。)
- 3) 大田原症候群:必要(てんかん発作は難治であり、重度の知的障害や運動障害を伴う。ほぼ全例で自立困難である。)
- 4) 早期ミオクロニー脳症:必要(発作予後、発達予後ともに不良で、最重度の知的障害、運動障害を伴う。)
- 5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん:必要(発作予後、発達予後ともに不良なことが多い)

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

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

○ 情報提供元

「希少てんかんに関する包括的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 客員研究員 井上有史

分担研究者 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 講師 青天目 信

分担研究者 東京女子医科大学 小児科 准講師 伊藤進

分担研究者 岡山大学学術研究院医歯薬学域発達神経病態学 教授 小林勝弘

分担研究者 国立精神・神経医療研究センター小児神経科医長 齋藤貴志

＜レノックス・ガストー症候群、ウエスト症候群、大田原症候群、早期ミオクロニー脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんの診断基準＞

発達性てんかん性脳症は、それぞれ異なる疾患であり、個別の診断基準がある。

1)レノックス・ガストー症候群の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

1. 発症時期は小児期（主に8歳未満で、3～5歳が最多）
2. 複数のてんかん発作型を有すること。
3. 精神発達遅滞を合併する。

B. 発作症状

1. 強直発作を有すること。
2. 非定型欠神発作を有すること、又は有していたこと。
3. 脱力発作を有すること、又は有していたこと。

C. 検査所見

1. 脳波 睡眠中の速律動（全般性・両側対称性の 10～20Hz の速波律動）と、全般性遅棘徐波（2～2.5Hz の棘徐波・鋭徐波）を認める。
2. 血液・生化学的検査所見・画像検査所見・病理所見は、特異的なものはない。

D. 鑑別診断

ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、非定型良性焦点てんかん、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症、ドラベ症候群を鑑別する。

＜診断のカテゴリー＞

Definite: Aの3項目＋Bの3項目＋Cの1を満たすもの

Probable: Aの3項目＋Bのうち2項目以上＋Cの1を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aの3項目＋Bのうち1項目以上＋Cの1を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

※遺伝学的検査に特異的なものはない。

2)ウエスト症候群の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

1. 発症年齢は生後2歳未満(多くは3～11 か月)。
2. シリーズ形成しやすい、覚醒直後に好発するてんかん性スパズム(ES):約5～40 秒周期(約 10 秒程度が多い)で出現する極短時間の四肢の筋攣縮(座位では一瞬の頭部前屈を伴う。)がある。
3. 精神運動発達の停滞ないし退行:ES の発症と前後してみられる。

B. 検査所見

1. 生理学的検査:発作間欠期脳波所見でヒプスアリスミアがみられる。

C. 鑑別診断

乳児ミオクロニーてんかん、身震い発作、習慣性行動を鑑別する。

<診断のカテゴリー>

Definite:Aの3項目とBを満たすもの

Probable:Aの3項目のうち2項目とBを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible:Aの1、2のみ満たすもの

3)大田原症候群の診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状

生後3か月以内、特に新生児期に発症する ES。焦点発作を合併することもある。

B. 検査所見

脳波所見:発作間欠時に覚醒時と睡眠時で持続するサプレッション・バーストパターン(ただし脳波が睡眠時しか記録できず、覚醒時にもサプレッション・バーストパターンが持続すると推測される症例は含まれる)。

C. 鑑別診断

早期ミオクロニー脳症、ウエスト症候群を鑑別する。

<診断のカテゴリー>

Definite:AとBを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

※遺伝学的検査として、*STXBP1*、*ARX*、*KCNQ2*、*SCN2A*などの遺伝子の変異が報告されている(ただし、遺伝子変異を認めない症例は多い)。

4)早期ミオクロニー脳症の診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状

1. 不規則で部分的なミオクローヌス(erratic myoclonus)が睡眠時・覚醒時ともに見られる。
2. 微細な発作、自動症、無呼吸、顔面紅潮などを伴う多彩な焦点発作がみられる。
3. 最重度の精神運動発達遅滞を残す。

B. 検査所見

1. 生理学的検査: 脳波では正常な背景活動や睡眠活動はなく、覚醒、睡眠ともにサプレッション・バーストパターンを示す。覚醒時には明瞭でなく、睡眠時にのみ見られることもある。

C. 鑑別診断

新生児期の種々の脳症、大田原症候群を鑑別する。

<診断のカテゴリー>

Definite: 生後1か月未満(まれに3か月以内)の児にAの1と2およびB1を認め、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

※遺伝学的検査では、一定した遺伝子変異は知られていない。

5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんの診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状

1. 発作中に発作焦点部位が移動する焦点起始発作(多くは運動発作)。
2. しばしば無呼吸、顔面紅潮、流涎などの自律神経症状を伴う。
3. 発作は群発ないしシリーズをなして頻発する。
4. 発症前の発達 は正常であるが、重度の精神運動発達遅滞を残す。

B. 検査所見

1. 生理学的検査: 初期にはてんかん性波はまれで、背景波が徐波化を示す。その後、多焦点性棘波が出現する。発作中には脳波焦点が対側又は同側の離れた部分に移動し、一つの発作時発射が終わる前に次の発作時発射がはじまる。

C. 鑑別診断

鑑別する疾患は、新生児期のけいれん、急性脳炎・脳症、ピリドキシン依存症、ピリドキシンリン酸依存症、アルパース(Alpers)病、乳児の良性焦点てんかん、家族性又は非家族性良性新生児けいれん、家族性良性乳児けいれん、早期ミオクロニー脳症。

<診断のカテゴリー>

Definite: 生後6か月未満の児にA1とB1を認め、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

※遺伝学的検査では、*KCNT1*、*SCN1A*、*SCN2A*などの変異が報告されている(ただし、認めない症例も多い)。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、又は、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通に出来る。</p> <p>○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来る、あるいは適切に出来る。</p> <p>○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</p>
2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。</p>

	<p>○「1」に記載のことが自発的あるいはおおむね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理はおおむね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことがおおむね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</p>

※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。

149 片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群

○ 概要

1. 概要

痙攣性てんかん重積状態(多くは片側性)に引き続き、一過性または恒久的な片麻痺を残す片側痙攣・片麻痺症候群を呈した症例において、後にてんかんを発症する症候群である。一般には4歳未満の小児における非特異的熱性疾患に伴うことが多い。てんかんの発症は、片側痙攣・片麻痺症候群発症からおおよそ4年以内が多いとされる。合併症として、片麻痺の他に知的障害、精神行動障害を伴うことがある。

2. 原因

非特異的感染症(多くはウイルス感染症)による発熱が契機となる片側大脳半球が優位に傷害される急性脳症として発症することが多く、痙攣重積型脳症又は遅発性拡散低下を呈する急性脳症(AESD)の臨床病型を呈する。その他に、動脈炎、頭部外傷、脳梗塞、プロテイン S 欠損症などの静脈性血栓塞栓症を原因とすることや、代謝異常、脳血管異常などの既往を有する患者において、発熱を主症状とする非特異的熱性疾患を契機に発症する。最近では、*SCN1A* や *CACNA1A* などの遺伝子異常も原因として報告されている。

3. 症状

発熱を契機に、痙攣性てんかん重積状態で発症する。痙攣は片側性又は片側優位であることが多く、その後同側に弛緩性麻痺を呈し、この時点で片側痙攣・片麻痺症候群と診断される。麻痺は1週間以上持続し、一部は一過性で改善するが、多くは恒久的に痙性片麻痺が残存する。特発性においては、頭部 CT・MRI で急性期には責任病変側の大脳半球に浮腫を認め、慢性期には同側大脳半球が萎縮を呈する。

てんかんの発症は片側痙攣・片麻痺症候群の発症から4年以内が多く、発作型はほとんど焦点性発作である。合併障害は、運動障害としての片麻痺の他に、知的障害、精神行動障害を伴うことがある。

4. 治療法

根本的な治療はなく、対症療法が主体となる。急性期の痙攣性てんかん重積状態に対して、ベンゾジアゼピン系薬剤を中心とする静注用抗痙攣薬の投与、脳圧降下剤投与などの対症療法を行う。

慢性期のてんかんに対しては、抗てんかん薬による内服治療が行われる。薬剤抵抗性で難治の場合は、機能的半球離断、迷走神経刺激を含むてんかん外科的治療、ケトン食を代表とする食事療法などが行われる。運動障害の片麻痺に対しては、リハビリテーション、装具、ボトックスを含めた内科的治療、整形外科的治療を行う。知的障害、精神行動障害に対しては、その重症度に合わせて必要な支援を行う。

5. 予後

症例により様々で一定の見解はない。てんかんは各種治療に抵抗性で、難治性に経過することがあり、長期の抗てんかん薬内服が必要となることが多い。片麻痺や知的障害に関しては、徐々に軽快し日常生活に支障がない場合もあるがまれで、多くは適切な支援を必要とする。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明(ウイルス感染症などによる何らかの免疫的関与が推定されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(抗てんかん薬治療、てんかん外科治療などの対症療法のみである。)
4. 長期の療養
必要(てんかん、片麻痺が持続、他に知的障害と精神行動障害を伴うことがあり、生活の支障は大きい。)
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
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分、「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

○ 情報提供元

「希少てんかんに関する包括的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 客員研究員 井上有史

分担研究者 埼玉県立小児医療センター 神経科科長 菊池健二郎

<診断基準>

片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群痙攣の診断基準

A. 症状

- ① 周産期歴と発達歴に異常なく、発症前に神経学的異常を認めない。
- ② 急性期症状として痙攣発作（多くは片側性痙攣だが全般性痙攣であっても除外されない。）で発症、その後1週間以上持続する片麻痺を呈する。痙攣発作は長時間遷延することが多いが、その間に意識障害が持続するとは限らない。
- ③ ②の発作後、1か月以降に焦点性発作、二次性全般化発作を発症する。多くは急性期症状後、1から4年で発症する。

B. 検査所見

- ① 血液・生化学的検査所見：特異的所見はない。
- ② 脳波所見：急性期には、片麻痺の責任病変側に優位な鋭波を混じる律動的な 1.5～3Hz 高振幅徐波が持続する。周波数は多様で、波形も多形性に富み、間代性の筋収縮と突発性異常波は同期しない。慢性期には、局在に応じた棘波、鋭波などのてんかん性異常所見がみられる。
- ③ 頭部画像所見：急性期 CT は責任病変側大脳半球の皮髄境界が不鮮明となり、低吸収を呈し、半球全体が腫大を示すこともある。MRI では T2、拡散強調画像で病変側大脳半球の高信号を認め、同部の皮質下白質優位に ADC が低下し細胞性浮腫が示唆される。脳血流 SPECT、MR angiography では、急性期に病変側大脳半球の灌流増加を認める。慢性期には病変は萎縮し、一部に層状壊死を示唆する所見が認められる。

C. 鑑別診断：以下の疾患を鑑別する。

皮質異形成、片側巨脳症などの片側脳形成異常を伴う難治てんかん、ラスムッセン症候群を鑑別する。

D. 遺伝学的検査：

SCN1A 遺伝子、CACNA1A 遺伝子変異の検索

<診断のカテゴリー>

A 症状を全て満たし、かつB. 検査所見の②又は③のいずれかを認めた場合に診断される。急性期症状は生後6か月から4歳の発熱時に出現することが多い。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分、精神症状・能力障害二軸評価を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

- 「てんかん発作のタイプ」
- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
 - ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
 - ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
 - ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価

(2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、又は、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通に出来る。</p> <p>○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</p>
---	---

	○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。
2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。</p> <p>○「1」に記載のことが自発的あるいはおおむね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理はおおむね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことがおおむね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</p>

※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。

150 環状 20 番染色体症候群

○ 概要

1. 概要

主症状は、難治な非痙攣性てんかん重積状態(意識が曇り、適切な行動ができない。)であり、ミオクローヌス、小型又は大型の運動発作、意識減損発作、非対称性の強直発作、過運動発作を伴うこともある。てんかんの平均発症年齢は6歳(0～24 歳)。特徴的な脳波異常を伴う。さまざまな程度の知的障害や行動障害を伴うことがある。

2. 原因

20 番染色体が 0.5～100%の率で環状になっている。原因は不明であり、遺伝子異常も明らかでない。

3. 症状

数十分間意識が曇る非痙攣性てんかん重積状態が日単位あるいは週単位で頻発する。ミオクローヌスを伴うこともある。小型又は大型の運動発作、意識減損発作、非対称性の強直発作、過運動発作がみられることが、特に小児では多い。脳波では、高振幅徐波や鋭波が単発あるいは短い連続で頻回に出現し、容易に両側化する。発作時には、長時間持続する両側性の高振幅徐波がみられ、周波数が変動し、小棘波や棘徐波が混在する。

外表奇形はまれである。さまざまな程度の知的障害や行動障害を伴うことがある。全ての細胞で環状染色体がみられる例はまれであるが、その場合、奇形や重症の精神発達遅滞がみられる。

4. 治療法

抗てんかん薬(バルプロ酸、ラモトリギンなど)をはじめ種々の薬物が用いられるが、極めて薬剤抵抗性であり、発作寛解は得がたい。外科治療は無効である。

5. 予後

10～15 歳頃には脳波および発作症状はほぼ固定し、その後進行性に増悪することは少ないが、年齢とともに発作が軽減することなく、てんかんは難治なままである。頻発する非痙攣性てんかん重積状態では、動作緩慢、発語減少、保続、注意散漫、反応の遅延、あるいは不機嫌を示したり、不適切な応答や行動をすることが少なくないため、社会的な支障が極めて大きい。痙攣重積状態になり重篤な後遺症を残したり、死に至る転帰をとることもある。

○ 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)

100 人未満

2. 発病の機構

不明(20 番染色体の環状構造による。)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法として抗てんかん薬治療が行われるが、奏功しない。)

4. 長期の療養

必要(生涯持続する。)

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

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度の場合	1～5 全て
2 級程度の場合	3～5 のみ
3 級程度の場合	4～5 のみ

○ 情報提供元

「希少てんかんに関する包括的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 客員研究員 井上有史

研究協力者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 外部研究員 池田 仁

<診断基準>

Definite を対象とする。

環状 20 番染色体症候群の診断基準

A. 症状

1. 非痙攣性てんかん重積状態：動揺性の意識障害や認知障害を示し、口周囲などのミオクローヌスを伴うことがある。1回の持続は数分から数十分で、1時間以上続くことは少ない。発作は頻回でしばしば日に何回もみられる。
2. 小型又は大型の運動発作：小児期には自動症や運動現象を伴う短い意識減損発作や幻視や恐怖感などがみられることがある。夜間睡眠時に多い。全身痙攣発作が見られることもある。
3. 精神遅滞や衝動性・攻撃性などの行動障害を呈することもある。特徴的な奇形はなく、あっても軽微である。

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：特異的所見なし。
2. 画像検査所見：特異的所見なし。
3. 生理学的所見：脳波では高振幅徐波や鋭波が単発あるいは短い連続で頻回に出現し、前頭・側頭部に優位性を示したり、側方性を示すこともあるが、容易に両側化する。小児では比較的脳波異常が乏しいこともあるが、長じるにつれ顕著となる。発作時の脳波は長時間持続する両側性の高振幅徐波であり、その周波数はしばしば変動し、小棘波や棘徐波複合が混在する。
4. 病理所見：外科的切除標本で異常が指摘されたことはない。

C. 鑑別診断

レノックス・ガストー症候群、前頭葉てんかん、非痙攣性てんかん重積状態を示す他のてんかん、非てんかん性心因性発作などを鑑別する。

D. 染色体検査

20 番染色体の精査を行う。環状染色体は 0.5～100%のモザイクのため、多くの細胞を調べないとわからないことがある。

<診断のカテゴリー>

Definite：A-1、2及びB3から本症候群を疑い、染色体検査で確定する。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、又は、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通に出来る。</p> <p>○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</p> <p>○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</p>
---	--

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。</p> <p>○「1」に記載のことが自発的あるいはおおむね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理はおおむね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことがおおむね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</p>

※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。

151 ラスマッセン脳炎

○ 概要

1. 概要

限局性に細胞傷害性 T 細胞を主役とした自己免疫性炎症がおこり、通常はてんかん発作で発病する慢性進行性の疾患である。健常者に何らかの先行感染症やワクチン接種があった後に、あるいは先行感染なく発症する。てんかん発作が難治に経過し、次第に片麻痺・知的障害などが出現し、半球性の萎縮が MRI で明らかとなる。発病年齢は平均 9.0(±10.3)歳だが、成人でも発病しうる。

2. 原因

細胞傷害性 T 細胞を主役とした自己免疫性炎症が推測されている。皮質形成異常を合併する症例もある。

3. 症状

てんかん発作は焦点性発作であり、約半数の症例にみられる持続性部分てんかん(Epilepsia partialis continua:EPC)が特徴で、I 指や II 指に持続性のミオクローヌスとしてみられることが多いが、顔面や舌にみられることもある。てんかん発作頻度は徐々に増加し、群発するようになるが、数年の経過で後遺症期になると、減少する。

脳波では、初期に限局性の徐波が出現、徐々に一側広汎性に広がる。

MRI では初期には FLAIR などが高信号病変が見られることがあり、その後葉脈状の皮質の萎縮が出現してくることがある。さらに経過すると半球性の萎縮となる。

髄液検査では、初期には細胞増多がみられることがあるがすぐに消退する。髄液中の細胞傷害性 T 細胞の分泌する granzyme B の定量が診断に重要で、グルタミン酸受容体である GluN2B に対する抗体も参考となる。これらの免疫因子の測定は静岡てんかん・神経医療センターで行っている。

4. 治療法

抗てんかん薬、免疫修飾治療(メチルプレドニゾロンパルス、ガンマグロブリン(IVIg)、タクロリムス、血漿交換など)、てんかん外科治療(機能的半球切除術)、リハビリテーションなどが集学的に行われる。言語優位半球障害例では機能的半球切除術(半球離断術)は幼児例を除いて行えない場合が多く、免疫修飾治療と抗てんかん薬治療が主体となる。言語非優位側障害例では、運動麻痺が出現するまでは機能的半球切除術は行えない場合が多く、免疫修飾治療と抗てんかん薬治療が主体となる。

5. 予後

定期的に行うメチルプレドニゾロンパルス治療の、発作が抑制される症例の割合(seizure free rate(SFR))は5%、IQ が 80 以上に保たれた症例の割合(R80)は 50%、運動機能が悪化する症例の割合(rate of motor function aggravation, AR)は 10%である。定期的に行うIVIg治療の SFR は0%、R80 は 43%、AR は 62%である。タクロリムス治療の SFR は8%、R80 は 29%、AR は0%である。言語非優位側障害例の機能的半球切除術の SFR は 71%で、R80 は0%である。このように多くの症例で発作が持続し、認知機能の低下、運動障害の出現を回避できていない。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明(細胞傷害性 T 細胞を主役とした自己免疫性炎症が推測されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(免疫修飾治療としてメチルプレドニゾロンパルス、IVIg、タクロリムスなど、機能的半球切除術。)
4. 長期の療養
必要(進行性である。)
5. 診断基準
あり(研究班作成)
6. 重症度分類
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度の場合	1～5 全て
2 級程度の場合	3～5 のみ
3 級程度の場合	4～5 のみ

○ 情報提供元

「希少てんかんに関する包括的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 客員研究員 井上有史

研究分担者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 高橋幸利

<診断基準>

表. ラスムッセン脳炎の診断基準

	Part A	Part B
臨床症状	<ul style="list-style-type: none"> ・ 焦点性発作(EPCの有無を問わない) and ・ 一側半球機能障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・ EPC or ・ 進行性一側半球機能障害
脳波	<ul style="list-style-type: none"> ・ 一側半球の徐波化(発作間欠期発射の有無は問わない) and ・ 一側半球のみから起始する発作 	
MRI	<ul style="list-style-type: none"> ・ 一側半球焦点性皮質萎縮 and ・ 皮質または白質:T2/FLAIR 高信号 or ・ 同側尾状核頭:高信号または萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 進行性一側半球焦点性皮質萎縮
組織		<ul style="list-style-type: none"> ・ 活性化ミクログリア(結節を形成することが多い)と反応性アストロサイトグリオシスを伴うT細胞優位の脳炎 and ・ 多数のマクロファージ、形質細胞またはB細胞が脳実質内に浸潤していない and ・ ウイルス封入体がない
診断	Aの3項目すべて	Bの3項目のうち2つ

※EPC＝持続性部分てんかん(Epilepsia partialis continua)

鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

一側性のもてんかん症候群では皮質異形成、片側巨脳症、片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群、腫瘍などを鑑別する。代謝性疾患では糖尿病やミトコンドリア脳筋症、炎症性疾患では血管炎や傍腫瘍性脳炎などを検討する。

<診断のカテゴリー>

表の Part A のうちの3項目すべてを満たすか、Part B の3項目のうちの2項目を満たし、鑑別診断を除外して診断する。Part B の場合で組織所見がない場合は造影 MRI と CT で一側性血管炎を除外する。

<参考所見>

A. 症状

1. 焦点性の発作(部分発作):比較的頻回にあり、発作の増加とともに一側半球機能障害の症状が顕在化してくることが特徴。
2. 持続性部分てんかん(Epilepsia partialis continua:EPC) I 指や II 指に持続性のミオクローヌスとして見られることが多いが、顔面や舌に見られることもある。
3. 一側半球障害:片麻痺、視野狭窄、失語などが観察される。

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見:特異的所見なし。
2. 画像検査所見:発病から1年以内の MRI では、FLAIR 高信号病変(6/9 例)を認めることが多いが、明らかな MRI 病変を認めない症例(2/9 例)もある。全経過で見ると萎縮性病変は 80%以上に、T2 強調画像や FLAIR 画像での高信号病変も 80%以上に出現する。高信号病変は、皮質単独>(皮質+皮質下白質)>白質単独>(皮質+白質)の順に高頻度である。島回は高信号病変が出現しやすい部位である。高信号病変は病状の悪化・改善に伴って出現・消褪という機能的な変化を示すことがあり、本症候群を疑うきっかけとなる。ラスムッセン脳炎は一側性変化が有名であるが、長期に経過すると両側性の高信号病変も 20%程度に認められる。
3. 生理学的所見:脳波所見では発作間歇時脳波で、初期は局在性、続いて一側半球性の徐波が見られる。
4. 病理所見:脳生検はあまり行われませんが、手術時の組織検索で活性化ミクログリアと反応性グリオースを示す T 細胞優位の脳の炎症所見があり、多数の脳実質内マクロファージ、B 細胞の浸潤がないことを特徴とする。
5. 髄液検査:一般検査では細胞数は初期に増加するが、その後は正常範囲のことが多い。髄液蛋白濃度は初期には正常範囲でその後上昇する、アルブミン濃度で見るとよりその傾向が顕著となる。髄液中の Granzyme B は有意に高く、発病初期に高値で初期診断に役立つ。そのほかには髄液 IFN γ IL-12 も初期に高値となる。髄液 TNF α は発病初期から慢性期まで高値の症例が多い。髄液 GluR3 抗体、GluN2B(ϵ 2、NR2B)抗体などの自己抗体の証明が参考となるが、必ずしも全例に認められるわけではなく、他の自己免疫関与の神経疾患症例でも認められることがあるので注意を要する。GluN2B 抗体は発病からしばらくして陽性化することが多い。

C. 遺伝学的検査

1. *CTLA4* 遺伝子、*PDCD1* 遺伝子の SNP の検索

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</p> <p>○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</p> <p>○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</p>
---	--

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <p>○「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</p>

※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。

152 PCDH19 関連症候群

○ 概要

1. 概要

正常又は軽度の運動発達の遅れを有する乳幼児期の女兒に、発熱・感染症等を契機にてんかんを発症する。てんかん発作は一度出現すると高率に群発し(日に何度も繰り返す。)、以降もしばしば発熱などに伴い頑固な発作群発を繰り返す疾患である。発症後は、しばしば知的障害が進行し、自閉、多動、種々の精神症状を伴うことも多い。

2. 原因

X 染色体長腕 Xq22.1 に存在する *PCDH19* 遺伝子の異常。これまでに点変異(部位はエクソン 1 に集中)、遺伝子欠失が同定されている。なお、変異保因男性は基本的に健常となる。

3. 症状

てんかん発作は乳児期から幼児期早期に発症する。1 回の発作持続時間は短いが生に何度も繰り返し(発作群発)、各群発は日～週単位持続する。発作型は焦点性発作や全身けいれん(強直、強直間代)が主体で、ミオクロニー・欠伸・脱力発作や 15 分以上遷延する発作は稀である。発作頻度は患者により多様であるが、多くは幼児期までが月～数か月単位と多く、その後徐々に減少し、思春期以後には寛解する例が多い。発作間欠期脳波ではしばしば焦点性棘波や鋭波、基礎波や背景活動の徐波化がみられる。

4. 治療法

有効な治療法は確立していない。てんかん発作に対しては発作型に対応した種々の抗てんかん薬が用いられるが効果は乏しい。発作群発の抑制には、しばしばベンゾジアゼピン系薬剤が有効である。

5. 予後

てんかん発作は思春期以降に寛解することが多いが、一部の患者では成人期にも継続して出現する。また、しばしば種々の程度の知的障害(軽度～重度)や、自閉、多動、様々な精神症状を合併し、発作寛解後も社会生活上で大きな問題となる。運動発達は初期に遅れることもあるが、長期的には良好である。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明(*PCDH19* 遺伝子異常によるが、*PCDH19* の正確な機能や、疾患発症の機構は不明。)
3. 効果的な治療方法
未確立(てんかん発作に対する対象療法のみである。)
4. 長期の療養
必要(てんかん発作はしばしば 10 歳台まで出現し、その後も知的障害・行動異常などが残存する。)
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
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度の場合	1～5 全て
2 級程度の場合	3～5 のみ
3 級程度の場合	4～5 のみ

○ 情報提供元

「希少てんかんに関する包括的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 客員研究員 井上有史

研究分担者 福岡大学小児科 准教授 石井敦士

<診断基準>

確定診断された例(Definite)を対象とする。

PCDH19 関連症候群の診断基準

A. 症状(下記の特徴、特に1～5を満たす場合、本症を疑う)

1. 女兒
2. 乳児期から幼児期前半にてんかん発作を発症。
3. 繰り返す発作群発
4. しばしば発熱や感染症が発作再発の契機となる。
5. 発作型は焦点性発作、全身けいれんが主体。
6. 家族例では女性にのみ発症する特異な分布がみられ、男性は健常である。
7. 知的障害、種々の精神神経症状(自閉、多動など)

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見に特異的なものはない。
2. 頭部 CT/MRI は基本的に正常(軽微な萎縮、形成異常など非特異的な変化を伴うこともある。)
3. 生理学的所見:発作間欠期脳波ではしばしば焦点性棘・鋭波や基礎波・背景活動の徐波化を認める。

C. 鑑別診断

PCDH19 遺伝子に病的異常が同定されれば診断は確実であるが、臨床的には *SCN1A* 遺伝子異常に伴うドラベ(Dravet)症候群、脳炎・脳症、良性乳児部分てんかん、軽症胃腸炎関連けいれん、など発作群発を呈する疾患が鑑別となる。

D. 遺伝学的検査

PCDH19 遺伝子解析で変異を同定

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの症状及びBの3から本症を疑い、Dの遺伝子異常を認めれば診断確定となる。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、又は、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通に出来る。</p> <p>○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</p> <p>○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</p>
---	--

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。</p> <p>○「1」に記載のことが自発的あるいはおおむね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理はおおむね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことがおおむね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</p>

※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。

154 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症

155 ランドウ・クレフナー症候群

○ 概要

1. 概要

徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症は、焦点性発作ならびに一見全般性の発作（片側あるいは両側性の間代発作、強直間代発作、欠神発作）を生じ、徐波睡眠時に広汎性棘徐波が持続性に出現し、知的・認知機能の退行の形をとる神経心理学的障害を伴うことが特徴である。関連症候群に、広汎性棘徐波が優勢に出現する部位に対応して、聴覚性言語障害を主徴とするランドウ・クレフナー症候群がある。

2. 原因

本疾患の 30～60%に神経放射線学的異常があり、多種の病変を認めるが、発病にかかわる機序は不明。遺伝子については、現時点において、直接に本疾患との関連が明らかになった遺伝子はない。

3. 症状

下記の発作と、運動・高次機能障害を認める。

1) 臨床発作型

発作は、焦点性運動発作と、転倒につながることもある脱力あるいは非定型欠神発作、陰性ミオクローヌス、焦点性非運動発作である。

2) 運動障害・高次脳機能障害

発症前の神経心理学的機能と運動機能は、基礎疾患のない患者では正常が多い。しかし、徐波睡眠時に広汎性棘徐波が持続性に出現後からは、IQ の著しい低下、言語障害、時間・空間の見当識障害、行動変化（多動、攻撃性、衝動性）、注意力低下、意志疎通困難、学習障害、運動失調を含む運動障害、構音障害、嚥下障害などがみられる。広汎性棘徐波が優勢に出現する部位に対応して、聴覚失認に基づく聴覚性言語障害を主徴とするもの（ランドウ・クレフナー症候群）がある。

4. 治療法

発作に対し、抗てんかん薬（バルプロ酸、ベンゾジアゼピン、エトスクシミンド）やホルモン剤をはじめ種々の薬物が用いられる。各種治療に関わらず、脳波の徐波睡眠時の広汎性棘徐波が持続性の発現・持続に伴って神経心理学的退行あるいは停滞がみられる。病変がある場合は外科的治療も考慮する。

5. 予後

一部では、脳波改善後も、発作が稀発だが残存する。ただし、発作消失と脳波の改善がみられた患者においても、運動・高次脳機能障害の予後は良くない。行動障害や知的レベルの低下、言語聴覚障害、運動障害が残存することが多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満(徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症)

100 人未満(ランドウ・クレフナー症候群の総数)

2. 発病の機構

不明 (先天性あるいは早期の後天性脳病変がみられることはあるが発病にかかわる機序は不明。遺伝子異常が関係するという報告もあり。)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみ。)

4. 長期の療養

必要(運動・高次機能・行動障害が残ることが多い。)

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

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

○ 情報提供元

「希少てんかんに関する包括的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 客員研究員 井上有史

分担研究者 埼玉県立小児医療センター 神経科科長 菊池健二郎

研究協力者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 小児科医長 池田浩子

<診断基準>

徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症及びランドウ・クレフナー症候群の診断基準

1) 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症

A. 症状

1. 焦点性発作
2. 片側または両側性の間代発作、強直間代発作
3. 非定型欠神発作
4. 脱力発作
5. 陰性ミオクローヌス
6. 種々の程度の運動障害(失行、運動失調、構音障害など)、高次脳機能障害(知的障害、言語障害、時間・空間の見当識障害、注意障害、学習障害など)、行動障害(多動、攻撃性、衝動性など)がみられる。

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査: 特異的な所見なし
2. 画像検査: MRI にて多様な病変がみられることあり
3. 生理学的検査: 脳波で、徐波睡眠(non-REM)期に持続性に出現する両側広汎性の棘徐波の割合(棘徐波の出現持続時間／non-REM 睡眠時間)が高い(50%以上)。
4. 病理検査: 特異的な所見なし
5. 運動・高次脳機能検査: 運動検査、聴覚言語機能を含む高次脳機能検査および行動評価により種々の程度の障害を認める。

C. 鑑別診断

中心一側頭部棘波を伴う良性小児てんかん(BCECT)、レノックス・ガストー症候群を鑑別する。

D. 遺伝学的検査

直接に本症候群との関連を明らかにした報告は現時点ではない。*SRPX2*、*ELP4*、*GRIN2A* が関連するとの報告がある。

E. 診断のカテゴリー

小児期の患者でA. 症状のうち1項目以上あれば診断を疑い、B. 検査所見3、5の双方を満たす場合に確定する。

2)ランドウ・クレフナー症候群

A. 症状

1. 発症前の発達 は正常。
2. 聴覚失認、語聲などの聴覚言語障害が思春期まで(概ね2～10 歳)に発症。
3. 言語能力の退行(感覚失語、時に全失語にいたる)。一部の症例では一過性の改善を示すこともある。
4. てんかん発作の合併は 70～80%で、発作頻度は少ない。多くは焦点性発作を呈する。
5. 認知障害、行動障害を伴うこともある。

B. 検査所見

1. 脳波検査では棘波、棘徐波を、両側性、全般性に認める。焦点性異常の側性は一定せず、多焦点を呈することが多く、局在は側頭葉が高頻度である。徐波睡眠期はてんかん性発射の頻度が増し、両側性棘徐波が持続して、徐波睡眠期の 85%以上を占めることもある。
2. 頭部画像検査では視察的評価における形態的な異常を認めないが、機能検査により非対称性、側頭葉の異常が認められることがある。
3. 神経心理検査で聴覚失認、言語障害を認める。

C. 鑑別診断

中心一側頭部棘波を伴う良性小児てんかん、レノックス・ガストー症候群、側頭葉てんかんを鑑別する。非てんかん性疾患としては、末梢性難聴、心理的要因、脳血管障害後遺症などによる失語症、自閉症などと鑑別する必要がある。

D. 診断のカテゴリー

発達が正常な児童にA. 症状2、3を認め、B. 検査所見1で確定する。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通にできる。</p> <p>○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院やでき、服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的にできるあるいは適切にできる。</p> <p>○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることができる。</p>
2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <p>○「1」に記載のことが自発的あるいは概ねできるが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加する者、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことはできるが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ねできる。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことが概ねできるが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければできない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんどできない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患</p>

	者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。
--	---

※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。

156 レット症候群

○ 概要

1. 概要

1966 年 Andreas Rett(ウィーンの小児神経科医)により初めて報告された疾患である。本症は神経系を主体とした特異な発達障害である。初発症状は乳児期早期に外界への反応の欠如、筋緊張低下であるが、それらの症状が軽微なため異常に気付かないことが多い。乳児期後半以後、手の常同運動を主体とする特徴的な症状が年齢依存性に出現する。治療法は現時点では対症療法のみである。原因遺伝子は Methyl-CpG-binding protein2 遺伝子 (*MECP2*)である。*MECP2* の基礎的研究が進められているが、レット症候群の病態解明までには至っていない。

2. 原因

本症の原因遺伝子として Xq28 に連鎖する Methyl-CpG-binding protein2 遺伝子 (*MECP2*)がみつかった。その後、臨床的典型例において、レット症候群の 80~90%に *MECP2* の変異がみられることが分かった。一方、レット症候群の数%を占める非典型例では *CDKL5*、*FOXG1* の変異がみつまっている。

3. 症状

本症の発症は乳児期早期にあり、睡眠、筋緊張の異常、姿勢運動の異常、ジストニア、側弯、情動異常、知的障害、てんかんなどの症状が年齢依存性に出現することを特徴とする。乳児期から、日中の睡眠時間が長く、外界からの刺激に対する反応に欠けることがある。運動発達は寝返りの獲得から遅れることが多く、独歩も遅れることが多く、生涯不能の例もある。乳児期後半にそれまで獲得した手の機能の消失と特異的な手の常同運動が出現する。発症早期の情動異常は自閉症との類似性があり、乳児期後半から知的障害が前面に出現し、最重度の知的障害を呈することが多い。また、頭囲の拡大は乳児期後半より停滞し、幼児期には小頭を呈することが多い。てんかん発作、特異な呼吸を呈してくることもある。小児期から思春期にかけて、突然死の発生も知られている。

4. 治療法

根本的治療法がないため、治療は対症療法である。本症の重要な病態である移動運動や姿勢の異常に対する理学療法、手の常同運動に対して病態に沿った適切な上肢機能の指導なども必要である。情緒面の問題、知的障害に対す種々の工夫、療育等も重要である。常同運動、異常呼吸に対して薬剤療法も試みられてきているが、有効なものは無い。側弯が進行した場合、側弯矯正の手術が行われることがある。

5. 予後

精神・神経系を中心とした全身性の進行性疾患である。生命予後は、感染症や誤嚥性肺炎、QT 延長の不整脈などの合併症による。

○ 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)

100 人未満

2. 発病の機構

未解明(遺伝子異常によるとされるが詳細な病態は未解明。)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである。)

4. 長期の療養

必要(進行性である。)

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

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

○ 情報提供元

「レット症候群の診断と予防・治療法確立のための臨床および生物科学の集学的研究」

研究代表者 国立精神・神経医療研究センター 室長 伊藤雅之

<診断基準>

Definite(確定診断例及び臨床診断例)を対象とする。

臨床的診断基準を満たし(Definite)、原因遺伝子変異が同定されれば確定診断例とする。変異を認めない場合もあり、臨床的診断基準(Definite)を満たせば臨床診断例とする。

レット症候群の診断基準

A. 主要症状

乳幼児期～小児期早期に以下の症状が出現する。

1. 目的のある手の運動機能を習得した後に、その機能を部分的、あるいは完全に喪失すること。
2. 音声言語を習得後に、その機能を部分的、あるいは完全に喪失すること。
3. 歩行異常:歩行障害、歩行失行。
4. 手の常同運動:手をねじる・絞る、手を叩く・鳴らす、口に入れる、手を洗ったりこすったりするような自動運動。

B. 典型的レット症候群診断のための除外基準

1. 明らかな原因のある脳障害(周産期・周生期・後天性の脳障害、神経代謝疾患、重度感染症など)による脳損傷。
2. 生後6か月までに出現した精神運動発達の明らかな異常。

C. 非典型的レット症候群診断のための支持的症状

1. 覚醒時の呼吸異常
2. 覚醒時の歯ぎしり
3. 睡眠リズム障害
4. 筋緊張異常
5. 末梢血管運動反射異常
6. 側弯・前弯
7. 成長障害
8. 小さく冷たい手足
9. 不適切な笑い・叫び
10. 痛覚への反応の鈍麻
11. 目によるコミュニケーション、じっと見つめるしぐさ

D. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

アンジェルマン症候群、ピット・ホプキンス症候群、自閉症スペクトラム症(障害)などの発達障害

E. 遺伝学的検査

1. *MECP2* 遺伝子変異
2. *CDKL5* 遺伝子検査

3. *FOXP1* 遺伝子検査

※その他、従来から発達障害の原因遺伝子として報告されていた遺伝子異常でレット症候群類似の臨床像を呈する事が報告されている。

診断のカテゴリー

Definite: 以下のいずれかを満たす場合。

- ① 典型的レット症候群の診断要件: Aのすべての項目+Bのすべての項目を満たすこと+Dの鑑別ができること+回復期や安定期が後続する退行期があること。
- ② 非典型的レット症候群の診断要件: Aのうち2項目以上+Bのすべての項目を満たすこと+Cのうち5項目以上を満たすこと+Dの鑑別ができること+回復期や安定期が後続する退行期があること。
- ③ 確定診断の要件: ①あるいは②を満たし、遺伝学的検査で MECP2 遺伝子や CDKL5 遺伝子、FOXG1 遺伝子などの遺伝子変異を認めること。

Probable: Aのうち2項目以上。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通にできる。</p> <p>○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的にできるあるいは適切にできる。</p> <p>○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることができる。</p>
---	---

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。</p> <p>○「1」に記載のことが自発的あるいは概ねできるが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加する者、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことはできるが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ねできる。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことが概ねできるが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければできない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんどできない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんどできない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</p>

※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。

157 スタージ・ウェーバー症候群

○ 概要

1. 概要

スタージ・ウェーバー症候群は、頭蓋内の軟膜毛細血管奇形と、顔面のポートワイン母斑、眼の緑内障を有する神経皮膚症候群の一つであり、難治性てんかん、精神発達遅滞、運動麻痺、視力・視野障害、片頭痛などが問題となる。

2. 原因

原因不明。近年、*GNAQ* 遺伝子の変異が報告され、病態への関与が推定されている。*GNAQ* 遺伝子変異は頭蓋内軟膜毛細血管奇形及びポートワイン母斑(毛細血管奇形)の発生に関連するものと考えられる。*GNAQ* 遺伝子変異は皮質静脈の形成不全や毛細血管奇形下脳実質の皮質形成にも関与することが示唆されるが確定的ではない。

3. 症状

頭蓋内軟膜毛細血管奇形、ポートワイン母斑(毛細血管奇形)、緑内障の三所見が重要。臨床的には難治性てんかん、精神発達遅滞、片麻痺の出現、視力・視野障害及び片頭痛が問題になる。難治性てんかんは約 50%が抗てんかん薬ではコントロール不良であり、てんかん外科治療も考慮される。10～20%は内科的治療と外科治療を行っても極めて難治に経過する。

精神発達遅滞は約 30～60%に見られ、てんかん発作の重症度及び頭蓋内軟膜毛細血管奇形の範囲に比例する。注意欠如多動症は小児の 40%に、精神症状は成人の 50%におよぶ。

頭蓋内軟膜毛細血管奇形下の脳皮質が虚血に陥るため運動麻痺などの局所症状を呈することもある。

緑内障は 30～70%にみられるが、原因は様々な説があり明確ではない。顔面ポートワイン母斑を認める例や頭蓋内軟膜毛細血管奇形が前方に位置する例で著明となり、失明などが問題となる。脈絡膜血管腫は 40～50%にみられ、視力低下および視野欠損の原因になる。

片頭痛は 30～45%に認められる。片頭痛に伴った一過性視症状や運動麻痺がみられることがある。

4. 治療法

難治性てんかんに対しては、抗てんかん薬による治療が行われ、約 50～60%の症例で効果を認めるが、薬剤抵抗性を示す場合が少なくない。抗てんかん薬の効果が認められない患者に対しては焦点切除術も考慮される。広範に頭蓋内軟膜毛細血管奇形の存在する場合には手術治療も困難である。広範囲の頭蓋内軟膜毛細血管奇形による難治性てんかんに対しては多脳葉切除(離断)術や半球離断術が行われるが、その後に運動麻痺を後遺症として残すことがある。

顔面のポートワイン母斑(毛細血管奇形)に対してはレーザー治療が行われており、一定の効果を認める。

緑内障に対する内科的治療の効果は限定的である。通常は隅角切開術や線維柱帯切開術が行われる。しかし効果は症例によっては乏しく、線維柱帯切開術やインプラント手術などの追加を要することがある。

5. 予後

てんかん発作は抗てんかん薬治療と手術治療によりコントロールされる例もあるが、広範な頭蓋内軟膜毛細血管奇形をもつ例では、発作を完全に抑制する有効な方法がない。精神運動発達遅滞は軽度のものから重度のものまで様々であるが、てんかん発作の抑制が予後良好因子になる。緑内障は漸次進行性であり、時に失明を来す。

○ 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)
100人未満
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常が推定されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(根治治療はない。対症的にてんかんに対する内科的治療及び外科治療が行われている。)
4. 長期の療養
必要(てんかん治療の継続、軽度のものまでを含めると知能障害が約60%の例でみられる。)
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
以下に示すいずれかを満たす際に対象とする。
 - a. 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、及び障害者総合支援法における障害支援区分、「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

- b. 運動麻痺: modified Rankin Scale 3以上に該当する患者を対象とする。
- c. 視力・視野障害: II度、III度、IV度の者を対象とする。

○ 情報提供元

「稀少てんかんに関する包括的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター客員研究員 井上 有史

研究分担者 順天堂大学脳神経外科前任准教授 菅野 秀宣

研究協力者 東北医科薬科大学医学部皮膚科学教授 川上 民裕

<診断基準>

Definite(確定診断例)を対象とする。

スタージ・ウェーバー症候群の診断基準

A 基本所見

1. MRI上の頭蓋内軟膜毛細血管奇形
2. 顔面ポートワイン母斑(毛細血管奇形)
3. 脈絡膜血管腫又は緑内障

B. 症状

1. てんかん
2. 精神運動発達遅滞
3. 運動麻痺
4. 視力・視野障害
5. 片頭痛

<診断のカテゴリー>

Definite(確定診断例): Aの1又は2を含む1項目以上を満たし、かつBの2項目以上を有するもの。

C. 参考所見

1. 画像検査所見

- ① MRI: ガドリニウム増強において明瞭となる頭蓋内軟膜毛細血管奇形、罹患部位の脳萎縮、患側脈絡叢の腫大、白質内横断静脈の拡張
- ② CT: 脳内石灰化
- ③ SPECT: 頭蓋内軟膜毛細血管奇形部位の低血流
- ④ FDG-PET: 頭蓋内軟膜毛細血管奇形部位の低糖代謝

2. 生理学的所見

脳波: 患側の徐波、又はてんかん性活動

<重症度分類>

以下に示す a、b、c のいずれかを満たす場合に対象とする。

a. てんかん及び精神運動発達遅滞

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、及び障害者総合支援法における障害支援区分、精神症状・能力障害二軸評価を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価

(2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、又は、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通にできる。</p> <p>○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的にできるあるいは適切にできる。</p> <p>○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることができる。</p>
2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。</p> <p>○「1」に記載のことが自発的あるいは概ねできるが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加する者、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことはできるが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ねできる。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことが概ねできるが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければできない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんどできない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんどできない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活において</p>

	も、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。
--	---

b. 運動麻痺

下記の modified Rankin Scale (mRS) にて3以上の者を対象とする。

modified Rankin Scale (mRS)

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

c. 視力・視野障害

下記の重症度分類のⅡ度、Ⅲ度、Ⅳ度の者を対象とする。

I度: 矯正視力 0.7 以上、かつ視野狭窄なし

Ⅱ度: 矯正視力 0.7 以上、視野狭窄あり

Ⅲ度: 矯正視力 0.7 未満、0.2 以上

Ⅳ度: 矯正視力 0.2 未満

注1: 矯正視力、視野ともに、良好な方の眼の測定値を用いる。

注2: 視野狭窄ありとは、中心の残存視野がゴールドマンⅠ-4視標で 20 度以内とする。

注3: 視野検査は、ゴールドマン視野計及び自動視野計又はこれに準ずるものによる。

※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。

158 結節性硬化症

○ 概要

1. 概要

結節性硬化症 (tuberous sclerosis complex: TSC) は、原因遺伝子 *TSC1*、*TSC2* の産生タンパクであるハマルチン、チュベリンの複合体の機能不全により、下流の mTORC1 の抑制がとれるために、てんかんや知能、行動などの障害 (結節性硬化症関連神経精神障害: TAND) や、脳の上皮下巨細胞性星細胞腫 (SEGA)、腎の血管筋脂肪腫、肺のリンパ管筋腫症 (lymphangioleiomyomatosis: LAM)、顔面の血管線維腫などの過誤腫を全身に生じる疾患である。

2. 原因

結節性硬化症は9番の染色体上にある *TSC1* 遺伝子か、16 番の染色体上にある *TSC2* 遺伝子の異常によっておこる遺伝病で、常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) と呼ばれる遺伝形式をとる。

TSC1 遺伝子、*TSC2* 遺伝子はそれぞれハマルチン、チュベリンと呼ばれるタンパク質をつくる。ハマルチン、チュベリンはそれぞれの作用と同時に共同でその下流にある mTOR 複合体 1 (mTORC1) を抑制している。したがって *TSC1* 遺伝子、*TSC2* 遺伝子の異常によりそれぞれがつくるタンパク質が異常になると mTORC1 の抑制がうまくいかずに、mTORC1 が活性化される結果次に示すような種々の症状が出現すると考えられている。

3. 症状

結節性硬化症の症状はほぼ全身にわたり、各症状の発症時期、程度も種々である。胎生期から乳児期に出現する心臓の横紋筋腫、出生時より認められる皮膚の白斑、乳幼児期から出現するてんかん、自閉スペクトラム症、知的発達症、顔面の血管線維腫、乳児期から幼児期にかけて問題になることの多い脳腫瘍、眼底の過誤腫、小児期から思春期に著明になる腎の血管筋脂肪腫や嚢腫、20 歳以上の特に女性に問題となる肺 LAM や肺の multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia (MMPH)、さらに 40 代以降に増加する消化管の腫瘍や子宮の病変などがある。その他爪囲線維腫やシャグリンパッチ、歯のエナメルピットイングや骨硬化像、肝の腫瘍や卵巣嚢腫などもしばしば認められる。合併症として、脳の腫瘍 (SEGA)、特にモンロー孔付近の腫瘍が急速に増大し、モンロー孔をふさいで水頭症を呈することがある。血管成分の多い腎の血管筋脂肪腫が増大すると、時に破裂を引き起こすことがある。また、腫瘍が増大してくると、時に悪性化が生ずることもある。肺 LAM のために労作時呼吸困難、気胸を生じることがある。

4. 治療法

てんかんに対しては薬物療法 (抗てんかん薬、mTORC1 阻害剤エベロリムス) や脳神経外科手術が行われる。腎の血管筋脂肪腫に対してはエベロリムス、TAE (経動脈塞栓術) や外科手術による切除、皮膚の腫瘍に対しては mTORC1 阻害剤シロリムスの局所塗布剤 (外用)、レーザー、液体窒素を用いた冷凍凝固術や外科手術を行う。脳腫瘍に対しては手術又は薬物療法 (エベロリムス)、腎腫瘍に対しては薬物療法 (エベロリムス)、カテーテル治療 (動脈塞栓術) 又は手術、肺 LAM に対しては薬物療法 (シロリムス) などが行

われる。2019 年より結節性硬化症随伴病変に対するエベロリムス(mTORC1 阻害剤)治療が認可された。本治療は結節性硬化症治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで行われることが望ましい。

5. 予後

神経症状は社会生活を送るのに大きな問題となる。脳、腎、肺腫瘍は重度になると生命予後に関与することが多い。胎児期から成人期まで年齢依存性に症状が変化する上、現時点では根本的な治療がないため、生涯にわたる加療が必要となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度の医療受給者証保持者数)

757 人

2. 発病の機構

不明(遺伝子異常によるが、各症状の発症のメカニズムは不明である。)

3. 効果的な治療方法

未確立(腫瘍の外科的切除や薬物による治療はあるが、根本的な治療方法は未確立である。)

4. 長期の療養

必要(遺伝子異常で発症し、根本的な治療法が無いため、生涯疾患が持続する。)

5. 診断基準

あり(学会承認の診断基準あり。)

6. 重症度分類

研究班で作成した重症度分類を用いて、グレード3が1項目以上、又はグレード2が2項目以上の場合を対象とする。

○ 情報提供元

「神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立」

研究代表者 神戸大学大学院医学研究科内科系講座皮膚科学分野 教授 錦織千佳子

<診断基準>

Definite を対象とする。

結節性硬化症の診断基準

TSC Clinical Consensus Guideline for Diagnosis

(1) 遺伝学的診断基準

TSC1 又は *TSC2* 遺伝子の病因となる変異が正常組織からの DNA で同定される。

※病因となる変異は、*TSC1* 又は *TSC2* タンパクの機能を不活化したり(例えば out-of-frame 挿入・欠失変異やナンセンス変異)、タンパク産生を妨げる(例えば大きなゲノム欠失)ことが明らかな変異あるいはタンパク機能に及ぼす影響が機能解析により確立しているミスセンス変異と定義される。それ以外の *TSC1* 又は *TSC2* 遺伝子の変化で機能への影響がさほど確実でないものは、上記の基準を満たさず、結節性硬化症と確定診断するには不十分である。結節性硬化症患者の 10～25%では一般的な遺伝子検査で変異が同定されず、正常な検査結果が結節性硬化症を否定する訳ではなく、結節性硬化症の診断に臨床的診断基準を用いることに何ら影響を及ぼさない事に留意すべきである。

遺伝子診断を受けていないものもしくは検査を受けたが変異が見つからなかった場合

(2) 臨床的診断基準

A. 大症状

1. 脱色素斑(長径5mm 以上の白斑3つ以上)
2. 顔面血管線維腫(3つ以上)又は前額線維性局面
3. 爪線維腫(2つ以上)
4. シャグリンパッチ(粒起革様皮)
5. 多発性網膜過誤腫
6. 皮質結節又は放射状大脳白質神経細胞移動線^{*1}
7. 上衣下結節(2つ以上)
8. 上衣下巨細胞性星細胞腫
9. 心横紋筋腫
10. 肺リンパ脈管筋腫症^{*2}
11. 血管筋脂肪腫(2つ以上)^{*2}

B. 小症状

1. 金平糖様白斑
2. 歯エナメル小窩(3つ以上)
3. 口腔内線維腫(2つ以上)
4. 網膜無色素斑
5. 多発性腎嚢胞
6. 腎以外の過誤腫

7. 骨硬化性病変

C. 注釈

- *1 皮質結節と放射状大脳白質神経細胞移動線の両症状を同時に認めるときは1つと考える。
- *2 肺リンパ脈管筋腫症と血管筋脂肪腫の両症状がある場合は確定診断するには他の症状を認める必要がある。

<診断のカテゴリー>

Definite1: 遺伝学的診断基準を満たす。

Definite2: 臨床的診断基準のうち大症状2つ又は大症状1つと2つ以上の小症状のいずれかを満たす。

Probable: 大症状1つ又は小症状2つ以上のいずれかが認められる。

小症状1つだけの場合は、遺伝学的診断基準を満たすこと。

<重症度分類>

下記の重症度分類を用いて、グレード3が1項目以上、又はグレード2が2項目以上の場合を対象とする。

グレード 症状		0	1	2	3
神経症状	SEN/SEGA	なし	SEN あり	SEGA あり(単発かつ径1cm 未満)	SEGA あり(多発又は径1cm 以上*)
	てんかん	なし	あり(経過観察)	あり(抗てんかん薬内服治療)	あり(注射、食事、手術療法)
	知的障害	なし	境界知能	軽度～中等度	重度～最重度
	自閉症・発達障害	なし	ボーダー	軽度～中等度	重度～最重度
皮膚症状	顔面血管線維腫	なし	皮膚症状はあるが社会生活が可能	社会生活に支障をきたす(治療が必要)	社会生活に著しい支障をきたす*(治療が必要)
	爪囲線維腫				
	シャーグリン				
	白斑				
心症状	心横紋筋種	なし	あり(経過観察)	あり(心臓脈管薬内服治療)	あり(mTORC1 阻害剤内服療法、注射、カテーテル、手術療法)
腎	腎血管筋脂肪腫	なし	あり(単発かつ径3cm 未満)	あり(多発又は径3cm 以上)	あり(多発又は径3cm 以上で、過去1年以内に破裂や出血の既往がある*3。)
	腎嚢胞		あり(治療の必要なし)	あり(多発又は治療の必要あり)	
	腎悪性腫瘍	なし			あり
肺	LAM	なし	検査で病変は認めるが、自覚症状がなく、進行がないもしくはきわめてゆっくりである。(経過観察)	自覚症状が有り治療が必要(酸素療法、ホルモン薬内服療法など)	自覚症状があり、mTORC1 阻害剤内服療法や肺移植などの外科的治療が必要
	MMPH	なし	あり		
その他	肺外 LAM	なし	あり(経過観察)	あり(治療が必要)	あり(治療に抵抗性)
	肝臓、卵巣などの腎以外の臓器の嚢腫、過誤腫、PEComa	なし	あり(経過観察)	あり(治療が必要)	悪性化
	眼底の過誤腫	なし	あり(経過観察)	あり(治療が必要)	機能障害を残す
	歯のエナメルピitting	なし	あり(経過観察)		あり(治療が必要)。機能障害を残す

*1 すでに治療(手術又は mTORC1 阻害剤)が行われ、治療の効果により現在は径1cm 未満であるが、今後も治療の継続が必要な場合を含む。

*2 すでに治療(mTORC1 阻害剤、レーザー、手術)が行われ、治療の効果により現在は社会生活への支障が著しくはないが、今後も治療の継続が必要な場合を含む。

*3 すでに治療(手術、動脈塞栓術又は mTORC1 阻害剤)が行われ、治療の効果により現在は径3cm 未満であるが、今後も治療の継続が必要な場合を含む。

※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。

167 マルファン症候群/ロイス・ディーツ症候群

○ 概要

1. 概要

大動脈、骨格、眼、肺、皮膚、硬膜などの全身の結合組織が脆弱になる遺伝性疾患。動脈瘤・解離などの心血管症状、側弯等の骨関節症状、水晶体偏位等の眼症状、などを来すが、特に、大動脈解離は時に命にかかわる重篤な合併症である。*FBN1* 遺伝子異常によるマルファン症候群と、*TGF β* 関連遺伝子異常によるロイス・ディーツ症候群に大別される。

2. 原因

常染色体顕性遺伝(優性遺伝)病であり、マルファン症候群では約 75%、ロイス・ディーツ症候群では約 25%が親からの遺伝で発症し、残りは新生変異による。マルファン症候群の原因遺伝子は *FBN1*、ロイス・ディーツ症候群の原因遺伝子は、*TGFBR1*、*TGFBR2*、*SMAD3*、*TGFB2*、*TGFB3*、*SMAD2* が判明しているが、他の原因遺伝子の存在も疑われる。

3. 症状

若年性の大動脈瘤・解離、骨関節症状が両疾患に共通する主症状である。動脈瘤破裂や大動脈解離は、突然死のリスクがあり、もっとも重篤な合併症である。その他、大動脈弁閉鎖不全・僧帽弁閉鎖不全による心不全や不整脈も問題となる。骨関節症状としては側弯、漏斗胸などの胸郭異常が問題となる。その他、水晶体偏位による視力低下、自然気胸による呼吸困難などを呈する。

1. マルファン症候群

大動脈基部拡張・解離、水晶体偏位、高身長・細長い指・漏斗胸・鳩胸・側弯などの特徴的骨格病変を三主徴とする。大動脈基部拡張や僧帽弁逸脱の多くは小児期より認めるが、心臓弁閉鎖不全等による心雑音や心不全症状、大動脈解離などで顕在化する。水晶体偏位・脱臼はマルファン症候群に特徴的で診断的価値が高い。

2. ロイス・ディーツ症候群

種々の血管系症状(大動脈瘤・解離、中小動脈瘤、動脈蛇行、先天性心奇形)と骨関節症状(漏斗胸・鳩胸、側弯、関節過可動性、先天性内反足、頭蓋骨縫合早期癒合、頸椎不安定性、眼間開離等)を高頻度で認めるが、個人差が大きい。動脈瘤は大動脈以外に、頭頸部、胸部、腹部の分枝中小動脈等にも生じ、早期に解離に至る場合もある。

4. 治療法

進行性の血管病変(動脈瘤・解離)に対しては人工血管置換術などが行われる。血管病変の進行抑制のため、 β 遮断薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬などの薬物療法が行われる。重度の大動脈弁閉鎖不全、僧帽弁閉鎖不全は、弁形成術あるいは弁置換術の適応となる。眼病変、骨格病変、気胸に対しては、対症療法と必要に応じた手術が行われる。

5. 予後

心血管系合併症により生命予後が左右されるが、病変は年齢とともに進行する。

- ・解離性大動脈瘤は致命的となりうる。
- ・二次的に左心室の拡張や不整脈を認め、心不全につながる。

○ 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)

849 人

(推定患者数 約 15,000～20,000 人(このうち 3,000 人～4,000 人はロイス・ディーツ症候群))

2. 発病の機構

不明(原因不明又は病態が未解明)

3. 効果的な治療方法

未確立(本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法)

4. 長期の療養

必要(発症後生涯継続又は潜在する。)

5. 診断基準

あり(学会承認の診断基準あり)

6. 重症度分類

1. 小児例(18 歳未満)

1)～3)のいずれかに該当する者

1)現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、降圧剤のいずれかが投与されている場合

2)大動脈基部拡張($Z \geq 3$)が認められる場合

3)動脈瘤・解離・破裂を認める場合

2. 成人例

1)～5)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合

2)大動脈基部拡張($Z \geq 2$)が認められる場合

3)動脈瘤・解離を認め、手術が検討されている場合

4)大動脈解離や人工血管置換術等により、継続治療と生活制限が必要な場合

5)骨格病変等により modified Rankin Scale (mRS) 3 以上と判定される場合

○ 情報提供元

「マルファン症候群の診断基準に関する調査研究班」研究班

研究代表者 東京大学医学部附属病院・循環器内科 特任准教授 平田恭信

「ロイス・ディーツ症候群の診断・治療のガイドライン作成および新規治療法の開発に向けた臨床所見の収集と治療成績の検討に関する研究班」

研究代表者 国立循環器病研究センター研究所分子生物学部室長森崎裕子

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

<診断基準>

Definite を対象とする。

(1) マルファン症候群の診断基準

改訂 Ghent 診断基準(2010)に準じて確定診断を行う

A. 症状・所見・家族歴

- ① 大動脈基部病変*(※術後症例の基部病変については術前の状態に遡って診断することが可能)
- ② 水晶体偏位(脱臼・亜脱臼)
- ③ *FBN1* 遺伝子変異**
- ④ 身体所見スコア(7 ポイント以上)***

B. 検査所見など

*大動脈基部病変: CT・MRI・心臓超音波検査等による画像検査で確認された大動脈基部の拡張(大動脈基部(バルサルバ洞部)径の Z スコア ≥ 2.0 、ただし 20 歳未満の家族例(下記 ii)に該当)では Z スコア ≥ 3.0)又は解離を合併する。

**マルファン症候群の病因と判断される *FBN1* の病原性バリエントの同定。

***身体所見スコアのポイント(合計 20 ポイント中 7 ポイント以上で陽性)

- ・ 手首サイン+親指サイン - 3 (どちらかの場合 - 1)
- ・ 鳩胸 - 2 (漏斗胸あるいは胸郭非対称の場合 - 1)
- ・ 後足部変形 - 2 (扁平足のみの場合 - 1)
- ・ 気胸 - 2
- ・ 脊髄硬膜腔拡張 - 2
- ・ 寛骨臼突出 - 2
- ・ 上節/下節比の減少+指極長/身長比の増加(強度側弯のない場合) - 1
- ・ 側弯あるいは胸腰椎後弯 - 1
- ・ 肘関節の伸展制限 - 1
- ・ 特徴的顔貌(長頭症、眼球陥凹、眼瞼裂斜下、頬骨低形成、下顎後退、のうち 3 つ以上) - 1
- ・ 皮膚線条 - 1
- ・ 近視($< -3D$) - 1
- ・ 僧帽弁逸脱症(形式を問わない) - 1

C. 鑑別診断

ロイス・ディーツ症候群、家族性大動脈瘤・解離、血管型エーラス・ダンロス症候群、シュプリンツェン・ゴールドバーク症候群。

<診断のカテゴリー>

i) 家族歴がない場合(発端者)の診断

Definite1: A-①とA-②、又はA-①とA-③のいずれかを満たす場合。

Definite2: A-①とA-④を満たし、C を除外した場合。

Definite3: A-③の遺伝子変異が大動脈病変と関連があることが証明されている場合には、A-②とA-③を満たす場合。

ii) 家族歴がある場合(上記の i) により個別に診断された発端者を家族に有する)

Definite4: A-①、A-②、又は A-④のいずれかを満たす場合。

(2)ロイス・ディーツ症候群の診断基準

Definite を対象とする。

臨床所見および遺伝学的検査により診断を確定する (MacCarrick G et al, Genet Med. 2014) (Loeys BL et al, GeneReviews™, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1133/>)

A. 症状および所見

1. 大動脈基部の拡張(大動脈基部(バルサルバ洞部)径の Z スコア ≥ 2.0) 又は解離(※術後症例の基部病変については術前の状態を遡って診断することが可能)
2. 心血管系所見(大動脈瘤・解離、分枝動脈の蛇行・瘤・解離)
3. 骨格系所見(漏斗胸又は鳩胸、側彎、関節過可動性、先天性内反足、頸椎不安定性などのいずれか)
4. 特徴的顔貌(眼間開離・二分口蓋垂、口蓋裂、頭蓋骨縫合早期癒合などのいずれか)
5. 皮膚所見(血管透過性、易出血性、ヘルニアなどのいずれか)

B. 遺伝学的検査

TGF β シグナル伝達系に関係する遺伝子 (*TGFBR1*、*TGFBR2*、*SMAD3*、*TGFB2*、*TGFB3*、*SMAD2* のいずれか) に病原性バリエントを認める。

C. 鑑別診断

マルファン症候群、家族性大動脈瘤・解離、血管型エーラス・ダンロス症候群、シュプリンツェン・ゴールドバーグ症候群、皮膚弛緩症、ターナー症候群、線維筋性異形成、高安動脈炎

<診断のカテゴリー>

・家族歴がない場合

Definite1: A-1、又は A-2～A-5のうち2つ以上を認め、かつ、B で当該遺伝子に病原性変異をみとめる。

・家族歴がある場合(上記により個別に診断された発端者を家族に有する)

Definite2: B の遺伝学的検査で発端者と同じ遺伝子変異をみとめる。

Definite3: A-1 を認め(ただし 20 歳未満の家族例では Z スコア ≥ 3.0 を拡張あり、とする)、C を除外した場合。

<重症度分類>

1. 小児例(18歳未満)

1)～3)のいずれかに該当する者

1)現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、降圧剤のいずれかが投与されている場合

2)大動脈基部拡張($Z \geq 3$)が認められる場合

3)動脈瘤・解離・破裂を認める場合

2. 成人例

1)～5)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

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 ₂)
I	6METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9METs 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。

2)大動脈基部拡張($Z \geq 2$)が認められる場合。

- 3) 動脈瘤・解離を認め、手術が検討されている場合
- 4) 大動脈解離や人工血管置換術等により、継続治療と生活制限が必要な場合
- 5) 骨格病変等により modified Rankin Scale (mRS)* 3 以上と判定される場合

日本版 modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にするべき点
0	まったく症候がない	自覚症状及び他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

※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。

168 エーラス・ダンロス症候群

○ 概要

1. 概要

エーラス・ダンロス症候群 (Ehlers-Danlos syndrome: EDS) は、皮膚、関節、血管など全身的な結合組織の脆弱性に基づく遺伝性疾患である。その原因と症状から、13 の病型 (古典型、類古典型、心臓弁型、血管型、関節 (過可動) 型、多発関節弛緩型、皮膚脆弱型、後側彎型、脆弱角膜症候群、脊椎異形成型、筋拘縮型、ミオパチー型、歯周型) に分類されており、全病型を合わせた推定頻度は約 1/5,000 人とされている。

病型	遺伝形式	原因遺伝子	頻度
古典型 EDS (Classical EDS; cEDS)	AD	<i>COL5A1</i> , <i>COL5A2</i> 等	1/20,000
類古典型 EDS (Classical-like EDS; clEDS)	AR	<i>TNXB</i>	稀
心臓弁型 EDS (Cardiac-valvular EDS; cvEDS)	AR	<i>COL1A2</i>	稀
血管型 EDS (Vascular EDS; vEDS)	AD	<i>COL3A1</i> 等	1/50,000
関節 (過可動) 型 EDS (Hypermobile EDS; hEDS)	AD	不明	1/5,000–20,000
多発関節弛緩型 EDS (Arthrochalasia EDS; aEDS)	AD	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>	稀
皮膚脆弱型 EDS (Dermatosparaxis EDS; dEDS)	AR	<i>ADAMTS2</i>	稀
後側彎型 EDS (Kyphoscoliotic EDS; kEDS)	AR	<i>PLOD1</i> , <i>FKBP14</i>	稀
脆弱角膜症候群 (Brittle cornea syndrome; BCS)	AR	<i>ZNF469</i> , <i>PRDM5</i>	稀
脊椎異形成型 EDS (Spondylodysplastic EDS; spEDS)	AR	<i>B4GALT7</i> , <i>B3GALT6</i> , <i>SLC39A13</i>	稀
筋拘縮型 EDS (Musculocontractural EDS; mcEDS)	AR	<i>CHST14</i> , <i>DSE</i>	稀
ミオパチー型 EDS (Myopathic EDS; mEDS)	AD, AR	<i>COL12A1</i>	稀
歯周型 EDS (Periodontal EDS; pEDS)	AD	<i>C1R</i> , <i>C1S</i>	稀

表: 2017 年に発表されたエーラス・ダンロス症候群 (EDS) の国際分類・命名法。AD: 常染色体顕性遺伝 (優性遺伝)、AR: 常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝)。

2. 原因

コラーゲン分子又はコラーゲン成熟過程に関与する酵素の遺伝子変異に基づく。古典型 EDS は V 型コラーゲン遺伝子 (*COL5A1*, *COL5A2*)、I 型コラーゲン遺伝子 (*COL1A1*)、*AEBP1* 遺伝子の変異により、類古典型 EDS はテネイン遺伝子 (*TNXB*) 変異、心臓弁型 EDS は I 型コラーゲン遺伝子 (*COL1A2*) 変異、血管型 EDS は III 型コラーゲン遺伝子 (*COL3A1*) 変異より、多発関節弛緩型 EDS は I 型コラーゲン遺伝子 (*COL1A1*, *COL1A2*) 変異により、皮膚脆弱型 EDS はプロコラーゲン I N-プロテイナーゼ遺伝子 (*ADAMTS2*) 変異により、後側彎型 EDS はコラーゲン修飾酵素リジルヒドロキシラーゼ遺伝子 (*PLOD*) 変異

または *FKBP14* 遺伝子変異、脆弱角膜症候群は *ZNF469* 遺伝子または *PRDM5* 遺伝子変異、脊椎異形成型 EDS は *B4GALT7* 遺伝子、*B3GALT6* 遺伝子、または *SLC39A13* 遺伝子変異、筋拘縮型 EDS はデルマタン 4-O-硫酸基転移酵素遺伝子 (*CHST14*) またはデルマタン硫酸エピメラーゼ遺伝子 (DSE) 変異、ミオパチー型 EDS はⅩⅡ型コラーゲン遺伝子 (*COL12A1*) 変異、歯周型 EDS は *C1R* 遺伝子または *C1S* 遺伝子変異により発症する。しかし、それぞれの遺伝子変異がどのような機序で多系統の合併症を引き起こすのか、治療につながる詳細な病態は不明である。原因遺伝子が同定されていない関節型 EDS の病態は全くわかっていない。

3. 症状

古典型 EDS においては、皮膚の脆弱性(容易に裂ける、萎縮性瘢痕を来す)、関節の脆弱性(柔軟、脱臼しやすい)、血管の脆弱性(内出血しやすい)、心臓弁の逸脱・逆流、上行大動脈拡張を呈する。類古典型 EDS においては、柔らかい感触の皮膚、萎縮性瘢痕を伴わない皮膚過伸展性、全身関節過可動、易出血性を呈する。心臓弁型 EDS においては、重度進行性の心臓弁異常、皮膚過伸展性、萎縮性瘢痕、薄い皮膚、易出血性、関節過可動を呈する。血管型 EDS においては、動脈解離・瘤・破裂、腸管破裂、子宮破裂といった重篤な合併症を呈するとともに、小関節の弛緩、特徴的顔貌、皮下静脈の透見などの身体的特徴がある。関節型 EDS においては、関節の脆弱性が中心(脱臼・亜脱臼、慢性疼痛)である。多発関節弛緩型 EDS においては、先天性両側股関節脱臼、反復性(亜)脱臼を伴う重度全身関節過可動、皮膚過伸展性を呈する。皮膚脆弱型 EDS においては、皮膚裂傷を伴う皮膚脆弱性、手首・足首の皮膚弛緩、手掌の皺、重度易出血性、臍ヘルニア、四肢短縮を伴う成長障害、組織脆弱性に関連した出生前後の合併症を呈する。後側彎型 EDS においては、先天性筋緊張低下、先天性・早期発症側彎、(亜)脱臼を伴う全身関節過可動を呈する。脆弱角膜症候群においては、薄い角膜、早期発症進行性円錐角膜・球状角膜、青色強膜を呈する。脊椎異形成型 EDS においては、低身長、筋緊張低下、四肢彎曲を呈する。筋拘縮型 EDS においては、進行性結合組織脆弱性(皮膚過伸展・脆弱性、全身関節弛緩・慢性脱臼・変形、巨大皮下血腫、心臓弁の逸脱・逆流、難治性便秘、膀胱拡張、眼合併症など)及び発生異常(顔貌の特徴、先天性多発関節拘縮など)を伴う特徴的な症状を呈する。ミオパチー型 EDS においては、先天性筋緊張低下・筋萎縮、近位関節拘縮、遠位関節過可動を呈する。歯周型 EDS においては、早期発症重度難治性歯周炎、歯肉欠損、脛骨前面斑を呈する。

4. 治療法

古典型 EDS における皮膚、関節のトラブルに対しては、激しい運動を控えることやサポーターを装着するなどの予防が有用である。皮膚裂傷に対しては、慎重な縫合を要する。関節型 EDS においては、関節を保護するリハビリテーションや補装具の使用、また疼痛緩和のための鎮痛薬の投与を行う。血管型 EDS の動脈病変については、定期的な画像検査・発症時の慎重な評価と治療を行う(できる限り保存的に、進行性の場合には血管内治療を考慮)。最近、 β 遮断薬セリプロロールの動脈病変予防効果が期待されている。腸管破裂の発症時には、迅速な手術が必要である。筋拘縮型 EDS においては、定期的な骨格系(側彎、脱臼)の評価、心臓血管の評価、泌尿器系、眼科の評価、必要に応じた整腸剤・緩下剤内服などが考慮される。他病型においても、同様に合併症に対する対症療法を行う。

5. 予後

患者は、小児期・若年成人期から生涯にわたり、進行性の結合組織脆弱性関連症状(皮膚・関節・血管・内臓の脆弱性、疼痛など)を有し、QOL の低下を伴う。古典型 EDS では、反復性皮膚裂傷、全身関節脱臼、

疼痛によりQOLが低下する。関節型EDSでは、時に進行性の全身関節弛緩による運動機能障害、反復性脱臼、難治性疼痛、自律神経失調症、過敏性腸炎症状、慢性呼吸不全により、著しいQOLの低下を伴う(車椅子、寝たきり)。血管型EDSでは、動脈解離・瘤・破裂を中心に、腸破裂、妊娠中の子宮破裂など臓器破裂による若年成人死亡の危険性が高い。欧米の大規模調査では、20歳までに25%が、40歳までに80%が生命に関わる重大な合併症を生じ、死亡年齢の中央値は48歳である。筋拘縮型EDSでは、進行性全身骨格変形による運動機能障害・反復性巨大皮下血腫により著しいQOLの低下を伴う(車椅子、寝たきり)。

○ 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)
144人
2. 発病の機構
不明(コラーゲン分子・修飾酵素の遺伝子変異によるが全貌は不明、関節型では原因遺伝子も不明。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法が中心である。)
4. 長期の療養
必要(全病型において進行性である。)
5. 診断基準
あり(国際専門者会議による診断基準及び研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類
 1. 小児例(18歳未満)
小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。
 2. 成人例
 - 1)～4)のいずれかに該当する者を対象とする。
 - 1)心疾患があり、薬物治療・手術によってもNYHA分類でⅡ度以上に該当する場合。
 - 2)(当該疾病が原因となる解離や梗塞などの)動脈合併症や消化管を含む臓器破裂を1回以上発症した場合。
 - 3)患者の手拳大以上の皮下血腫が年間5回以上出現した場合。(ただし、同じ場所に出現した皮下血腫は一旦消失しないものについては1回と数えることとする。また、異所性に出現した場合に同時発症の際は2回までカウント可とする)。
 - 4)modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を 対象とする。

○ 情報提供元

「エーラス・ダンロス症候群(主に血管型および新型)の実態把握および診療指針の確立」(EDS班)

研究代表者 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部 准教授 古庄知己

「デルマタン4-〇硫酸基転移酵素-1欠損に基づくエーラス・ダンロス症候群の病態解明と治療法の開発」

研究代表者 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部 准教授 古庄知己

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

＜診断基準＞

1. 古典型エーラス・ダンロス症候群(常染色体顕性遺伝(優性遺伝))の診断基準
Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

＜大基準＞

1. 皮膚過伸展性(※別表1参照)・萎縮性瘢痕(※別表1参照)、
2. 関節過動性(※別表2参照)

＜小基準＞

1. 易出血性
2. 柔らかい皮膚
3. 皮膚脆弱性(裂傷しやすい)
4. 軟属腫様偽腫瘍
5. 皮下球状物
6. ヘルニア
7. 内眼角贅皮
8. 関節過可動による合併症(捻挫、脱臼・亜脱臼、疼痛、扁平足)
9. 家族歴

B. 遺伝学的検査

COL5A1、*COL5A2*、*COL1A1*、*AEBP1* 遺伝子等の病原性変異

＜診断のカテゴリー＞

Definite: A 症状のうち2つ以上を認め※、Bに該当する場合

Probable: A 症状のうち、大基準の全て、及び小基準のうち3つ以上を認める場合

※大基準、小基準のいずれの項目でも可とする。

2. 類古典型エーラス・ダンロス症候群(常染色体潜性遺伝(劣性遺伝))の診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状

＜大基準＞

1. ベルベット状の感触を伴うが萎縮性瘢痕を伴わない皮膚過伸展性
2. 反復性関節脱臼(肩、足首など)を伴うこともあれば、伴わないこともある全身関節過可動
3. 易出血性

＜小基準＞

1. 足の変形(幅広く肉付きのよい足先、過剰皮膚を伴った短趾症、扁平足、外反母趾、圧迫性丘疹)

2. 心不全を伴わない下肢の浮腫
3. 軽度の遠位および近位筋力低下
4. 軸索型ポリニューロパチー
5. 手足の筋萎縮
6. 早老症様の手、マレット指、屈指症、短指症
7. 膣・子宮・直腸脱

B. 検査所見

生化学所見：血清テネイシンの欠損

C. 遺伝学的検査

TNXB 遺伝子等の病原性変異

<診断のカテゴリー>

Definite1： A 症状のうち2つ以上を認め※、Bに該当する場合

Definite2： A 症状のうち2つ以上を認め※、C に該当する場合

※大基準、小基準のいずれの項目でも可とする。

3. 心臓弁型エーラス・ダンロス症候群(常染色体潜性遺伝(劣性遺伝))の診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状

<大基準>

1. 重度で進行性の心臓弁(大動脈弁、僧帽弁)に関する問題
2. 皮膚過伸展性・萎縮性瘢痕・薄い皮膚・易出血性
3. 関節過可動(全身性または小関節に限局)

<小基準>

1. 鼠径ヘルニア
2. 胸郭変形(特に漏斗胸)
3. 関節脱臼
4. 足変形(扁平足、外反扁平足、外反母趾)

B. 遺伝学的検査

COL1A2 遺伝子等の病原性変異

<診断のカテゴリー>

Definite： A 症状のうち2つ以上を認め※、Bに該当する場合

※大基準、小基準のいずれの項目でも可とする。

4. 血管型エーラス・ダンロス症候群(常染色体顕性遺伝(優性遺伝))の診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状

<大基準>

1. 若年性動脈破裂
2. 腸管破裂
3. 妊娠中の子宮破裂
4. 頸動脈海綿静脈洞ろう
5. 家族歴

<小基準>

1. 易出血性
2. 薄く静脈が透見される皮膚
3. 顔貌上の特徴
4. 特発性(血)気胸
5. 末端早老症
6. 先天性内反足
7. 先天性股関節脱臼
8. 小関節の過可動
9. 腱・筋肉破裂
10. 円錐角膜
11. 歯肉後退・脆弱性
12. 若年発症静脈瘤

B. 検査所見

生化学所見:培養皮膚線維芽細胞中のⅢ型プロコラーゲン産生異常

C. 遺伝学的検査

COL3A1 遺伝子等の病原性変異

<診断のカテゴリー>

Definite1: A 症状のうち2つ以上を認め※、Bに該当する場合

Definite2: A 症状のうち2つ以上を認め※、Cに該当する場合

※大基準、小基準のいずれの項目でも可とする。

5. 関節(過可動)型エーラス・ダンロス症候群(常染色体顕性遺伝(優性遺伝))の診断基準
Probable を対象とする。

基準1:全身関節過可動(※別表2参照)

基準2. 以下の症状(A~C)のうち2つ以上認める。

症状A:全身性の結合組織疾患を示す症状(合計5項目以上)

1. 柔らかい皮膚
2. 軽度の皮膚過伸展性
3. 皮膚線条
4. 踵における両側の圧迫性丘疹
5. 反復性または多発性の腹壁ヘルニア(臍、鼠径部、前脛部など)
6. 2か所以上の萎縮性瘢痕
7. 骨盤臓器脱(直腸脱、子宮脱)
8. 歯の叢生、高くまたは狭い口蓋
9. 細長い手指(両側 wrist sign 陽性、両側 thumb sign 陽性)
10. 長い腕
11. 軽度以上の僧帽弁逸脱
12. 大動脈基部拡張(Z score > +2)

症状B:家族歴(本診断基準を独立に満たす1人以上の一度近親罹患者を含む)

症状C:筋骨格系の合併症(少なくとも1項目が必須)

1. 毎日繰り返され、最低3か月以上持続する四肢筋骨格系の疼痛
2. 3か月以上持続する慢性で広範囲な疼痛
3. 外傷のない状態での関節脱臼の反復または明らかな関節の不安定さ(aまたはb)
 - a. 同一関節における3回以上の非外傷性脱臼または2つの異なる関節において異なる時に生じた2回以上の非外傷性脱臼
 - b. 外傷とは無関係な2つの部位における医学的に確定した関節不安定性

基準3. 以下全ての項目を満たす。

1. 異常な皮膚脆弱性がないこと。あれば他病型を考慮する。
2. 自己免疫性リウマチ性疾患を含め、他の先天性疾患または後天性の結合組織疾患を否定すること。後天性の結合組織疾患(全身性エリテマトーデス、リウマチ性関節炎など)の患者において、関節型EDSも有すると診断するためには、基準2の症状Aと症状Bを必要とする。この場合、基準2の症状Cは数えない。
3. 筋緊張低下および/または結合組織弛緩による関節過可動をも含む鑑別診断を除外すること。例えば、神経筋疾患(ミオパチー型EDS、ベツレム型ミオパチーなど)、他の遺伝性結合組織疾患(他のEDS病型、ロイス・ディーツ症候群、マルファン症候群など)、および骨系統疾患(骨形成不全症など)など。これらの疾患の除外は、経過、身体所見、および/または分子遺伝学的検査に基づく。

Probable: 基準1および基準2および基準3を満たす場合。

6. 多発関節弛緩型エーラス・ダンロス症候群(常染色体顕性遺伝(優性遺伝))の診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状

<大基準>

1. 先天性両側股関節脱臼
2. 多発(亜)脱臼を伴う重度の全身性関節過可動(※別表2参照)
3. 皮膚過伸展性(※別表1参照)

<小基準>

1. 筋緊張低下
2. 後側彎
3. 放射線学的に診断された骨密度低下
4. 萎縮性瘢痕(※別表1参照)を含む組織脆弱性
5. 易出血性

B. 検査所見

生化学所見: 培養皮膚線維芽細胞で確認されたI型プロコラーゲンプロセッシングの異常

C. 遺伝学的検査

COL1A1、*COL1A2* 遺伝子等の病原性変異

<診断のカテゴリー>

Definite1: A 症状のうち2つ以上を認め※、Bに該当する場合

Definite2: A 症状のうち2つ以上を認め※、Cに該当する場合

※大基準、小基準のいずれの項目でも可とする。

7. 皮膚脆弱型エーラス・ダンロス症候群(常染色体潜性遺伝(劣性遺伝))の診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状

<大基準>

1. 先天性または出生後の皮膚裂傷を伴う顕著な皮膚脆弱性
2. 出生時または乳児早期に明らかな、またはその後の小児期に生じる顔貌上の特徴
3. 手首や足首における皮膚の折れ込みを生じるような弛緩した、ほとんどたるんだ皮膚
4. 手掌の皺が増加
5. 重度の易出血性を呈し、皮下血腫・出血の危険がある
6. 臍ヘルニア

7. 出生後の成長障害
8. 短い四肢・手足
9. 結合組織脆弱性による出生前後の合併症

＜小基準＞

1. 柔らかい皮膚
2. 皮膚過伸展性(※別表1参照)
3. 萎縮性瘢痕(※別表1参照)
4. 全身性関節過可動(※別表2参照)
5. 臓器脆弱性に関連した合併症(膀胱破裂、横隔膜破裂、直腸脱)
6. 運動発達遅滞
7. 骨量減少
8. 多毛
9. 歯の異常
10. 屈折異常(近視、乱視)
11. 斜視

B. 遺伝学的検査

ADAMTS2 遺伝子等の病原性変異

＜診断のカテゴリー＞

Definite: A 症状のうち2つ以上を認め※、Bに該当する場合

※大基準、小基準のいずれの項目でも可とする。

8. 後側彎型エーラス・ダンロス症候群(常染色体潜性遺伝(劣性遺伝))の診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状を複数認めることにより後側彎型エーラス・ダンロス症候群を疑い、BもしくはCに該当する場合、後側彎型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

A. 症状

＜大基準＞

1. 先天性筋緊張低下
2. 先天性または早期発症後側彎(進行性または非進行性)
3. (亜)脱臼を伴う全身性関節過可動(特に肩、股、膝)(※別表2参照)

＜小基準＞

1. 皮膚過伸展性(※別表1参照)
2. 易出血性
3. 中等サイズの動脈破裂・瘤
4. 骨量減少・骨粗鬆症

5. 青色強膜
6. ヘルニア(臍、鼠径)
7. 胸郭変形
8. マルファン症候群様体型
9. 先天性内反足
10. 屈折異常(近視、遠視)

＜原因遺伝子特異的な小基準＞

1. *PLOD* 遺伝子

- ①皮膚脆弱性(易出血性、裂けやすい、創傷治癒不良、広い萎縮性瘢痕)
- ②強膜および眼球脆弱性・破裂
- ③小角膜
- ④顔貌上の特徴

2. *FKBP14* 遺伝子

- ①先天性聴力障害(感音性、伝音性、混合性)
- ②毛包性角化症
- ③筋萎縮
- ④膀胱憩室

B. 検査所見

生化学所見:尿中リジルピリジノリン／ヒドロキシリジルピリジノリン比上昇

C. 遺伝学的検査

PLOD、*FKBP14* 遺伝子等の病原性変異

＜診断のカテゴリー＞

Definite1: A 症状のうち2つ以上を認め※、Bに該当する場合

Definite2: A 症状のうち2つ以上を認め※、C に該当する場合

※大基準、小基準のいずれの項目でも可とする。

9. 脆弱角膜症候群(常染色体潜性遺伝(劣性遺伝))の診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状

＜大基準＞

1. 薄い角膜、破裂することもしないこともある(角膜中心部の厚さはしばしば<400 μm)
2. 早期発症進行性円錐角膜
3. 早期発症進行性球状角膜
4. 青色強膜

<小基準>

1. 破裂の既往としての角膜摘出または角膜瘢痕
2. 角膜間質の進行性欠損(特に角膜中心部)
3. 強度近視、眼軸長は正常または中等度増加
4. 網膜剥離
5. 聾(しばしば伝音性・感音性両方の要素を有する混合性、進行性、しばしば高音部が低下)
6. 張力に乏しい鼓膜
7. 股関節の異形成
8. 乳児期の筋緊張低下(有する場合も軽度)
9. 側彎
10. 細長い手指
11. 遠位関節の過可動
12. 扁平足、外反母趾
13. 手指の軽度拘縮(特に第5指)
14. 柔らかくベルベット状の皮膚、薄く透けた皮膚

B. 遺伝学的検査

ZNF469、*PRDM5* 遺伝子等の病原性変異

<診断のカテゴリー>

Definite: A 症状のうち2つ以上を認め※、Bに該当する場合

※大基準、小基準のいずれの項目でも可とする。

10. 脊椎異形成型エーラス・ダンロス症候群(常染色体潜性遺伝(劣性遺伝))の診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状

<大基準>

1. 低身長(小児期に顕著)
2. 筋緊張低下(先天性重症から晩期発症軽症まで)
3. 四肢彎曲

<小基準>

1. 皮膚過伸展性、柔らかい皮膚、薄く透けた皮膚
2. 扁平足
3. 運動発達遅滞
4. 骨量低下
5. 認知発達遅滞

<原因遺伝子特異的な小基準>

1. *B4GALT7* 遺伝子

- ① 橈尺骨癒合
- ② 両側肘関節拘縮または肘関節可動域制限
- ③ 全身関節過可動
- ④ 手掌の単一屈曲線
- ⑤ 顔貌上の特徴
- ⑥ 重度の遠視
- ⑦ 角膜混濁

2. *B3GALT6* 遺伝子

- ① 後側彎(先天性または早期発症、進行性)
- ② 関節過可動、全身性または遠位関節に局限、脱臼を伴う
- ③ 関節拘縮(先天性または進行性、特に手)
- ④ 手指の特徴(細長い、先細り、へら状、幅広い末節を伴う)
- ⑤ 先天性内反足
- ⑥ 顔貌上の特徴
- ⑦ 歯の脱臼・異形成
- ⑧ 特徴的 X 線所見
- ⑨ 特発性の多発骨折を伴う骨粗鬆症
- ⑩ 上行大動脈瘤
- ⑪ 肺低形成、拘束性肺疾患

3. *SLC39A13* 遺伝子

- ① 青色強膜を伴い突出した眼
- ② 細かい手掌の皺
- ③ 母指球筋緊萎縮、先細りの手指
- ④ 遠位関節の過可動
- ⑤ 特徴的 X 線所見

B. 遺伝学的検査

B4GALT7、*B3GALT6*、*SLC39A13* 遺伝子等の病原性変異

<診断のカテゴリー>

Definite: A 症状のうち2つ以上を認め※、Bに該当する場合

※大基準、小基準のいずれの項目でも可とする。

11. 筋拘縮型エーラス・ダンロス症候群(常染色体潜性遺伝(劣性遺伝))の診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状

<大基準>

- ①先天性多発関節拘縮、特に母指の内転・屈曲拘縮および/または内反足
- ②頭蓋顔面の特徴(大きい大泉門、眼間開離、眼瞼裂斜下、青色強膜、短い鼻、低形成の鼻柱、低位かつ後傾した耳介、高口蓋、長い人中、薄い上嘴唇、小さい口、小さく後退した下顎)、出生時または乳児早期に明らか
- ③特徴的皮膚所見、過伸展性、易出血性、萎縮性瘢痕を伴う脆弱性、手掌の過剰な皺

<小基準>

- ①反復性・慢性脱臼
- ②胸郭変形(平坦、漏斗胸)
- ③脊椎変形(側彎、後側)
- ④独特な手指の形態(先細り、細長い、円筒状)
- ⑤進行性足変形(外反足、扁平足、凹足)
- ⑥巨大皮下血腫
- ⑦慢性便秘
- ⑧結腸憩室
- ⑨気胸・血気胸
- ⑩腎結石・膀胱結石
- ⑪水腎症
- ⑫男児の停留精巣
- ⑬斜視
- ⑭屈折異常(近視、乱視)
- ⑮緑内障・眼圧上昇

B. 検査所見

生化学所見:尿中デルマタン硫酸欠乏

C. 遺伝学的検査

CHST14、*DSE* 遺伝子等の病原性変異

<診断のカテゴリー>

Definite1: A 症状のうち2つ以上を認め※、Bに該当する場合

Definite2: A 症状のうち2つ以上を認め※、C に該当する場合

※大基準、小基準のいずれの項目でも可とする。

12. ミオパチー型エーラス・ダンロス症候群(常染色体顕性遺伝(優性遺伝)または潜性遺伝(劣性遺伝))の診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状

＜大基準＞

1. 先天性筋緊張低下および/または筋萎縮、年齢に伴い改善
2. 近位関節拘縮(膝、股、肘)
3. 遠位関節過可動

＜小基準＞

1. やわらかい皮膚
2. 萎縮性瘢痕
3. 運動発達遅滞
4. 筋生検でミオパチー所見

B. 遺伝学的検査

COL12A1 遺伝子等の病原性変異

＜診断のカテゴリー＞

Definite: A 症状のうち2つ以上を認め※、Bに該当する場合

※大基準、小基準のいずれの項目でも可とする。

13. 歯周型エーラス・ダンロス症候群(常染色体顕性遺伝(優性遺伝))の診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状

＜大基準＞

1. 早期発症(小児期または思春期)の重度かつ難治性の歯周炎
2. 歯肉欠損
3. 脛骨前面斑
4. 家族歴、1度近親者の罹患(臨床的診断基準を満たす)

＜小基準＞

1. 易出血性
2. 関節過可動、ほとんどが遠位関節
3. 皮膚過伸展性および脆弱性、異常な瘢痕形成(広く、萎縮性)
4. 感染の頻度増加
5. ヘルニア
6. マルファン症候群様体型
7. 末端早老症
8. 血管が目立つ

B. 遺伝学的検査

C1R、*C1S* 遺伝子等の病原性変異

<診断のカテゴリー>

Definite: A 症状のうち2つ以上を認め※、Bに該当する場合

※大基準、小基準のいずれの項目でも可とする。

別表1:皮膚過伸展評価

1) 皮膚過伸展 L (cm)

- 0点 3.0cm未満
- 1点 3.0以上-4.0cm未満
- 2点 4.0以上-5.0cm未満
- 3点 5.0cm以上

2) 萎縮性瘢痕

(外傷を受けやすい四肢、顔面前額の隆起しない
長径1cm以上の白色萎縮性瘢痕)

- 0点 なし
- 1点 1-2個
- 2点 3-5個
- 3点 6個以上

診断基準:

皮膚過伸展と萎縮性瘢痕を合計して4点以上を陽性とする。

なお、前腕皮膚過伸展テストを行う際は、下記の通り実施する。



別表2：関節過動性（Beighton による関節可動性亢進 判定基準）

関節/所見	陰性	片側	両側
手関節の過伸展により手指と前腕が平行になる	0	1	2
拇指の過屈曲による前腕との接触	0	1	2
肘関節の 10 度以上の過伸展	0	1	2
膝関節の 10 度以上の過伸展	0	1	2
膝伸展位で脊柱を前屈させ手掌が床につく	0	1	

5 点以上で関節可動性亢進とみなされる。

<重症度分類>

1. 小児例（18 歳未満）

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1)～4)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

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 ₂)
I	6METs 以上	基準値の 80%以上
Ⅱ	3.5～5.9METs	基準値の 60～80%
Ⅲ	2～3.4METs	基準値の 40～60%
Ⅳ	1～1.9METs 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。

2) (当該疾病が原因となる解離や梗塞などの)動脈合併症や消化管を含む臓器破裂を1回以上発症した場合。

3) 患者の手拳大以上の皮下血腫が年間5回以上出現した場合。(ただし、同じ場所に出現した皮下血腫は一旦消失しないものについては1回と数えることとする。また、異所性に出現した場合に同時発症の際は2回までカウント可とする。)

4) modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが 3 以上を 対象とする。

日本版 modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状及び他覚徴候がともにならない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、 自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

食事・栄養(N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸(R)

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※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。

172 低ホスファターゼ症

○ 概要

1. 概要

低ホスファターゼ症は、骨の低石灰化、くる病様変化、骨変形などを認め、血清アルカリホスファターゼ (ALP) 値の低下を特徴とする骨系統疾患である。乳歯早期脱落などの歯科症状やけいれんを認める場合もある。ALP の活性低下にともない石灰化阻害物質であるピロリン酸が蓄積し、局所のリン濃度が低下することにより、骨石灰化障害が引き起こされる。ALP の基質であるホスホエタノールアミン、ピロリン酸、ピリドキサル 5'-リン酸の上昇がみられる。常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) 性を示す場合が多いが、軽症例の中には常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) 性を示す家系も存在する。

2. 原因

組織非特異型アルカリホスファターゼ (ALP) の欠損によるとされている。

3. 症状

骨のくる病様変化、低石灰化、骨変形、四肢短縮、頭囲の相対的拡大、狭胸郭、けいれん、高カルシウム血症、多尿、腎尿路結石、体重増加不良、頭蓋縫合の早期癒合、乳歯の早期喪失、病的骨折、骨痛等を認める。

4. 治療法

生命予後不良な重症例に対してアルカリホスファターゼ酵素補充薬の投与が行われる。軽症例に対する酵素補充療法の有効性は確立していないが、骨症状や筋力低下など本疾患に基づく症状が存在する場合には改善が期待できる。歯科的管理や合併症に対する外科的治療が必要になる場合もある。重症例におけるけいれんはビタミン B₆ 依存性である可能性が高いので、まず B₆ の投与を試みる。乳児型ではしばしば高カルシウム血症を認め、これに対し低カルシウムミルクの使用などのカルシウム摂取制限が行われるが、骨症状を悪化させる可能性があるため、酵素補充療法を併用する。

5. 予後

予後は病型により異なる。酵素補充療法が行われなければ周産期重症型はほぼ全例、乳児型は約半数が早期に死亡する。成人型などの軽症型の生命予後は良好であるが、身体機能や生活の質に影響する合併症は起こりえる。

○ 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)

100 人未満

2. 発病の機構

不明(原因は ALP 遺伝子の異常だが、重症度の違いは完全な理解はできていない。)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみ。)

4. 長期の療養

必要

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

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「低フォスファターゼ症の個別最適化治療に向けた基礎的・臨床的検討」

研究代表者 大阪大学大学院医学研究科小児科学 教授 大藺恵一

<診断基準>

低ホスファターゼ症と確定診断されたもの(Definite)を対象とする。

低ホスファターゼ症の診断基準

主症状

1. 骨石灰化障害

骨単純 X 線所見として骨の低石灰化、長管骨の変形、くる病様の骨幹端不整像

2. 乳歯の早期脱落(4歳未満の脱落)

主検査所見

1. 血清アルカリホスファターゼ(ALP)値が低い(年齢別の正常値に注意)

参考症状

1. ビタミン B₆ 依存性けいれん

2. 四肢短縮、変形

参考検査所見

1. 尿中ホスホエタノールアミンの上昇(尿中アミノ酸分析の項目にあり)

2. 血清ピロリン酸値の上昇

3. 乳児における高カルシウム血症

遺伝学的検査

確定診断、病型診断のために組織非特異型 ALP (*TNSALP*) 遺伝子の病原性変異を確認する

参考所見

1. 家族歴

2. 両親の血清 ALP 値の低下

診断のカテゴリー

主症状1つ以上と血清 ALP 値低値があれば本症を疑い、遺伝子検査により病原性変異を確認し確定診断する(Definite)。

＜重症度分類＞

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状及び他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※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。

177 ジュベール症候群関連疾患

○ 概要

1. 概要

ジュベール症候群は、1969 年に小脳虫部欠損と筋緊張低下、失調、発達の遅れ、眼球運動異常などを呈する疾患として報告された。その後、網膜異常、腎嚢胞、肝障害、口腔周囲、指(趾)などの幅広い臨床症状を伴うことが報告され、この疾患群には放射線学的な脳幹の形成異常(MTS: Molar Tooth Sign)を共通に有する特徴があることがわかった。そのため、このジュベール症候群を含む一連の疾患群を、ジュベール症候群とその関連疾患(JSRD)と呼ぶようになった。ジュベール症候群は、原因遺伝子の違いから 28 亜型に分類されている(JBTS1 (OMIM: 213300)~JBTS28(OMIM: 617121))。その臨床的特徴は、脳画像の MTS と、様々な程度に知的障害、運動障害、視覚障害、肝障害、腎障害などを呈することである。成人では、肝障害、腎障害の管理が必要である。JSRD には、有馬症候群(OMIM: 243910)、セニオール・ローケン症候群(OMIM: 266900)、COACH 症候群(OMIM: 216360)、口-顔-指症候群(OMIM: 258860)などが含まれる。有馬症候群では、知的障害、運動障害、視覚障害、腎障害を小児期早期から合併し、成人では、腎不全のため腎透析ないし腎移植が必要であり、最重症型である。有馬症候群は 1971 年に有馬正高により報告された疾患で、乳児期早期より重度精神運動発達遅滞、先天性視覚障害、嚢胞腎(ネフロン癆)、眼瞼下垂、小脳虫部欠損、下部脳幹形成異常を呈し、腎透析などを行わないと小児期までに死亡する常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)性疾患である。セニオール・ローケン症候群では、Leber 先天盲、網膜変性症、ネフロン癆、腎障害を小児期より合併し、成人では視覚障害(失明を含む。)と腎不全の管理が必要である。COACH 症候群では、精神遅滞、小脳失調、脈絡膜欠損、肝線維症を合併し、成人では肝線維症による静脈瘤の出血や肝不全、腎不全の管理が必要である。口-顔-指症候群では、口蓋裂などの口腔異常、顔面と指(趾)奇形、広範な脳形成異常(全前脳胞症、視床下部や下垂体の異形成)を合併する。成人では知的障害に起因する生活支援が必要である。口-顔-指症候群の一部は X 染色体潜性遺伝(劣性遺伝)であるが、他はいずれも常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)性疾患である。

2. 原因

繊毛に関する 48 遺伝子(*AHI1*, *ARL13B*, *ARL3*, *ARMC9*, *B9D1*, *B9D2*, *C2CD3*, *CC2D2A*, *CELSR2*, *CEP41*, *CEP104*, *CEP120*, *CEP164*, *CEP290*, *CLUAP1*, *CPLANE1(C5ORF42)*, *CSPP1*, *EXOC8*, *FAM149B1*, *HYLS1*, *IFT172*, *INPP5E*, *KATNIP(KIAA0556)*, *KIAA0586*, *KIAA0753*, *KIF7*, *MKS1*, *NPHP1*, *NPHP4*, *NPHP5(IQCB1)*, *OFD1(CXORF5)*, *PDE6D*, *PIBF1*, *RPGRIP1L*, *SUFU*, *TCTN1*, *TCTN2*, *TCTN3*, *TMEM67*, *TMEM107*, *TMEM138*, *TMEM218*, *TMEM216*, *TMEM231*, *TMEM237*, *TOGARAM1*, *TTC21B*, *ZNF423*)異常が原因であるが、その発症病態は不明である。有馬症候群では *CEP290* 遺伝子の特定の変異が主な原因であるが、その発症病態は不明である。

3. 症状

いずれの疾患も、乳児期に筋緊張低下、呼吸障害がみられることが多く、早期より知的障害がみられる。頭部 MRI では、小脳虫部欠損と下部脳幹形成異常(MTS)を呈する。また、網膜欠損・変性、腎嚢胞などがみられることがあり、腎障害は進行性で未治療の際には小児期までに死亡することもある。また、肝障害、口腔内の異常や指の奇形、眼瞼下垂などを合併することがある。

有馬症候群では、腎不全のため腎透析ないし腎移植を要する。セニオール・ローケン症候群では、失明や腎不全をきたす。COACH 症候群では、肝不全、腎不全に至ることがある。ロー顔-指症候群では、知的障害が強い。

4. 治療法

現在のところ根本的治療法はない。従って治療は対症療法のみであり、理学療法を中心とした療育が重要である。成人期では、症状に応じた肝保護療法、肝移植、腎透析、腎移植などが行われる。

5. 予後

生命予後は、腎機能と肝機能障害による。成人期では、肝不全と静脈瘤、腎不全とその合併症による死亡がある。有馬症候群では未治療の場合には、腎不全のため小児期までに死亡する。腎透析や腎移植により、成人中年期の報告がある。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明(原因遺伝子が特定されているが、病態は不明である。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養
必要(進行性である。)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類
 - ①～③のいずれかに該当する者を対象とする。
 - ①modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上。
 - ②腎障害: CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。
 - ③視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が0.3未満の場合。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「ジュベール症候群およびジュベール症候群関連疾患の診療支援と診療ガイドライン作成・普及のための研究」

研究代表者 国立精神・神経医療研究センター 室長 伊藤雅之

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握: Reverse phenotyping を包含したアプローチ」研究班

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

<診断基準>

1) 有馬症候群

Definite、Probable を対象とする。

A. 主要症状

- ① 重度の精神運動発達遅滞
- ② 乳幼児期から思春期に生ずる進行性腎機能障害
- ③ 病初期からみられる視覚障害(網膜部分欠損などを伴うことがある)
- ④ 顔貌の特徴: 眼瞼下垂(片側あるいは両側性で症状の変動があることがある。)、眼窩間解離、鼻根扁平、または大きな口を伴うことがある。

B. 検査所見

- ① 頭部 CT、MRI 所見での神経放射線学的異常: Molar Tooth Sign (MTS) を有する脳幹もしくは小脳虫部の形成異常、または MTS はないが小脳虫部の形成異常がある。
- ② 血液検査: 貧血、高 BUN、高クレアチニン血症
- ③ 尿検査: 低浸透圧尿、高 β 2 マイクログロブリン尿、NAG 尿
- ④ 網膜電図(ERG)検査: 反応消失または著減
- ⑤ 腎 CT、MRI、超音波検査: 多発性腎嚢胞
- ⑥ 腎生検: ネフロン癆
- ⑦ 腹部エコー検査: 脂肪肝、肝腫大、肝硬変などの肝障害

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ジュベール症候群、セニオール・ローケン症候群、COACH 症候群

D. 遺伝学的検査

CEP290 遺伝子に変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite: (1) A の 4 項目全てかつ B①を満たし、C を除外したもの

(2) A①および A②または A④、かつ B①および B②から B⑦までの検査所見 4 項目以上を満たし、D を満たすもの

Probable: A①および A④、かつ B①および B②から B⑦までの検査所見 4 項目以上を満たし、C を除外したものの

<参考所見>

臨床所見

病初期から脱水、成長障害、不明熱をみることがある。

2) ジュベール症候群関連疾患(有馬症候群を除く)

Definite、Probable を対象とする。

A. 主要症状

- ①精神運動発達遅滞
- ②筋緊張低下(主に乳児期)または運動失調の存在あるいは既往
- ③異常な呼吸(無呼吸、多呼吸、失調呼吸など)、またはその既往
- ④眼球運動失行・眼振・斜視など眼球運動の異常

B. 検査所見

頭部 MRI 所見での神経放射線学的異常

- ①Molar Tooth Sign(MTS)を有する脳幹または小脳虫部の形成異常がある。
- ②MTS はないが、小脳虫部の形成異常がある。

C. 鑑別診断

アーノルド・キアリー奇形、ダンディー・ウォーカー症候群、コーガン症候群、遺伝性および孤発性小脳形成異常、くも膜嚢胞、脊髄小脳変性症を除外する。

D. 遺伝学的検査

AHI1, *ARL13B*, *ARL3*, *ARMC9*, *B9D1*, *B9D2*, *C2CD3*, *CC2D2A*, *CELSR2*, *CEP41*, *CEP104*, *CEP120*, *CEP164*, *CEP290*, *CLUAP1*, *CPLANE1(C5ORF42)*, *CSPP1*, *EXOC8*, *FAM149B1*, *HYLS1*, *IFT172*, *INPP5E*, *KATNIP(KIAA0556)*, *KIAA0586*, *KIAA0753*, *KIF7*, *MKS1*, *NPHP1*, *NPHP4*, *NPHP5(IQCB1)*, *OFD1(CXORF5)*, *PDE6D*, *PIBF1*, *RPGRIP1L*, *SUFU*, *TCTN1*, *TCTN2*, *TCTN3*, *TMEM67*, *TMEM107*, *TMEM138*, *TMEM218*, *TMEM216*, *TMEM231*, *TMEM237*, *TOGARAM1*, *TTC21B*, *ZNF423* 遺伝子等の原因遺伝子に変異を認める。

※記載のない原因遺伝子に関しては、下記のサイトを参考いただく。

<https://www.omim.org/entry/213300>

<診断のカテゴリー>

Definite: (1) A①およびA②かつB①を満たし、Cを除外したもの

(2) A①およびA②、かつ A③またはA④かつ B①またはB②を満たし、Dを満たすもの

Probable: A①およびA②、かつA③またはA④かつB②を満たし、Cを除外したもの

<参考所見>

1. 臨床所見

- ①顔貌の特徴: 突出した左右に狭い前額、高い弓状の眉、眼瞼下垂、広い鼻梁、大きな開口した三角の口、舌の突出、軽度の内眼角贅皮、上向きの鼻孔、低位で厚い耳介など
- ②眼障害、腎障害、肝障害、口腔周囲の異常(口唇裂、分葉舌、舌・口唇結節、複数の小帯など)や指の奇形などを合併することがある。

2. 検査所見

- ①血液検査: 貧血、腎機能障害、肝機能障害など

- ②尿検査：低浸透圧尿、高β2マイクログロブリン尿など
- ③眼底検査：脈絡膜・網膜欠損、網膜変性など
- ④網膜電図(ERG)検査：反応消失または著減
- ⑤腹部画像検査：腹部CT、MRI、超音波検査による脂肪肝、肝線維症、肝硬変などの肝障害や多発性腎嚢胞などの腎障害
- ⑥腎生検：ネフロン癆、腎嚢胞などの腎障害
- ⑦脳MRI：拡散テンソル画像での上小脳脚や皮質脊髄路における交叉の消失

<重症度分類>

①～③のいずれかに該当する者を対象とする。

①modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上

②腎障害：CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合

③視覚障害：良好な方の眼の矯正視力が0.3未満の場合

①modified Rankin Scale(mRS)

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N) の評価スケール

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R) の評価スケール

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

②腎障害: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 ²)	G1	正常または高値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽度 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、直近6ヵ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者については、医療費助成の対象とする。

178 モワット・ウィルソン症候群

○ 概要

1. 概要

モワット・ウィルソン (Mowat-Wilson) 症候群は、特徴的顔貌、重度から中等度の知的障害と小頭症を3主徴とする先天異常症候群である。転写因子である *ZEB2* (別名、*ZFHX1B*、*SIP1*) 遺伝子の片側のアレルの機能喪失型変異で発症する。通常、発語は見られず、歩行開始も3歳以降である。てんかん、巨大結腸症、先天性心疾患などの合併が見られる。食事、排せつなど日常生活の介護が終身必要である。

2. 原因

両親から受け継いだ2個の *ZEB2* 遺伝子の中の1個の機能が喪失して(機能喪失型変異)発症する。*ZEB2* 遺伝子変異によって脳神経細胞と神経堤細胞の機能に異常をきたすが、その詳細な病態は不明である。

3. 症状

特徴的顔貌(内側部が濃い眉毛、目立つ鼻柱、吊り上った耳たぶ、尖った顎)は 100%、重度から中等度の知的障害は 100%、小頭症が約 80%の患者に見られる。さらに、てんかんは約 70%、先天性心疾患、巨大結腸症(ヒルシュスプルング病)、停留精巣や尿道下裂などの腎・泌尿生殖器の先天異常と脳梁の形成異常が約半数の患者に見られる。学童期以後に低身長と痩せ型の体型が目立つようになる。

4. 治療法

現時点では根本的な治療法はない。先天性心疾患、巨大結腸症、尿道下裂などの先天異常は外科的に治療を行う。バルプロ酸ナトリウムは約半数のてんかんに有効である。幼少期からの積極的な療育や訓練で身振りや指さしでのコミュニケーションが向上する場合もある。

5. 予後

先天性心疾患などの内部奇形に対する根治的な治療がなされれば生命予後は比較的良好であると考えられる。平均寿命は不明である。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
未解明(遺伝子異常によるとされるが詳細な病態は未解明。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養
必要(多くの症状が継続する。)
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
1)～4)のいずれかに該当する者を対象とする。
 - 1)難治性てんかんの場合。
 - 2)先天性心疾患があり、中等症以上に該当する場合。
 - 3)気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合。
 - 4)ストーマ・人工肛門を造設している場合

○ 情報提供元

「Mowat-Wilson 症候群の臨床診断の確立と疾患発症頻度の調査」

「Mowat-Wilson 症候群の診断法の確立と成長発達に伴う問題点とその対策に関する研究」

研究代表者 愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所 副所長兼遺伝学部長 若松延昭

＜診断基準＞

モワット・ウィルソン症候群の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

Major Criteria

1. 重度(中等度)精神運動発達遅滞(必須)
2. 特徴的な顔貌(必須):下記の3項目の内の2項目以上
 - ア)特徴的耳介形態(前向きに持ち上がった耳たぶ。中央が陥凹した耳たぶ)
 - イ)特徴的眼周囲所見(眼間開離、内側が濃い眉毛)
 - ウ)特徴的頭部形態(細長い顔、尖ったあご、目立つ鼻柱)
3. 小頭症

Minor Criteria

1. 巨大結腸症(ヒルシュスプルング病)、難治性便秘
2. 細長い手指と四肢
3. 成長障害
4. 脳梁形成異常
5. 先天性心疾患
6. てんかん
7. 腎泌尿器奇形

参考所見

1. 中耳炎
2. 側弯症

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見:異常なし。
2. 画像検査所見:脳 MRI で約半数の患者に脳梁の形成異常が見られる。
3. 生理学的所見:報告なし。
4. 病理所見:報告なし。
5. 知能検査(IQ、DQ):重度あるいは中等度知的障害。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

- 1) ゴールドバーグ・シュプリンツェン巨大結腸 (Goldberg-Shprintzen megacolon) 症候群: 常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) の疾患であり、病因遺伝子は 10q22.1 に局在する *KIAA1279* 遺伝子である。
- 2) アンジェルマン (Angelman) 症候群、1p36 欠失症候群、ルビンスタイン・ティビ (Rubinstein-Taybi) 症候群: これらの疾患は、精神遅滞が重度で言葉がなく、下顎が目立ち、歩容 (不安定な歩き方) の点でモワット・ウィルソン症候群に類似している。しかし、モワット・ウィルソン症候群とは特徴的顔貌の有無で容易に鑑別できる。

D. 遺伝学的検査

1. 片方の *ZEB2* (別名、*ZFHX1B*、*SIP1*) 遺伝子に機能消失性変異 (欠失、ナンセンス変異、フレームシフト変異) が同定されれば、確定診断とする。

＜診断のカテゴリー＞ (Major Criteria の1と2の2項目は、全症例に認められる。)

Definite: Major Criteria のうち3項目、あるいは、Major Criteria のうち2項目と Minor Criteria 3項目以上を満たし、C を除外し、D を満たすもの。

Probable: Major Criteria のうち3項目、あるいは、Major Criteria のうち2項目と Minor Criteria 3項目以上を満たし、C を除外したもの。

Possible: Major Criteria のうち2項目と Minor Criteria 2項目以下を満たすもの。

<重症度分類>

1)～4)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)難治性てんかんの場合:主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態(日本神経学会による定義)。

2)先天性心疾患があり、NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

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 ₂)
I	6METs 以上	基準値の 80%以上
Ⅱ	3.5～5.9METs	基準値の 60～80%
Ⅲ	2～3.4METs	基準値の 40～60%
Ⅳ	1～1.9METs 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。

3)気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合。

4)ストーマ・人工肛門を造設している場合。

※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。

179 ウィリアムズ症候群

○ 概要

1. 概要

ウィリアムズ(Williams)症候群は、特徴的な妖精様顔貌、精神発達の遅れ、大動脈弁上狭窄及び末梢性肺動脈狭窄を主徴とする心血管病変、乳児期の高カルシウム血症などを有する隣接遺伝子症候群。症状の進行を認める疾患であり、加齢によりとくに精神神経面の問題、高血圧が顕著になる。これらの症状に対し、生涯的に医療的、社会的介入が必要である。

2. 原因

染色体 7q11.23 微細欠失が病因である。エラスチン(ELN)など以下に挙げる遺伝子を含めて、7q11.23 領域(20 余の遺伝子が座位する)の複数の遺伝子の欠失(ヘテロ接合)により発症する隣接遺伝子症候群と考えられる。微細欠失は、FISH 法により *ELN* 遺伝子を含むプローブで検出できる。

3. 症状

子宮内発育遅延を伴う成長障害、精神発達の遅れ(表出能より認知能の問題が目立つ、特に視覚性認知障害あり、多動・行動異常あり。)、妖精様顔貌: elfin face(太い内側眉毛、眼間狭小、内眼角贅皮、腫れぼったい眼瞼、星状虹彩(stellate iris)、鞍鼻、上向き鼻孔、長い人中、下口唇が垂れ下がった厚い口唇、開いた口など)、社交的で、多弁な性格、外反母趾、爪低形成、歯牙低形成・欠損、低い声を認める。先天性心疾患(大動脈弁上狭窄、末梢性肺動脈狭窄など)、高カルシウム血症、腎動脈狭窄、冠動脈狭窄、泌尿器疾患(石灰化腎、尿路結石、低形成腎、膀胱憩室、膀胱尿管逆流など)を合併する。成人期は、高血圧、関節可動制限、尿路感染症、消化器疾患(肥満、便秘、憩室症、胆石など)が問題となる。突然死や麻酔関連死が報告されている。

4. 治療法

乳児期には、嘔吐、便秘、哺乳不良、コリックによる体重増加不良を認め、筋緊張低下、雷などの音に過敏な場合(聴覚過敏)が多い。中耳炎を繰り返す。約 50%に鼠径ヘルニアを認め、手術を必要とする。

独歩は平均で 21 か月、発語が 21.6 か月と遅れを認める。SVAS:大動脈弁上部狭窄症(64 %)、PPS:末梢性肺動脈狭窄(24%)、VSD:心室中隔欠損(12%)などの心疾患を認め、18%で手術が必要である。SVAS は進行性であるが、PPS は改善することが多い。

IQ は平均 56 である。視空間認知障害、特異的認識パターンを認める。注意欠陥障害を 84%で認める。微細運動を必要とする活動が苦手。共動性斜視や遠視等視覚障害及び音への過敏性なども目立つ。不正咬合、エナメル形成不全等がみられる。夜尿、便秘が多い。頻尿も全ての年齢層で認められる。関節可動制限が進行し、つま先歩行、脊椎前弯がみられる。

成人期には、先天性心疾患に加え高血圧(22 歳以上の 60%)が認められる。脳血管障害発作にも注意が必要である。慢性便秘、胆石、結腸憩室などの消化器症状や肥満がみられ、尿路感染症を繰り返す。進行性関節可動制限(90%)、脊椎前弯、側弯が認められる。

全年齢を通じてビタミン D を含む総合ビタミン剤の投与には注意が必要である。また、麻酔中の突然死の報告があり、心臓カテーテル検査や外科手術に際しては、注意を要する。乳児期から聴覚、視覚の試験を随時行い、言語療法等のサポートを行う。不明熱の際には尿路感染症の可能性が常にある。

5. 予後

大動脈弁上狭窄・末梢性肺動脈狭窄など、さまざまな部位の血管狭窄を呈するため、心血管と高血圧に対する定期的なフォローアップが必要である。重症の大動脈弁上狭窄には手術が考慮される。心筋梗塞による突然死のリスクがあるため、特に流出路の狭窄と心筋肥大がある症例には注意する。麻酔時に起きることもある。また、大動脈弁閉鎖不全が 20%程度に、僧帽弁逸脱が 15%程度の患者に起きる。

50%程度の患者に高血圧が発症するが、そのリスクは加齢とともに上昇する。腎血管性高血圧により発症しているときには、腎動脈形成術を行う。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。)
4. 長期の療養
必要(発症後生涯継続又は潜在する。)
5. 診断基準
あり(学会承認の診断基準あり。)
6. 重症度分類
 1. 小児例(18 才未満)
小児慢性疾病の状態の程度に準ずる。
 2. 成人例
先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

○ 情報提供元

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」
研究代表者 東京女子医科大学統合医科学研究所 准教授 山本俊至

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」
研究代表者 国立成育医療研究センター 病院長 松井陽

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」
研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

<診断基準>

A. 症状

乳幼児期からの成長障害・低身長、精神発達遅滞、妖精様顔貌: elfin face (太い内側眉毛、眼間狭小、内眼角贅皮、腫れぼったい眼瞼、星状虹彩 (stellate iris)、鞍鼻、上向き鼻孔、長い人中、下口唇が垂れ下がった厚い口唇、開いた口など) 特徴的な心疾患 (大動脈弁上部狭窄、末梢性肺動脈狭窄など)、成人期知的障害・社会適応困難、高血圧、耐糖能異常など。

B. 遺伝学的検査

染色体検査で ELN 遺伝子を含むプローブで、FISH 法により 7q11.23 微細欠失を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの症状を複数認めて当該疾患を疑い、Bを満たすもの。

<重症度分類>

1. 成人例

下記に該当する者を対象とする。

- ・先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

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 ₂)
I	6METs 以上	基準値の 80%以上
Ⅱ	3.5～5.9METs	基準値の 60～80%
Ⅲ	2～3.4METs	基準値の 40～60%
Ⅳ	1～1.9METs 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。

2. 小児例(18 歳未満)

小児慢性疾病の状態の程度に準ずる。

- ・治療中である場合又は第2基準を満たす場合。

第2基準

第2基準	次の①から⑨までのいずれかが認められていること。①肺高血圧症(収縮期血圧 40mmHg 以上)、②肺動脈狭さく窄症(右室—肺動脈圧較差 20mmHg 以上)、③2 度以上の房室弁逆流、④2度以上の半月弁逆流、⑤圧較差 20mmHg 以上の大動脈狭さく窄、⑥心室性期外収縮、上室性頻拍、心室性頻拍、心房粗細動又は高度房室ブロック、⑦左室駆出率 0.6 以下、⑧心胸郭比 60%以上、⑨圧較差 20mmHg 以上の大動脈再狭さく窄
------	---

(引用:厚生労働省告示第四百七十五号)

※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。

188 多脾症候群

189 無脾症候群

○ 概要

1. 概要

内臓が左右対称性に形成される臓器錯位症候群のうち右側相同又は左側相同を呈する症候群。それぞれを無脾症候群又は多脾症候群という。ここでは、内臓が左右反転する内臓逆位は含まないものとする。無脾症候群では、通常脾臓は欠損している。50～90%に先天性心疾患を合併する。合併心奇形は、単心房、共通房室弁、単心室、総肺静脈還流異常、肺動脈閉鎖（狭窄）などが多い。多脾症候群では通常脾臓は分葉して複数認め、50～90%に先天性心疾患を合併する。合併心奇形は、奇静脈結合、下大静脈欠損、心房中隔欠損、両大血管右室起始症などが多い。

重症細菌性感染症（特に肺炎双球菌）に罹患しやすく、感染症での突然死もある。合併する心奇形によるが、単心房、単心室、肺動脈狭窄の組み合わせが多く高度のチアノーゼを呈し、生涯、心不全が持続し、予後が悪い。

2. 原因

多くは原因不明。*connexin* 遺伝子、ホメオボックス遺伝子などの関与が考えられている。

3. 症状

無脾症候群では心内合併奇形として、両側上大静脈、単心房、共通房室弁、単心室、心房中隔欠損、心内膜床欠損、肺動脈狭窄、両大血管右室起始症、総肺静脈還流異常、動脈管開存など多彩なものを認める。多脾症候群では、両側上大静脈、下大静脈欠損、単心房、単心室、心房中隔欠損、心内膜床欠損、肺動脈狭窄、両大血管右室起始症、肺高血圧など多彩なものを認める。

症状は、主として合併する心奇形によるが、当初は肺血流の状況に大きく影響される。肺血流減少型が多く、その場合チアノーゼが高度。共通房室弁逆流で、高度心不全を来すことがある。肺血流増加型は、肺高血圧となる。

無脾症候群では、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌による髄膜炎、敗血症に罹患しやすく、ときに致命的で、突然死となる。感染性心内膜炎のリスクも高い。腸回転異常、総腸間膜症などによる腸閉塞、胆道閉鎖などを合併することもある。

多脾症候群では、合併する心奇形によるが、当初は肺血流の状況に大きく影響される。すなわち肺血流増加型では多呼吸・ほ乳不良などを認め、早期に肺高血圧を来す。肺血流減少型ではチアノーゼを呈する。心内奇形なしの場合や心房中隔欠損のみの場合があるが、その場合には無症状である。洞徐脈、房室解離、発作性上室性頻脈などの不整脈を呈することも多い。腸回転異常、総腸間膜症などによる腸閉塞、胆道閉鎖などを合併することもある。

4. 治療法

根治療法はない。合併心奇形に対する治療を行う。最終的には2心室修復は困難で、Fontan 手術となることが多い。細菌感染症に対するワクチン接種を行う。

多脾症候群では、洞機能不全などの不整脈に対する治療も必要となる。

5. 予後

生命予後は合併心奇形による影響が大きい。重症感染症も大きな予後規定因子である。予後不良の疾患である。

○ 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)
100 人未満(無脾症候群)
100 人未満(多脾症候群)
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(手術も含め対症療法のみである。)
4. 長期の療養
必要(ずっと症状は持続する。)
5. 診断基準
あり
6. 重症度分類
New York Heart Association 分類を用いてⅡ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「内臓錯位症候群研究班」

研究代表者 東京女子医科大学 教授 中西敏雄

<診断基準>

それぞれ Definite を対象とする。

無脾症候群の診断基準

A.

両側上大静脈、単心房、共通房室弁、単心室、心房中隔欠損、房室中隔欠損、肺動脈狭窄、両大血管右室起始症、総肺静脈還流異常、動脈管開存などの先天性心疾患を有する。心臓以外では、両側右肺、無脾、対称肝、腸管回転異常などがみられる。

B.

1. 胸部 X 線: 対称肝を呈する。両肺野ともに小葉間裂を認める。気管支は両側 eparterial bronchus (肺動脈が気管支と並走する) となる。
2. 血液像: 末梢赤血球に Howell-Jolly 小体を認める。
3. 心エコー検査: 下大静脈と腹部下行大動脈の並走を認める。
4. 心臓カテーテル・造影検査: 心房造影による心耳形態(両側右心耳構造)、肺動脈造影により肺動脈と気管支の位置関係(両側 eparterial bronchus)を確認できる。
5. MSCT または MRI 検査: 肺動脈と気管支の位置関係(両側 eparterial bronchus)を確認する。脾臓を認めない。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aを満たし、Bのうち1項目以上を満たすもの。

多脾症候群の診断基準

A.

両側上大静脈、下大静脈欠損、単心房、単心室、心房中隔欠損、房室中隔欠損、肺動脈狭窄、両大血管右室起始症などの先天性心疾患や、徐脈性不整脈(洞不全症候群、完全房室ブロック)、肺高血圧などを有する。心臓以外では、両側左肺、多脾、正中肝などがみられ、腸管回転異常、門脈還流異常、胆道閉鎖を合併することもある。

B.

1. 胸部 X 線: 気管支は両側 hyperarterial bronchus (肺動脈が気管支を乗り越える) となる。
2. 心エコー検査: 下大静脈欠損兼奇静脈結合を認める。
3. 心臓カテーテル・造影検査: 心房造影による心耳形態(両側左心耳構造)、肺動脈造影により肺動脈と気管支の位置関係(両側 hyperarterial bronchus)を確認できる。
4. MSCT または MRI 検査: 肺動脈と気管支の位置関係(両側 hyperarterial bronchus)を確認できる。
5. 画像診断で、複数の脾臓を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aを満たし、Bのうち1項目以上を満たすもの。

<重症度分類>

New York Heart Association (NYHA) 分類を用いて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 ₂)
I	6METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9METs 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。

190 鰓耳腎症候群

○ 概要

1. 概要

鰓耳腎 (Branchio-oto-renal: BOR) 症候群は、頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、様々なタイプの難聴、腎尿路奇形を3主徴とする症候群である。時に顔面神経麻痺を認めることがあるが、一般に知的発達は正常である。本症候群では難聴への早期介入が患者の言語発達を改善し、また腎症状の重症度が生命予後を左右する。

2. 原因

常染色体顕性遺伝(優性遺伝)形式をとる遺伝性疾患である。腎臓、第2鰓弓に発現する *EYA1* 遺伝子の変異が約 40%の頻度で認められる。*SIX1*、*SALL1*、*SIX5* 遺伝子変異も原因であるが、極めて頻度は低い。約半数で原因遺伝子が不明である。

3. 症状

頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、難聴、腎尿路奇形を3主徴とする。一般に知的発達は正常である。本症候群は先天性の高度難聴や小児期腎不全の重要な原因であり、小児高度難聴の約2%を占めるとされている。鰓原性奇形、難聴のみを呈することもあり、同一家系内で同じ遺伝子変異を持つ場合でも、その表現型はさまざまであることが多い。難聴は伝音性、感音性、混合性いずれのタイプもとり、治療可能なことも少なくない。そのため早期診断が重要である。腎症状はみられないこともあるが、重症な腎低形成のために生後早期に死亡した例もある。

4. 治療法

特異的な治療法はない。先天性難聴に対しては、補聴器装着や人工内耳造設を行うことで聴力が改善することがある。腎不全に進行した場合には、透析や腎移植が必要である。頸瘻孔・耳瘻孔などに感染を繰り返す場合には、瘻孔切除術を行う。

5. 予後

予後はさまざまであるが、腎障害が最も重要である。聴力異常への早期介入により、言語発達の改善も期待できる。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明(遺伝子の異常等が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみ。)
4. 長期の療養
必要(難聴と腎障害が長期間持続する。)
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
①聴覚で高度難聴以上又は②CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性聴覚障害に関する調査研究班」

研究代表者 信州大学医学部人工聴覚器学講座 特任教授 宇佐美真一

<診断基準>

鰓耳腎(BOR)症候群の診断基準

主症状

1. 第2鰓弓奇形(鰓溝性瘻孔あるいは鰓溝性嚢胞がある。鰓溝性瘻孔は胸鎖乳突筋の前方で、通常は頸部の下方1/3の部位の微小な開口。鰓溝性嚢胞は胸鎖乳突筋の奥で、通常は舌骨の上方に触知する腫瘤。)
2. 難聴(程度は軽度から高度まで様々であり、種類も伝音難聴、感音難聴、混合性難聴のいずれもありうる。)
3. 耳小窩(耳輪の前方、耳珠の上方の陥凹)、耳介奇形(耳介上部の欠損)、外耳、中耳、内耳の奇形(※参考所見)、副耳のうち1つ以上。
4. 腎奇形(腎無形成、腎低形成、腎異形成、腎盂尿管移行部狭窄、水腎症、膀胱尿管逆流症、多嚢胞性異形成腎など)

遺伝子診断

1. *EYA1*又は*SIX1*に病原性のある変異を認める。

※参考所見

1. 外耳道奇形(外耳道閉鎖、狭窄)
2. 中耳奇形(耳小骨の奇形、変位、脱臼、固着。中耳腔の狭小化、奇形)
3. 内耳奇形(蝸牛低形成、蝸牛小管拡大、前庭水管拡大、外側半規管低形成)

<診断のカテゴリー>

以下の①又は②を鰓耳腎(BOR)症候群と診断する。

- ① 家族歴のない患者では、主症状を3つ以上、または、主症状を2つ以上でかつ遺伝子診断されたもの。
- ② 一親等に家族歴のある患者では、主症状を1つ以上でかつ遺伝子診断されたもの。

いずれの場合であっても、鰓耳腎(BOR)症候群と同様の徴候を示す他の多発奇形症候群は除外する(タウンズブロックス(Townes-Brocks)症候群、チャージ症候群、22q11.2欠失症候群など)。

<重症度分類>

以下のいずれかを満たす場合を対象とする。

① 聴覚で高度難聴以上

- 0 25dBHL 未満(正常)
- 1 25dBHL 以上 40dBHL 未満(軽度難聴)
- 2 40dBHL 以上 70dBHL 未満(中等度難聴)
- 3 70dBHL 以上 90dBHL 未満(高度難聴)
- 4 90dBHL 以上(重度難聴)

※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳(良聴耳)の値で判断。

②腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

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 ²)	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。

191 ウェルナー症候群

○ 概要

1. 概要

1904年にドイツの医師オットー・ウェルナーにより初めて報告された常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)の遺伝性疾患。思春期以降に、白髪、白内障などさまざまな老化徴候が出現することから、代表的な「早老症候群」の一つに数えられている。ウェルナー症候群(Werner syndrome)は白内障や白毛、脱毛など、実年齢に比べて「老化が促進された」ように見える諸症状を呈することから“早老症”と呼ばれる。

思春期以降に発症し、がんや動脈硬化のため50歳台で死亡する常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)疾患で、日本の推定患者数は700~2,000名であり、世界の報告の6割が日本人であり我が国に多いとされる。原因遺伝子が1994年に同定されたが、早老機序は未解明、根治療法も未確立であり、多くの患者が、難治性皮膚潰瘍に伴う下肢切断や悪性腫瘍、糖尿病のため、生命の危機又は死を免れても重篤な後遺症に苦しんでいる。

2. 原因

第8染色体短腕上に存在するRecQ型のDNAヘリカーゼ(WRNヘリカーゼ)のホモ接合体変異が原因と考えられている。しかし、何故この遺伝子変異が、本疾患に特徴的な早老症状、糖尿病、悪性腫瘍などをもたらすかは未解明である。

3. 症状

20歳代以降、白髪・脱毛などの毛髪変化、白内障(両側性の場合が多い)、高調性の嚙声、腱など軟部組織の石灰化、皮膚の萎縮や角化・潰瘍、四肢の筋・軟部組織の萎縮、高インスリン血症を伴う耐糖能障害、性腺機能低下症などが出現する。また、低身長である場合が多い。

4. 治療法

根本的治療法は未開発である。白内障は通常手術を必要とする。糖尿病に対してはチアゾリジン誘導体、DPP4阻害剤、GLP1作動薬などが有効性を示す。高LDLC血症にはスタチンが有効である。四肢の難治性皮膚潰瘍に、保存的治療が無効な場合には、他部位からの皮膚移植を検討する。

5. 予後

死亡の二大原因は動脈硬化性疾患と悪性腫瘍であり、かつては平均死亡年齢が40歳代半ばと言われてきたが、最近の研究により動脈硬化性疾患が著明に減少傾向であり、平均寿命が10年以上延長していることが示された。

○ 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)
107 人
2. 発病の機構
不明(RecQ 型の DNA ヘリカーゼ(WRN ヘリカーゼ)が原因遺伝子として同定されたが、早老機序は未解明。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみ。)
4. 長期の療養
必要(発症後生涯持続する。)
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
ウェルナー症候群の重症度分類を用いて、3度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「早老症のエビデンス集積を通じて診療の質と患者 QOL を向上する全国研究」

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 内分泌代謝、血液、老年内科学講座 教授 横手幸太郎

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

ウェルナー症候群の診断基準

診断のカテゴリー

Definite(確定): 主要徴候の全て、または、3つ以上の主要徴候に加え遺伝子変異を認めるもの。

Probable(疑い): 主要徴候の1、2に加えて主要徴候やその他の徴候から2つ以上。

A. 症状

I.	主要徴候 (10 歳以後 40 歳まで出現)
1.	早老性毛髪変化(白髪、禿頭等)
2.	白内障(両側)
3.	皮膚の萎縮・硬化(鶏眼や胼胝等)、難治性潰瘍形成
4.	軟部組織の石灰化(アキレス腱等)
5.	鳥様顔貌
II.	その他の徴候と所見
1.	音声の異常(かん高いしわがれ声)
2.	糖、脂質代謝異常
3.	骨の変形などの異常(骨粗鬆症等)
4.	非上皮生腫瘍又は甲状腺癌
5.	血族結婚
6.	早期に現れる動脈硬化 (狭心症、心筋梗塞等)
7.	原発性性腺機能低下
8.	低身長及び低体重
III.	遺伝子変異
1.	RecQ 型の DNA ヘリカーゼ遺伝子 (<i>WRN</i> 遺伝子) の変異

B. 検査所見

1. 画像検査所見 両側アキレス腱部の石灰化(火焰様とも表現される特徴的な石灰化様式を呈する。)

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ハッチンソン・ギルフォード症候群(Hutchinson-Gilford progeria syndrome)、

ロースムンド・トムスン症候群(Rothmund-Thomson syndrome)、ブルーム症候群(Bloom syndrome)

(上記の疾患は早老様症状が一般的にウェルナー症候群より若年から発症し、さらに我が国においては非常に稀な疾患である。)

D. 遺伝学的検査

RecQ 型の DNA ヘリカーゼ遺伝子 (*WRN* 遺伝子) の変異

<重症度分類>

3度以上を対象とする。

ウェルナー症候群の重症度分類

1度:皮膚の硬化や萎縮が四肢のいずれかにみられるが、日常生活への影響はまだ極めて軽微。

2度:皮膚の硬化や萎縮が四肢のいずれかにみられるが、まだ障害は軽く、日常生活は多少の不自由はあっても従来通り可能であり、歩行障害はないか、あっても軽微である。

3度:日常生活は自立しているが、皮下の石灰化、皮膚潰瘍^{注1)}等による疼痛のために日常生活の制約をうけている。

4度:下肢に強い症状があり、自立歩行は不可能。介助により歩行や外出を行う。日常生活でも部分的介助を要する。

5度:ベッド又は車椅子の生活でほとんど寝たきり。全面的介助を要する。もしくは悪性腫瘍を発症している^{注4)}。

注1)皮膚潰瘍(治療後瘢痕を含む):ウェルナー症候群は、四肢末梢における皮膚の硬化・萎縮に伴い、下腿や足部、肘部に皮膚潰瘍を好発する。皮膚の萎縮、線維芽細胞の老化による再生能力の低下や血行障害のため、保存的にも観血的にも治癒の困難な場合が多い。疼痛や関節可動域の低下により、下肢潰瘍は歩行障害をもたらし、肘部潰瘍は食事や洗顔に支障を来すなど、日常生活動作が著しく制限される。潰瘍部への感染併発により、しばしば四肢切断に至る。

注2)難治性潰瘍のため四肢切断に至った場合は4度以上に分類される。

注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者については、医療費助成の対象とする。

注4)ウェルナー症候群では、若年より悪性腫瘍(固形ならびに造血器腫瘍)を高率に発症し、その日常生活活動度と生命予後を左右する。

※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。

192 コケイン症候群

○ 概要

1. 概要

コケイン症候群(Cockayne syndrome:CS)は紫外線性 DNA 損傷の修復システム、特にヌクレオチド除去修復における転写共益修復(転写領域の DNA 損傷の優先的な修復)ができないことにより発症する常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)性の早老症である。1936 年にイギリスの小児科医 Cockayne により「視神経の萎縮と難聴を伴い発育が著明に低下した症例」として最初に報告された。日光過敏症、特異な老人様顔貌、皮下脂肪の萎縮、低身長、著明な栄養障害、視力障害、難聴なども伴う稀な疾患で、常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式で遺伝する。CS の本邦での発症頻度は 2.7/100 万人である。

2. 原因

CS の責任遺伝子はヌクレオチド除去修復系に関わる *CSA*(5q12.1)、*CSB*(10q11.23)、色素性乾皮症(xeroderma pigmentosum:XP)B・D・G 群の原因である *XPB*(2q14.3)、*XPD*(19q13.32)、*XPG*(13q33.1)の5つである。本邦 CS 患者の責任遺伝子は 55%が *CSA*、30%が *CSB* であり、XP 遺伝子関連は 15%である。これらの遺伝子異常により何故 CS に老人様顔貌、発育不全、栄養障害、眼症状などの多彩な臨床症状が起きるのかは未だに不明である。

3. 症状

光線過敏症、特有の早老様顔貌(小頭、目のくぼみ、皮下脂肪萎縮)、著明な発育・発達遅延、網膜色素変性、感音性難聴など多彩な症状を呈する。各種症状は乳児期に出現し年齢とともに進行する。CT では脳幹(特に基底核)の石灰化、MRI では脱髄性変化がみられる。CS は臨床的に I 型(古典型)、II 型(先天性、生下時から著明な発育障害あり)、III 型(遅発型、成人発症)の3型に分類される。その他、色素性乾皮症(xeroderma pigmentosum:XP)との合併型(XP/CS)もある。本邦でみられるCSはほとんどが I 型症例である。典型例(古典型)では著明な発育不全、重篤な栄養障害がみられ、思春期までに完全に失明し聴力を失う。関節の拘縮、筋緊張は年齢とともに徐々に進行する。患児は 10 歳を超えれば歩行困難で車椅子生活となり、思春期には経口摂取が困難となり経鼻栄養や胃瘻が必要になる。う歯も好発する。転倒による外傷に加え 15 歳前後からは腎障害、肝機能障害、心血管イベント、高血糖、呼吸器系・尿路系感染症の合併に留意する。

4. 治療法

CS は単一遺伝子疾患であるため根治的治療法はない。CS は紫外線からの遮光、補聴器や眼鏡の使用に加え、栄養障害、感染、腎障害、肝障害、糖尿病などに対する対症療法が行われている。関節の拘縮、筋緊張に対してはリハビリが有用である。

5. 予後

CS 患者は経過中重篤な栄養障害、感染症や腎障害を合併しやすく、予後は III 型を除いて極めて不良

である。Ⅰ型 CS は 15～20 歳、Ⅱ型 CS、XP 合併型は5歳までに死亡することが多い。極めて稀なⅢ型 CS では 60 歳生存例もある。患者予後は腎障害、心血管イベント、呼吸器系・尿路系感染の進行度、重症度による。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常によるとされている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養
必要(10 歳を超えれば歩行困難で車椅子生活となり、徐々に聴力、視力を失い、経口摂取も困難となる。)
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
CS 重症度分類を用いて Grade2以上を対象とする。

○ 情報提供元

「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」

研究代表者 久留米大学皮膚細胞生物学的研究所教授 橋本隆

<診断基準>

確定診断例を対象とする。

コケイン症候群の診断基準

①CS の各種症状

主徴候

(1) 著明な成長障害

- ・2歳で身長、体重、頭囲が5パーセンタイル以下。
- ・2歳以降はさらにパーセンタイル値が減少する。I 型、XP 合併型では生後1歳前後から、II 型では出生時から確認できるが、III 型では成人期以降に出現あるいはみられないこともある。

(2) 精神運動発達遅滞

- ・言葉や歩行の発達が極めて遅いなどで気づかれる。

(3) 早老様の特徴的な顔貌^{*1}

- ・2歳前後で傾向が始まる、III 型ではみられない場合あり。

(4) 日光過敏症状

- ・臨床像はサンバーン様の紅斑、浮腫、水疱形成。
- ・既往歴含む、思春期以降は軽減傾向あり。

副徴候^{*2}（乳児期には稀で幼児期以降に始まることが多い。）

(5) 大脳基底核石灰化、(6) 感音性難聴、(7) 網膜色素変性症

その他の徴候（年齢とともに出現、進行するが、CS に対する特異性は低い。）

(8) 白内障(II 型では生下時から)、(9) 足関節拘縮(II 型では生下時から)

(10) 視神経萎縮(II 型では生下時から)、(11) 脊椎後弯、(12) 齲歯、(13) 手足の冷感

(14) 性腺機能低下、(15) 睡眠障害、(16) 肝機能障害、(17) 耐糖能異常

予後に影響する合併症

(18) 腎機能障害、(19) 呼吸器感染、(20) 外傷、(21) 心血管障害

<診断のカテゴリー>

前述の症状の中で(1)～(4)のうち2項目以上の主徴候があれば CS を鑑別疾患として検討する。

A. 遺伝子検査で CS 関連遺伝子に病的変異^{*3}が同定される:CS と確定診断(Definite)

B. 遺伝子検査で CS 関連遺伝子の病的変異^{*3}が未確定あるいは遺伝子解析未実施の場合

a. 症状(1)～(4)のうち2項目以上あり、DNA 修復試験^{*4}での異常所見(修復能の低下があり、その低下は既知の CS 関連遺伝子^{*3}導入で相補あり)を認めれば CS と確定診断する(Definite)。

b. 主徴候(1)～(4)を全てみたし、DNA 修復試験での異常所見(修復能の低下があり、その低下は既知の CS 関連遺伝子導入で相補せず、あるいは相補性試験未実施)を認めれば CS と確定診断する(Definite)。

c. DNA 修復試験未実施の場合

以下の1)に加え、2)又は3)があれば DNA 修復試験が未実施であっても CS と確定診断できる(Definite)。

1)主徴候(1)～(4)全て、副徴候(5)～(7)のうち2項目以上。

2)その他の臨床所見、血液・画像など各種データで他疾患(色素性乾皮症、ポルフィリン症など)が否定される。

3)同胞が同様の症状から CS と確定診断されている

*1 くぼんだ眼と頬、鳥の嘴様の鼻など一見老人様に見える顔貌

*2 副徴候に関して、(5)～(6)は典型例では2歳前後までには確認できるが、(7)は年長になって出現することが多い。

*3 CS 関連遺伝子とは *CSA*(5q12.1)、*CSB*(10q11.23)、*XPB*(2q14.3)、*XPD*(19q13.32)、*XPG*(13q33.1)

*4 DNA 修復試験:紫外線感受性試験、宿主細胞回復を指標にした DNA 修復能測定、相補性試験、紫外線照射後 RNA 合成試験など

<重症度分類>

CS 重症度分類を用いて Grade2以上を対象とする。

CS の進行の速さは前述の疾患概要に示した臨床型分類に一致する。すなわち、Ⅲ型は思春期以降発症で進行も緩徐であり、Ⅰ型はCSの典型型で2歳頃からCS症状を示し始め、学童期以降は重症化する。Ⅱ型は出生時から様々な症状を呈し、XP 合併型も出生後の症状の進行が速く合併症も早期に出現するため、予後は極めて不良である。以下の重症度分類は全てのCS病型に適応できる。

CS 重症度評価のためのスコアシート

各種所見						点数
日光過敏	正常:0	あり:1				
視力	正常:0	低下(眼鏡不要):1	低下(眼鏡必要):2		失明:6	
聴力	正常:0	低下(補聴器不要):1	低下(補聴器必要):2		聴力なし:6	
知的機能	正常:0		障害あり(日常生活可能):2		日常生活困難:6	
移動	障害なし:0		歩行障害(車椅子不要):2	車椅子:3		
食事	経口摂取可能:0				経口摂取不可能:6	
腎障害	なし:0				あり:6	
総計						

CS 重症度分類

CS 重症度	CS 重症度スコアの総計	stage of CS
Grade 1 (pre-severe)	0～2	early CS
Grade 2 (severe)	3～5	progressing CS
Grade 3 (very severe)	6以上	advanced CS

Grade 2 以上を重症とする。

※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。

193 プラダー・ウィリ症候群

○ 概要

1. 概要

1956 年内分泌科医のプラダーと神経科医のウィリが合同で発表した先天異常症候群である。15 番染色体長腕の異常による視床下部の機能障害のため、満腹中枢をはじめ体温、呼吸中枢などの異常が惹起される。頻度は、1 万人から1万5千人に1人とされ、人種差はないとされている。

2. 原因

15 番染色体長腕上の刷り込み遺伝子の障害で、欠失型、片親性ダイソミー型、刷り込みセンターの異常など3つの病因が考えられている。現在では、メチレーション試験により、99%以上の確定診断が可能である。遺伝子異常は、15 番染色体 15q11-q13 領域の欠失(70%)、同領域の母性ダイソミーUPD(25~28%)、同領域のメチル化異常(2~5%)とされる。病因の違いで多少の臨床症状に差は出るが、原則同様と考えてよい。父性発現遺伝子 SNORD116 の発現消失がプラダー・ウィリ症候群を招く最も重要な原因とされている。

3. 症状

内分泌・神経の症状を有する先天異常症候群であり、内分泌学的異常(肥満、低身長、性腺機能障害、糖尿病など)、神経学的異常(筋緊張低下、特徴的な性格障害、異常行動)がみられる。他に、小さな手足、アーモンド様の目、色素低下など身体的な特徴を示す。臨床症状の特徴は、年齢毎に症状が異なることである。乳児期は、筋緊張低下による哺乳障害、体重増加不良、幼児期から学童期には、過食に伴う肥満、思春期には二次性徴発来不全、性格障害、異常行動、成人期には、肥満、糖尿病などが問題となる。

4. 治療法

現在まで治療の根幹は、①食事療法、②運動療法、③成長ホルモン補充療法、④性ホルモン補充療法、⑤精神障害への対応の5つである、①から④までの治療は、ほぼ世界的に認容されている。⑤に関しては、今後の課題である。

5. 予後

主に肥満に関連した心血管障害・睡眠時無呼吸・糖尿病が生命予後に影響を与える。

○ 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)
150 人
2. 発病の機構
不明(原因不明又は病態が未解明)
3. 効果的な治療方法
未確立(本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法)
4. 長期の療養
必要(発症後生涯継続又は潜在する。)
5. 診断基準
あり(学会承認の診断基準あり)
6. 重症度分類
 1. 小児例(18 歳未満)
小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。
 2. 成人例
成人例は、以下の1)～2)のいずれかに該当する者を対象とする。
 - 1)コントロール不能な糖尿病もしくは高血圧。
 - 2)睡眠時無呼吸症候群の重症度分類において中等症以上の場合

○ 情報提供元

「Prader-Willi 症候群の診断・治療指針の作成研究班」

研究代表者 獨協医科大学越谷病院 教授 永井敏郎

「ゲノムインプリンティング異常症5疾患の実態把握に関する全国多施設共同研究」研究班

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科 教授 有馬隆博

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 国立成育医療研究センター 病院長 松井陽

<診断基準>

Definite を対象とする。

主要所見

ゲノム刷り込み現象プラダー・ウィリ(Prader-Willi)症候群

プラダー・ウィリ症候群に対する DNA 診断の適応基準

診断時年齢 DNA 診断の適応基準

- | | |
|--------|--|
| 出生～2歳 | 1. 哺乳障害を伴う筋緊張低下 |
| 2～6歳 | 1. 哺乳障害の既往と筋緊張低下
2. 全般的な発達遅延 |
| 6～12歳 | 1. 筋緊張低下と哺乳障害の既往(筋緊張低下はしばしば持続)
2. 全般的な発達遅延
3. 過食(食欲亢進、食べ物への異常なこだわり)と
中心性肥満(適切な管理がなされない場合) |
| 13歳～成人 | 1. 知的障害、通常は軽度精神遅滞
2. 過食(食欲亢進、食べ物への異常なこだわり)と
中心性肥満(適切な管理がなされない場合)
3. 視床下部性腺機能低下、そして／もしくは、典型的な行動の問題
(易怒性や強迫症状など) |

<診断のカテゴリー>

【Definite】: 下記の①又は②に該当する場合

①プラダー・ウィリ症候群責任領域を含むプローブを用いた FISH 法で欠失を認める。

②第 15 染色体近位部のインプリンティング領域(PWS-IC)のメチレーション試験で異常(過剰メチル化)が同定されること。

<重症度分類>

1. 小児例(18歳未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1)～2)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)コントロール不能な糖尿病もしくは高血圧

2)睡眠時無呼吸症候群の重症度分類において中等症以上の場合

・コントロール不能な糖尿病とは、適切な治療を行っていてもHbA1c(NGSP値)＞8.0、
コントロール不能な高血圧は、適切な治療を行っていても血圧＞140/90mmHg
が3か月以上継続する状態を指す。

・睡眠時無呼吸症候群の定義：

一晩(7時間)の睡眠中に30回以上の無呼吸(10秒以上の呼吸気流の停止)があり、そのいくつかはnon-REM期にも出現するものを睡眠時無呼吸症候群と定義する。1時間あたりでは、無呼吸回数が5回以上(AI≥5)で睡眠時無呼吸症候群とみなされる。

・睡眠時無呼吸症候群の重症度分類：

睡眠1時間あたりの「無呼吸」と「低呼吸」の合計回数をAHI(Apnea Hypopnea Index)＝無呼吸低呼吸指数と呼び、この指数によって重症度を分類する。なお、低呼吸(Hypopnea)とは、換気の明らかな低下に加え、動脈血酸素飽和度(SpO₂)が3～4%以上低下した状態又は覚醒を伴う状態を指す。

軽症	$5 \leq \text{AHI} < 15$
中等症	$15 \leq \text{AHI} < 30$
重症	$30 \leq \text{AHI}$

(成人の睡眠時無呼吸症候群 診断と治療のためのガイドライン 2005)

※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。

○ 概要

1. 概要

ヌーナン(N Noonan)症候群は、細胞内の Ras/MAPK シグナル伝達系にかかわる遺伝子の先天的な異常によって、特徴的な顔貌、先天性心疾患、心筋症、低身長、胸郭異常、停留精巣、知的障害などを示す常染色体顕性遺伝(優性遺伝)性疾患である。

2. 原因

ヌーナン症候群類縁疾患の原因遺伝子として、これまでに RAS/MAPK シグナル伝達経路に関与する分子である *PTPN11*、*SOS1*、*RAF1*、*RIT1*、*KRAS*、*BRAF*、*NRAS*、*SHOC2*、*CBL*、*SOS2*、*MRAS*、*RRAS*、*RRAS2*、*LZTR1* 遺伝子等の先天的な異常が報告されている。しかしながら、約 40%の患者ではこれらの遺伝子に変異を認めず、新規病因遺伝子が存在すると考えられている。

3. 症状

眼間開離・眼瞼裂斜下・眼瞼下垂等を含む特徴的な顔貌、先天性心疾患、心筋症、低身長、胸郭異常、停留精巣、知的障害などが認められる。ときに白血病や固形腫瘍を合併する。

4. 治療法

ヌーナン症候群における心血管系異常の治療は特別なものではなく、ヌーナン症候群でない先天性心疾患と同様である。出血傾向を呈する患者では凝固因子欠乏症・血小板凝集異常のいずれも起こることがあり、原因に応じた治療が必要である。

5. 予後

主に合併する心疾患が生命予後に影響を与える。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常の関与が示唆されているが詳細は不明)
3. 効果的な治療方法
未確立(本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法)
4. 長期の療養
必要(発症後生涯継続又は潜在する。)
5. 診断基準
あり(学会承認の診断基準あり)
6. 重症度分類
 1. 小児例(18 歳未満)
小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。
 2. 成人例
先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

○ 情報提供元

「分子診断に基づくヌーナン症候群の診断基準の作成と新規病因遺伝子の探索」

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科・遺伝病学分野 准教授 青木洋子

「分子診断に基づくヌーナン症候群の診断・治療ガイドライン作成と新規病因遺伝子探索」

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科・遺伝病学分野 教授 松原洋一

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 国立成育医療研究センター 病院長 松井陽

<診断基準>

確実なヌーナン症候群及び確定診断されたヌーナン症候群を対象とする。

ヌーナン症候群診断基準

主要所見

症状	A=主症状	B=副次的症状
1. 顔貌	典型的な顔貌	本症候群を示唆する顔貌
2. 心臓	肺動脈弁狭窄、閉塞性肥大型心筋症および／またはヌーナン症候群に特徴的な心電図所見	左記以外の心疾患
3. 身長	3パーセンタイル未満	10パーセンタイル未満
4. 胸郭	鳩胸／漏斗胸	広い胸郭
5. 家族歴	第1度親近者に確実なヌーナン症候群の患者あり	第1度親近者にヌーナン症候群が疑われる患者あり
6. その他	次の全てを満たす(男性):精神遅滞、停留精巣、リンパ管形成異常	精神遅滞、停留精巣、リンパ管形成異常のうち1つ

<診断のカテゴリー>

確実なヌーナン症候群:

- 1A と、2A～6A のうち1項目以上を満たす場合
- 1A と2B～6B のうち2項目以上を満たす場合
- 1B と、2A～6A のうち2項目以上を満たす場合
- 1B と、2B～6B のうち3項目以上を満たす場合

確定診断されたヌーナン症候群

上記確実なヌーナン症候群の要件を満たし、*PTPN11*などのRAS/MAPK シグナル伝達経路のヌーナン症候群責任遺伝子群に変異が同定された場合

参考)上記の診断クライテリアは主観的判断の要素が大きく、臨床遺伝専門医による診断が推奨される。

遺伝子変異の検出率は、既知遺伝子全てを調べても約 60%にとどまる。

<重症度分類>

1. 小児例(18歳未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合

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 ₂)
I	6METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9METs 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。

196 ヤング・シンプソン症候群

○ 概要

1. 概要

ヤング・シンプソン (Young-Simpson) 症候群は、1) 特徴的な顔貌、2) 精神発達の遅れ: 中等度から重度、3) 眼症状: 眼瞼裂狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など、4) 骨格異常: 内反足など、5) 内分泌学的異常: 甲状腺機能低下症、6) 外性器異常、などを特徴とする先天異常症候群でヒストンアセチル化酵素 KAT6B の異常を原因とするとされている。外性器・膝蓋骨 (genitopatellar) 症候群も KAT6B の異常を原因とし、関連疾患としてまとめられる。現在まで 100 例近くの報告が確認されている。羊水過多、新生児期の哺乳不良など、早期から生涯にわたっての医療管理を必要とする。国内でも、遺伝学的検査が可能となり、変異陽性例が報告されている。

2. 原因

2011 年にヒストンアセチル化酵素 KAT6B の異常が原因であることが判明した (Clayton-Smith, 2011; Simpson, 2012; Campeau, 2012)。現在まで 30 例近くの報告が確認されている。しかし、多臓器にわたる病態のメカニズムは、ほとんど解明されておらず、今後の課題でもある。

3. 症状

診断基準は、以下の主要6症状からなる。1) 特徴的な顔貌、2) 精神発達の遅れ: 中等度から重度、3) 眼症状: 眼瞼裂狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など、4) 骨格異常: 内反足、膝蓋骨低形成など、5) 内分泌学的異常: 甲状腺機能低下症、6) 外性器異常: 主に男性で停留精巣および矮小陰茎。補助項目として、羊水過多、新生児期の哺乳不良、難聴、行動特性、泌尿器系異常、遺伝子診断により KAT6B 遺伝子に疾患特異的変異を検出することがあげられる。

主な合併症として、約7割で羊水過多を認める。新生児期の特徴は、出生後の軽度呼吸障害があり、哺乳障害はほぼ必発である。哺乳力が弱く、鼻からよくミルクが出てくるといった症状に加えて、体幹の反り返りが強くて直接授乳(母乳)が困難なことが多い。筋緊張の低下や後弓反張も認める。眼瞼裂は狭小でほとんど目は開けない。哺乳不良を多く認めるが、経管栄養が行われた場合には体重増加不良は目立たなくなる。身長は正常かやや低い傾向にある。

感覚器としては、強度の弱視、難聴は多く、医療管理が必要な程度のもが多く、成人期の QOL に影響しうる合併症である。機能的な問題点としててんかんの合併がある。精神発達の遅れは中等度から重度で、表出言語は極めて乏しく、理解言語と表出言語の差が大きい。

4. 治療法

対症療法が中心となっている。内反足では固定の他に手術治療を選択することも少なくない。先天性心疾患についても同様である。眼科的評価は不可欠で、鼻涙管閉塞に対する処置や屈折異常に対する眼鏡処方なども必要である。早期の療育参加やリハビリテーションは重要である。甲状腺機能低下症に対しては甲状腺ホルモン投与などが必要。聴覚評価に基づき、補聴器も検討する。生涯にわたる医療管理はよ

りよい生活のために必要とされている。

5. 予後

先天性心疾患やてんかん、新生児・乳児期の気道感染などの合併症管理による。また、感覚器合併症（眼科的合併症・難聴）も根治は不可能である。精神発達の遅れについては、療育・リハビリテーション等の早期からの介入が予後に影響を与える。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明(*KAT6B* 遺伝子の関連が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養
必要(多くの症状が継続する。)
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1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。
 - 1) 難治性てんかんの場合。
 - 2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。
 - 3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合。

○ 情報提供元

「ヤング・シンプソン症候群の診断基準作成と実態把握に関する研究」

研究代表者 地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター遺伝科 部長 黒澤健司

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

＜診断基準＞

確定診断例及び臨床診断例を対象とする。

原因遺伝子(*KAT6B*等)に変異を認めればヤング・シンプソン症候群(外性器・膝蓋骨症候群も含む)と診断が確定する。変異を認めない場合もあり、下記の症状の組み合わせがあれば臨床診断される。

A. 主要臨床症状

1. 眼瞼裂狭小と膨らんだ頬からなる特徴的な顔貌
2. 精神遅滞: 中等度から重度
3. 眼症状: 眼瞼裂狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など
4. 骨格異常: 内反足、膝蓋骨低形成など
5. 内分泌学的異常: 甲状腺機能低下症
6. 外性器異常: 主に男性で停留精巣及び矮小陰茎

＜診断のカテゴリー＞

主要臨床症状のうち1～3を必須とし、4項目以上を満たす場合にヤング・シンプソン症候群と臨床診断。

<重症度分類>

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)難治性てんかんの場合:主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障を来す状態(日本神経学会による定義)。

2)先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

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 ₂)
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。

3)気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合。

※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。

201 アンジェルマン症候群

○ 概要

1. 概要

重度の精神発達の遅れ、てんかん、失調性運動障害、容易に引き起こされる笑いなどの行動を特徴とする疾患である。15,000 出生に一人くらいの頻度で、日本では 500～1,000 人程度が確認されている。

2. 原因

15 番染色体 q11-q13 に位置する刷り込み遺伝子 *UBE3A* の機能喪失により発症する。*UBE3A* は神経細胞では母由来アレルのみが発現しており、ゲノム刷り込み現象により発現が制御されている。*UBE3A* 機能喪失の機序として、母由来染色体 15q11-q13 の欠失、15 番染色体の父性片親性ダイソミー、刷り込み変異、*UBE3A* の変異が知られている。*UBE3A* は経験依存的シナプス可塑性に必須の蛋白と考えられており、経験依存的シナプス可塑性の障害が脳障害の主要な原因と考えられている。

3. 症状

重度の精神発達の遅れ、てんかん、失調性運動障害、容易に引き起こされる笑いなどの行動異常、睡眠障害、低色素症、特徴的な顔貌(尖った下顎、大きな口)などを認める。

4. 治療法

てんかん発作に対しては抗てんかん薬、睡眠障害に対しては睡眠薬などの対症療法が中心となる。包括的な療育が望まれる。

5. 予後

主に難治性てんかんの併存が生命予後を左右する。

○ 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)
100人未満
2. 発病の機構
不明(原因不明又は病態が未解明。)
3. 効果的な治療方法
未確立(本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。)
4. 長期の療養
必要(発症後生涯継続又は潜在する。)
5. 診断基準
あり(学会承認の診断基準あり。)
6. 重症度分類
 1. 小児例(18歳未満)
小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。
 2. 成人例
成人例は、1)～2)のいずれかに該当する者を対象とする。
 - 1) 難治性てんかんの場合。
 - 2) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合。

○ 情報提供元

「アンジェルマン症候群の病態と教育的対応の連携に関する研究班」

研究代表者 埼玉県立小児医療センター遺伝科 科長 大橋博文

「ゲノムインプリンティング異常症5疾患の実態把握に関する全国多施設共同研究」

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科環境遺伝医学総合研究センター 教授 有馬隆博

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 国立成育医療研究センター 病院長 松井陽

「希少てんかんに関する包括的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 客員研究員 井上有史

研究分担者 北海道大学病院小児科 講師 白石秀明

<診断基準>

Definite を対象とする。

15 番染色体の 15q11.2-15q11.3 領域に欠失・片親性ダイソミー・インプリンティング異常のいずれかを認める、ないし原因遺伝子 (*UBE3A* 遺伝子等) に変異を認め、下記の症状 3 及び 4 を伴う場合、アンジェルマン症候群と診断が確定する。

I. 主要臨床症状

1. 容易に引き起こされる笑い
2. 失調性歩行
3. 下顎突出を含む特徴的な顔貌
4. 精神発達遅滞
5. てんかん発作

＜重症度分類＞

1. 小児例(18 歳未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1)～2)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)難治性てんかんの場合:主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障を来す状態(日本神経学会による定義)。

2)気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合。

※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。

203 22q11.2 欠失症候群

○ 概要

1. 概要

22q11.2 欠失症候群は、患者の 80%は先天性心疾患を合併し、胸腺発達遅延・無形成による免疫低下、特徴的顔貌、口蓋裂・軟口蓋閉鎖不全、低カルシウム血症などを主徴とする。4,000～5,000 人に1人の頻度で発生する希な疾患である。染色体 22q11.2 の微細欠失が認められ約 30 個以上の遺伝子が欠失しているが、未だ原因不明の疾患である。心疾患は、ファロー四徴症、肺動脈弁欠損、肺動脈閉鎖、主要体肺側副動脈の合併などがあり、手術がしばしば困難で、手術後遠隔期に心不全などによる死亡例もある。さらに、合併する免疫低下、血小板減少、肺高血圧などにより手術死亡の報告もあり、未だ効果的な治療方法は未確立、予後不良の疾患である。患者はたとえ生存しても、発達遅延や精神疾患、統合失調症などによる生活面の長期にわたる支障を来す。

2. 原因

染色体 22q11.2 の微細欠失が認められ約 30 個以上の遺伝子が欠失しているが、未だ原因不明の疾患である。

3. 症状

22q11.2 欠失症候群は、発達遅延、特徴的顔貌、先天性心血管疾患、口蓋裂、胸腺低形成、低カルシウム血症など多様な臨床症状を伴う。

22q11.2 欠失症候群の生命予後に深く関わるのが心血管疾患の重症度であり、ファロー四徴症や大動脈弓離断の合併が多く認められる。チアノーゼ、心不全症状を呈する。重症な心奇形に加え、低身長、血小板減少、汎血球減少、痙攣、斜視、気管支軟化症、脳萎縮、白内障、尖足、側弯症、腎奇形、尿道下裂、鎖肛、鼠径ヘルニアなど 180 以上の臨床症状が報告されている。

4. 治療法

新生児期から個々の症例に適した手術計画を立て、生涯にわたって、臨床症状に基づいた生活指導や治療を続ける必要があるが、病態、最適な手術の組み合わせ、手術時期、手術のリスク、術後の予後については、いまだ不明である。

5. 予後

未だ効果的な治療方法は未確立で、予後不良の疾患である。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり(一般に広く用いられている定義としての基準あり。)
6. 重症度分類
New York Heart Association 機能分類を用いてⅡ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「22q11.2 欠失症候群の原因解明、管理、治療に関する研究」
研究代表者 東京女子医科大学 教授 中西敏雄

<診断基準>

Definite を対象とする。

22q11.2 欠失症候群の診断基準

A. 症状

先天性心疾患（ファロー四徴、心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖、肺動脈弁欠損、大動脈弓離断、総動脈幹遺残、心室中隔欠損など）、胸腺発達遅延・無形成による免疫低下、特徴的顔貌、口蓋裂・鼻咽腔閉鎖不全、低カルシウム血症など

B. 遺伝学的検査

染色体検査で FISH 法にて 22q11.2 欠失を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの症状を複数認めて当該疾患を疑い、Bを満たすもの。

<重症度分類>

New York Heart Association 機能分類を用いて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 ₂)
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。

207 総動脈幹遺残症

○ 概要

1. 概要

大きな心室中隔欠損を有し、左右両心室から単一の総動脈幹に血液を駆出することで、大動脈、肺動脈及び冠動脈に血液を供給する先天性心疾患である。肺高血圧を伴う肺血流増多と、総動脈幹弁形成不全による弁逆流により、出生後ただちに強い心不全症状を呈することが多い。

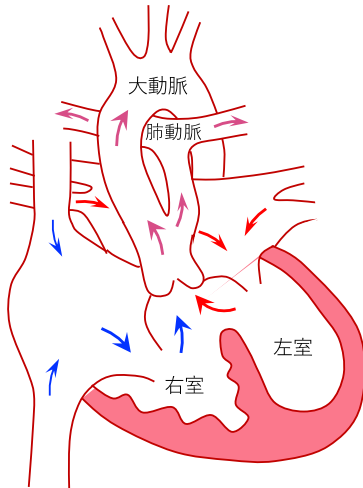


図1：総動脈幹遺残症

2. 原因

発病機構の詳細は明らかではない。本症では、円錐動脈幹隆起のらせん分割に関与する心臓神経堤細胞の機能異常により、円錐動脈幹隆起が形成されないか、又は発達が不十分で癒合できず、大動脈と肺動脈が分離されないで一本の総動脈幹として遺残することにより発症すると考えられている。原因となる特定の遺伝子は明らかではない。22q11.2 欠失症候群での合併頻度が高く、*TBX1*遺伝子の関与が示唆されている。

3. 症状

新生児期又は乳児期早期から、多呼吸、陥没呼吸、哺乳障害、体重増加不良など、重篤な心不全症状で発症する。肺血流が多いために、チアノーゼには気づかれない症例もある。重症度は肺血流量と総動脈幹弁の逆流程度に依存する。

4. 治療法

【内科的治療】

新生児期には利尿薬などの薬物による心不全治療を行うが、時間とともに肺血管抵抗が低下すると肺血流量は増加し、心不全コントロールは困難となる。

【外科的治療】

基本的には新生児期後期から乳児期早期に、心内修復手術として、心室内血流転換と右室-肺動脈間に弁付き導管を増設する Rastelli 手術を施行する。低出生体重児や他にリスク因子を持つ症例では、姑息手術として肺動脈絞扼術を施行することもある。総動脈幹弁の形態異常が強い症例では弁形成、弁置換手術、ホモグラフトによる大血管再建術も施行される。

5. 予後

手術を施行しない自然歴は極めて不良であり、新生児から乳児期早期の心内修復術が必要である。新生児期の死亡例は多く、姑息手術後の死亡例も少なくない。Rastelli 手術を行った後も、総動脈幹弁の狭窄及び閉鎖不全の遺残や導管狭窄及び閉鎖不全の続発により、再手術を繰り返すことが多い。全般的に、予後不良の疾患である。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
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 心機能分類Ⅱ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

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。

A:心エコー検査

1. 総動脈幹は大きな心室中隔欠損の上で、両心室に騎乗する。
2. 肺動脈は総動脈幹から主肺動脈又は左右肺動脈が別々に分枝する。
3. 総動脈幹弁は症例により2弁～6弁からなり、様々な程度の弁逆流を認める。

B:心臓カテーテル・造影所見

1. 総動脈幹から上行大動脈及び肺動脈にカテーテルの挿入が可能である。
2. 肺高血圧※を呈する。
3. 両心室いずれの造影においても総動脈幹を介して、大動脈と左右の肺動脈が造影される。総動脈幹造影により弁逆流を認める。

※肺高血圧の定義:平均肺動脈血圧が 25mmHg 以上

C:multi-slice CT(MSCT)又は MRI 検査

1. 総動脈幹は大きな心室中隔欠損の上で、両心室に騎乗する。
2. 肺動脈は総動脈幹から主肺動脈又は左右肺動脈が別々に分枝する。

<診断のカテゴリー>

Definite: A 又は B のいずれかにおいて、1～3の全てを満たす場合、又は C の1、2を満たす場合、総動脈幹遺残症と診断する。

<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 ₂)
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。

○ 概要

1. 概要

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、左房→解剖学的右室(左側)→大動脈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(60-80%)、左室流出路及び肺動脈狭窄(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、それぞれの合併異常に基づく外科治療が必要となる。また心房-心室の特異的な接続のため、房室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。さらに、体心室である解剖学的右室は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困難であるため、成人期以降では解剖学的右室が機能不全に陥り、心不全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。

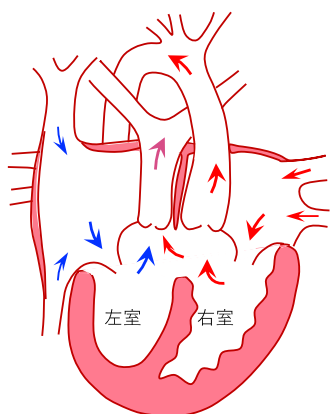


図1: 修正大血管転位(心室中隔欠損を伴う)

2. 原因

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

[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

合併異常を伴う修正大血管転位症の外科治療は、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拡大を引き起こし、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手術や動脈スイッチ手術を組み合わせ、左心室を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、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、一般に外科的修復は困難であり、最終的には心臓移植以外に救命の方法がない。

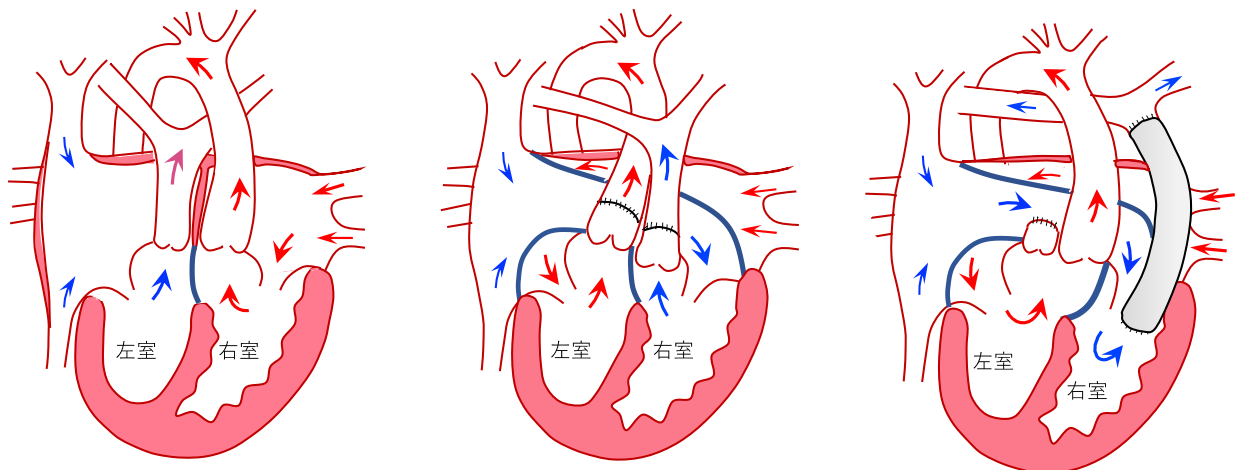


図2左:機能的心内修復術(conventional repair、心室中隔欠損閉鎖術)、図2中央:Senning 手術による心内血流転換及び動脈スイッチ手術による double switch 手術、図2右:Senning 手術による心内血流転換及び心外導管を用いた Rastelli 手術による double switch 手術

5. 予後

修正大血管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、合併異常の有無と重症度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り死亡するため、10 年生存は 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(令和元年度医療受給者証保持者数)
141 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(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。

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。

解剖学的右房が解剖学的左室に接続し、解剖学的左房が解剖学的右室に接続する(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前方に位置し、肺動脈は解剖学的左室から起始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、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。

<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 ₂)
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。

209 完全大血管転位症

○ 概要

1. 概要

完全大血管転位症とは、右房と右室、左房と左室は正常に連続するが、右室から大動脈が、左室から肺動脈が起始す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。

完全大血管転位

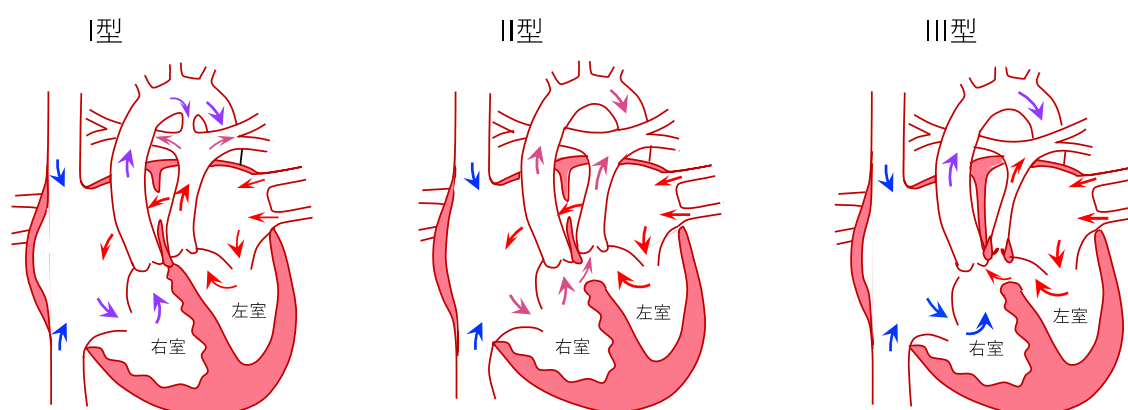


図1:完全大血管転位(心室中隔欠損を伴わないⅠ型(左)、心室中隔欠損を伴うⅡ型(中央)、心室中隔欠損と肺動脈狭窄を伴うⅢ型(右))

2. 原因

正常ではらせん状に発達する円錐動脈幹中隔が直線的に発達することで発症すると考えられている。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、遺伝子異常を含めて病因の詳細は不明である。

3. 症状

Ⅰ型では生直後から強いチアノーゼが見られる。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認められる。Ⅲ型は肺動脈狭窄の程度によるが、一般的にチアノーゼが強い。

4. 治療法

[内科的治療] Ⅰ型、及びⅡ型で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。Ⅱ型の心不全症状に対しては、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などの特殊な場合を除いて単独では行われない。

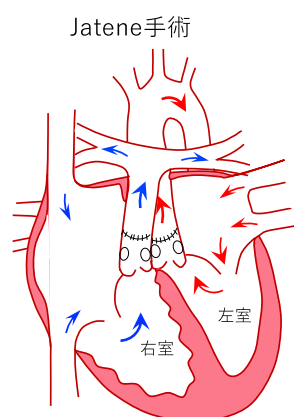


図3:動脈スイッチ手術(Jatene手術)

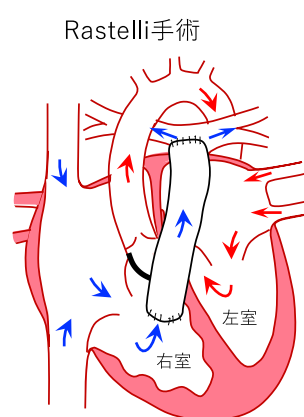


図4:心房内血流転換及び心外導管を用いたRastelli手術

5. 予後

元来重篤なチアノーゼ性先天性心疾患であり、自然歴での予後は不良であるが、Ⅰ型、Ⅱ型での大動脈スイッチ手術の遠隔期の予後は良好となった(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-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ことから、術後遠隔期に三尖弁閉鎖不全、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きたす。

○ 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)
176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(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。

A:心エコー検査で下記の①かつ②の所見を認める。

- ① 心房-心室間接続は一致するが、解剖学的左室から肺動脈が起始し、解剖学的右室から大動脈が起始する(心室-大血管接続不一致)。
- 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、後方の大血管は左右に分枝し肺動脈となる。

※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。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。冠動脈の走行は動脈スイッチ手術の際には重要な情報となる。

<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 ₂)
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心室レベルで血液が両方向に短絡するが、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を合併することがある。

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。

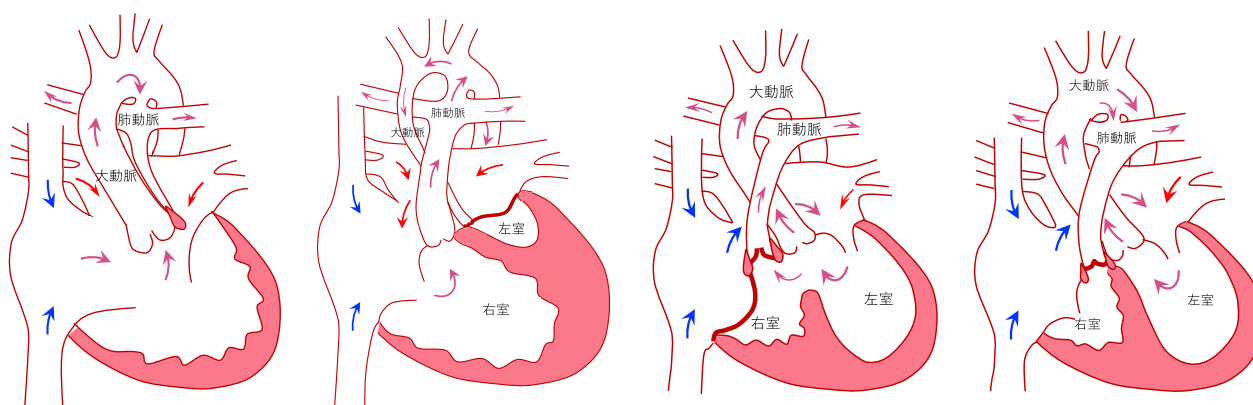


図1A: 右室型単心室症(肺動脈閉鎖を伴う)、図1B: 左心低形成症候群(僧帽弁閉鎖、大動脈弁閉鎖)、図1C: 三尖弁閉鎖症(高度な肺動脈狭窄を伴う)、図1D: 心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖症

2. 原因

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

単心室循環 (Fontan 循環) の長期経過、特に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

易疲労、呼吸促迫、食思不振、顔面浮腫、動悸、失神など

2) 低酸素血症に由来する症状・合併症

チアノーゼ、バチ状指、易疲労、多呼吸、過粘稠度症候群、腎機能低下、痛風など

3) 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) 術後遠隔期における Fontan 循環破綻に由来する症状 (Fontan 術後症候群)

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、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)、肺動静脈瘻、血栓塞栓症、抑鬱状態などをきたす。

4. 治療法

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) を実施する。ただ、順調な Fontan 循環であっても、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。心機能や肺血管抵抗値から Fontan 型手術の適応外となった症例では、ACE 阻害薬や利尿薬などの対症療法を行う。

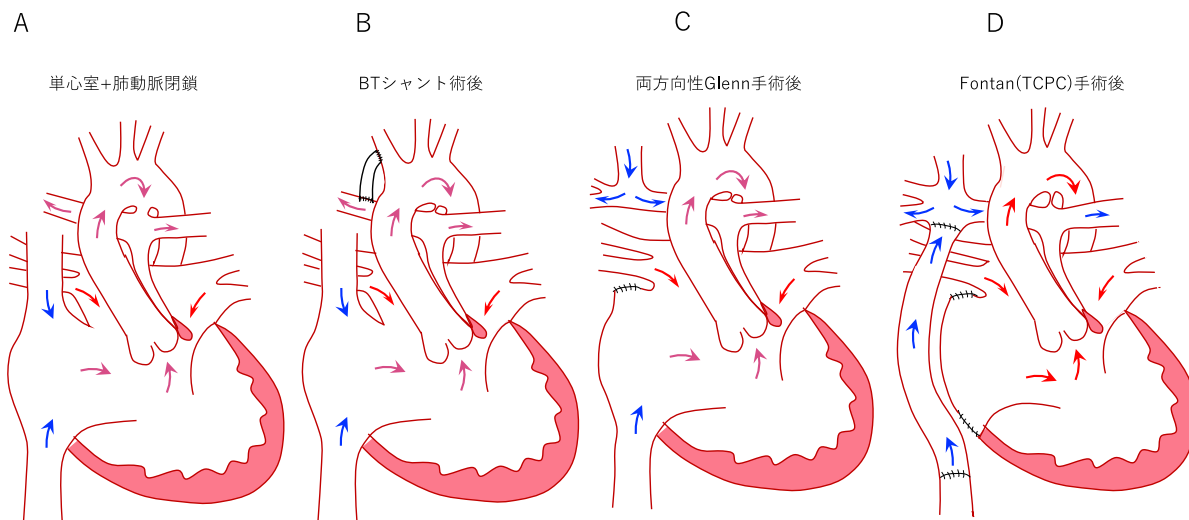


図2A:肺動脈閉鎖を伴う右室型単心室症(A)、図2B:BT シャント手術後、図2C:両方向性グレン手術後、図2D. Fontan 型手術後(心外導管を用いた TCPC 術)

5. 予後

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(令和元年度医療受給者証保持者数)
 - 単心室症:301 人
 - 左心低形成症候群:100 人未満
 - 三尖弁閉鎖症:137 人
 - 心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖:100 人未満
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。

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。大血管は正常の位置関係のもの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 MSCT 検査でも可能である。

<診断>

心エコー検査、心臓カテーテル・造影検査、心臓 MRI または MSCT 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。

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〉

心エコー検査、心臓カテーテル・造影検査、心臓 MRI または MSCT 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

＜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 ₂)
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

○ 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（極型ファロー四徴症）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。

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。

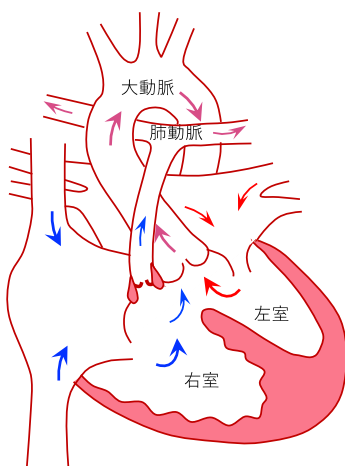


図1: ファロー四徴症

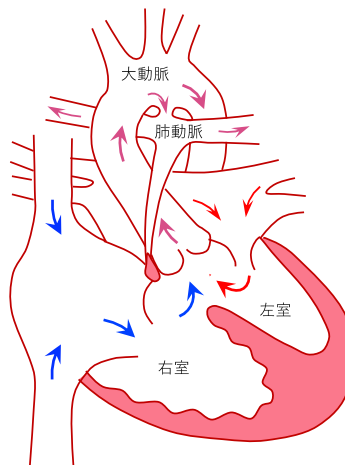


図2: 心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症

2. 原因

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。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命的となる。

4. 治療法

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 シャント手術を行い、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 シャ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

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(令和元年度医療受給者証保持者数)
214. 心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症 100 人未満
215. ファロー四徴 519 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、ファロー四徴症の総称である。以下の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体肺動脈側副動脈(MAPCA)から肺動脈への血流を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite: 心エコー検査又は心臓カテーテル・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、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。

<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 ₂)
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。

○ 概要

1. 概要

両大血管右室起始症は、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も 50%以上が右心室から起始し、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(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、4) 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。

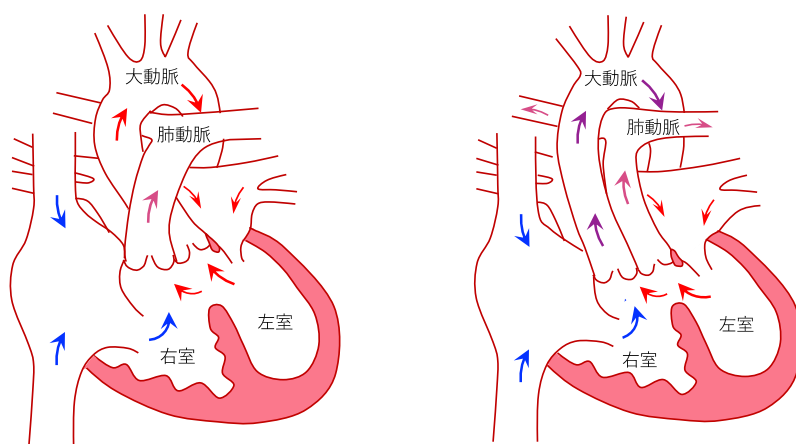


図1左: 両大血管右室起始症(正常大血管型、大動脈弁下心室中隔欠損型)、図1右: 両大血管右室起始症(大血管転位型、肺動脈弁下心室中隔欠損型)

2. 原因

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、肺動脈と大動脈の兩大血管のうち、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。

4. 治療法

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シャント手術を行い、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

両大血管右室起始では、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。MRI 検査で右室容積を計測し、右心機能不全が不可逆的になる以前に右室流出路再建術を実施する。

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(令和元年度医療受給者証保持者数)
165 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。

<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、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 ₂)
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ため、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。

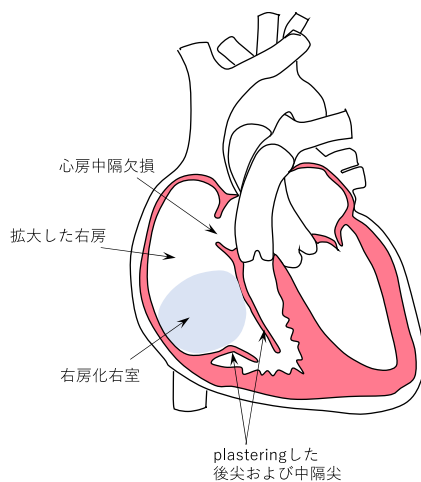


図1:エプスタイン病(心房中隔欠損合併例)

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 日こ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。

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の駆出が低下し、重篤な右心不全をきたす。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となるため、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) 新生児型の外科治療

著しい右心不全により、右心室からの順行性肺血流が維持できない場合、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 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が手術適応となる。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し、小児期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低下し、右心不全症状、頻脈性不整脈、チアノーゼなどが進行し、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(令和元年度医療受給者証保持者数)
100 人未満
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(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 $8\text{mm}/\text{m}^2$ (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。

<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(新生児型)。
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 症候群を合併し、発作性上室頻拍を認める。

C: 参考となる検査所見

【胸部 X 線所見】

1. 心陰影は、右房拡大により右第2弓は突出し、箱型の心拡大を認める。
2. 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。
2. WPW 症候群の合併例では、上室性頻拍や偽性心室頻拍(1:1の心房粗動)を認める。

【心臓カテーテル・造影所見】

1. 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. 造影で、機能的右室と右房化右室を認める。
3. 三尖弁の閉鎖不全を認める。

<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 ₂)
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。

※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/尿クレアチニン比が 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)
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、小児慢性特定疾病の重症度の基準を用いる。

○ 情報提供元

「難治性腎障害に関する調査研究」

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及び2を同時に満たし、二次性ネフローゼ症候群を除外したもの。

<小児における診断基準>

1. 高度蛋白尿(夜間蓄尿で 40mg/hr/m² 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及び2を同時に満たし、二次性ネフローゼ症候群を除外したもの。

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

・その他: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)

<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 ²)	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: $0.3 \text{ g/日} \leq \text{尿蛋白} < 1.0 \text{ g/日}$
- ・不完全寛解 II 型: $1.0 \text{ g/日} \leq \text{尿蛋白} < 3.5 \text{ g/日}$
- ・無効: 尿蛋白 $\geq 3.5 \text{ g/日}$

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糸球壁の肥厚(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

糸球体糸球壁において、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る。最近、補体制御因子であるH因子やI因子等の遺伝子異常、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って惹起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(令和元年度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>

Definite を対象とする。

A. 病理診断:

メサングウム細胞の軸部増殖、係蹄壁への伸展増殖(メサングウム間入)、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。

B. 鑑別診断

二次性膜性増殖性糸球体腎炎

(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
- ・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
- ・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 ²)	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ク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(令和元年度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
重症を対象とする。

○ 情報提供元

「間脳下垂体機能障害に関する調査研究班」

研究代表者 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 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 3,000 mL 以上又は 40 ml/kg 以上、小児においては 2,000 ml/m² 以上。
2. 尿浸透圧は 300 mOsm/kg 以下。
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。
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

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の全てを満たし、Bの 1、2、3、4、6 を満たし、Cの鑑別疾患を除外し、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 1: Aの全てを満たし、Bの 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＞

重症を対象とする。

軽症： 重症以外

重症： 成人において1日 3,000 mL 以上又は 40 ml/kg 以上、小児においては 2,000 ml/m² 以上の尿量を認めるもの

※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、「膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛，圧迫感または不快感があり，尿意亢進や頻尿などの下部尿路症状を伴い，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。このうちハンナ病変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特徴的な異常所見を有し、症状のもより重症である。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。頻回な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、シェーグレン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(令和元年度医療受給者証保持者数)
720 人
2. 発病の機構
不明(膀胱粘膜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研究」
研究代表者 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。

○ 概要

1. 概要

カーニー複合 (Carney 複合 (CNC)) は、粘液腫、皮膚の色素斑、内分泌機能亢進状態を合併した症例をまとめ、1985 年に名付けられた疾患概念であり、このうち2つ以上の症候があれば臨床的に診断されてきた。クッシング症候群、先端肥大症、女性化乳房、思春期早発症、内分泌腺腫瘍など内分泌疾患の合併が多く、それらを契機として診断に結びつくことが多いのも特徴とされる、多発性腫瘍症候群である。

2. 原因

報告症例の約半数が常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) 形式で、残りは散発例である。原因遺伝子座位として 2p16 (CNC type2) あるいは 17q2 (CNC type1) との連鎖が示唆されており、本疾患には異質性がある。さらに、CNC type1 の原因遺伝子として *PRKAR1A* (*protein kinase A regulatory subunit 1- α*) が 2000 年に同定されているが、CNC type2 の原因遺伝子は未だ同定されていない。

3. 症状

症状、徴候は生下時に出現していることもあるが、診断時の平均年齢は 20 歳過ぎとされる。

1) 皮膚病変

- a. 点状皮膚色素沈着
- b. 皮膚粘膜粘液腫
- c. 青色母斑、類上皮性青色母斑 (多発性)

2) 心病変

心粘液腫

3) 内分泌病変

- a. 原発性色素性結節状副腎皮質病変 (primary pigmented nodular adrenocortical disease: PPNAD)
- b. 成長ホルモン (GH) 産生腺腫による先端肥大症
- c. 甲状腺腺腫・癌

4) 乳房病変

- a. 乳房粘液腫症
- b. 乳管腺腫

5) 男性性器病変

大細胞石灰型セルトリ細胞腫 (large-cell calcifying Sertoli cell tumor: LCCSCT)

6) 末梢神経病変

砂腫状黒色神経鞘腫 (psammomatous melanotic schwannoma: PMS)

7) 骨病変

骨軟骨粘液腫

8) その他の合併症

心病変による心不全、脳梗塞、その他の塞栓症。内分泌病変によるクッシング症候群、糖代謝異常、高血圧、骨粗鬆症、思春期早発症、女性化乳房。

4. 治療法

多様な腫瘍の発生に注意し、早期発見に努めることが重要である。通常、心粘液腫に対しては外科的切除、PPNAD によるクッシング症候群に対しては両側副腎摘除、皮膚及び乳房粘液腫に対しては外科的切除、GH 産生下垂体腺腫に対しては外科的切除もしくはソマトスタチンアナログの併用が行われる。

5. 予後

診断時の平均年齢は 20 歳とされ、多発性腫瘍の治療に奏効すれば通常の寿命を全うできるものと思われるが、一部は若年死する。また、罹患男性では妊孕性が低下している可能性があるが、明らかではない。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(外科治療などの対症療法のみ。)
4. 長期の療養
必要(進行性で、年齢が進むにつれて合併症が増えていく可能性がある。)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準。)
6. 重症度分類
1)又は2)に該当するものを対象とする。
1)手術適応者及び術後1年間以内の患者。
2)クッシング病又は下垂体性成長ホルモン分泌亢進症の重症度分類において、いずれかで重症を満たす。

○ 情報提供元

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班」

研究代表者 慶應義塾大学医学部小児科学教室 教授 長谷川奉延

研究分担者 旭川赤十字病院 小児科部長 向井徳男

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする

カーニー (Carney) 複合の診断基準

A. 主要徴候

1. 点状皮膚色素沈着 (口唇、結膜、眼角、外陰部) *
2. 粘液腫 (皮膚、粘膜) **
3. 心粘液腫 **
4. 乳房粘液腫症 **, 又は脂肪抑制 MRI で乳房粘液腫症を疑わせる所見。
5. 原発性色素性結節状副腎皮質病変 (PPNAD) **, 又はデキサメサゾン負荷試験 (Liddle 法) における尿中グルココルチコイドの奇異性陽性反応。
6. 成長ホルモン産生腺腫 ** による先端肥大症。
7. 大細胞石灰型セルトリ細胞腫 **, 又は精巣超音波検査での石灰化像。
8. 甲状腺癌 **, 又は若年者における甲状腺超音波検査での低エコー多発結節。
9. 砂腫状黒色神経鞘腫 **
10. 青色母斑、類上皮性青色母斑 (多発性) **
11. 乳管腺腫 (多発性) **
12. 骨軟骨粘液腫 **

(* 点状皮膚色素沈着については、診断に際し、当該疾病に関する十分な経験が必要であるため、皮膚科専門医による診察が望ましい。)

(** 病理診断で確定したもの)

B. 補足診断項目

一親等以内にカーニー (Carney) 複合罹患者の存在

C. 遺伝学的検査

PRKARIA 遺伝子の不活化変異

<診断のカテゴリー>

Definite: A の 1 つ以上の項目、かつ C を満たす。

Probable: A の 1 つ以上の項目、かつ B を満たす。又は、A の 2 つ以上の項目を満たす。

<重症度分類>

1) 又は2)に該当するものを対象とする。

1)手術適応者及び術後1年間以内の患者。

主要徴候 1 から12に対する、1 つ以上の手術を対象とする。

2)下記のクッシング病又は下垂体性成長ホルモン分泌亢進症の重症度分類において、いずれかで重症を満たす。

・クッシング病の重症度分類

軽症： 重症以外

重症： 血中 ACTH とコルチゾール(同時測定)のいずれかが高値(※※)で、かつ主症候(※)の①、②の中から1項目以上を満たすもの。

※ 主症候

①特異的症候

(ア)満月様顔貌

(イ)中心性肥満又は水牛様脂肪沈着

(ウ)皮膚の伸展性赤紫色皮膚線条(幅 1cm 以上)

(エ)皮膚の菲薄化及び皮下溢血

(オ)近位筋萎縮による筋力低下

(カ)小児における肥満を伴った成長遅延

②非特異的症候

(ア)高血圧

(イ)月経異常

(ウ)座瘡(にきび)

(エ)多毛

(オ)浮腫

(カ)耐糖能異常

(キ)骨粗鬆症

(ク)色素沈着

(ケ)精神障害

※※施設基準値の基準範囲を上回る場合を高値とする。

・下垂体性成長ホルモン分泌亢進症の重症度分類

軽症： 重症以外

重症：以下の1、2のいずれかを満たす

1. 血中 IGF-1 濃度 SD スコア +2.0 以上
2. 臨床的活動性を示す症候あるいは合併症(※)を2項目以上認める

※ 臨床的活動性を示す症候及び合併症

- (1)発汗過多
- (2)頭痛
- (3)視力・視野障害
- (4)月経異常
- (5)睡眠時無呼吸症候群
- (6)耐糖能異常
- (7)高血圧
- (8)不正咬合
- (9)変形性関節症、手根管症候群
- (10)頭蓋骨及び手足の単純 X 線の異常

※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。

234 ペルオキシソーム病(副腎白質ジストロフィーを除く。)

○ 概要

1. 概要

ペルオキシソーム病は細胞内ペルオキシソームに局在する酵素・タンパクの単独欠損症と、それらのタンパクをペルオキシソームに局在させるために必要な PEX タンパクの遺伝子異常症(ペルオキシソーム形成異常症)の2つに分けられる。これらの遺伝子異常により様々なペルオキシソーム代謝系が障害され、中枢神経系を中心に対象となる臓器に障害を来して多岐にわたる臨床像を呈する。これまでに最も頻度の高い副腎白質ジストロフィーや、最も重篤かつペルオキシソーム病の極型であるツェルバーガー症候群など15の疾患に分類されている。ここでは既に指定難病の対象となっている副腎白質ジストロフィーを除いたペルオキシソーム病を対象とする。

<疾患分類>

1. ペルオキシソーム形成異常症(PEX 遺伝子異常症)

- (1)ツェルバーガー症候群
- (2)新生児型副腎白質ジストロフィー
- (3)乳児レフサム病
- (4)根性点状軟骨異形成症1型(Rhizomelic chondrodysplasia punctata type1:RCDP type1)

2. 単独欠損症

- (1)副腎白質ジストロフィー
- (2) β -酸化系酵素欠損症
 - アシル-CoA オキシダーゼ 1(AOX1) 欠損症
 - D-二頭酵素(DBP) 欠損症
 - ステロールキャリアプロテイン X(Sterol carrier protein X:SCPx) 欠損症
 - 2-メチルアシル-CoA ラセマーゼ(2-Methylacyl-CoA racemase:AMACR) 欠損症
- (3)レフサム病
- (4)プラスマローゲン合成系酵素欠損症
 - 根性点状軟骨異形成症2型、3型(Rhizomelic chondrodysplasia punctata type2、type3: RCDP type2、type3)
- (5)原発性高シュウ酸尿症I型
- (6)アカタラセミア(無カタラーゼ血症)

3. その他

隣接 *ABCD1/DXS1357E* 欠失症候群(Contiguous *ABCD1/DXS1357E* deletion syndrome:CADDs)

2. 原因

ペルオキシソームには極長鎖脂肪酸の β 酸化やフィタン酸 α 酸化、プラスマローゲン合成系、過酸化水素分解系、グリオキシル酸解毒系など生体に必要と多くの代謝系の酵素・タンパクが存在している。それら酵素・タンパクの単独遺伝子異常症では、これまで10個の疾患と原因遺伝子が解明されており、それぞれ

の遺伝子異常に起因する様々な代謝障害と多岐にわたる臨床像を呈している。一方、それらのタンパクのペルオキシソームへの輸送に関わる *PEX* 遺伝子異常によるペルオキシソーム形成異常症では、これまで 13 個の原因となる *PEX* 遺伝子が知られており、臨床的にはペルオキシソーム代謝機能全般の障害により重篤な症状を来す最重症のツェルバーガー症候群から、より軽症の臨床型まで存在している。また近年の網羅的遺伝子解析技術の進歩により *PEX* 遺伝子異常症や β 酸化系酵素欠損症で、大脳白質や小脳等の病変に基づく神経症状を呈する臨床亜型が報告されている。

3. 症状

ペルオキシソーム病の極型であるツェルバーガー症候群では、出生直後からの筋緊張低下や異常顔貌を呈し、脳肝腎など全身に重篤な障害を来す。ペルオキシソーム病に共通する症状は認めないが、疾患ごとに発達障害から神経障害(けいれん、知能障害など)、視覚、聴覚の異常から肝臓、腎臓、骨など全身に様々な症状がみられる。発症時期や臨床経過も疾患ごとに異なり、同じ疾患でも症状や重症度には幅がある。

4. 治療法

多くのペルオキシソーム病では根治療法としての治療法は確立しておらず、対症療法が中心となっている。その中でもレフサム病でのフィタン酸制限食や、原発性高シュウ酸尿症での肝移植や腎移植、無力カタラゼ血症での口腔内衛生管理が治療法として挙げられている。いずれにしても稀少疾患であるペルオキシソーム病の治療の第一歩は、できるだけ早期に正確に診断することにある。

5. 予後

ペルオキシソーム病の極型であるツェルバーガー症候群では乳児期早期に死亡するが、他のペルオキシソーム病は疾患により予後は様々である。

○ 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)

100 人未満

2. 発病の機構

不明(病因遺伝子は解明も病態は不明な疾患が多い。)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法が中心で、一部に移植や食事療法がある。)

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり(疾患ごとに研究班で作成。)

6. 重症度分類

modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが 3 以上を対象とする。

○ 情報提供元

「ライソゾーム病、ペルオキシソーム病(副腎白質ジストロフィーを含む)における良質かつ適切な医療の実現に向けた体制の構築とその実装に関する研究」

研究代表者 国立成育医療研究センター 臨床検査部総括部長 奥山虎之

<診断基準>

ペルオキシソーム形成異常症の診断基準

A. 症状

各臨床病型の所見は以下の通りである。

1～3は12個の *PEX* 遺伝子のどれかに異常をもつツェルバーガースペクトラムとして、臨床的重症度の違いにより、分類されている。4の根性点状軟骨異形成症1型は *PEX7* 遺伝子異常による。

1. ツェルバーガー症候群

出生直後よりの筋緊張低下、前額突出・大泉門開大・鼻根部扁平・内眼角贅皮・眼間開離・小顎などの顔貌異常、白内障や緑内障、角膜混濁、網膜色素変性などの眼科的異常、月齢とともに著明になる肝腫大、腎皮質小嚢胞、関節の異常石灰化に哺乳障害、重度の精神運動発達遅滞、けいれんを呈する。また肝機能障害も伴い、トランスアミナーゼの高値、直接・間接ビリルビンの高値、凝固因子の低下などが経過とともに進行し、多くは乳児期前半に死亡する。

2. 新生児型副腎白質ジストロフィー

ツェルバーガー症候群より臨床的に軽症で、顔貌異常も軽微で、出生時の筋緊張低下や眼科的異常、難聴、肝腫大の頻度やその程度も若干軽い。精神運動発達も数か月レベルまでは認めて、その後退行する。また腎嚢胞、関節の石灰化は認めない。ただ新生児けいれんに関してはツェルバーガー症候群より重症で、脳波でヒプスアリスミアを認める症例もあり、抗けいれん剤にても極めて難治である。幼児期前半まで生存する。

3. 乳児レフサム病

ツェルバーガースペクトラムの中で臨床的に最も軽症型にあたり、症状の発症や程度も軽い。生後半年以降に気づかれる軽度の顔貌異常や肝腫大以外には、発達も1歳頃までは比較的順調で、伝い歩きから独歩、言語も有意語から会話可能な例もみられる。その後、筋緊張低下や失調歩行から退行を来し、視覚・聴覚異常も明らかになる。網膜色素変性症や感音性難聴は最終的にはほぼ全例に認める。成人生存例も存在する。

4. 根性点状軟骨異形成症1型(RCDP type1)

近位優位な対称性の四肢短縮症と関節の点状石灰化、小頭症、前額突出や鼻根部扁平などの異常顔貌、白内障、重度の精神運動発達遅滞、成長障害を呈し、多くはけいれんや呼吸器感染を繰り返して1、2歳までに死亡する。また皮膚所見として1/3程度に魚鱗癬を認める。

B. 検査所見

1. 血中ペルオキシソーム代謝産物の測定(診断マーカー)

①極長鎖脂肪酸

ツェルバーガースペクトラムでは C26:0、C25:0、C24:0 などの血中極長鎖脂肪酸の増加を認める。軽症型では、増加の程度も軽度になるが、診断マーカーとしては最も有用である。一方、RCDP type1 では増加を認めない。

②フィタン酸、プリスタン酸

ツェルバーガースペクトラムではフィタン酸、プリスタン酸とも増加する傾向にある。ただし、食事に依存しており、出生時からの哺乳障害を認める重症型では増加しないことがある。一方、RCDP type1 ではフィタン酸の増加は認めるが、プリスタン酸の増加は認めない。

③プラスマローゲン

ツェルバーガースペクトラムでも RCDP type1 でも低下し、その程度は重症度に相関する傾向にある。

2. 画像診断(頭部 MRI、頭部 CT)

ツェルバーガー症候群の頭部 CT では側脳室拡大(胎児エコーで見つかることもある)、MRI 画像では髄鞘化障害と脳回形成異常が特徴的で側脳室拡大や脳梁低形成も認める。一方、新生児型副腎白質ジストロフィーの脳画像所見では、形成異常は乏しく、進行性の脳萎縮と白質変性がみられる。また乳児レフサム病の脳 MRI 所見では錐体路、小脳歯状核、脳梁に異常信号が認められ、その後、小脳から大脳白質に広がる症例もみられる。RCDP type1 では軽度の大脳、小脳の萎縮や MRI にて髄鞘化遅延や白質の異常信号、頸椎狭窄などを認める症例も散見される。

3. 患者細胞を用いた免疫染色

皮膚生検により培養線維芽細胞等を樹立して、ペルオキシソームタンパクの細胞内局在を免疫染色で観察する。主にカタラーゼ抗体が用いられており、ツェルバーガースペクトラムでは通常、細胞内に点状に染まるカタラーゼ顆粒(ペルオキシソーム)はみられない。ただし、軽症型では対照に比べて少数又はモザイク様に顆粒がみられることがある。一方、RCDP type1 では対照とほぼ同様に観察される。

4. 相補性解析

ツェルバーガースペクトラムでは、既知の相補性群の患者細胞と細胞融合して、カタラーゼ顆粒の出現を認めれば異なる相補性群、出現しなければ同じ相補性群に属するとして、12 個ある相補性群のどれに属するかを決定する。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. ツェルバーガースペクトラム

<新生児期>

ダウン症候群、プラダー・ウィリ症候群、脊髄性筋萎縮症、他の先天性筋疾患、染色体異常症、原因不明の奇形症候群など。

<乳幼児期以降>

アッシャー症候群、レーベル病、コケイン症候群、先天感染症、白質変性を来すライソゾーム病やミトコンドリア病、他の網膜色素変性症、白質変性症、脊髄小脳変性症など。

全経過でペルオキシソーム β 酸化酵素欠損症、CADD5、副腎白質ジストロフィー、レフサム病、原発性高シュウ酸尿症1型などのペルオキシソーム病の鑑別は必要である。

2. 根性点状軟骨異形成症1型(RCDP type1)

点状軟骨異形成症をはじめとする骨系統疾患(放射線科専門医による骨レ線像の診断が重要)、プラスマローゲン合成酵素欠損症の RCDP type2 及び 3、ツェルバーガースペクトラム、レフサム病などのペルオキシソーム病など。

D. 遺伝学的検査

1. ツェルバーガースペクトラム

12 個の *PEX* 遺伝子(*PEX1*、*PEX2*、*PEX3*、*PEX5*、*PEX6*、*PEX10*、*PEX12*、*PEX13*、*PEX14*、*PEX16*、*PEX19*、*PEX26*)の変異

2. RCDP type1

PEX7 遺伝子の病理性変異

<診断のカテゴリー>

1. ツェルバーガースペクトラム

(1)症状で述べた項目

(2)血中ペルオキシソーム代謝産物の異常

(3)患者細胞を用いた免疫染色にてペルオキシソームタンパクの局在化異常を認める。

Definite としては、下記①又は②のいずれかに該当する症例とする。

①上記、診断基準(1)～(3)の項目を全て満たすもの

②*PEX* 遺伝子変異が同定されたもの

2. 根性点状軟骨異形成症1型(RCDP type1)

(1)症状で述べた項目

(2)血中ペルオキシソーム代謝産物の測定で、フィタン酸の増加及びプラスマローゲンの減少。極長鎖脂肪酸は正常

(3)*PEX7* 遺伝子変異が同定されたもの

Definite としては、(1)～(3)の項目を全て満たすもの

<診断基準>

ペルオキシソーム β 酸化系酵素欠損症の診断基準

A. 症状

各臨床病型の所見は以下の通りである。

1. アシル CoA オキシダーゼ1 (AOX1) 欠損症

新生児期からの筋緊張低下と乳児期以降のけいれん、発達の遅れと2歳前後からの退行が認められる。顔貌異常は軽度もしくは明らかな症例も多く、その他の症状としては眼振や視覚・聴覚障害、発育障害などに加えて、約半数に肝腫大を認める。平均生存年齢は5歳(4～10歳)とされているが、成人生存例も見つかっている。

2. D-二頭酵素 (DBP) 欠損症

ほとんどが新生児期からの筋緊張低下と1か月以内のけいれんを認める。その多くは脳波異常が認められ、一部には点頭てんかんを認める。さらに哺乳不良や成長障害、眼振、視覚・聴覚障害に、ツェルバーガー症候群類似の前額突出、大泉門開大、眼間開離、鼻根部扁平、高口蓋、小顎症、耳介低位などの顔貌異常に、肝腫大を認める。多くは2歳までに肺炎にて死亡するが、まれに、幼小児期の発症で緩徐な経過を示す成人例も知られており、その臨床像は、難聴、小脳性運動失調、錐体路徴候、末梢神経障害などで、言語発達の障害を防ぐために、難聴の早期診断と介入が重要である。

3. ステロールキャリアプロテイン X (SCPx) 欠損症

17歳より強直性斜頸、不随意運動、小脳症状を呈し、頭部MRIで視床、橋にT2高信号域を認めた45歳男性患者が報告されている。

4. 2-メチルアシル CoA ラセマーゼ (AMACR) 欠損症

乳児期に肝障害、脂溶性ビタミンの欠乏を来すタイプと、成人発症の感覚運動ニューロパチーに網膜色素変性、性腺機能低下、てんかん、発達遅滞、再発性の脳症などを伴うタイプが存在する。

B. 検査所見

1. 血中ペルオキシソーム代謝産物の測定(診断マーカー)

①極長鎖脂肪酸

C26:0、C25:0、C24:0などの直鎖脂肪酸を基質とするAOXとDBP欠損症では極長鎖脂肪酸の蓄積を認める。特にAOXではその基質特異性より、直鎖の極長鎖脂肪酸の蓄積が唯一の生化学的特徴である。一方、SCPxとAMACR欠損症では、主に分枝鎖脂肪酸を基質とするため、極長鎖脂肪酸の蓄積は認めない。

②フィタン酸、プリスタン酸、胆汁酸中間代謝産物

ペルオキシソーム β 酸化系ではプリスタン酸や胆汁酸の中間代謝産物DHCA/THCAの分枝鎖脂肪酸の短縮も行っているため、DBPやSCPx欠損症では蓄積する傾向にある。また両者のR体はAMACRによりS体に変換されてから β 酸化を受けるため、AMACR欠損症でも蓄積を認める。さらにプリスタン

酸の前駆体であるフィタン酸も蓄積する。ただし、フィタン酸は食事に由来するため、フィタン酸とプリスタン酸値の評価は検査時の摂食状況に注意を要する。

2. 画像診断(頭部 MRI、頭部 CT)

AOX 欠損症ではほとんどの症例で大脳、小脳に白質異常を認める。また DBP 欠損症患者の脳 MRI や CT では脳室拡大や皮質異形成、髄鞘化遅延、脱髄、脳萎縮、germinolytic cyst などを認める。SCPx 欠損症患者では頭部 MRI にて視床、橋、後頭葉に、AMACR 欠損症では脳幹や視床、小脳に T2 高信号域を呈した症例が報告されている。

3. 患者細胞を用いた解析

イムノブロットや免疫染色法により、当該タンパクの欠損を認めることもある。また AOX と DBP 欠損症患者細胞の抗カタラーゼ抗体を用いた免疫染色では、カタラーゼ含有顆粒(ペルオキシソーム)が、通常より大型の形態を呈している。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. AOX 及び DBP 欠損症

白質変性症や脊髄小脳変性症に、ペルオキシソーム形成異常症や副腎白質ジストロフィーなどのペルオキシソーム病

2. SCPx欠損症

白質変性症

3. AMACR 欠損症

先天性胆汁酸合成異常症、感覚運動ニューロパチーや網膜色素変性症、てんかん、発達遅滞、再発性の脳症、副腎脊髄ニューロパチー(adrenomyeloneuropathy: AMN) やレフサム病などのペルオキシソーム病

D. 遺伝学的検査

1. AOX1、DBP(HSD17B4)、SCPx、AMACR 遺伝子の病原性変異

<診断のカテゴリー>

(1)症状で述べた項目

(2)各疾患に特徴的なペルオキシソーム代謝産物の異常を認める。

(3)イムノブロット又は細胞染色による病因タンパクの欠損を認める。

Definite としては、下記①又は②のいずれかに該当する症例とする。

①上記、診断基準(1)～(3)の項目を全て満たすもの

②各疾患の(1)～(3)の項目1つ以上に病因遺伝子変異が同定されたもの

<診断基準>

プラスマローゲン合成系酵素欠損症 根性点状軟骨異形成症2型3型(RCDP type 2、type 3)の診断基準

A. 症状

RCDP type 2、3 とも type1 に共通する根性点状軟骨異形成症の臨床像を認める。すなわち近位優位の四肢短縮症と関節の点状石灰化、異常顔貌、白内障、重度の精神運動発達遅滞を呈する。また四肢短縮が近位優位でない例や、異常顔貌や発達遅滞などが軽度の variant type の報告もみられる。

B. 検査所見

1. 血中・組織のプラスマローゲン含量の低下

生化学的には type2、3 ともに血漿・血清、赤血球や線維芽細胞等におけるプラスマローゲン含量の減少を認める。一方、type1 ではプラスマローゲン含量の減少以外に、血漿・血清でのフィタン酸の増加も認める。

2. 線維芽細胞を用いたプラスマローゲン合成系酵素活性の低下

RCDP type2 では DHAP アシルトランスフェラーゼ (acyltransferase) 活性、type3 ではアルキル-DHAP シンターゼ (synthase) 活性の低下を認める。ただし、DHAP アシルトランスフェラーゼはアルキル-DHAP シンターゼとのヘテロトリマーを形成して機能しているため、アルキル-DHAP シンターゼ欠損症の type3 においても type2 の欠損酵素である DHAP アシルトランスフェラーゼ活性が 15%程度減少することが報告されている。また type1 も病因である PEX7 がアルキル-DHAP シンターゼの受容体であるため、両酵素活性の低下を認める。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

臨床像からの鑑別としては骨系統疾患、特に根性以外の点状軟骨異形成症 (chondrodysplasia punctata) が挙げられ、放射線科専門医による臨床、X 線所見の診断が重要である。RCDP type1 との鑑別はフィタン酸の蓄積やチオラーゼ (thiolase) のプロセッシングに異常を認めないことより、ツェルバーガー症候群との鑑別は極長鎖脂肪酸の蓄積を認めないことや免疫染色で形態的に細胞内ペルオキシソームが存在していることより可能である。

D. 遺伝学的検査

1. RCDP type2 は *dihydroxyacetonephosphate (DHAP) acyltransferase*、type3 は *alkyl-DHAP synthase* 遺伝子の病理性変異

<診断のカテゴリー>

(1) 症状で述べた項目

(2) 血中や組織のプラスマローゲン含量の低下。フィタン酸、極長鎖脂肪酸は正常

(3) DHAP アシルトランスフェラーゼ又はアルキル-DHAP シンターゼの活性低下

Definite としては、下記①又は②のいずれかに該当する症例とする。

①上記、診断基準(1)～(3)の項目を全て満たすもの

②(1)～(3)の項目1つ以上に DHAP アシルトランスフェラーゼ又はアルキル-DHAP シンターゼの遺伝子変異を認めるもの

<診断基準>

レフサム病の診断基準

A. 症状

発症年齢は7か月から 50 歳で、発症時期と重症度は必ずしも関連しない。多くの症例は必発である網膜色素変性症による夜盲で発症するが、小児期には気づかれないこともある。さらに視野狭窄も来す。その他の症状は頻度順に嗅覚障害、多発ニューロパチー、聴力障害、小脳失調、魚鱗癬を呈する。さらに不整脈や心筋症、突然死を来す症例も存在する。未治療症例の予後は不良で、約半数は 30 歳前に死亡しており、死因として心筋症による突然死が最も多い。経過は慢性進行性であるが、体重減少やストレス、外傷、感染を契機に多発ニューロパチーや筋力低下、失調などを急激に来す“急性レフサム病”の報告もある。

B. 検査所見

1. 血中フィタン酸の測定

血漿フィタン酸は食事の影響が大きいが、多くの症例で 200 μ M 以上を示す。またプリスタン酸の増加は認めないため、同時に測定してフィタン酸／プリスタン酸比の増加を確認することも診断に有用である。

2. 髄液タンパク

細胞数の増多を伴わない髄液タンパクの増加を認める。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

網膜色素変性症、難聴、成人発症の末梢神経障害や小脳失調、魚鱗癬や、フィタン酸の蓄積を認める他のペルオキシソーム病

D. 遺伝学的検査

1. *PHYH* 遺伝子の病原性変異

<診断のカテゴリー>

(1)症状で述べた項目

(2)血中フィタン酸の増加

Definite としては、下記①又は②のいずれかに該当する症例とする。

①上記、診断基準(1)、(2)の項目を満たすもの

② *PHYH* 遺伝子変異が同定されたもの

<診断基準>

原発性高シュウ酸尿症Ⅰ型の診断基準

A. 症状

発症は乳児期より50歳までみられるが、半数以上の症例は5歳以前に、90%以上は25歳までに尿路結石の典型的症状である腎仙痛や無症候性血尿で発症する。その後、尿路結石を繰り返し、腎石灰化症、腎不全が進行して、ほとんどの症例で末期の腎不全状態に陥る。診断時までの臨床経過としては、①乳児期に腎結石から腎不全で、②小児から思春期に反復性尿路結石から腎不全で、③成人期に結石で、④腎移植後の再発で、⑤家族歴より発症前に、など多岐に渡る。

腎以外の症状では、致命的な症状として心筋内へのシュウ酸カルシウム沈着による不整脈が挙げられ、本の透析患者の死因の半数を占めている。さらに痛風に類似した骨痛や網膜症、歯の異常、末梢神経障害、腎不全による成長障害などがみられる。

B. 検査所見

1. 生化学的検査

尿中シュウ酸、グリコール酸排泄量、血中シュウ酸値の増加を認める。原発性高シュウ酸尿症Ⅱ型ではグリコール酸の尿中排泄増加は認めず、L-グリセリン酸の尿中排泄増加を認める。

2. 腎エコー、単純CT

腎、上部尿管、膀胱近傍の結石による上部尿路の閉塞のため水腎、水尿管の所見を呈する。さらなる診断には単純CTが推奨される。

3. 肝生検によるAGT酵素活性の測定

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

繰り返す尿路結石症、腎石灰化症

D. 遺伝学的検査

1. AGXT遺伝子の病原性変異

<診断のカテゴリー>

(1)症状で述べた項目

(2)尿中シュウ酸、グリコール酸排泄量、血中シュウ酸値の上昇

(3)肝生検によるAGT酵素活性の低下

(4)AGXT遺伝子変異を認める。

Definiteとしては、下記①又は②のいずれかに該当する症例とする。

①上記、診断基準(3)又は(4)の項目を満たすもの

②(3)および(4)が未実施でも(1)及び(2)の項目を満たすもの

<診断基準>

アカタラセミア（無カタラーゼ血症）の診断基準

A. 症状

多くは幼少期に歯肉部に発症する口腔壊疽を特徴とする。進行性で歯肉辺縁の潰瘍から歯周組織全般の壊疽、骨壊死にまで進行する重症例から、歯槽膿漏程度の軽症例まである。近年では口腔環境の改善や抗生物質の普及により、発症は減少傾向にあると考えられている。また皮膚においては過酸化水素の塗布、付着による黒化で気づく場合もある。

B. 検査所見

1. 血中カタラーゼ活性の測定

血液が過酸化水素で黒褐色に変わることよりも可能だが、血液中のカタラーゼ活性を測定することによる。ほとんど認めなければアカタラセミア、50%程度、残存していればヒポカタラセミアと診断される。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

進行性壊疽性口内炎、歯槽膿漏

D. 遺伝学的検査

1. *catalase* 遺伝子の病原性変異

<診断のカテゴリー>

(1) 主要症状および臨床所見で述べた項目

(2) 血中カタラーゼ活性の低下

Definite としては、下記①又は②のいずれかに該当する症例とする。

① 上記、診断基準(1)、(2)の項目を全て満たすもの

② *catalase* 遺伝子変異が同定されたもの

＜重症度分類＞

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状及び他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養(N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸(R)

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※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。

235 副甲状腺機能低下症

○ 概要

1. 概要

副甲状腺機能低下症は、副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone:PTH)分泌低下による PTH 作用障害から低カルシウム血症や高リン血症が惹起され、主に低カルシウム血症による症状が問題となる疾患である。

2. 原因

副甲状腺機能低下症の原因は、遺伝子異常、頸部手術後、肉芽腫性疾患、免疫異常など、多岐に渡る。

3. 症状

低カルシウム血症による口周囲や手足などのしびれ感・錯感覚、テタニー、喉頭痙攣、全身痙攣が問題となる場合が多い。これに加え、白内障や大脳基底核の石灰化、抑うつ、不整脈、皮膚や毛髪の異常など、多彩な症候を呈しうる。

4. 治療法

テタニーや全身痙攣などに対しては、グルコン酸カルシウムの静脈投与が行われる。慢性期の治療には、血中カルシウム濃度を上昇させるために活性型ビタミン D₃ 製剤が主として使用される。これに加え、カルシウム製剤が併用される場合がある。ただしこれらの治療は、病因に基づく治療法ではなく、高カルシウム血症や高カルシウム尿症、腎石灰化や尿路結石、腎機能障害などの有害事象を惹起する場合がある。

5. 予後

現状の治療により、血中カルシウム濃度を上昇させ、テタニーや全身痙攣を予防することはある程度可能である。ただし、不規則な服薬や食事量低下によるカルシウム摂取量の減少などにより、症状が出現する場合がある。さらに上述のように、治療薬による有害事象が問題となる場合もある。

○ 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)

254 人

2. 発病の機構

不明(遺伝子異常の場合でも、該当遺伝子変異が PTH 分泌障害を惹起する機序は不明な場合が多い。
また、特発性副甲状腺機能低下症と呼ばれる疾患の病因は明らかではない。)

3. 効果的な治療方法

未確立(活性型ビタミン D₃ 製剤が、治療に用いられている。しかし本治療は、病因に基づく治療ではなく、
しばしば高カルシウム血症や腎機能障害などの有害事象が問題となる。)

4. 長期の療養

必要(発症すると生涯持続し、治療を中断することができない。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」

研究代表者 大阪大学 大学院医学系研究科 教授 大藺 恵一

<診断基準>

副甲状腺機能低下症の診断基準で Definite、Probable とされたものを対象とする。ただし、二次性副甲状腺機能低下症、マグネシウム補充により治癒する場合を除く。

副甲状腺機能低下症の診断基準

A. 症状

1. 口周囲や手足などのしびれ、錯感覚
2. テタニー
3. 全身痙攣

B. 検査所見

1. 低カルシウム血症、かつ正又は高リン血症
2. eGFR 30mL/min/1.73 m² 以上
3. Intact PTH 30pg/mL 未満

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1項目以上+Bのうち3項目を満たすもの。

Probable: Bのうち3項目を満たすもの。

Possible: Bのうち1と3を満たすもの。

<除外項目>

1. 二次性副甲状腺機能低下症

二次性に副甲状腺機能低下を来す疾患は以下のとおり。

- ・頸部手術後
- ・放射線照射後
- ・悪性腫瘍の浸潤
- ・肉芽腫性疾患
- ・ヘモクロマトーシス
- ・ウィルソン病
- ・母体の原発性副甲状腺機能亢進症(新生児・一過性)

2. マグネシウム補充により治癒する場合

低マグネシウム血症を認める場合には硫酸マグネシウム等による補充を行い、低マグネシウム血症の改善に伴い低カルシウム血症が消失する場合には、低マグネシウム血症に対する治療を継続する。

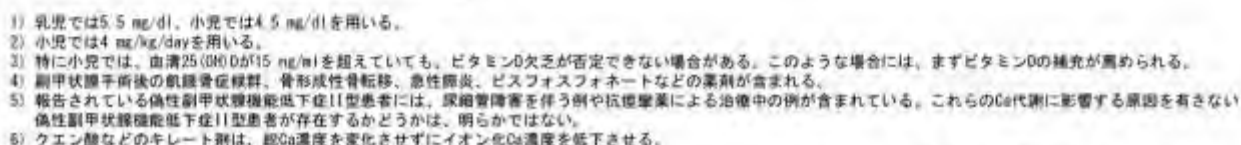


図 1 低カルシウム血症の鑑別診断フローチャート

PTH 分泌を抑制する疾患

- 有 → 二次性副甲状腺機能低下症
- 無 → 新生児、乳児期発症
- 無 → 自己免疫疾患
- 無 → 低カルシウム血症

新生児、乳児期発症

- 有 → 低カルシウム血症 → 家族性低カルシウム血症伴副甲状腺機能低下症 (145200) → CASR 3p13.3-q21
- 有 → 低カルシウム血症 → 低カルシウム血症 (142250) → PCLN1 3q27
- 有 → 低カルシウム血症 → 二次性低カルシウム血症伴副甲状腺機能低下症 (103314) → TRPM6 9q22
- 有 → 低カルシウム血症 → 家族性低カルシウム血症伴副甲状腺機能低下症 (145200) → CASR 3p13.3-q21, PTH 11p15.2-p15.1, GOM2 8p24.2
- 有 → 低カルシウム血症 → 17染色体連鎖副甲状腺機能低下症 (372700) → 不明 Xa25-q27
- 有 → 低カルシウム血症 → 自己免疫性多腺性内分泌不全症 1型 (240300) → AIRE 21q22.3
- 有 → 低カルシウム血症 → CASR に対する抗体形成
- 無 → 自己免疫疾患
- 無 → 低カルシウム血症
- 無 → 特発性副甲状腺機能低下症

低カルシウム血症

- 有 → 低カルシウム血症
- 無 → 特発性副甲状腺機能低下症

特発性副甲状腺機能低下症

原因遺伝子の後に、染色体上の位置を示してある。

1) TBX1 遺伝子変異が、副甲状腺機能低下症の原因であるかどうかは確定していない。

2) 新生児期、あるいは乳児期に発症していても、小児期以降に診断される場合がある。

3) 低カルシウム血症は、PTH 作田陽性から PTH 分泌を抑制する場合がある。

- 808-

<重症度分類>

下記を用いて中等症以上を対象とする。

主要徴候により、分類される。

軽症： 生化学異常を認めるものの、感覚異常やテタニーなどの症候を認めず、日常生活に支障がない。

中等症： 低カルシウム血症を認め、しびれなどの感覚異常を認め、日常生活に支障がある。

重症： 低カルシウム血症を認め、テタニーや痙攣などにより、日常生活に著しい支障がある。

※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。

236 偽性副甲状腺機能低下症

○ 概要

1. 概要

副甲状腺ホルモン(PTH)が正常に分泌されているにもかかわらず、PTH に対して標的組織が抵抗性を示し、低カルシウム血症、高リン血症など、副甲状腺機能低下症と同じような症状を呈する病態である。偽性副甲状腺機能低下症にオルブライト遺伝性骨ジストロフィー(Albright hereditary osteodystrophy: AHO)の症候を合併する病型を Ia 型、合併しないものを Ib 型と臨床的に診断する。その他に Ic 型、II 型の病型が提唱されているが、Ic 型は Ia 型に含まれるものとし、II 型は区分する必要性がないというのが現在の考え方である。

2. 原因

PTH の受容体である PTH/PTHrP 受容体(PTHR1)と、細胞内シグナル伝達系のサイクリック AMP(cAMP)を生成するアデニルシクラーゼ(adenylyl cyclase: AC)との間に介在する Gs α タンパクの活性低下が原因である。Gs α タンパクをコードする *GNAS* 遺伝子領域は複雑なインプリンティング調節を受けている。母由来アリルの Gs α タンパク発現と父由来アリルの Gs α タンパク発現抑制には組織特異性があり、多くのホルモン標的組織では母由来アリルの発現が優位であるために異常 Gs α タンパクをコードする遺伝子が母から由来したときにはホルモン抵抗性をきたし偽性副甲状腺機能低下症 Ia 型となる。一方、異常 Gs α タンパクをコードする遺伝子が父から由来したときには子はホルモン抵抗性を伴わない偽性偽性副甲状腺機能低下症、あるいは進行性骨異形成症(progressive osseous heteroplasia)となる。

Ib 型では *GNAS* 遺伝子近傍の DNA メチル化パターン異常がみられ Gs α タンパク発現量の低下が原因であると推測されるが、その機序は不明である。

3. 症状

低カルシウム血症による症状は、口周囲や手足などのしびれ感・錯感覚、テタニー、喉頭痙攣、全身痙攣が主なものである。抑うつ、不整脈、皮膚や毛髪の異常が生じることもある。慢性の低カルシウム血症や高リン血症により、白内障や脳内異常石灰化(主に大脳基底核)がみられることがある。PTH 以外のホルモンに対する抵抗性を示す症例があり、甲状腺機能低下症、性腺機能低下症、成長ホルモン分泌不全が合併しうる。Ia 型では低カルシウム血症に気づかれる前に、家族歴や合併する AHO の症候を契機に診断されることが多くなっている。AHO の症候は、異所性骨化、肥満、短指趾症、円形顔貌、低身長、精神運動発達遅滞である。Ia 型の早期症状として、原発性甲状腺機能低下症、異所性骨化、2 歳以前からの早期肥満に注意する必要がある。

4. 治療法

低カルシウム血症に対して活性型ビタミン D 投与により治療する。TSH 抵抗性による甲状腺機能低下症を合併する場合には甲状腺ホルモン薬の補充療法、GHRH 抵抗性による成長ホルモン分泌不全を合併する場合には成長ホルモン投与を行う。

5. 予後

活性型ビタミン D 投与を継続することで低カルシウム血症は是正され、これによる症状はほぼなくなるが、過剰なビタミン D 投与による尿路結石、腎機能低下が治療にともなう合併症となることがある。AHO は全ての症例にみられる訳ではなく、症状の程度も多様であるが、異所性骨化は発生した部位、大きさによっては運動制限、生活制限の原因となる。異所性骨化に対しては、外科的切除以外対処方法がないが、同一部位に再発することもある。知能障害の程度も多様であるが、ホルモン補充療法によっては改善しないものと考えられている。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明(*GNAS* 遺伝子の関連が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり(ホルモン受容機構異常に関する調査研究班。)
6. 重症度分類
重症度分類を用いて重症を対象とする。

○ 情報提供元

「ホルモン受容機構異常に関する調査研究班」

研究代表者 大阪大学 大学院医学系研究科 教授 大藺 恵一

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

ホルモン受容機構異常に関する調査研究班の診断基準

A. 症状

1. 口周囲や手足などのしびれ、錯感覚
2. テタニー
3. 全身痙攣

B. 検査所見

1. 低カルシウム血症、正又は高リン血症
2. eGFR 30mL/min/1.73m² 以上
3. Intact PTH 30pg/mL 以上

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ビタミン D 欠乏症

* 血清 25 水酸化ビタミン D (25(OH)D) が 15ng/mL 以上であっても B の検査所見であること。25(OH)D が 15ng/mL 未満の場合にはビタミン D の補充等によりビタミン D を充足させたのちに再検査をおこなう。

D. 遺伝学的検査

1. *GNAS* 遺伝子の変異
2. *GNAS* 遺伝子の転写調節領域の DNA メチル化異常

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1項目以上+Bの全てを満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dのいずれかを満たすもの。

Probable: Aのうち1項目以上+Bの全てを満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの。

Possible: Aのうち1項目以上+Bの全てを満たすもの。

<重症度分類>

下記を用いて重症を対象とする。

重症: PTH 抵抗性による低カルシウム血症に対して薬物療法を必要とすることに加え、異所性皮下骨化、短指趾症、知能障害により日常生活に制約があるもの。

中等症: PTH 抵抗性による低カルシウム血症に対して薬物療法を必要とするもの。

軽症: 特に治療を必要としないもの。

※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。

238 ビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症

○ 概要

1. 概要

別名、低リン血症性くる病/骨軟化症と呼ばれる疾患である。このうち、成長軟骨帯閉鎖以前に発症するものを、くる病と呼んでいる。くる病/骨軟化症は、骨石灰化障害を特徴とする疾患で、下記の症状により、罹患患者の QOL を重度に障害しうる。ビタミン D 欠乏性くる病/骨軟化症とは異なり、天然型ビタミン D により完治しない。

2. 原因

近年の研究により、ビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症は、線維芽細胞増殖因子 23 (fibroblast growth factor23:FGF23) の過剰産生による FGF23 関連低リン血症性くる病/骨軟化症であることが明らかにされた。FGF23 は、腎尿細管リン再吸収と、血中 1,25-水酸化ビタミン D 濃度の低下を介する腸管リン吸収の抑制により、血中リン濃度を低下させるホルモンである。FGF23 は、生理的には骨で産生されるものと考えられている。X 染色体連鎖性低リン血症性くる病(X-linked hypophosphatemic rickets: XLH)などの遺伝性のビタミン D 抵抗性くる病では、いくつかの遺伝子異常により骨での FGF23 産生が亢進するものと考えられている。ただし、これらの原因遺伝子変異がどのような機序により FGF23 を促進しているかは不明である。また、後天性ビタミン D 抵抗性骨軟化症の代表的疾患である腫瘍性骨軟化症では、PMTMCT (phosphaturic mesenchymal tumor, mixed connective tissue variant) などの腫瘍より FGF23 が過剰産生される。この場合にも、腫瘍による FGF23 過剰産生の機序は不明である。さらに経静脈鉄製剤により、FGF23 高値を伴う低リン血症性くる病/骨軟化症が惹起されることがある。

3. 症状

ビタミン D 抵抗性くる病では、O 脚や X 脚などの骨変形、成長障害、脊柱の湾曲、頭蓋癆、大泉門の開離、肋骨念珠、関節腫脹が生じうる。ビタミン D 抵抗性骨軟化症では、筋力低下や骨痛が主徴となる。適切な治療が行われないと、著明な筋力低下から、ビタミン D 抵抗性骨軟化症患者は完全に寝たきりとなってしまう場合もある。

4. 治療法

リン製剤と活性型ビタミン D₃ 製剤が、使用されている。ただし、これらは病因に基づく治療ではなく、また下痢や高カルシウム血症などによる腎機能障害、二次性副甲状腺機能亢進症などの有害事象が問題となる場合がある。またヒト抗 FGF23 モノクローナル抗体であるブロスマブが、2019 年に本邦で認可された。腫瘍性骨軟化症は、原因腫瘍の完全摘除が治療の第一選択である。腫瘍が摘除できない場合は、内科的治療を行う。経静脈鉄製剤による低リン血症性くる病/骨軟化症の場合には、薬剤の中止により病態は改善する。

5. 予後

治療により、ビタミン D 抵抗性くる病患者の成長障害はある程度改善するものの、成人後も平均身長を下回る場合が多い、また、特に下肢の骨変形の完全な防止は困難である。ビタミン D 抵抗性骨軟化症患者は、治療により筋力低下や骨痛が改善する場合が多いものの、治療を中止できない場合が殆どである。

○ 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)

251 人

厚生労働省ホルモン受容機構異常に関する研究班の全国調査から、本邦での年間発症症例数 117 例(95% CI 75-160)と推定されている。

2. 発病の機構

不明(上述のように、FGF23 過剰産生の機序は不明である。)

3. 効果的な治療方法

未確立(リン製剤と活性型ビタミン D₃ 製剤、あるいは抗 FGF23 抗体であるブロスマブが使用されているものの、FGF23 過剰産生を是正する治療法ではない。)

4. 長期の療養

必要(遺伝性のくる病では、低リン血症は生涯継続する。ビタミン D 抵抗性骨軟化症でも、治療を中止できない場合が多い。)

5. 診断基準

あり(厚生労働省ホルモン受容機構異常に関する研究班、日本内分泌学会、日本骨代謝学会の合同で作成。)

6. 重症度分類

重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」

研究代表者 大阪大学 大学院医学系研究科 教授 大藺 恵一

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

【診断指針】

●くる病(成長軟骨帯閉鎖以前に発症)

大項目

- a)単純 X 線像でのくる病変化(骨幹端の杯状陥凹、又は骨端線の拡大や毛ばだち)
- b)高アルカリホスファターゼ血症*

小項目

c)低リン血症*

d)臨床症状

○脚・X 脚などの骨変形、脊柱の弯曲、頭蓋癆、大泉門の開離、肋骨念珠、関節腫脹のいずれか。

*年齢に応じた基準値を用いて判断する。

低リン血症と判定するための年齢別の基準値を示す(施設間での差を考慮していないので、参考値である。)

血清リン値(示した値以下を低リン血症と判定する。)

1歳未満	4.5mg/dL
1歳から小児期	4.0mg/dL
思春期以降	3.5mg/dL

高アルカリホスファターゼ血症(参考値)

血清 ALP	1歳未満	1200IU/L 以上 (JSCC)	430IU/L 以上 (IFCC)
	1歳から小児期	1000IU/L 以上 (JSCC)	360IU/L 以上 (IFCC)
	思春期の成長加速期	1200IU/L 以上 (JSCC)	430IU/L 以上 (IFCC)

<診断のカテゴリー>

1)Definite

大項目2つと小項目の2つを満たすもの。

2)Probable

大項目2つと小項目の2つのうち1つを満たすもの。

ただし、下記の除外診断を考慮すること。

ビタミン D 欠乏症、ビタミン D 依存症1型、2型、低ホスファターゼ症、骨幹端軟骨異形成症、ブラウント (Blount) 病、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症

●骨軟化症(成長軟骨帯閉鎖以後に発症)**

大項目

- a) 低リン血症
- b) 高骨型アルカリホスファターゼ血症

小項目

- c) 臨床症状
筋力低下、又は骨痛
(筋力低下の程度:しゃがんだ位置から立ち上がれない、階段昇降不可など)
- d) 骨密度
若年成人平均値(YAM)の80%未満
- e) 画像所見
骨シンチグラフィーでの肋軟骨などへの多発取り込み、又は単純X線像での
Looser's zone

<診断のカテゴリー>

1)Definite

大項目2つと小項目の3つを満たすもの

2) Probable

大項目2つと小項目の2つを満たすもの

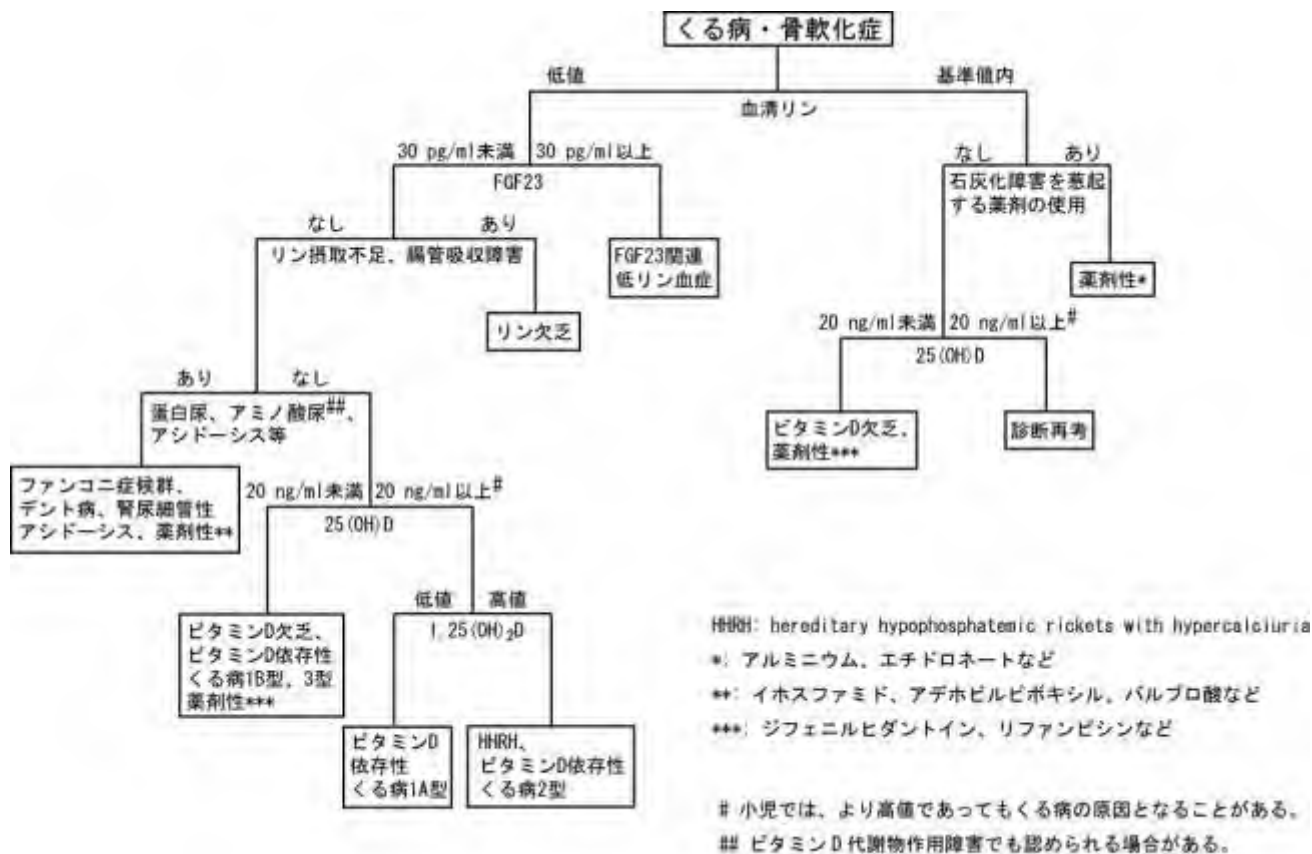
除外すべき疾患

骨粗鬆症、癌の多発骨転移、多発性骨髄腫、腎性骨異常栄養症、原発性副甲状腺機能亢進症、ビタミンD欠乏症

**くる病として発症した症例は、くる病の診断指針に準じる。

<参考>

<診断のカテゴリー>の Definite または Probable を満たし、かつ、①血清リン低値、および②FGF23 高値を呈するものを、「FGF23 関連低リン血症」と呼ぶこともある。(下図参考)



＜重症度分類＞

下記を用いて中等症以上を対象とする。

主要徴候により、分類される。

軽症： 生化学異常を認めるものの、骨変形や成長障害、筋力低下などを認めず、日常生活に支障がない。

中等症： 骨変形や成長障害（-2.5SD から-2SD の間）、筋力低下（歩行困難）、骨痛（鎮痛剤の使用）などにより、日常生活に支障がある。

重症： 骨変形（四肢の機能障害を伴う）や成長障害（-2.5SD 以下）、筋力低下（立ち上がれない）、骨痛（運動制限）などにより、日常生活に著しい支障がある。三次性の副甲状腺機能亢進症

※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。

239 ビタミン D 依存性くる病／骨軟化症

○ 概要

1. 概要

ビタミン D 依存性くる病／骨軟化症 は、ビタミン D 依存症ともいい、遺伝性に天然型ビタミン D に対する抵抗性を示すくる病(骨軟化症)を来す疾患で、生理量のビタミン D ではその作用が不足する病態である。通常生後数か月以内に、くる病所見や、低カルシウム血症によるテタニーやけいれんで発症する。比較的頻度が高いのは、腎臓の 25 水酸化ビタミン D-1 α 水酸化酵素遺伝子 (*CYP27B1*) の不活性型変異によりビタミン D 活性化が障害されるビタミン D 依存症 1A 型 (Vitamin D dependent rickets, type 1: VDDR1A) と、ビタミン D 受容体遺伝子 (*VDR*) の不活性型変異によりビタミン D の作用が障害されるビタミン D 依存症 2 型 (Vitamin D dependent rickets, type 2: VDDR 2) である。さらに、ごく少数例であるが、肝臓のビタミン D-25 位水酸化酵素遺伝子 (*CYP2R1*) の不活性型変異によりビタミン D 活性化が障害されるビタミン D 依存症 1B 型 (Vitamin D-dependent rickets, type 1B: VDDR1B) や 25 水酸化ビタミン D や 1,25 水酸化ビタミン D を不活性化する *CYP3A4* の機能獲得型変異によりビタミン D 代謝が亢進するビタミン D 依存症 3 型 (Vitamin D dependent rickets, type 3: VDDR3) が報告されている。

2. 原因

ビタミン D 依存症 1A 型: 25 水酸化ビタミン D-1 α 水酸化酵素遺伝子の異常、ビタミン D 依存症 2 型: ビタミン D 受容体遺伝子の異常の 2 つに分けられる。しかし、活性型ビタミン D の治療量に症例により差があること、自然軽快する例があること、2 型の症状の一つの禿頭は病態が不明で治療法がないことなど、機序が不明な点が残されている。ビタミン D-25 位水酸化酵素遺伝子の変異であるビタミン D 依存症 1B 型、*CYP3A4* の機能獲得型変異であるビタミン D 依存症 3 型が追加された。

3. 症状

通常生後数か月以内に、くる病所見や、低カルシウム血症によるテタニーやけいれんで発症する。さらに、骨変形や成長障害、筋力低下、骨痛などを認める。検査所見として、低リン血症、高 ALP 血症、高 PTH 血症を呈する。血中 1,25(OH)₂D の濃度は、1A 型では低値で、2 型では高値となる。2 型では禿頭を伴うことが多い。1B 型では、血中 25(OH)D 濃度は低値、血中 1,25(OH)₂D 濃度は正常～高値である。3 型では、血中 25(OH)D 濃度、血中 1,25(OH)₂D 濃度は低値である。

4. 治療法

・ビタミン D 依存症 1A 型

生理量のビタミン D 投与に抵抗する (3,000～4,000 単位ビタミン D の 4 週間の治療に反応しない) のに対し、活性型ビタミン D を治療に用いれば通常量で治癒させうる。アルファカルシドールで初期量約 0.1 μ g/kg/日、維持量 0.05 μ g/kg/日程度投与すると、早期に血清カルシウム値は増加し、2～3 か月でくる病の骨所見の改善がみられる。

・ビタミン D 依存症 2 型

治療の基本は活性型ビタミン D の大量投与であるが、VDR の活性低下の程度には症例毎に差があるため、その必要量はさまざまである。持続する低カルシウム血症に対しては、カルシウムを点滴で十分に投与する必要がある。経過中に自然寛解がみられる場合がある。

・ビタミン D 依存症 1B 型

大量のビタミン D や 25 水酸化ビタミン D の治療効果が報告されている。

・ビタミン D 依存性 3 型

大量のビタミン D (50,000 単位／日) や大量の活性型ビタミン D 薬の治療が報告されている。

5. 予後

適切な治療の継続は必要で、骨変形、低身長、禿頭などが持続する場合がある。治療により筋力低下や骨痛が改善する場合が多いものの、服薬を中止できない場合が殆どである。

○ 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)

100 人未満

2. 発病の機構

不明(ビタミン D の活性化の異常と感受性の異常(受容体異常)であるが、腸管でのカルシウム吸収 及び骨形成・吸収に、ビタミン D 依存性の部分と非依存性の部分があり、その詳細な機構は解明されていない。)

3. 効果的な治療方法

未確立(活性型ビタミン D₃ 製剤とカルシウム剤が使用されている。一部の症例では、症状の改善に乏しいので、より良い治療法が必要。)

4. 長期の療養

必要(服薬を中止できない場合が多い。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」

研究代表者 大阪大学 大学院医学系研究科 教授 大藺 恵一

<診断基準>

ビタミン D 依存性くる病/骨軟化症 1A 型(ビタミン D 依存症 1A 型)、ビタミン D 依存性くる病/骨軟化症 2 型(ビタミン D 依存症 2 型)、ビタミン D 依存性くる病/骨軟化症 1B 型(ビタミン D 依存症 1B 型)、ビタミン D 依存性くる病/骨軟化症 3 型(ビタミン D 依存症 3 型)を対象とする。

診断にあたっては、全ての病型で下記の疾患を除外すること

ビタミン D 欠乏症、ビタミン D 抵抗性くる病(低リン血症性くる病)、低ホスファターゼ症、骨幹端骨異形成症、ブラウント(Blount)病、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症

・ ビタミン D 依存性くる病/骨軟化症 1A 型(ビタミン D 依存症 1A 型)

Definite を対象とする。

A. 検査所見

1. 低カルシウム血症
2. 低リン血症
3. 血中 PTH 高値
4. 血中 ALP 高値
5. 血中 1,25(OH)₂D 低値
6. 血中 25(OH)D 値正常
7. 骨 X 線像でくる病/骨軟化症の存在

B. 遺伝学的検査

25 水酸化ビタミン D-1 α 水酸化酵素遺伝子(*CYP27B1*)の不活性型変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite 1: A の 1～7 の全ての項目を満たす。

Definite 2: A の 1～7 のうち 2 つ以上の項目を満たし、かつ、B を満たす。

Possible: A の 1～7 のうち 6 つの項目を満たす。

・ ビタミン D 依存性くる病/骨軟化症 2 型(ビタミン D 依存症 2 型)

Definite を対象とする。

A. 検査所見

1. 低カルシウム血症
2. 低リン血症
3. 血中 PTH 高値
4. 血中 ALP 高値
5. 血中 1,25(OH)₂D 高値
6. 血中 25(OH)D 値正常
7. 骨 X 線像でくる病/骨軟化症の存在

B. 遺伝学的検査

ビタミン D 受容体遺伝子 (VDR) の不活性型変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite1: A の1～7の全ての項目を満たす。

Definite2: A の1～7のうち2つ以上の項目を満たし、かつ、B を満たす。

Possible: A の1～7のうち6つの項目を満たす。

・ ビタミン D 依存性くる病／骨軟化症 1B 型(ビタミン D 依存症1B 型)

Definite を対象とする。

A. 検査所見

1. 低カルシウム血症
2. 低リン血症
3. 血中 PTH 高値
4. 血中 ALP 高値
5. 血中 1,25(OH)₂D 正常～高値
6. 血中 25(OH)D 低値
7. 骨 X 線像でくる病／骨軟化症の存在
8. ビタミン D 欠乏性くる病／骨軟化症の除外

B. 遺伝学的検査

CYP2R1 の不活性型変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite1: A の1～8の全ての項目を満たす。

Definite2: A の1～7のうち2つ以上の項目を満たし、かつ、B を満たす。

Possible: A の1～8のうち7つの項目を満たす。

・ ビタミン D 依存性くる病／骨軟化症 3 型(ビタミン D 依存症 3 型)

Definite を対象とする。

A. 検査所見

1. 低カルシウム血症
2. 低リン血症
3. 血中 PTH 高値
4. 血中 ALP 高値
5. 血中 1,25(OH)₂D 低値
6. 血中 25(OH)D 低値
7. 骨 X 線像でくる病／骨軟化症の存在
8. ビタミン D や活性型ビタミン D 投与に対する血中 25(OH)D 値、血中 1,25(OH)₂D 値上昇が乏しい

B. 遺伝学的検査

CYP3A4 の機能獲得型変異を認める。

＜診断のカテゴリー＞

Definite1: A の1～8 の全ての項目を満たす。

Definite2: A の1～7のうち2つ以上の項目を満たし、かつ、B を満たす。

Possible: A の1～8 のうち 7 つの項目を満たす。

参考: 高カルシウム尿を伴う遺伝性低リン血症性くる病(HHRH) とは、ビタミン D 依存性くる病では、低カルシウム血症となること、高カルシウム尿を呈さないことで鑑別可能である。

判定のための参考値

1. 低カルシウム血症

血清カルシウム補正值 8.4mg/dL 以下

イオン化カルシウム 2.1mmol/L 以下

2. 低リン血症

1歳未満 4.5mg/dL 以下

1歳から小児期 4.0mg/dL 以下

思春期以降成人まで 3.5mg/dL 以下

3. 血中 PTH 高値:施設基準を用いて判定する。

4. 高アルカリホスファターゼ血症 (参考値)

血清 ALP 1歳未満 1200IU/L 以上 (JSCC) 430IU/L 以上 (IFCC)

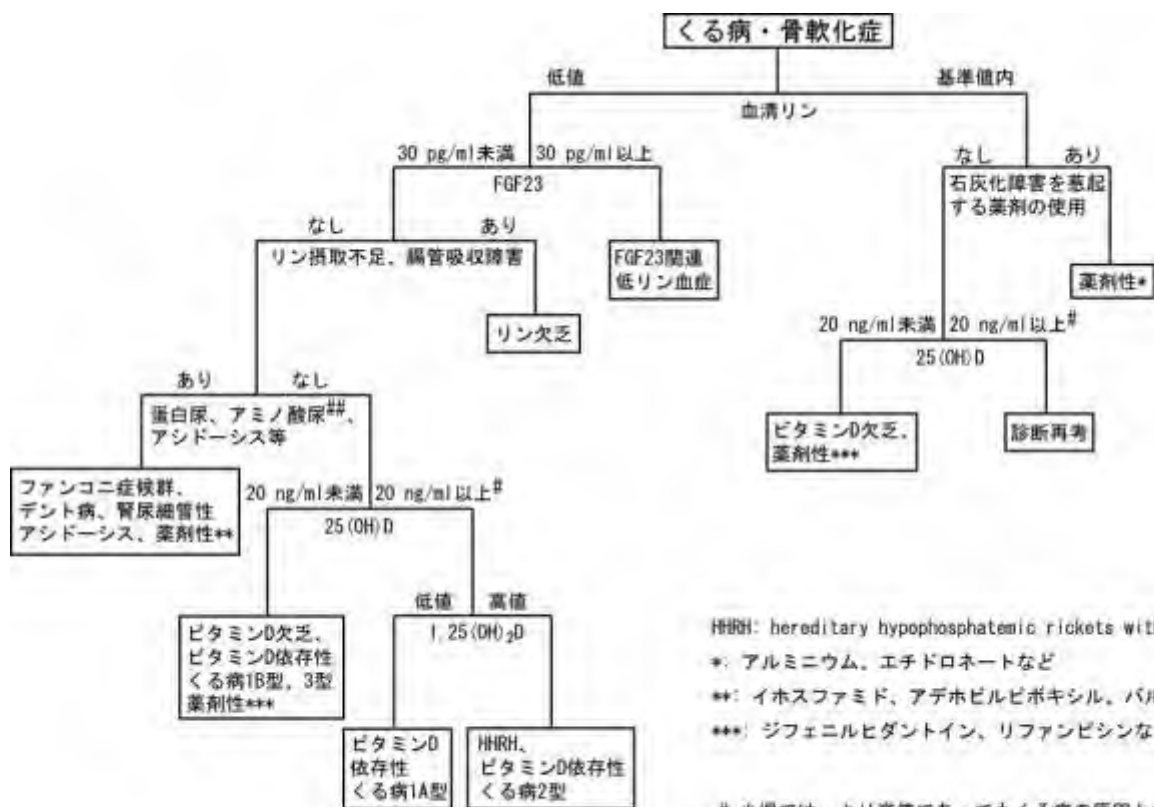
1歳から小児期 1000IU/L 以上 (JSCC) 360IU/L 以上 (IFCC)

思春期の成長加速期 1200IU/L 以上 (JSCC) 430IU/L 以上 (IFCC)

5. 血中 1,25(OH)₂D 低値、高値:施設基準を用いて判定する。

6. 血中 25(OH)D:およそ 20~80ng/mL は欠乏症、過剰症として扱わない。

くる病・骨軟化症の画像診断から、ビタミン D 依存症1型、2型の診断に至る経路を下図で示す。



HHRH: hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria

*: アルミニウム、エチドロネートなど

** : イホスファミド、アデホビルピボキシル、バルプロ酸など

***: ジフェニルヒダントイン、リファンピシンなど

小児では、より高値であつてもくる病の原因となることがある。

ビタミンD代謝物作用障害でも認められる場合がある。

＜重症度分類＞

下記を用いて中等症以上を対象とする。

主要徴候により、分類される。

軽症： 生化学異常を認めるものの、骨変形や成長障害、筋力低下などを認めず、日常生活に支障がない。

中等症： 骨変形や成長障害（ $-2.5SD$ から $-2SD$ の間）、筋力低下（歩行困難）、骨痛（鎮痛剤の使用）などにより、日常生活に支障がある。低カルシウム血症による筋肉攣縮や全身けいれん、骨 X 線による骨折像、二次性の副甲状腺機能亢進症

重症： 骨変形（四肢の機能障害を伴う）や成長障害（ $-2.5SD$ 以下）、筋力低下（立ち上がれない）、骨痛（運動制限）などにより、日常生活に著しい支障がある。三次性の副甲状腺機能亢進症

※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。

240 フェニルケトン尿症

○ 概要

1. 概要

フェニルケトン尿症(PKU)に代表されるフェニルアラニン(Phe)の代謝経路の障害によって引き起こされる疾患群は、先天性アミノ酸代謝異常症の一種である。Phe は必須アミノ酸のひとつで、正常な蛋白合成を営むためには体外から摂取する必要がある。この食事中的 Phe は蛋白合成に用いられる以外は、主に Phe 水酸化酵素(PAH)によりチロシン(Tyr)に変換され Tyr 代謝経路で分解される。Phe 水酸化反応が障害された場合、Phe が蓄積し血中 Phe 値が上昇し、尿中には Phe のほかその代謝産物のフェニルピルビン酸が大量に排泄されることから PKU と呼ばれている。過剰の Phe とともにこれらの代謝産物は正常の代謝を阻害し、新生児・乳児期では脳構築障害による精神発達遅滞を代表とする臨床症状を引き起こすが、成人においてもさまざまな精神症状を引き起こしたり、酸化ストレスの成因となることが示唆されている。

2. 原因

PAH は PAH 遺伝子によりコードされ、PAH 遺伝子の異常により酵素活性の低下を引き起こす。さらに、PAH は補酵素としてテトラヒドロbiopterin(BH₄)を利用するため、BH₄ の合成系あるいは再生系の代謝経路の異常によっても PAH 酵素活性が低下する。BH₄ は PAH の補酵素として利用される以外に、脳内のチロシン水酸化酵素にも利用されるため、BH₄ の低下は、ドーパの産生低下を生じ、ドーパミン、ノルアドレナリン、アドレナリンの低下を引き起こす。またトリプトファン水酸化酵素の異常によるセロトニンの低下が起こるため、高 Phe 血症による中枢神経障害だけでなく、神経伝達物質の低下による重篤な中枢神経症状が出現する。わが国で新生児マススクリーニングが開始されてから 2011 年度までの約 30 年間に累積で約 500 人以上の高 Phe 血症(PKU、BH₄ 反応性高 Phe 血症、BH₄ 欠損症を含む)が発見された。発生頻度は約7万人に1例で、全国で年間 20 人前後発見される。

3. 症状

通常生後数か月から2歳頃までに脳の発達障害を来す。小頭症、てんかん、重度の精神発達遅滞、行動上の問題などの徴候と症状を示す。特有の尿臭(ネズミ尿臭、カビ臭)、赤毛、色白、湿疹がみられることがある。画像所見として脳萎縮、MRI にて白質病変を認めることがある。

4. 治療法

新生児では早期に Phe 投与量を適切に制限して、数日のうちに血中 Phe 値が 10mg/dL 以下になるよう治療する。そして血中 Phe 値が2~6mg/dL(120~360μmol/L)まで低下するように Phe の摂取量を調節する。Phe 忍容能は症例により異なるので血中 Phe 値を定期的に測定しながら Phe の摂取量を決定する。PAH 欠損症であることが確定できれば、PAH 欠損症の治療指針に従って低タンパク食と治療用特殊ミルクによる治療をすすめる。加えて、BH₄ 反応性高 Phe 血症は BH₄ による薬物療法も適応となる。BH₄ 欠損症と診断された場合には、BH₄ による薬物療法および神経伝達物質の補充療法が必要となるので注意を要する。血中 Phe 値の治療目標は、全年齢で2~6mg/dL(120~360 μmol/L)である(診療ガイドライン 2019)。

5. 予後

フェニルアラニン値が上昇すると精神症状が不可逆的に進行するため、定期的に知能発達検査(乳幼児までは新版 K 式、学童以降は WISC-IV が推奨されるが、その他の簡易な検査でも代用可)を行う。また適宜、脳波検査と脳 MRI などの画像検査を行うことが望ましい。食事療法は成人後も生涯続けていく必要があり、妊婦を含む全年齢で血中 Phe 値を2~6mg/dL(120~360 μ mol/L)に維持することを目標とする。患者が女性の場合、妊娠中の高 Phe 血症は、胎児に小頭症や心奇形など重篤な影響を与える(マターナル PKU:母性 PKU)。これを予防するには、PKU 患者が妊娠を希望する場合、低タンパク食と特殊治療ミルクにより、受胎前から全妊娠期間を通じて血中 Phe 値を上記内に厳格にコントロールすることが必要である。患者が BH₄ 反応性である場合には、BH₄ 療法が母性 PKU に対しても有効と報告されているが、安全性についての結論はまだ出ていない。

○ 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)

227 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(食事療法によって Phe の摂取を制限し体内の Phe とその代謝産物の蓄積を改善させる。)

4. 長期の療養

必要(生涯にわたる食事療法が必要である。)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準)

6. 重症度分類

先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

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)「新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における生涯にわたる診療体制の整備に関する研究」班
研究代表者 熊本大学大学院 教授 中村公俊

<診断基準>

Definite を対象とする。

①アミノ酸分析(HPLC 法)

血中フェニルアラニン値: 2mg/dL (120μmol/L) 以上 (基準値 0.7~1.8mg/dL)

②プテリジン分析: BH₄ 欠損症で異常パターンが見られる。

③DHPR 酵素解析: DHPR 欠損症では DHPR 活性の著しい活性低下を認める。

④BH₄・1回負荷試験: 通常、血中 Phe 値が 6mg/dL (360μmol/L) 以上の場合に行われる。

BH₄ 10mg/kg を経口1回投与。負荷前及び負荷後4、8、24 時間の血中 Phe 値を測定。古典型 PKU もしくは DHPR 欠損症では変化なし。BH₄ 欠損症 (DHPR 欠損症を除く) では血中 Phe 値は正常化。BH₄ 反応性高 Phe 血症で前値より 20%以上低下。

⑤遺伝子解析: PAH 遺伝子などの責任遺伝子において2アレルに病因となる変異が同定されること。

<診断のカテゴリー>

診断の根拠となる①を認めるものを生化学診断例とし、②③を実施し(必要に応じて④⑤を実施)、PAH 欠損症、BH₄ 欠損症、BH₄ 反応性高 Phe 血症のいずれかに病型分類できたものを Definite とする。BH₄ 反応性高 Phe 血症の診断の確認のために、特殊検査④に加えて、乳児期後半に BH₄・1週間投与試験にて血中 Phe 値が投与前より 30%以上の低下を確認することが望ましい。

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)

		点数
I	薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	治療を要しない	0
b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	食事制限など特に必要がない	0
b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e	経管栄養が必要である	4
III	酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	特に異常を認めない	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	異常を認めない	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- | | | |
|---|---|---|
| d | 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である
(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) | 4 |
|---|---|---|

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

- | | | |
|---|---------------|---|
| a | 自立した生活が可能 | 0 |
| b | 何らかの介助が必要 | 1 |
| c | 日常生活の多くで介助が必要 | 2 |
| d | 生命維持医療が必要 | 4 |

総合評価

I から VI までの各評価及び総点数をもとに最終評価を決定する。

- | | |
|----------------------------------|-----|
| (1) 4点の項目が1つでもある場合 | 重症 |
| (2) 2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 | 重症 |
| (3) 加点した総点数が3－6点の場合 | 中等症 |
| (4) 加点した総点数が0－2点の場合 | 軽症 |

注意

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※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。

241 高チロシン血症1型

242 高チロシン血症2型

243 高チロシン血症3型

○ 概要

1. 概要

チロシンはチロシンアミノ基転移酵素によって 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸、続いて 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸酸化酵素によってホモゲンチジン酸、ホモゲンチジン酸酸化酵素によってマレイルアセト酢酸、マレイルアセト酢酸イソメラーゼによってフマリルアセト酢酸、フマリルアセト酢酸分解酵素によってフマル酸とアセト酢酸に分解される。高チロシン血症には種々の原因があり、1型、2型、3型の3つの病型に分類されている。これらの疾患は、遺伝的・酵素学的に別の疾患であり、臨床症状出現の機序も異なる。遺伝形式はいずれも常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)である。高チロシン血症1型はフマリルアセト酢酸ヒドラーゼ(FAH)が欠損することで発症する。低血糖、アミノ酸やその他の代謝障害、凝固因子の低下、若年性肝臓癌、肝不全が進行する。近位尿細管においても細胞障害が出現し、アミノ酸尿、糖尿、代謝性アシドーシスなどのファンコーニ(Fanconi)症候群が発症する。

高チロシン血症2型は細胞質チロシンアミノ基転移酵素(TAT)の欠損症、高チロシン血症3型は 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸酸化酵素(HPD)が欠損している。世界における頻度は1型で 10 万～12 万人に1人と推定されている。わが国における1型の頻度はさらに低いと考えられている。2型もまれな疾患であり、わが国でこれまでに 10 例ほど報告されている。また、3型もまれな疾患であるが、無症状で経過することもあるため、診断されていない症例が存在すると考えられる。

2. 原因

高チロシン血症 1 型、2 型、3 型は、それぞれ常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)の遺伝形式をとり、15 番染色体長腕(15q23-q25)上の FAH、16 番染色体長腕(16q22.1-q22.3)上の TAT、12 番染色体長腕(12q24-qter)上の HPD がそれぞれ原因遺伝子である。世界における高チロシン血症 1 型の頻度は、10 万～12 万人に1人と推定されている。チロシンは、最終的に細胞質でフマル酸、アセト酢酸に分解される。高チロシン血症 1 型はチロシンの代謝経路の最終酵素であるフマリルアセト酢酸加水分解酵素 (FAH: EC 3.7.1.2)が欠損することで発症する。代謝が阻害されることにより毒性のある中間代謝産物であるフマリルアセト酢酸やその分解産物であるサクシニルアセトンの体内濃度が上昇し、肝障害、腎尿細管障害などを引き起こす。また、サクシニルアセトンがポルフィビリノーゲン合成酵素の活性を阻害し、ポルフィリン症に類似した症状を呈することもある。高チロシン血症 1 型の 80%は肝不全の徴候が生後数週から数ヶ月で生じ、その多くが生後 2-8 ヶ月で肝不全のため死亡する。ときに、同一家族内発症であっても、臨床症状が多様な時がある。2 ヶ月以前で発症した症例の1年死亡率は 60%とされている。また、生存例でも、2 歳以降までには肝硬変を呈し、さらに肝細胞癌を合併する場合もある。Weinberg らは、2 歳以上での肝細胞癌の合併率は 37%であると報告している。高チロシン血症 2 型は、細胞質チロシンアミノ基転移酵素(TAT, EC: 2.6.1.5)が欠損することで発症し、高チロシン血症 3 型は、4-ヒドロキシピルビン酸二酸素添加酵素(HPD, EC:2.6.1.5)が欠損することで発症する。

3. 症状

高チロシン血症1型:肝実質細胞と近位尿細管細胞の障害を認める。臨床的には、進行する肝障害と腎尿細管障害が特徴である。急性型、亜急性型、慢性型の3つの病型があり、急性型では生後数週から始まる肝腫大、発育不良、下痢、嘔吐、黄疸などが見られる。重症例では肝不全へ進行し、無治療であれば生後2～3か月で死亡する。亜急性型では、生後数か月から1年程度で肝障害を発症する。肝硬変、肝不全に至る。肝臓癌を発生する症例も多く、多発性腫瘍も報告されている。腎臓では尿細管機能障害が出現し、低リン血症くる病、ビタミンD抵抗性くる病などが認められる。また、腹痛発作、ポリニューロパチーなどの急性間欠性ポルフィリン症に類似した症状が出現する。

高チロシン血症2型:肝・腎障害はない。皮膚病変は、チロシン結晶の析出により出現し、過剰角化やびらんが手掌・足底に好発する。また、角膜において同様にチロシン結晶が析出し、びらん・潰瘍が生じる。角膜の変化は、生後数か月から認められることがおおいが、思春期以降になって明らかになることもある。皮膚症状は眼症状よりも遅く出現し、疼痛を伴う角質の増殖とびらんが特徴的であり、手掌・足底に局限する。

血中チロシン値が高い症例では、精神発達遅滞を認めることが多い。早期に血漿チロシン値を200-400 μ mol/L にコントロールして管理できれば、正常発達を遂げることも可能である。

高チロシン血症3型:高チロシン血症1型や2型に比べて、症状が軽度であり、無症状の症例もある。失調、けいれん、ディスレキシア、学習障害、行動障害、精神発達遅滞、自閉症、注意欠陥・多動性障害(ADHD)などの精神神経症状が認められる。精神神経症状の病因は、高チロシン血症2型と同じように、体液中のチロシンや4-ヒドロキシフェニルピルビン酸などのチロシン代謝産物の増加が症状の悪化に関係していると考えられているが、はっきりとは理解されていない。

4. 治療法

①薬物治療(高チロシン血症1型)

NTBC(オーファディン®)投与

診断確定後は速やかにNTBCの投与を開始する。常に食事療法と併用する必要がある。

②食事療法(高チロシン血症1型、2型、3型)

血中チロシン値をコントロールするため、低フェニルアラニン・低チロシン食によりタンパク摂取制限を行いながら、フェニルアラニン・チロシン除去粉乳(雪印 S-1)を併用し、必要なタンパク、栄養および熱量を確保する。新生児・乳児期は、母乳や一般育児用粉乳とフェニルアラニン・チロシン除去粉乳(雪印 S-1)を併用し、必要なタンパク、栄養およびエネルギー量を確保する。

高チロシン血症1型では、早期に治療を開始すると約90%がニチシノンに反応するといわれている。治療の効果判定には肝機能検査と血清 α フェトタンパク値の測定が有用である。

5. 予後

高チロシン血症1型:血清 α フェータンパクを正常範囲に保つことができれば予後が期待できる。ニチシノンを使用しない例では肝不全に至ることが多く、肝移植が行われる。

高チロシン血症2型と3型:早期に血漿チロシン値を 200-400 $\mu\text{mol/L}$ にコントロールして管理できれば、正常発達を遂げることも期待できる。

○ 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)

100 人未満(高チロシン血症1型)

100 人未満(高チロシン血症2型)

100 人未満(高チロシン血症3型)

2. 発病の機構

不明(フマリルアセト酢酸ヒドラーゼ(FAH:EC3.7.1.2)の欠損による。)

3. 効果的な治療方法

未確立(ニチシノンを使用し、食事療法を併用するが根治療法ではない。)

4. 長期の療養

必要(生涯にわたる薬物と食事療法が必要である。)

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

先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「高チロシン血症を示す新生児における最終診断への診断プロトコールと治療指針の作成に関する研究」

研究代表者 熊本大学生命科学研究部小児科学分野 准教授 中村公俊

<診断基準>

Definite を対象とする。

<高チロシン血症1型>

①タンデムマス検査

高チロシン血症1型 Tyr > 200 $\mu\text{mol/L}$ もしくは血中 SA > 10nmol/L

②血中アミノ酸分析診断に必須である

Tyr > 200 $\mu\text{mol/L}$ (3.6mg/dL) であれば可能性があるが、それ以外の原因による高チロシン血症が多く存在する。

③尿有機酸分析

高チロシン血症1型: 診断に必須である。サクシニルアセトン上昇を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite: ①～③の全てを満たすものを高チロシン血症1型と確定診断する。

<高チロシン血症2型>

① タンデムマス検査

高チロシン血症2型 Tyr > 600 $\mu\text{mol/L}$ (10mg/dL)

②血中アミノ酸分析 診断に必須である

Tyr > 600 $\mu\text{mol/L}$ (10mg/dL) であれば可能性がある。

③酵素活性測定又は遺伝子解析

国内では困難である。

④臨床症状 特徴的な角膜又は手掌・足底の症状

<診断のカテゴリー>

Definite: ④臨床症状を呈し、アミノ酸分析で特異的所見を認めるものを確定診断とする。

<高チロシン血症3型>

①タンデムマス検査

高チロシン血症3型 Tyr > 400 $\mu\text{mol/L}$ (7mg/dL)

②血中アミノ酸分析 診断に必須である

Tyr > 400 $\mu\text{mol/L}$ (7mg/dL) であれば可能性がある。

③酵素活性測定又は遺伝子解析

国内では困難である。

④臨床症状 肝障害と腎障害を伴わない精神発達遅延

<診断のカテゴリー>

Definite: ④臨床症状を呈し、アミノ酸分析で特異的所見を認めるものを確定診断とする。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)

		点数
I	薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	治療を要しない	0
b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	食事制限など特に必要がない	0
b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e	経管栄養が必要である	4
III	酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	特に異常を認めない	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	異常を認めない	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- | | | |
|---|---|---|
| d | 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である
(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) | 4 |
|---|---|---|

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

- | | | |
|---|---------------|---|
| a | 自立した生活が可能 | 0 |
| b | 何らかの介助が必要 | 1 |
| c | 日常生活の多くで介助が必要 | 2 |
| d | 生命維持医療が必要 | 4 |

総合評価

I から VI までの各評価及び総点数をもとに最終評価を決定する。

- | | |
|----------------------------------|-----|
| (1) 4点の項目が1つでもある場合 | 重症 |
| (2) 2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 | 重症 |
| (3) 加点した総点数が3～6点の場合 | 中等症 |
| (4) 加点した総点数が0～2点の場合 | 軽症 |

注意

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※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。

248 グルコーストランスポーター1欠損症

○ 概要

1. 概要

グルコーストランスポーター1欠損症(glucose transporter type 1 deficiency syndrome: Glut1DS あるいは GLUT1DS)は、脳のエネルギー代謝基質であるグルコースが中枢神経系に取り込まれないことにより生じる代謝性脳症である。認知障害や運動異常症(運動失調、痙縮、ジストニアなど)などの慢性神経症状、及びてんかん性や非てんかん性の発作性症状を呈し、多様な臨床症状の組み合わせによって特徴付けられる。本症は、ケトン体を脳の代替エネルギー源として供給するケトン食療法が有効であり、早期発見・治療によって予後が改善しうる疾患である。

2. 原因

トランスポーターの異常により、グルコースを脳内に取り込めないことでエネルギー産生が低下し、さまざまな脳機能障害をきたす。大多数に *SLC2A1* 遺伝子(1p34.2)におけるヘテロ接合性の *de novo* 変異、重症例では微細欠失を認め、ハプロ不全が発症に関与する。孤発症例が多いが、常染色体顕性遺伝(優性遺伝)性疾患であり、まれに常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)やモザイク変異による家族例もある。

3. 症状

表現型スペクトラムは幅広く、年齢により症状は変化する。重度の表現型(古典型)は、治療抵抗性の乳児期発症てんかん発作、その後の発達遅滞・知的障害、後天性小頭症、そして運動失調・痙縮・ジストニアなどの組み合わせを伴う複合的運動異常症を呈する。

①初発症状: けいれん発作、異常眼球運動発作、無呼吸発作が乳児期に認められる。

②慢性神経症状: 知的障害や、運動失調、痙性、ジストニアなどの運動異常症を呈し、さまざまな組合せで出現する。

③発作性症状: 軽症例では、発作性症状が唯一の症状ということもある。

・ てんかん発作: 本症の中核的症状であり、約 70%で複数の発作型を有し、全般性強直間代発作や定型欠神発作が多く、他にミオクロニー、非定型欠神、焦点、脱力、強直発作などを認める。

・ 非てんかん性発作: 発作性運動異常症(発作性労作誘発性ジスキネジア、発作性非運動誘発性ジスキネジア、周期性運動失調症、ジストニア、舞踏病、パーキンソニズム、ミオクローヌス)、脱力・運動麻痺、協調運動障害、疼痛(頭痛など)、嘔吐、身体違和感、無気力・眠気・意識変容がある。

こうした発作性症状の典型的な誘発因子は空腹(特に早朝空腹)と運動である。疲労・睡眠不足、発熱、感染症などの併発症、心理的ストレスも誘因となるが、自然にも起こりえる。そして、糖質摂取、安静、休息・睡眠により改善する。

④検査所見では、古典型では血糖値が正常であるにもかかわらず、髄液糖値は 40 mg/dL 未満、髄液糖／血糖比は 0.45 未満(平均 0.35)を示す。ただし、軽症例ではこの基準を満たさないこともある。髄液乳酸値は正常～低下を呈する。発作間欠期脳波では背景脳波の徐波化を認める。てんかん波を認めないことも多いが、初期に焦点性異常波を、成長とともに 2.5～4Hz の全般性棘徐波を認める。脳波異常は食事やグルコース静注で改善する。頭部 MRI 検査では大脳萎縮、髄鞘化遅延、皮質下白質の散在性高信号を呈す

ることもある。遺伝子検査にて確定診断される。

4. 治療法

てんかん発作は発作型によって抗てんかん薬を選択する。アセタゾラミドは発作性運動異常症を治療する上での選択肢ともなる。理論的に GLUT1 の機能を抑制する薬物(フェノバルビタール、抱水クロラル、ジアゼパム、バルプロ酸)の使用については利益が上回る場合には慎重投与でもよい。

本症が疑われたならばできるかぎり早期に、どの年齢でもケトン食療法を開始し、そして効果があれば成人期まで維持されるべきである。ケトン食療法には、古典的ケトン食療法や修正アトキンス食など、いくつかの種類があるが、病院の体制や患者・家族の希望に応じて選択する。本症は、ケトン食療法用の調製粉乳であるケトンフォーミュラ®(明治 817-B)の適応疾患であり、乳児早期からの治療も可能である。

5. 予後

生命予後は良好である。てんかんは小児期の重要な所見であるが、思春期を経て軽減し、さらには消失することもある。認知能力や知的障害の程度は一生を通じて安定しており、退行することはない。

○ 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)
100 人未満
日本小児神経学会が支援する共同研究における全国実態調査では 80 人以上の存在を確認
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常が関与)
3. 効果的な治療方法
未確立(根治療法なし)
4. 長期の療養
必要(生涯にわたる薬物療法と食事療法が必要である)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類
先天性代謝異常症の重症度評価を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

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)「新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における生涯にわたる診療体制の整備に関する研究」班
研究代表者 熊本大学大学院 教授 中村公俊

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

A. 臨床所見

A-1 神経症状

- ① 乳児期発症の初発症状(※1)
- ② 認知機能障害、後天性小頭症
- ③ (複合的)運動異常症(※2)
- ④ てんかん発作
- ⑤ 非てんかん性発作(※3)

A-2 代謝異常を示唆する所見

- ⑥ 症状が空腹、運動、疲労・睡眠不足で増悪し、糖質摂取、安静、休息・睡眠で改善
- ⑦ 慢性神経症状の程度が変動
- ⑧ 脳波異常が食事やグルコース静注で改善
- ⑨ ケトン食療法による症状の改善

A-3 家族歴

- ⑩ A-1又はA-2の血縁者の存在

※1 けいれん発作、異常眼球運動発作、無呼吸・チアノーゼ発作

※2 運動失調、痙縮、ジストニア、ミオクローヌス、など、さまざまな組み合わせも含まれる

※3 発作性の運動異常症、脱力・運動麻痺、疼痛(頭痛など)、嘔吐、眠気、など

B. 確定診断の検査

- ① 病因となる *SLC2A1* 遺伝子変異の同定
- ② (低血糖の不在下で) 髄液糖値低下(※4)、及び髄液乳酸値正常～低下(※5)
- ③ 赤血球 3-O-メチル-D-グルコース取り込み能の低下(※6)

※4 髄液糖値は 40mg/dL (2.2 mmol/L) 未満、髄液糖/血糖比は 0.45 未満

※5 髄液乳酸値は正常上限 16mg/dL (1.8 mmol/L) 未満

※6 赤血球 3-O-メチル-D-グルコース取り込み能の低下の所見も診断には有用ではあるが、現状では国内での検査は困難であり、参考所見とする。

診断のカテゴリー:

Definite: (1)及び(2)を満たすとき

- (1) A-1 のうち1項目以上、かつ A-2または A-3の1項目以上を認める

(2) B の①を認める

Probable: (1)及び(2)を満たすとき

(1) A-1 のうち1項目以上、かつ A-2または A-3の1項目以上を認める

(2) B の②を認める

Possible: A-1 のうち1項目以上、かつ A-2または A-3の1項目以上を認める

＜重症度分類＞

中等症を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)

		点数
I	薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	治療を要しない	0
b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	食事制限など特に必要がない	0
b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e	経管栄養が必要である	4
III	酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	特に異常を認めない	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	異常を認めない	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1

c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2
d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である (目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)	4
VI	生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	自立した生活が可能	0
b	何らかの介助が必要	1
c	日常生活の多くで介助が必要	2
d	生命維持医療が必要	4

総合評価

I から VI までの各評価及び総点数をもとに最終評価を決定する。

(1) 4点の項目が1つでもある場合	重症
(2) 2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合	重症
(3) 加点した総点数が3～6点の場合	中等症
(4) 加点した総点数が0～2点の場合	軽症

注意

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※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。

250 グルタル酸血症2型

○ 概要

1. 概要

ミトコンドリア内の電子伝達フラビン蛋白 (electron transfer flavoprotein:ETF) または ETF 脱水素酵素 (ETF dehydrogenase:ETFDH) の先天的欠損により生じる疾患である。ETF 及び ETFDH はミトコンドリア内における^β酸化経路を含む複数の脱水素酵素反応によって生じる電子を電子伝達系に供給する。このため、複合アシル CoA 脱水素酵素欠損症などと記載されることもある。臨床像は幅広い。新生児期に種々の奇形や多嚢胞性嚢胞腎を合併し、極めて重篤な代謝性アシドーシス等で発症し早期に死亡する例から、乳幼児期に代謝性アシドーシスや低血糖、筋力低下として発症する症例、成人期に発症し筋痛、筋力低下を契機に診断される症例もある。遺伝形式は常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)である。我が国における新生児マススクリーニングのパイロット研究の結果によると約 33 万人に1人の発見頻度である。

2. 原因

ミトコンドリア内の電子伝達フラビン蛋白 (electron transfer flavoprotein:ETF) または ETF 脱水素酵素 (ETF dehydrogenase:ETFDH) の先天的欠損が原因となる。原因遺伝子に *ETFA*、*ETFB* 及び *ETFDH* があり、それぞれは ETF α 、ETF β 及び ETFDH に対応する。本疾患では遺伝子型と表現型にある程度の相関があると言われており、*ETFDH* の変異症例には乳幼児期以降に発症する例が多い傾向はある。

3. 症状

本症は重症度や発症年齢から1)新生児期発症型、2)乳幼児・学童期発症型、及び3)成人発症型、の三病型に分けることができる。新生児発症型は、生後早期からの重篤な心筋症、心不全、非ケトン性低血糖を有する症例が多い。出生時から Potter 様顔貌や多嚢胞性嚢胞腎などの奇形を伴う場合、これらの異常は伴わない場合がある。いずれもきわめて予後不良であり、治療に反応せず出生後早期に死亡することが多い。乳幼児・学童期発症型は、発症形態を2つに大別できる。すなわち A)主に乳幼児期に低血糖やライ(Reye)様症候群として発症する場合、B)主に学童期以降に横紋筋融解症やミオパチーなどの骨格筋症状として発症する場合である。前者は他の脂肪酸代謝異常症と同様、感染や飢餓が契機となることが多い。後者は飢餓に加えて運動などの骨格筋への負荷が誘因となる場合も少なくない。成人発症型は青年期以降に筋力低下や筋痛などを主要な症状として発症する。小児期には低血糖、筋力低下などの症状は原則として認めない。

4. 治療法

急性期は対症的な治療に加え、十分量のブドウ糖を供給し、早期に異化亢進の状態を脱することが重要である。本疾患では分子鎖アミノ酸やリジン・トリプトファンの代謝過程の脱水素酵素も阻害されるので、有機酸代謝異常症に準じた栄養療法が必要な症例もある。

安定期の治療は異化亢進の予防が非常に重要となる。特に乳幼児においては飢餓状態を防ぐことが重要である。食事間隔を脂肪の異化が起こらない程度にとどめることが重要となる。また、飢餓時の早期ブドウ

ウ糖投与は重篤な発作を防ぐためにも重要である。過度の運動は避けるべきである。年長例ではミオパチーや筋痛が中心となることが多いが、軽度～中等度の運動によっても症状の増悪がみられることがある。その他にも、食事療法として、低タンパク・低脂肪、高炭水化物食が行われることもある。

薬物療法として、リボフラビン(フラビタン®)大量療法が行われることがある。乳幼児以降に発症するなかの一部の症例ではリボフラビンの大量療法(100～300mg/日)が有効である場合があり、使用される場合がある。レボカルニチン(エルカルチン®)投与も行われることがある。しかし、本症に対するカルニチン補充の是非については結論が得られていない。

5. 予後

新生児発症型については致死性である。乳幼児発症例についても重篤な低血糖発作として発症する場合は初回発作で死亡する場合も少なくない。筋症状を主症状として発症する場合も、生命を脅かし、治療によっても筋症状の著明な改善を見ない場合も少なくない。本症では乳幼児・学童発症型、成人発症型についての予後は患者数が少なく、不明な点が多い。

○ 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)
100人未満
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立
4. 長期の療養
必要(治癒が困難であり、筋症状などは進行することが報告されている。)
5. 診断基準
あり(学会認定の診断基準あり。)
6. 重症度分類
先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

島根大学医学部小児科 助教 小林弘典

<診断基準>

Definite を対象とする。

1. 臨床所見

① 意識障害、けいれん

低血糖によって起こる。急激な発症形態から急性脳症、肝機能障害を伴う場合はライ (Reye) 様症候群と臨床診断される場合も多い。

② 心筋症状

心筋症は新生児期発症例で見られることがあり、治療に難渋する。

③ 不整脈

心筋症に伴うことが多い。

④ 肝腫大

病勢の増悪時には著しい腫大を認めることもあるが、間欠期には明らかでないことも多い。

⑤ 骨格筋症状

ミオパチー、筋痛、易疲労性を呈することが多い。本疾患ではしばしば横紋筋融解症を来す。幼少時には肝型の臨床像であっても、年長になるに従い、骨格筋症状が中心となる症例がある。

⑥ 消化器症状

乳幼児期発症型において、低血糖時に嘔吐が主訴になることがある。

⑦ 発達遅滞

診断に至らなかった急性発作からの回復後や繰り返す低血糖発作によると考えられる。

2. 参考となる検査所見

① 低～非ケトン性低血糖

低血糖の際に血中及び尿中ケトン体が低値となる。血中ケトン体分画と同時に血中遊離脂肪酸を測定し、遊離脂肪酸/総ケトン > 2.5 、もしくは遊離脂肪酸/3-ヒドロキシ酪酸 > 3.0 であれば本症を含む脂肪酸 β 酸化異常が疑われる。

② 肝逸脱酵素上昇

肝逸脱酵素の上昇を認め、急性期には脂肪肝を合併していることが多く、画像診断も参考になる。

③ 高クレアチンキナーゼ (CK) 血症

非発作時に軽度高値でも、急性期には著明高値となることもある。

④ 高アンモニア血症

急性発作時に高値となる。

⑤ 筋生検

診断に筋生検が必須ではないが、筋生検の Oil red O 染色で脂肪滴を認める場合には脂肪酸代謝異常症を強く疑う所見になる。

3. 診断の根拠となる特殊検査

① アシルカルニチン分析 (タンデムマス検査) 所見

新生児マススクリーニングでは C10 の上昇によってスクリーニングされるが、実際には短鎖～長鎖アシルカルニチンが広範に上昇するプロファイルが特徴である。再検査、精密検査時はこれらの所見にも十分に留意してアシルカルニチン全体のプロファイルを俯瞰する必要がある。重症例はマススクリーニング以前に発症する。この場合、一見長鎖脂肪酸代謝異常症の様なアシルカルニチンプロファイルとなることがある。

本疾患の軽症型では、ろ紙血アシルカルニチン分析(タンデムマス検査)で異常を検出できないことが多く、感度の良い血清アシルカルニチン分析が有用である。しかし、アシルカルニチン分析のみでは生化学診断は困難であるので、軽度であっても異常が続く場合は、漫然と再検を繰り返すのではなく、確定診断のための検査が推奨される。

②尿中有機酸分析所見

複数の脱水素酵素反応が障害されることによって非ケトン性ジカルボン酸尿、エチルマロン酸尿、ヘキサノイルグリシン、スベリルグリシン、イソバレリルグリシン、メチルブチリルグリシン、グルタル酸、2-ヒドロキシグルタル酸などの排泄増加がみられる。

③遺伝子解析

GA2 の原因となる遺伝子に *ETFA*、*ETFB* 及び *ETFDH* があり、それぞれは $\text{ETF } \alpha$ 、 $\text{ETF } \beta$ 及び *ETFDH* に対応する。本疾患では遺伝子型と表現型にある程度の相関があると言われており、*ETFDH* の変異症例には乳幼児期以降に発症する例が多い傾向がある。

④酵素診断

イムノブロットイング: 培養皮膚線維芽細胞を用いて、 $\text{ETF } \alpha$ 及び $\text{ETF } \beta$ 、*ETFDH* の蛋白発現を評価することで確定診断ができる。

⑤脂肪酸代謝能検査(*in vitro* probe assay による)

タンデムマスを用いて、培養皮膚線維芽細胞の培養液中のアシルカルニチン分析を行う方法である。間接的に酵素活性を反映した結果を得ることができる。臨床病型の予測などが可能とされる。ただし、皮膚生検を行い結果まで2～3か月を要することもあり、確定診断には補助的な役割と位置づけできる。

4. 診断のカテゴリー

Definite: 診断の根拠となる検査のうち②において本症と診断可能な典型的異常所見を示すか③～⑤の少なくとも一つで疾患特異的異常を認めるとき、Definite とする。

Possible: ①の血中アシルカルニチン分析で本疾患が疑われれば Possible とする。ただし、アシルカルニチン分析のみでは生化学診断に至らない。上記に加え、②で明らかな異常所見を認めた場合は、治療を開始する。

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)

		点数
I	薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	治療を要しない	0
b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	食事制限など特に必要がない	0
b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e	経管栄養が必要である	4
III	酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	特に異常を認めない	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	異常を認めない	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1

c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2
d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である (目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)	4
VI	生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	自立した生活が可能	0
b	何らかの介助が必要	1
c	日常生活の多くで介助が必要	2
d	生命維持医療が必要	4
総合評価		
I から VI までの各評価及び総点数をもとに最終評価を決定する。		
(1)	4点の項目が1つでもある場合	重症
(2)	2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合	重症
(3)	加点した総点数が3－6点の場合	中等症
(4)	加点した総点数が0－2点の場合	軽症
注意		
1	診断と治療についてはガイドラインを参考とすること	
2	疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする	
3	疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする	

※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。

252 リジン尿性蛋白不耐症

○ 概要

1. 概要

二塩基性アミノ酸の輸送蛋白の一つである y^+ LAT-1 (y^+ L amino acid transporter-1) の機能異常によって、二塩基性アミノ酸(リジン、アルギニン、オルニチン)の輸送異常(小腸での吸収障害、腎での再吸収障害)を生じるために、アミノ酸バランスの破綻、蛋白合成の低下などを招き、諸症状を来す。

初発時の主な臨床所見は高アンモニア血症、蛋白嫌い、成長障害、嘔吐、肝腫大などであるが個人差が大きい。本症は常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)を呈し、近年の本邦患者数は 30~40 人と推定される。リジン尿性蛋白不耐症(Lysinuric protein intolerance: LPI)の責任遺伝子 *SLC7A7*(Solute carrier family7, member7)は y^+ LAT-1 をコードしている。

2. 原因

y^+ LAT-1 の責任遺伝子である *SLC7A7* の異常が報告されている。ただしその詳細な病態は未解明である。

3. 症状

出生時には異常を認めず、離乳期以後に嘔吐、下痢、体重増加不良、筋緊張低下などで気づかれることが多い。肝脾腫は新生児期から認める場合もある。蛋白過剰摂取後に嘔気/嘔吐、高アンモニア血症による意識障害を呈するため、1歳前後で多くは牛乳、肉、魚、卵を嫌うようになる(蛋白嫌い)。

離乳期以後、低身長(四肢・体幹均衡型)、低体重、疎な毛髪、皮膚や関節の過伸展を呈する。骨粗鬆症・頻回骨折を呈する割合は半数近くあり、なかには骨成熟の遅延、骨変形も認められる。また約 1/3 の症例に血液免疫学的異常所見を有する。ウイルス感染の重症化や感染防御能の低下、さらに血球貪食症候群、自己免疫疾患合併の報告がある。肺合併症(間質性肺炎、肺胞蛋白症)、腎病変(腎炎、尿細管障害)、血管内皮機能障害に基づくと思われる脳梗塞も報告されている。妊娠時には貧血、出血傾向、妊娠中毒症が生じやすい。

本疾患の臨床症状と重症度は非常に多彩であり、症例によっては診断が学童、成人期まで遅れる。

4. 治療法

高アンモニア血症の急性期は蛋白を除去し、静脈栄養によるカロリー調整を行う。またアンモニア代謝改善のため、L-アルギニン、安息香酸ナトリウム、フェニル酪酸ナトリウム、必要に応じ L-シトルリンを投与する。無効な場合は、持続血液透析の導入を図る。

維持療法としては、十分なカロリー摂取と蛋白制限、アミノ酸補充が主体となる。L-アルギニンも有効だが、吸収障害のため効果が限られ、また浸透圧性下痢を来しうる。カルシウム、鉄、亜鉛やビタミンD等は欠乏しやすく、蛋白除去乳の併用も考慮する。

二次的な低カルニチン血症には、L-カルニチンが有効である。その他、免疫能改善のための γ グロブリン投与、肺、腎合併症に対するステロイド投与などが試みられている。

5. 予後

合併症の重症度によるが、寝たきりの例から一応日常生活が可能な例までが存在し、また高アンモニア血症の程度により知能障害を残す。就業できた例においても体力的に継続できない場合も多い。肺、腎、骨症状は進行を阻止しきれず、これらの晩期合併症への対応が課題となっている。死亡原因としては肺病変の進行や重症感染症などがある。

○ 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)

100 人未満

2. 発病の機構

不明(責任遺伝子は判明しているが、病態は未解明な点が多い。)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである。)

4. 長期の療養

必要(根治療法がなく、諸臓器症状は緩徐進行性)

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

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

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)

「新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における生涯にわたる診療体制の整備に関する研究」班

研究代表者 熊本大学大学院 教授 中村公俊

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

A. 臨床所見

1. 低身長、体重増加不良、肝腫大、脾腫大のいずれかを呈する。
2. 蛋白摂取後の嘔吐・腹痛・気分不快がある。もしくは高蛋白食品（肉、魚、卵・乳製品）を嫌う。
3. ウイルス感染の重症化、免疫異常、自己免疫疾患
4. 若年からの骨粗鬆症、頻回骨折
5. 筋力低下、易疲労

B. 検査所見

1. 高アンモニア血症(※)の既往
2. 血清 LDH、フェリチン値の上昇
3. 尿中アミノ酸分析（部分尿、又は酸性蓄尿）でリジン（症例によりアルギニン、オルニチンも）の排泄亢進(※)
4. 血中アミノ酸分析で、リジン、アルギニン、オルニチンのいずれか又は3者の低値（※）

C. 遺伝学的検査所見

責任遺伝子 *SLC7A7* における、2 アレルの病的バリエントの確定

診断のカテゴリー：

Definite： Aの1項目以上かつBの2項目以上かつCを満たすもの。

Probable： Aの1項目以上かつBの3項目以上を満たすもの。

※ 各種検査値の正常域（測定施設によって多少の差異が存在するため参考値として記載）

血中アンモニア：12-66 $\mu\text{g}/\text{dL}$ （7.0-38.8 $\mu\text{mol}/\text{L}$ ）

血中リジン：114-307 nmol/mL

血中アルギニン：45-155 nmol/mL

血中オルニチン：41-91 nmol/mL

尿中リジン：0-643 nmol/mg Cre

尿中アルギニン：0-89.5 nmol/mg Cre

尿中オルニチン：0-45.1 nmol/mg Cre

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)

		点数
I	薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
	a 治療を要しない	0
	b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c 疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
	a 食事制限など特に必要がない	0
	b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c 特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
	e 経管栄養が必要である	4
III	酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)	
	a 特に異常を認めない	0
	b 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
	c 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
	d 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
	a 異常を認めない	0
	b 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
	c 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
	d 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
	a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1

c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2
d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である (目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)	4
VI	生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	自立した生活が可能	0
b	何らかの介助が必要	1
c	日常生活の多くで介助が必要	2
d	生命維持医療が必要	4
総合評価		
I から VI までの各評価及び総点数をもとに最終評価を決定する。		
(1)	4点の項目が1つでもある場合	重症
(2)	2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合	重症
(3)	加点した総点数が3-6点の場合	中等症
(4)	加点した総点数が0-2点の場合	軽症
注意		
1	診断と治療についてはガイドラインを参考とすること	
2	疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする	
3	疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする	

※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。

254 ポルフィリン症

○ 概要

1. 概要

ヘム代謝系に関わる8つの酵素のいずれかの活性低下により、ポルフィリン体あるいはその前駆体が蓄積することによって発症する、まれな遺伝性疾患である。現在、9つの病型に分けられる。病態の大部分が不明であり、根治療法がない。各病型間で症状にオーバーラップがあり、診断が非常に難しく、確定診断には遺伝子診断が重要である。

2. 原因

遺伝子変異の関与は確実であるが、病態についてはかなりの部分が未解明である。

3. 症状

光線過敏(日焼け、熱傷様症状)、消化器症状(激しい腹痛、下痢、便秘、嘔吐、肝不全)、神経症状(痙攣、麻痺、意識障害)が主である。一度発症すれば、これらの症状は生涯続く。

4. 治療法

光線防御、近年、急性症状に対してヘミン投与などの対症療法を行うことができるようになった。また、RNA 干渉治療薬ギボシランが使用できるようになった。

5. 予後

全身熱傷様症状、消化器症状、神経症状を起こすと予後不良である。肝不全例では肝移植が必要になる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療費受給者証保持者数)
100 人未満
2. 発病の機構
不明(遺伝子変異の関与が示唆される。)
3. 効果的な治療方法
未確立
4. 長期の療養
必要
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
研究班作成の重症度分類を用い、重症を対象とする。

○ 情報提供元

「神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立」
研究代表者 神戸大学大学院医学研究科 教授 錦織 千佳子

<診断基準>

以下の急性間欠性ポルフィリン症、遺伝性コプロポルフィリン症、多様性ポルフィリン症(異型ポルフィリン症)、赤芽球性プロトポルフィリン症(骨髄性プロトポルフィリン症)、先天性赤芽球性ポルフィリン症(先天性骨髄性ポルフィリン症)、晩発性皮膚ポルフィリン症、X連鎖赤芽球性プロトポルフィリン症(X連鎖優性プロトポルフィリン症)、肝性赤芽球性ポルフィリン症(肝性骨髄性ポルフィリン症)と診断されたものを対象とする。

I. 急性ポルフィリン症の診断基準

1. 急性間欠性ポルフィリン症 (Acute Intermittent Porphyria: AIP)

1) 臨床所見

- ①思春期以降に発症する。発症は急性のことが多い。
- ②種々の程度の腹痛、嘔吐、便秘(消化器症状)
- ③四肢脱力、痙攣、精神異常(精神神経症状)
- ④高血圧、頻脈、発熱など(自律神経症状)
- ⑤他のポルフィリン症とは異なり皮膚症状(光線過敏症)はみられない。

2) 検査所見(発作時)

- ①尿中 δ-アミノレブリン酸(ALA)の著明な増加: 正常値平均値の3倍以上
- ②尿中ポルフォビリノーゲン(PBG)の著明な増加: 正常値平均値の10倍以上
(緩解期にはALA、PBGが高値(正常上限の2倍以上)を示す。)

3) 遺伝子検査

ヒドロキシメチルビラン合成酵素(hydroxymethylbilane synthase) (ポルフォビリノーゲン脱アミノ酵素) 遺伝子(HMBS)の異常を認める。

4) 除外診断

- ①器質的病変を基盤とする急性腹症、②イレウス、③虫垂炎、④解離性障害、⑤鉛中毒症、⑥他のポルフィリン症

5) 参考事項

- ①家族歴がある。
- ②上記症状の既往がある。
- ③発作の誘因(ある種の薬物※、生理前や妊娠、出産など性ホルモンのアンバランス、タバコ、アルコール、感染症、カロリー摂取不足、各種ストレス)がある。

※代表的な発作誘発薬剤としてバルビツール系薬剤、サルファ剤、抗痙攣薬、経口避妊薬、エストロゲン製剤などが知られている。

<診断のカテゴリー>

以下のいずれかを満たすものを急性間欠性ポルフィリン症とする。

- A. 1)の臨床所見のいずれか、及び2)の①、②双方を満たし、4)の除外診断を否定できるもの。
- B. 1)の臨床所見のいずれか、及び3)を満たし、4)の除外診断を否定できるもの。

2. 遺伝性コプロポルフィリン症 (Hereditary Coproporphyria: HCP)

1) 臨床所見

- ①思春期以降に発症する。発症は急性のことが多い。
- ②種々の程度の腹痛、嘔吐、便秘(消化器症状)
- ③四肢脱力、痙攣、精神異常(精神神経症状)
- ④高血圧、頻脈、発熱など(自律神経症状)
- ⑤皮膚症状(光線過敏症)がみられることがある。

2) 検査所見(発作時)

- ①尿中δ-アミノレブリン酸(ALA)の著明な増加: 正常値平均値の1.5倍以上
ポルフィobilノーゲン(PBG)の著明な増加: 正常値平均値の2倍以上
- ②尿中ウロポルフィリンの著明な増加: 正常値平均値の2倍以上
コプロポルフィリンの著明な増加: 正常値平均値の3倍以上
- ③赤血球中プロトポルフィリンは正常
(ただし、緩解期には尿中 ALA、PBG は正常範囲内を示す)

3) 遺伝子検査

コプロポルフィリノーゲン酸化酵素(coproporphyrinogen oxidase)遺伝子(CPOX)の異常を認める。

4) 除外診断

- ①器質的病変を基盤とする急性腹症(胆石発作、尿路結石など)、②イレウス、③虫垂炎
- ④解離性障害、⑤鉛中毒症、⑥他のポルフィリン症

5) 参考事項

- ①家族歴がある。
- ②上記症状の既往がある。
- ③発作の誘因(ある種の薬物、生理前や妊娠、出産など性ホルモンのアンバランス、タバコ、アルコール、感染症、カロリー摂取不足、各種ストレス)がある。
- ④糞便中コプロポルフィリンの増加: 正常値平均値の約 360 倍

<診断のカテゴリー>

以下のいずれかを満たすものを遺伝性コプロポルフィリン症とする。

- A. 1)の臨床所見のいずれか、及び2)の①から③を全て満たし、4)の除外診断を否定できるもの。
- B. 1)の臨床所見のいずれか、及び3)を満たし、4)の除外診断を否定できるもの。

3. 多様性ポルフィリン症(異型ポルフィリン症) (Variegate Porphyria: VP)

1) 臨床所見

- ①思春期以降に発症する。発症は急性のことが多い。
- ②種々の程度の腹痛、嘔吐、便秘(消化器症状)
- ③四肢脱力、痙攣、精神異常(精神神経症状)
- ④高血圧、頻脈、発熱など(自律神経症状)
- ⑤皮膚症状(光線過敏症)

2) 検査所見(発作時)

- ①尿中 δ -アミノレブリン酸(ALA)の著明な増加: 正常値平均値の 1.5 倍以上
ポルフィobilinogen(PBG)の著明な増加: 正常値平均値の 1.5 倍以上
- ②尿中ウロポルフィリンの著明な増加: 正常値平均値の2倍以上
コプロポルフィリンの著明な増加: 正常値平均値の4倍以上
- ③赤血球中プロトポルフィリンは正常

(ただし、緩解期には尿中 ALA、PBG は正常範囲内を示す)

3) 遺伝子検査

プロトポルフィリノーゲン酸化酵素(protoporphyrinogen oxidase)遺伝子(*PPOX*)の異常を認める。

4) 除外診断

- ①器質的病変を基盤とする急性腹症(胆石発作、尿路結石など)、②イレウス、③虫垂炎、④解離性障害、
⑤鉛中毒症、⑥他のポルフィリン症

5) 参考事項

- ①家族歴がある。
- ②上記症状の既往がある。
- ③発作の誘因(ある種の薬物、生理前や妊娠、出産など性ホルモンのアンバランス、タバコ、アルコール、感染症、カロリー摂取不足、各種ストレス)がある。
- ④糞便中コプロポルフィリンの著明な増加: 正常値平均値の約 80 倍

< 診断のカテゴリー >

以下のいずれかを満たすものを多様性ポルフィリン症(異型ポルフィリン症)とする。

- A. 1)の臨床所見のいずれか、及び2)の①から③を全て満たし、4)の除外診断を否定できるもの。
- B. 1)の臨床所見のいずれか、及び3)を満たし、4)の除外診断を否定できるもの。

表1 急性ポルフィリン症3型の生化学異常

	尿						糞便			
	PBG、ALA		UP		CPⅢ		CPⅢ		PP	
	急性期	寛解期	急性期	寛解期	急性期	寛解期	急性期	寛解期	急性期	寛解期
AIP	著増	軽度～中 程度増	軽度～中 程度増加	正常	軽度～中 程度増加	正常	正常	正常	正常	正常
VP	著増	正常	軽度～中 程度増加	正常	著増	軽度～中 程度増加	著増	軽度～中 程度増加	著増	軽度～中 程度増加
HCP	著増	正常	著増	正常	著増	軽度～中 程度増加	著増	軽度～中 程度増加	正常	正常

PBG：ポルフォビリノーゲン、ALA： δ -アミノレブリン酸、UP：ウロポルフィリン CPⅢ：コプロポルフィリンⅢ、PP：プロトポルフィリン

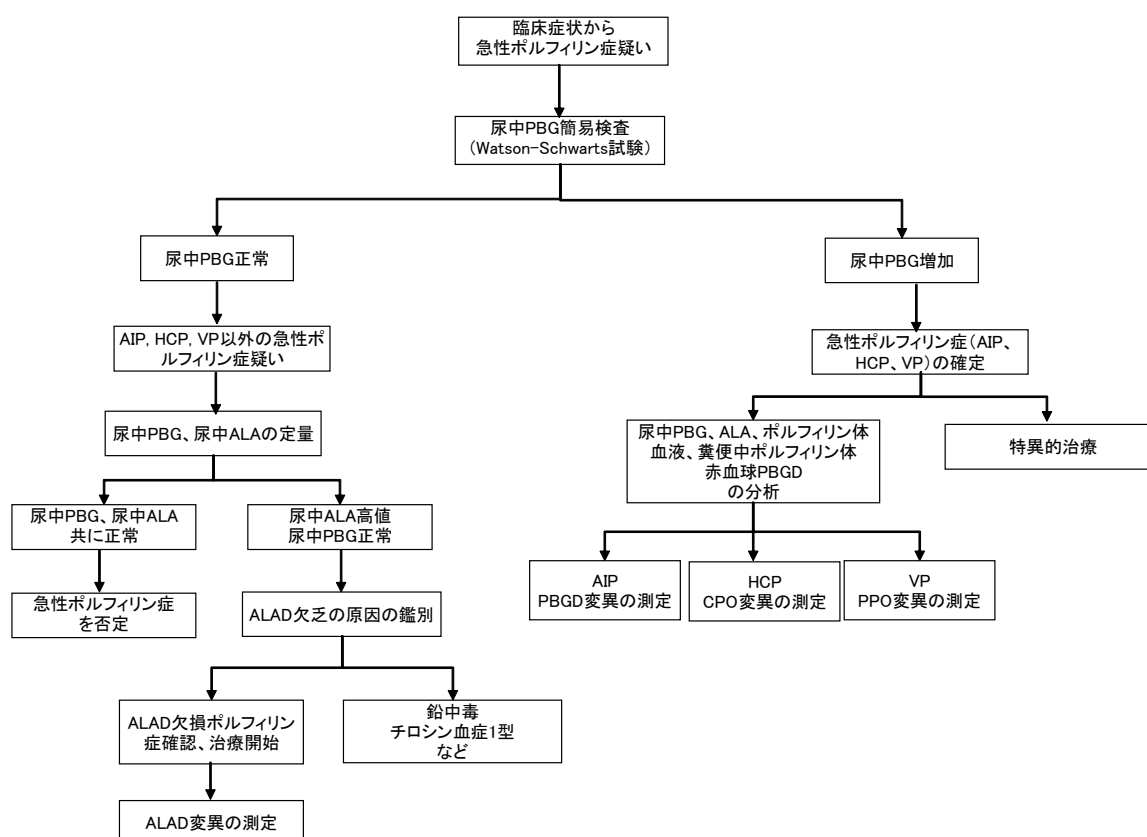


図1 急性ポルフィリン症診断フロー

II. 皮膚型ポルフィリン症の診断基準

1. 赤芽球性プロトポルフィリン症（骨髄性プロトポルフィリン症）（Erythropoietic Protoporphyria: EPP）

1) 臨床症状

光線過敏症状：日光曝露後に露光部に疼痛を伴った発赤、腫脹を示す。症状が強い場合は水疱・びらんを呈する。

2) 臨床所見

- ①皮膚症状：露光部の発赤、腫脹、顔面の虫食い状小癬痕、色素沈着、手指関節背の苔癬化、多毛
- ②肝機能障害

3) 検査所見

- ①赤血球中プロトポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の15倍以上
- ②尿中ポルフィリン前駆体及びポルフィリン体は正常範囲
- ③赤血球蛍光が陽性
- ④光溶血現象が陽性
- ⑤露光部皮膚の血管周囲におけるPAS陽性物質の沈着

4) 遺伝子検査

フェロケラターゼ（ferrochelatase）遺伝子（*FECH*）の異常を認める。

5) 除外診断

①鉄芽球性貧血症、②鉄欠乏性貧血、③溶血性貧血、④他のポルフィリン症、⑤他の光線過敏性疾患（種痘様水疱症、多形日光疹、慢性光線過敏性皮膚炎など。）

<診断のカテゴリー>

以下のいずれかを満たすものを赤芽球性プロトポルフィリン症（骨髄性プロトポルフィリン症）とする。

- A. 1)の臨床症状、及び3)の①、④の双方を満たし、5)の除外診断を否定できるもの。
- B. 2)の臨床所見のいずれか、及び4)を満たし、5)の除外診断を否定できるもの。

2. 晩発性皮膚ポルフィリン症（Porphyria Cutanea Tarda: PCT）

1) 臨床症状

光線過敏症状：日光曝露後に露光部に痒みを伴った発赤、腫脹を示す。

2) 臨床所見

- ①皮膚症状：露光部の発赤、水疱、びらん、露光部の癬痕、色素沈着、多毛
- ②肝機能障害

3) 検査所見

- ①尿中ウロポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の6倍以上
ヘプタカルボキシルポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の10倍以上
- ②尿中ポルフォビリノーゲン・δ-アミノレブリン酸は正常範囲
- ③赤血球中プロトポルフィリン・コプロポルフィリンは正常範囲
- ④露光部皮膚の血管周囲におけるPAS陽性物質の沈着

4) 遺伝子検査

ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素 (uroporphyrinogen decarboxylase) 遺伝子 (*UROD*) の異常を認める。

5) 除外診断

- ①他の光線過敏性疾患(多形日光疹、慢性光線過敏性皮膚炎、光線過敏型蕁麻疹など)
- ②他のポルフィリン症
- ③偽ポルフィリン症(臨床症状、病理所見は晩発性皮膚ポルフィリン症と類似するが、ポルフィリンの代謝異常を伴わない。)
- ④多ハロゲン芳香族化合物(ダイオキシン、PCB、ヘキサクロルベンゼンなど)によるもの

6) 参考事項

- ①誘発の原因(飲酒、鉄剤、エストロゲン製剤、経口避妊薬など)

<診断のカテゴリー>

以下のいずれかを満たすものを晩発性皮膚ポルフィリン症とする。

- A. 1)の臨床症状、及び3)の①から③の全てを満たし、5)の除外診断を否定できるもの。
- B. 2)の臨床所見のいずれか、及び4)を満たし、5)の除外診断を否定できるもの。

3. 先天性赤芽球性ポルフィリン症(先天性骨髄性ポルフィリン症)(Congenital Erythropoietic Porphyria: CEP)

1) 臨床症状

光線過敏症状: 出生後まもなくからみられ、短時間の日光曝露により、露光部に紅斑、水疱、びらん、潰瘍などを生じる。

2) 臨床所見

- ①皮膚症状: 露光部の紅斑、水疱、びらん、露光部の色素沈着、色素脱失、鼻、耳朶、手指の脱落、多毛
- ②赤色歯牙
- ③脾腫

3) 検査所見

- ①尿中のウロポルフィリンの著明な増加: 正常値平均値の 35 倍以上
コプロポルフィリンの著明な増加: 正常値平均値の 60 倍以上
- ②血液中のコプロポルフィリンの著明な増加: 正常値平均値の約 30 倍
- ③溶血性貧血
- ④赤血球蛍光が陽性

4) 遺伝子検査

ウロポルフィリノーゲンⅢ合成酵素 (uroporphyrinogen III synthase) 遺伝子 (*UROS*) の異常を認める。

5) 除外診断

- ①光線過敏性皮膚疾患: 色素性乾皮症、種痘様水疱症など
- ②他のポルフィリン症

<診断のカテゴリー>

以下のいずれかを満たすものを先天性赤芽球性ポルフィリン症(先天性骨髄性ポルフィリン症)とする。

A. 1)の臨床症状、及び3)の①、③の双方を満たし、5)の除外診断を否定できるもの。

B. 2)の臨床所見のいずれか、及び4)を満たし、5)の除外診断を否定できるもの。

4. X 連鎖赤芽球性プロトポルフィリン症(X 連鎖骨髄性プロトポルフィリン症、X 連鎖優性プロトポルフィリン症) (X-linked Erythropoietic Protoporphyria: XLEPP)

1)臨床症状

光線過敏症状:日光曝露後に露光部に疼痛を伴った発赤、腫脹を示す。症状が強い場合は水疱・びらんを呈する。

2)臨床所見

①皮膚症状:露光部の発赤、腫脹、顔面の虫食い状小癬痕、色素沈着、手指関節背の苔癬化、多毛

②肝機能障害

3)検査所見

①赤血球中プロトポルフィリンの著明な増加:正常値平均値の15倍以上

②尿中ポルフィリン前駆体及びポルフィリン体は正常範囲

③赤血球蛍光が陽性

④光溶血現象が陽性

⑤露光部皮膚の血管周囲におけるPAS陽性物質の沈着

4)遺伝子検査

デルタアミノレブリン酸合成酵素2型(δ -aminolevulinate synthase 2)遺伝子(ALAS2)の異常を認める。

5)除外診断

①鉄芽球性貧血症、②鉄欠乏性貧血、③溶血性貧血、④他のポルフィリン症、⑤他の光線過敏性疾患(種痘様水疱症、多形日光疹、慢性光線過敏性皮膚炎など)

<診断のカテゴリー>

以下のいずれかを満たすものをX連鎖赤芽球性プロトポルフィリン症(X連鎖優性プロトポルフィリン症)とする。

A. 1)の臨床症状、及び3)の①、④の双方を満たし、5)の除外診断を否定できるもの。

B. 2)の臨床所見のいずれか、及び4)を満たし、5)の除外診断を否定できるもの。

5. 肝性赤芽球性ポルフィリン症(肝性骨髄性ポルフィリン症)(Hepatoerythropoietic Porphyria: HEP)

1)臨床症状

光線過敏症状:日光曝露後に露光部に痒みを伴った発赤、腫脹を示す。

2)臨床所見

①皮膚症状:露光部の発赤、水疱、びらん、露光部の癬痕、色素沈着、多毛

②肝機能障害

3) 検査所見

- ①尿中ウロポルフィリンの著明な増加: 正常値平均値の6倍以上
ヘプタカルボキシルポルフィリンの著明な増加: 正常値平均値の10倍以上
- ②尿中ポルフォビリノーゲン・ δ -アミノレブリン酸は正常範囲
- ③赤血球中プロトポルフィリン・コプロポルフィリンは正常範囲
- ④露光部皮膚の血管周囲におけるPAS陽性物質の沈着

4) 遺伝子検査

ウロポルフィリンノーゲン脱炭酸酵素 (uroporphyrinogen decarboxylase) 遺伝子 (*UROD*) の病的変異をホモ接合性に認める。

5) 除外診断

- ①他の光線過敏性疾患 (多形日光疹、慢性光線過敏性皮膚炎、光線過敏型薬疹など)
- ②他のポルフィリン症
- ③偽ポルフィリン症
- ④多ハロゲン芳香族化合物 (ダイオキシン、PCB、ヘキサクロルベンゼンなど)

6) 参考事項

- ①誘発の原因 (飲酒、鉄剤、エストロゲン製剤、経口避妊薬など)

<診断のカテゴリー>

以下のいずれかを満たすものを肝性赤芽球性ポルフィリン症 (肝性骨髄性ポルフィリン症) とする。

- A. 1) の臨床症状、及び3) の①から③の全てを満たし、5) の除外診断を否定できるもの。
- B. 2) の臨床所見のいずれか、及び4) を満たし、5) の除外診断を否定できるもの。

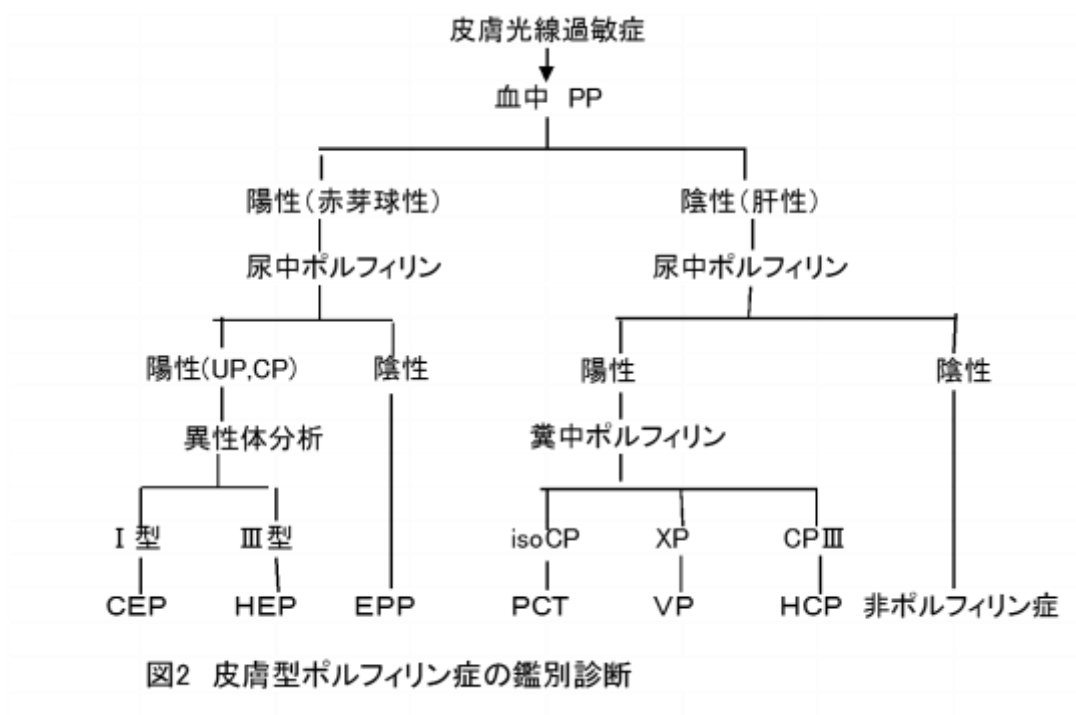


表2. ポルフィリン症の分類と特徴的な生化学的所見

XP:X-porphyrin peptide、FP:free protoporphyrin、ZP:zinc-protoporphyrin

分類		ポルフィリン症病型	障害酵素	尿中ポルフィリン及びその前駆体	赤血球中ポルフィリン	糞便中ポルフィリン	血漿中ポルフィリン
急性	肝臓	AIP	HMBS	ALA, PBG	正常範囲内	正常範囲内	ALA, PBG
		ADH	ALAD	ALA, UP, CPⅢ	PP	CP, PP	ALA, CPⅢ, PP
		VP	PPOX	CPⅢ, UPⅢ, ALA, PBG	正常範囲内	PP>CP, XP	CPⅢ, PP
		HCP	CPOX	CPⅢ, ALA, PBG	正常範囲内	CPⅢ	CPⅢ
皮膚型	型	PCT	UROD	UP, 7P	正常範囲内	CP>PP, isoCP	UP, 7P
		HEP	UROD	UP, 7P	PP (FP, ZP)	isoCP	UP, PP (FP)
	骨髓型	CEP	UROS	UP I > CP I	CP, PP (ZP)	CP I	UP I, CP I
		EPP	FECH	肝障害により CP I	PP (FP)	PP	PP (FP)

＜重症度分類＞

重症を対象とする。

以下の臨床症状のいずれか1項目以上を有するものを重症とする。

- ① 患者の手掌大以上の大きさの水疱・びらんを伴う日光皮膚炎がある場合。
- ② 手指の機能全廃又はそれに準じる障害。
- ③ 直近1年間で2回以上入院加療を要する程度の腹部痙痛発作がある場合。
- ④ 直近1年間で2回以上入院加療を要する程度の脱水症状を伴う下痢を認める場合。
- ⑤ 直近1年間で2回以上入院加療を要する程度の腸閉塞症状を呈する便秘を認める場合。
- ⑥ CHILD 分類で ClassB 以上の肝機能障害を認める場合。
- ⑦ 血中ヘモグロビン濃度が 10.0g/dL 未満となる溶血性貧血。
- ⑧ 急性間欠性ポルフィリン症、遺伝性コプロポルフィリン症、多様性ポルフィリン症(異型ポルフィリン症)については、脱力、意識障害、球麻痺症状、低ナトリウム血症を認める場合。

※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。

258 ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症

○ 概要

1. 概要

ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼの先天性な欠損又は活性低下により、ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の蓄積が生じる疾患である。

2. 原因

常染色体性潜性遺伝(劣性遺伝)形式をとる遺伝性疾患。

3. 症状

新生児早期から、哺乳開始後、不機嫌、食欲不振、下痢、嘔吐などの消化器症状、体重増加不良、採血後の止血困難などがみられる。低血糖、尿細管障害、白内障、肝障害(黄疸、肝脾腫、肝逸脱酵素上昇など)を来し、凝固系異常、溶血性貧血の所見を示すこともある。ガラクトース高値が大腸菌発育を促進するため敗血症、髄膜炎などの感染症を併発することが多い。乳糖除去を行わなければ致命的疾患である。また早期に診断され治療開始されても、慢性期に神経精神症状、卵巣機能不全などの合併症を来すことがあり注意が必要である。

4. 治療法

食事療法によるガラクトース制限を行う。

5. 予後

適切な治療が行われなければ致命的であり、早期診断され治療開始されても慢性期に合併症を認めることがあり注意を要する。

○ 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)
100人未満
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(進行性である。)
4. 長期の療養
必要(食事療法の継続と合併症発生の観察が必要。)
5. 診断基準
あり(日本先天代謝異常学会作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類
先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

小児科学会、日本先天代謝異常学会

<診断基準>

Definite を対象とする。

(1)臨床症状

①ガラクトース血症Ⅰ型:ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ(GALT)欠損症

常染色体性潜性遺伝(劣性遺伝)疾患で、日本での発生頻度は約 1/90 万。新生児早期から、哺乳開始後、不機嫌、食欲不振、下痢、嘔吐などの消化器症状、体重増加不良がみられる。低血糖、尿細管障害、白内障、肝障害(黄疸、肝脾腫、肝逸脱酵素上昇など)を来し、敗血症、髄膜炎などの感染症を併発する。乳糖除去を行わなければ致命的疾患である。

(2)一般検査所見

病状に応じて肝逸脱酵素の上昇、ビリルビン値の上昇、腎機能異常、易感染性を認める。

(3)診断の根拠となる特殊検査

ガラクトース血症は新生児マススクリーニングの対象疾患であり、ボイトラー法により GALT 活性が、酵素法によりガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の定量が行われる。疾患特異的な検査として遺伝子解析も行われる。

ガラクトース血症Ⅰ型:GALT 欠損症

ボイトラー法、ペイゲン法ともに異常となる。酵素法によるガラクトース、ガラクトース-1-リン酸値の測定ではともに 40~50mg/dL 以上となることが多い。

- ① 酵素法によるガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の測定で異常高値を示す(ガラクトース-1-リン酸; 15mg/dL 以上)もの。
- ② ボイトラー法で、正常でみられる蛍光反応が減弱あるいは消失している。
- ③ 遺伝子解析で *GALT* 遺伝子に遺伝子変異を認めるもの。

(4)鑑別診断

①ガラクトース血症Ⅱ型:ガラクトキナーゼ欠損症

ガラクトース高値を認めるが、ガラクトース-1-リン酸を検出せず、ガラクトキナーゼ活性低下または *GALK1* 遺伝子に遺伝子変異を認める。

②ガラクトース血症Ⅲ型:UDP ガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症

ガラクトース-1-リン酸がガラクトースよりも優位に上昇し、UDP ガラクトース-4-エピメラーゼ活性低下または *GALE* 遺伝子に遺伝子変異を認める。

③ガラクトース血症Ⅳ型:ガラクトースムタロターゼ欠損症

ガラクトース高値を認めるが、ガラクトース-1-リン酸が極めて低値または検出せず、ガラクトースムタロターゼ活性低下または *GALM* 遺伝子に遺伝子変異を認める。

④胆汁うっ滞を来す疾患

ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の上昇のほか、胆汁うっ滞、肝機能障害など病状に合わせた種々の症状を認める。

⑤門脈体循環シャント

総胆汁酸高値を認めるが、ビリルビン、肝機能障害は原則として認めない。アンモニア値の高値も認めることがある。シャント血管の自然閉鎖は生後1年ころまで期待できるが、それ以降はコイル塞栓術や外科手術が必要となることが多い。胆汁酸高値が持続する場合は腹部エコー、造影CTなどで異常血管を検索する。

⑥シトルリン欠損症

胆汁うっ滞性肝障害に加え、血中アミノ酸分析においてスレオニン/セリン比の上昇、シトルリン、チロシン、フェニルアラニン、メチオニンの高値などが認められる。

⑦ファンコニー・ビッケル (Fanconi-Bickel) 症候群

汎アミノ酸尿、尿糖、ガラクトース尿などを認める。

⑧G6PD 欠損症

ポイトラー法では異常を認めるが、ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の上昇は認めない。乾燥が不十分など、濾紙血の検体不良でも同様の所見となるので注意が必要である。

診断のカテゴリー

診断の根拠となる特殊検査の①に加え、②または③のいずれかを満たし、鑑別疾患を除外できるものを Definite とする。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)

		点数
I	薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	治療を要しない	0
b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	食事制限など特に必要がない	0
b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e	経管栄養が必要である	4
III	酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	特に異常を認めない	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	異常を認めない	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- | | | |
|---|---|---|
| d | 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である
(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) | 4 |
|---|---|---|

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

- | | | |
|---|---------------|---|
| a | 自立した生活が可能 | 0 |
| b | 何らかの介助が必要 | 1 |
| c | 日常生活の多くで介助が必要 | 2 |
| d | 生命維持医療が必要 | 4 |

総合評価

I からVIまでの各評価及び総点数をもとに最終評価を決定する。

- | | |
|---------------------------------|-----|
| (1)4点の項目が1つでもある場合 | 重症 |
| (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 | 重症 |
| (3)加点した総点数が3～6点の場合 | 中等症 |
| (4)加点した総点数が0～2点の場合 | 軽症 |

注意

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※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。

259 レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症

○ 概要

1. 概要

家族性レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ (lecithin cholesterol acyl transferase:LCAT) 欠損症はまれな常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)疾患であり、現在のところ世界で 80 症例ほど報告されている。とりわけ、北欧や我が国での報告が多い。コレステロールのエステル化に重要な酵素 LCAT の酵素欠損や活性低下により、遊離コレステロールやレシチン(フォスファチジルコリン)が増加し、その結果 HDL コレステロールの著名な低下及び血清コレステロールエステル比の低下を認める。組成の変化したリポタンパクが組織に沈着することで、角膜混濁、溶血性貧血、腎機能障害などの症状を生じる。

2. 原因

第 16 番染色体短腕に存在する LCAT 遺伝子の異常が関与する。LCAT 蛋白欠損により、高比重リポ蛋白(HDL)コレステロールの極端な低下を来す。組成の変化した異常リポタンパクが角膜・骨髄・肝・脾・腎糸球体基底膜などの組織に沈着し、泡沫細胞、組織球がみられる。大動脈や腎動脈では動脈硬化巣や内膜などへの遊離コレステロールの沈着が認められる。

3. 症状

遊離コレステロールの角膜への沈着により、全例にびまん性の角膜混濁が認められる。

赤血球膜では遊離コレステロールとレシチンの増加のため膜の脆弱性が高まり、溶血による正色素性貧血を起こす。

LCAT 欠損症には古典型(LCAT 活性 10%未満)と部分欠損型(LCAT 活性 15~40%)がある。古典型ではアルブミンを中心とした蛋白尿は大部分の症例で認められ、進行性の腎機能障害を呈し末期腎不全に至るが、部分欠損型では腎機能障害を認めない。また腎機能障害を来さず角膜混濁のみを呈する「魚眼病」という LCAT 欠損症の一亜型も存在する。

4. 治療法

現時点で確立された根治療法はなく、古典型 LCAT 欠損症に対して、LCAT 遺伝子導入前脂肪細胞移植による遺伝子治療が研究されている。

5. 予後

進行性の腎機能障害が予後を規定する。蛋白尿から始まり、40~50 歳で末期腎不全に至る。角膜混濁では角膜移植が必要となる例もあり、QOL の低下が問題となる。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明(*LCAT* 遺伝子異常が関与している。)
3. 効果的な治療方法
未確立(*LCAT* 遺伝子導入前脂肪細胞移植による遺伝子治療の臨床研究が行われた。)
4. 長期の療養
必要(遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため。)
5. 診断基準
あり(原発性脂質異常症に関する調査研究班による。)
6. 重症度分類
良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満又は、腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「原発性脂質異常症に関する調査研究班」

研究代表者 国立循環器病研究センター研究所分子病態部 非常勤研究員 斯波真理子

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

LCAT 欠損症の診断基準

A. 必須項目

1. 血中 HDL コレステロール値 25mg/dL 未満
2. コレステロールエステル比の低下(60%以下)

B. 症状

1. 蛋白尿または腎機能障害
2. 角膜混濁

C. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見
 - (1)貧血(ヘモグロビン値<11g/dL)
 - (2)赤血球形態の異常 (いわゆる「標的赤血球」「大小不同症」「奇形赤血球症」「口状赤血球」)
 - (3)異常リポ蛋白の出現(Lp-X、大型 TG rich LDL)
 - (4)眼科検査所見:コントラスト感度の正常範囲からの逸脱

D. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

他の遺伝性低 HDL コレステロール血症(タンジール病、アポリポタンパク A-I 欠損症)

続発性 LCAT 欠損症(肝疾患(肝硬変・劇症肝炎)、胆道閉塞、低栄養、悪液質など蛋白合成低下を呈する病態、基礎疾患を有する自己免疫性 LCAT 欠損症)

二次性低 HDL コレステロール血症^{*1}

(^{*1}:外科手術後、肝障害(特に肝硬変や重症肝炎、回復期を含む)、全身性炎症疾患の急性期、がん等の消耗性疾患など、過去6か月以内のプロブコールの内服歴、プロブコールとフィブラートの併用(プロブコール服用中止後の処方も含む))

E. 遺伝学的検査

LCAT 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

必須項目の2項目を満たした例において、以下のように判定する。

Definite: B・C のうち1項目以上を満たし D の鑑別すべき疾患を除外し、E を満たすもの

Probable: B・C のうち1項目以上を満たし D の鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満又は、腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合を対象とする。

腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

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 ²)	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。

260 シトステロール血症

○ 概要

1. 概要

シトステロール血症は、常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)をとる遺伝性脂質代謝異常であり、果物や野菜に含まれる植物ステロールの一種であるシトステロールの排泄低下により血中又は組織にシトステロールが蓄積し、黄色腫や早発性冠動脈疾患といった臨床症状を呈する疾患である。

2. 原因

シトステロール血症は、ATP 結合カセットトランスポーター(ABC)G5/8 の遺伝子変異が病態形成に関与する。食物中に含まれるステロール類は、小腸のステロール輸送蛋白 NPC1L1 により吸収される。小腸上皮内でコレステロールはエステル化されカイロミクロン形成の材料となるが、利用されない植物ステロールは ABCG5/8 を介して腸管内へと排泄される。本症では ABCG5/8 遺伝子変異に伴う機能異常によって植物ステロールの排泄が障害され、体内に蓄積する。蓄積した植物ステロール(多くはシトステロール)は皮膚や腱などの組織に沈着し黄色腫を形成、また血管壁に蓄積して動脈硬化プラークを形成する。

3. 症状

皮膚・腱黄色腫、早発性冠動脈疾患を呈する。本症での動脈硬化プラークには植物ステロールの蓄積が確認されている。異常赤血球、溶血発作、血小板減少、関節炎などがみられることもある。

4. 治療法

根治療法はなく、対症療法のみである。

- ・食事療法として、植物ステロールを多く含む食品(植物性オイル、マーガリン、ナッツ、アボカド、チョコレートなど)や貝類を極力避ける。それ以外の野菜・果物は摂取可能である。しかし食事療法による効果が得られない例も散見される。
- ・薬物療法としてエゼチミブ(小腸からのステロール吸収蛋白 NPC1L1 受容体の阻害薬)、コレスチミド(陰イオン交換樹脂でステロール吸収を抑制する)などがある。
- ・外科的治療法として、小腸におけるステロール吸収面積を低下させる部分的回腸バイパス手術がある。
- ・プラズマフェレシスが一部有効との報告もある。
- ・上記基本治療後(食事療法・薬物療法)を実施しても LDL コレステロール値の低下効果が不十分な場合にはスタチンの投与を考慮する。

5. 予後

早発性冠動脈疾患により生命予後が規定され、不良となることが多い。

○ 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)
100 人未満(遺伝学的には本邦で 650 人程度存在する可能性がある)
2. 発病の機構
不明(*ABCG5/8* 遺伝子異常の関与が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(食事療法(植物ステロール制限)、薬物療法(エゼチミブ、コレステミド)、部分的回腸バイパス術、プラズマフェレシスなど。)上記基本治療(食事療法・薬物療法)を実施しても LDL コレステロール値の低下効果が不十分な場合にはスタチンの投与を考慮する。
4. 長期の療養
必要(遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため。)
5. 診断基準
あり(原発性脂質異常症に関する調査研究班による。)
6. 重症度分類
先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「原発性脂質異常症に関する調査研究班」

研究代表者 国立循環器病研究センター研究所分子病態部 非常勤研究員 斯波真理子

<診断基準>

シトステロール血症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

1. 皮膚黄色腫又は腱黄色腫の存在
2. 早発性冠動脈疾患(男性 45 歳未満、女性 55 歳未満)

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見

血清シトステロール濃度 1mg/dL(10 μ g/mL)以上

C. 鑑別診断^{*1}

以下の疾患を鑑別する。

家族性高コレステロール血症、脳腱黄色腫症

^{*1}: 鑑別診断が困難な場合や上記疾患とシトステロール血症の合併が否定できない場合は、ABCG5/8 遺伝子検査を実施する。

D. 遺伝学的検査

ABCG5/8 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite: A-1 及び B-1 を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外し、D を満たすもの

Probable: A-1 及び B-1 を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: A-1、2 及び B-1 を満たすもの

補足事項:

高 LDL コレステロール血症を呈したシトステロール血症では、コレステロール吸収阻害薬(エゼチミブ、コレステミド)が著効する点が家族性高コレステロール血症と異なる。

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)(一部改変)

		点数
I	薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	治療を要しない	0
b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	食事栄養治療の状況(a、b いずれか1つを選択する)	
a	食事制限など特に必要がない	0
b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	* 当該疾患についての食事栄養治療の状況は a 又は b とする。	
III	酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	特に異常を認めない	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	異常を認めない	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2
d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である (目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)	4

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

a	自立した生活が可能	0
b	何らかの介助が必要	1
c	日常生活の多くで介助が必要	2
d	生命維持医療が必要	4

総合評価

I から VI までの各評価及び総点数をもとに最終評価を決定する。

(1) 4点の項目が1つでもある場合	重症
(2) 2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合	重症
(3) 加点した総点数が3～6点の場合	中等症
(4) 加点した総点数が0～2点の場合	軽症

注意

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

※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。

261 タンジール病

○ 概要

1. 概要

タンジール病は、血清 HDL コレステロール・アポリポタンパク A-I(アポ A-I)濃度が著しい低値を示す常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)疾患であり、HDL コレステロール欠損症のほかオレンジ色の咽頭扁桃腫大、肝脾腫、角膜混濁、末梢神経障害が特徴である。アポ A-IIによる細胞からのコレステロール引き抜きにおいて重要な ATP binding cassette transporter A1 (ABCA1) の遺伝子異常が関与していることが明らかになっている。世界的にもまれで我が国では 10 家系程度の報告しかない。若年性冠動脈疾患を来すため、早期の診断が重要である。

2. 原因

血中の遊離アポ A-Iが ABCA1 に結合することは HDL コレステロールの形成の第一段階である。ABCA1 は細胞内からコレステロールを搬出する機能を持ち、アポ A-Iと結合することでコレステロールを付加して pre-β-HDL とする。本症では ABCA1 の機能喪失により HDL コレステロールが産生されない。また細胞内からのコレステロール搬出が障害された結果、コレステロールエステルが細網内皮系、皮膚、粘膜、末梢神経のシュワン細胞などに蓄積し、骨髓、肝、脾、リンパ節、皮膚、大腸粘膜、平滑筋などに泡沫細胞が認められ、その結果種々の症状を来す。

3. 症状

臓器腫大

オレンジ扁桃:扁桃は分葉・腫大し、明らかなオレンジ又は黄～灰色の表面を持つ。再発性扁桃炎や扁桃摘出の病歴がしばしば認められる。

脾腫:軽度の血小板低下症と網状赤血球増加を伴う。

肝腫大:約3分の1に認めるが、肝機能障害は通常認めない。

その他臓器へのコレステロール蓄積:リンパ節、胸腺、腸管粘膜、皮膚、角膜(角膜混濁を来す)

末梢神経障害:軽度から重症まで様々な末梢神経障害が報告されている。

知覚障害、運動障害又は混合障害が、一過性にあるいは持続性に出現する。深部知覚や腱反射の低下はまれで、脳神経を含む末梢神経の再発性非対称性障害や下肢に強い対称性の末梢神経障害や脊髄空洞症様の末梢神経障害として出現する。

心血管病変

タンジール病(変異 ABCA1 遺伝子ホモ接合体)中の 20%で動脈硬化性心血管病変の症状が認められる。さらに 35～65 歳のタンジール病患者では 44%と対照群(男性 6.5%、女性 3.2%)と比較すると高頻度であるとされる。ただ、ABCA1 のミスセンス変異の機能障害の違いにより動脈硬化の程度は個々の症例により異なる。

血清脂質検査

タンジール病(変異 ABCA1 遺伝子ホモ接合体)の患者では、血中 HDL コレステロールは 3 ± 3 mg/dL と

正常の約6%に低下しており、アポ A-I値も 10mg/dL 以下に低下する。LDL コレステロールも約 37%に低下している。軽度のトリグリセリド血症を認めることが多い。一方変異 *ABCA1* 遺伝子ヘテロ接合体では血中 HDL コレステロール及びアポ A-I値は正常者の約 50%である。

4. 治療法

遺伝子治療などの根本的な治療はなく、合併する動脈硬化性疾患の予防・治療が中心となる。糖尿病（耐糖能異常）を合併することが多くその治療が重要であり、また高血圧、喫煙などの危険因子の管理も重要である。

5. 予後

冠動脈疾患などの動脈硬化性疾患により大きく異なる。狭心症、心筋梗塞などの発症に留意し、定期的な動脈硬化性疾患のチェックが重要である。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明(*ABCA1* 遺伝子変異が関与する。)
3. 効果的な治療方法
未確立(併存する動脈硬化性疾患の危険因子の予防・治療が重要である。)
4. 長期の療養
必要(遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため。)
5. 診断基準
あり(原発性脂質異常症に関する調査研究班による。)
6. 重症度分類
先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「原発性脂質異常症に関する調査研究班」

研究代表者 国立循環器病研究センター研究所分子病態部 非常勤研究員 斯波真理子

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

タンジール病の診断基準

A. 必須項目

- 1)血清 HDL コレステロールが[§] 25mg/dL 未満
- 2)血中アポ A-I 濃度 20mg/dL 未満

B. 症状

1. オレンジ色の特徴的な扁桃腫大
2. 肝腫大又は脾腫
3. 角膜混濁
4. 末梢神経障害
5. 動脈硬化性心血管病変

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

LCAT 欠損症、アポリポタンパク A-I 欠損症、二次性低 HDL コレステロール血症^{*1}

^{*1}: 外科手術後、肝障害(特に肝硬変や重症肝炎、回復期を含む)、全身性炎症疾患の急性期、がん等の消耗性疾患など、過去 6 か月のプロブコールの内服歴、プロブコールとフィブラートの併用(プロブコール服用中止後の処方も含む)

D. 遺伝子検査

ABCA1 遺伝子変異の同定

<診断のカテゴリー>

Definite: 必須項目の 2 項目を全て満たす例のうち、B の 1 項目以上を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外し、D を満たすもの

Probable: 必須項目の 2 項目を全て満たす例のうち、B の 2 項目以上を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)(一部改変)

		点数
I	薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	治療を要しない	0
b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	食事栄養治療の状況(a、b いずれか1つを選択する)	
a	食事制限など特に必要がない	0
b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	* 当該疾患についての食事栄養治療の状況は a 又は b とする。	
III	酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	特に異常を認めない	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	異常を認めない	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2
d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である (目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)	4

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

a	自立した生活が可能	0
b	何らかの介助が必要	1
c	日常生活の多くで介助が必要	2
d	生命維持医療が必要	4

総合評価

I から VI までの各評価及び総点数をもとに最終評価を決定する。

(1) 4点の項目が1つでもある場合	重症
(2) 2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合	重症
(3) 加点した総点数が3～6点の場合	中等症
(4) 加点した総点数が0～2点の場合	軽症

注意

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

※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。

262 原発性高カイロミクロン血症

○ 概要

1. 概要

カイロミクロン代謝に必要な酵素の欠損や、酵素の機能に必要な蛋白の欠損などにより、血中にカイロミクロンが異常に蓄積し、黄色腫（発疹性黄色腫）や、時に急性膵炎を発症させる疾患である。脂質異常症のWHO分類ではI型（カイロミクロンの増加）及びV型（カイロミクロンとVLDLの増加）を呈し、高トリグリセリド血症を示す。

原発性高カイロミクロン血症の原因となる疾患として、リポ蛋白リパーゼ（LPL）欠損症、アポリポタンパク C-II 欠損症、アポリポタンパク A-V 欠損症、GPIHBP1 欠損症、LMF1 欠損症、原発性V型高脂血症が知られている。いずれの疾患も血清トリグリセリド上昇により急性膵炎の発症・重症化リスクが高くなる。

2. 原因

原発性高カイロミクロン（食物由来の、トリグリセリドに富む軽くて大きなリポ蛋白）血症の遺伝的原因として、カイロミクロン中のトリグリセリドを分解する酵素であるリポ蛋白リパーゼ（LPL）、あるいはこの分解反応に必要なアポリポ蛋白 C-II（*APOC2*）、*GPIHBP1*、*LMF1* の先天的欠損症がある。アポリポ蛋白 A-V（*APOA5*）の遺伝子変異でも、トリグリセリド低下作用が障害され高カイロミクロン血症となる。原発性 V 型高脂血症は原因不明である。

LPL 欠損症は常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）を示し、患者となるホモ接合体は約 50～100 万人に1人とされる。アポリポタンパク C-II 欠損症、*GPIHBP1* 異常症、*LMF1* 異常症及びアポリポタンパク A-V 欠損症はさらに頻度が低いとされている。他に、これらの蛋白に対する自己抗体も原因として知られている。

3. 症状

血清トリグリセリド値の上昇が主要な臨床所見である。血清トリグリセリド値が 1,000mg/dL を超えると急性膵炎の発症リスクが高まり、発症例ではほとんどが 2,000mg/dL を超えているとされる。そのため、食後でも 1,500mg/dL を超えない程度にまで食事での脂肪摂取を制限する。

小児期から脂肪摂取後の膵炎による上腹部痛を繰り返す。また、肝臓や脾臓の腫大がおきる。皮膚には発疹性黄色腫という小さなピンクがかった黄色い皮疹ができる。

血清トリグリセリド値が 4,000mg/dL を超えると、網膜脂血症（眼底検査で網膜血管が白色ピンク状に見える）を呈する。

4. 治療法

高カイロミクロン血症に対しては、食事療法が中心となる。1日の脂肪を 15～20g 以下、又は総カロリー の 15% 以下にする脂質制限を行う。中鎖脂肪酸は小腸におけるカイロミクロン形成に関与しないため、高カイロミクロン血症の予防及び治療に有効である。

薬物療法の効果は限定的である。カイロミクロンに加えて VLDL も上昇を示す場合にはフィブラートや選択的 PPAR α モジュレーターなどを用いることがある。 ω -3 系多価不飽和脂肪酸製剤が有効なケースも報

告されている。発症要因とされる環境因子(糖尿病、肥満、飲酒、エストロゲンやステロイド補充、妊娠、利尿剤や β 遮断薬、他疾患の合併)の是正も大切である。高 VLDL 血症を合併する場合など、炭水化物摂取制限も有効である。

5. 予後

急性膵炎の発症、重症度により生命予後が左右される。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明(リポ蛋白リパーゼやアポリポ蛋白 C-II、GPIHBP1、LMF1 及びアポリポ蛋白 A-V の関与が考えられている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(根本的な治療法はない。食事療法(脂肪制限、中鎖脂肪酸)の他、薬物療法(フィブラート、選択的 PPAR α モジュレーター、 ω 3 系不飽和脂肪酸製剤)が有効である場合がある。)
4. 長期の療養
必要(遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続、治療に抵抗性で致死的合併症を伴うため。)
5. 診断基準
あり(原発性脂質異常症に関する調査研究班による。)
6. 重症度分類
先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。又は、急性膵炎発作を直近1年に1回以上起こしている場合を重症とし、対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「原発性脂質異常症に関する調査研究班」

研究代表者 国立循環器病研究センター研究所分子病態部 非常勤研究員 斯波真理子

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

原発性高カイロミクロン血症 の診断基準

A. 必須条件: 1 及び 2 を認め、鑑別診断(下記 E) が除外される。

1. 血清トリグリセリド値 1,000 mg/dL 以上(空腹時採血(食後 12 時間以上))
2. カイロミクロンの証明(血清静置試験^{*1}、超遠心法、電気泳動法、HPLC 法による。)
(^{*1}: 血清を 4℃ で 24~48 時間静置した後に、血清の上清にクリーム層を認める。)

B. 症状 主症状: 1~4、副症状: 5、6

1. 繰り返す腹痛 AND/OR 急性膵炎
2. 発疹性黄色腫
3. 網膜脂血症の存在
4. 肝腫大 AND/OR 脾腫大
5. 呼吸困難
6. 神経精神症状(認知症、うつ病、記憶障害)

C. 検査所見

1. LPL 活性の欠損あるいは著明な低下(正常の 10% 以下)。
(ヘパリン静脈注射後血漿、脂肪組織生検検体、単球由来マクロファージ。)
2. アポリポ蛋白 C-II の欠損あるいは著明な低下(正常の 10% 以下)。
3. アポリポ蛋白 A-V の欠損あるいは著明な低下(正常の 10% 以下)。
4. LPL、ヘパリン、アポリポ蛋白 C-II、GPIHBP1 に対する自己抗体の証明。

D. 遺伝学的検査

1. *LPL* の変異
2. *APOC2* の変異
3. *GPIHBP1* の変異
4. *LMF1* の変異
5. *APOA5* の変異

E. 鑑別診断

1. III 型高脂血症
2. 家族性複合型高脂血症(FCHL)
3. 二次性高脂血症(アルコール多飲、ネフローゼ症候群、神経性食思不振症、妊娠、糖尿病、リポジストロフィー、ウェーバー・クリスチャン(Weber-Christian)病、甲状腺機能低下症、先端巨大症、クッシング症候群、ネルソン症候群、薬剤(エストロゲン、ステロイド、利尿薬、βブロッカー、SSRI など抗精神病薬、痤瘡治

療薬、HIV 治療薬、免疫抑制剤など）、その他高トリグリセリド血症を来す疾患（多発性骨髄腫、全身性エリテマトーデス（SLE）、悪性リンパ腫、サルコイドーシスなど）

＜診断のカテゴリー＞

Definite（確定診断）：必須条件（A）に、CあるいはDのいずれかの異常（疾患関連あり）が確認された場合。

Probable（臨床的診断）：必須条件（A）に、Bの主症状のいずれかを認める場合。

Possible（疑い例）：必須条件（A）のみ、あるいは、必須条件にBの副症状のいずれかを認める場合。

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

又は、急性膵炎発作を直近1年に1回以上起こしている場合を重症とし、対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)(一部改変)

		点数
I	薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	治療を要しない	0
b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	食事栄養治療の状況(a、b いずれか1つを選択する)	
a	食事制限など特に必要がない	0
b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	* 当該疾患についての食事栄養治療の状況は a 又は b とする。	
III	酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	特に異常を認めない	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	異常を認めない	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- | | | |
|---|---|---|
| d | 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である
(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) | 4 |
|---|---|---|

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

- | | | |
|---|---------------|---|
| a | 自立した生活が可能 | 0 |
| b | 何らかの介助が必要 | 1 |
| c | 日常生活の多くで介助が必要 | 2 |
| d | 生命維持医療が必要 | 4 |

総合評価

I からVIまでの各評価及び総点数をもとに最終評価を決定する。

- | | |
|---------------------------------|-----|
| (1)4点の項目が1つでもある場合 | 重症 |
| (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 | 重症 |
| (3)加点した総点数が3～6点の場合 | 中等症 |
| (4)加点した総点数が0～2点の場合 | 軽症 |

注意

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

※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。

263 脳腱黄色腫症

○ 概要

1. 概要

脳腱黄色腫症(ステロール 27 位水酸化酵素欠損症)は、シトクロム P-450 (*CYP*) 酵素の一つであるステロール 27 位水酸化酵素をコードする遺伝子 (*CYP27A1*) の異常により、その活性が低下する常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)疾患である。神経組織や腱組織をはじめとする全身に蓄積した脂質成分が、コレステロール及びコレスタノール(コレステロールに類似した構造を示す物質)であったことから、先天性ステロール蓄積症であることが同定された。2015 年に実施した全国調査では 40 例の脳腱黄色腫症患者の存在が確認され、平均発症年齢は 24.5 歳であった。また、これまでに本邦から約 60 例の本症患者の報告がある。本症は精神発達遅滞・認知機能障害・錐体路症状・小脳症状などの進行性神経障害、アキレス腱黄色腫及び若年性白内障、早発性心血管疾患などにより特徴づけられる疾患である。また、新生児～乳児期の遷延性黄疸・胆汁うっ滞や若年発症の慢性の下痢で発症する症例も報告されている。

2. 原因

CYP27A1 遺伝子異常によるステロール 27 位水酸化酵素欠損から C27-ステロール側鎖の酸化障害がおきると、コレステロールから胆汁酸が合成される経路が障害される。コール酸とケノデオキシコール酸(CDCA)の合成経路に入るが、*CYP27A1* 欠損のために CDCA 合成が行われず、コレスタノールや胆汁アルコールの過剰産生が起こる。CDCA によるコレステロール分解へのネガティブフィードバックが消失するため、コレスタノール・胆汁アルコールの産生が助長される。

また、27-水酸化コレステロールが、コレステロール逆転送系で重要な機能をもつ Liver X receptor (LXR) の内因性リガンドであることから、LXR 機能低下によるマクロファージからのコレステロール排出障害の結果、黄色腫や若年性動脈硬化症の一因となっている可能性がある。

3. 症状

進行性の神経障害(知能低下・錐体路症状・小脳症状など)

皮膚・腱黄色腫

若年性白内障

早発性心血管疾患

4. 治療法

胆汁酸プール補充目的に CDCA を投与することで、コレステロール・コレスタノールの産生を抑制しうる。CDCA 投与により、血清コレスタノールの上昇や尿中への胆汁アルコール排泄増加といった生化学的検査異常が改善する。また、その結果として組織へのコレスタノールの蓄積が抑制される。早期治療により臨床症状の改善も期待できる。

5. 予後

無治療の場合は進行性の神経障害により若年時より著しく ADL が低下する。早発性心血管疾患による心血管死が生命予後を規定する。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明(*CYP27A1* 遺伝子異常が関与している。)
3. 効果的な治療方法
未確立(CDCA 長期投与が有効である可能性が示されている。)
4. 長期の療養
必要(遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため。)
5. 診断基準
あり(2018 年 5 月脳腱黄色腫症の実態把握と診療ガイドライン作成に関する研究班、原発性脂質異常症に関する調査研究班による。日本神経学会承認)
6. 重症度分類
modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「原発性脂質異常症に関する調査研究班」

研究代表者 国立循環器病研究センター研究所分子病態部 非常勤研究員 斯波真理子

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

脳腱黄色腫症の診断基準

A. 症状

1. 腱黄色腫
2. 進行性の神経症状*又は精神発達遅滞
3. 若年発症の白内障
4. 若年発症の冠動脈疾患
5. 小児～若年発症の慢性の下痢
6. 若年発症の骨粗鬆症
7. 新生児～乳児期の遷延性黄疸・胆汁うっ滞

* 進行性の神経症状としては、認知機能障害、小脳症状、錐体路症状、錐体外路症状、けいれん、脊髄性感覚障害、末梢神経障害などの頻度が高い。

B. 生化学的検査所見

血清コレステロール濃度 4.5μg/mL 以上

(健常者の平均値±SD: 2.35±0.73μg/mL)

C. 鑑別診断

以下の疾患による血清コレステロール高値を除外する。

- ・家族性高コレステロール血症
- ・シトステロール血症
- ・閉塞性胆道疾患
- ・甲状腺機能低下症

D. 遺伝学的検査

CYP27A1 遺伝子の変異

(変異をホモ接合体又は複合ヘテロ接合体で認める)

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1項目以上+Bを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: Aのうち1項目以上+Bを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aのうち1項目以上+Bを満たすもの

<重症度分類>

○modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状及び他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※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。

264 無 β リポタンパク血症

○ 概要

1. 概要

無 β リポタンパク血症は著しい低コレステロール血症及び低トリグリセリド血症を来す、まれな常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)疾患である。アポ B 含有リポタンパク(β リポタンパク)であるカイロミクロン、VLDL、LDL が欠如しており、患者血中にアポ B はアポ B-48、アポ B-100 とともに認めない。脂肪吸収障害とそれによる脂溶性ビタミン欠乏症が授乳開始時より持続するため、適切な治療を長期に継続しないと不可逆的な眼症状、神経障害を来しうる。1993 年に本疾患においてミクロソームトリグリセリド転送蛋白(*MTTP*)の遺伝子異常が同定され、MTP 欠損症とも呼ばれる。

2. 原因

MTTP 遺伝子異常が病態形成に大きく関与する。MTP は肝・小腸で合成されたアポ B 蛋白にトリグリセリドが付加され VLDL 及びカイロミクロン粒子が形成される過程に不可欠である。肝での VLDL 産生により末梢組織に必要なコレステロールの輸送がなされ、小腸でのカイロミクロン形成により脂肪が吸収される。MTP の欠損により、トリグリセリドと結合しないアポ B は速やかに分解されて血中に分泌されない。

3. 症状

脂肪吸収障害による栄養障害と、それに伴う脂溶性ビタミンの吸収障害(ビタミン E やビタミン A などの欠乏)に起因する合併症を認める。脂肪吸収の障害により、授乳開始とともに始まる脂肪便、慢性下痢、嘔吐と発育障害を呈する。

また、脂溶性ビタミンの吸収障害により、思春期までに網膜色素変性などの眼症状、多彩な神経症状(脊髄小脳変性による運動失調や痙性麻痺、末梢神経障害による知覚低下や腱反射消失など)を呈する。進行したケースでは、失明や自立歩行困難などにより、ADL が著しく低下する。ほかに脂肪肝や肝硬変の報告、ビタミン K 欠乏による出血傾向や心筋症による不整脈死の報告もある。

4. 治療法

根治療法はなく対症療法のみである。脂溶性ビタミンの経口大量補充療法を行うが、特にビタミン E が重要である。100–300IU/kg/日(あるいは幼児には 1,000–2,000mg/日、学童期以降の小児から成人には 5,000–10,000mg/日)の長期大量投与によって神経症状の発症及び進展を遅延させる可能性がある。眼症状に対しては、ビタミン E 補充に加えてビタミン A(100–400IU/kg/日)を補充する。他にビタミン D(800–1200IU/日)、ビタミン K(5–35mg/週)、ビタミン B12、鉄、葉酸などの補充が必要となる場合もある。消化器症状に対しては脂肪制限、特に長鎖脂肪酸を制限する(総カロリーに対して 30%以下、あるいは 1 日 15–20g 以内(小児では 5g/日以内から始める))。また必須脂肪酸の摂取を勧める(耐容内のティースプーン 1 杯以下の多価不飽和脂肪酸の豊富な油(大豆油やオリーブ油など)の摂取)。栄養障害に対してはカイロミクロンを経ずに吸収される中鎖脂肪(medium-chain triglyceride: MCT)を投与することもあるが、一般には必要でないとされ、MCT による肝硬変の誘発の可能性も報告されていることから、注意が必要である(極度

の低栄養の際に検討し、長期連用は避ける)。

5. 予後

未治療では 30 歳前後までに歩行障害など著しい ADL 障害を来すこともある。

○ 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)

100 人未満(わが国では 1983 年に第 1 例が報告されて以降 10 家系程度が報告されている。)

2. 発病の機構

不明(*MTTP* 遺伝子異常が関与している。)

3. 効果的な治療方法

未確立(ビタミン E の長期大量補充療法、脂溶性ビタミン補充、中鎖脂肪投与などの対症療法)

4. 長期の療養

必要(遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため)

5. 診断基準

あり(原発性脂質異常症に関する調査研究班による。)

6. 重症度分類

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「原発性脂質異常症に関する調査研究班」

研究代表者 国立循環器病研究センター研究所分子病態部 非常勤研究員 斯波真理子

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

無 β リポタンパク血症の診断基準

A. 必須項目

血中 LDL コレステロール 15mg/dL 未満 (Friedewald 式による) 又は血中アポリポ蛋白 B 15mg/dL 未満

B. 症状

1. 消化器症状 (脂肪吸収障害による脂肪便、慢性下痢、嘔吐、成長障害など)
2. 神経症状 (運動失調、痙性麻痺、末梢神経障害による知覚低下や腱反射消失など)
3. 眼症状 (網膜色素変性症に伴う夜盲、色覚異常、視野狭窄、視力低下など)

C. 検査所見

1. 末梢血血液像で有棘赤血球の存在

D. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

家族性低 β リポタンパク血症、カイロミクロン停滞病 (アンダーソン (Anderson) 病)、甲状腺機能亢進症

※家族性低 β リポタンパク血症ホモ接合体との確実な鑑別は、本人のデータのみでは困難であり遺伝子変異の同定を要するが、以下の所見を参考に鑑別可能である。

・ホモ接合体発端者の第1度近親者のコレステロール低値

本症は常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) でありホモ接合体発端者の第1度近親者 (ヘテロ接合体) に軽度低脂血症を認めないが、家族性低 β リポタンパク血症 (FHBL) 1 は常染色体共顯性遺伝 (優性遺伝) であるため、ホモ接合体発端者の第1度近親者 (ヘテロ接合体) に低脂血症を認める。両親・兄弟の血清脂質・血中アポ B 濃度、脂溶性ビタミン濃度の測定も参考になる。

E. 遺伝学的検査

MTTP 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite: A の必須項目を満たす例で、B・C の計4項目のうちいずれか1項目以上を満たし D の鑑別すべき疾患を除外し、E を満たすもの。

Probable: A の必須項目を満たす例で、B・C の計4項目のうちいずれか2項目以上を満たし、D の鑑別すべき疾患を除外したもの。

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)(一部改変)

		点数
I	薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	治療を要しない	0
b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	食事栄養治療の状況(a、b いずれか1つを選択する)	
a	食事制限など特に必要がない	0
b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	* 当該疾患についての食事栄養治療の状況は a 又は b とする。	
III	酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	特に異常を認めない	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	異常を認めない	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2
d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である (目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)	4

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

a	自立した生活が可能	0
b	何らかの介助が必要	1
c	日常生活の多くで介助が必要	2
d	生命維持医療が必要	4

総合評価

I から VI までの各評価及び総点数をもとに最終評価を決定する。

(1) 4点の項目が1つでもある場合	重症
(2) 2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合	重症
(3) 加点した総点数が3－6点の場合	中等症
(4) 加点した総点数が0－2点の場合	軽症

注意

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

※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。

265 脂肪萎縮症

○ 概要

1. 概要

脂肪萎縮症は全身性あるいは部分性に脂肪組織が消失する疾患で、脂肪組織の消失とともに重度のインスリン抵抗性糖尿病や高中性脂肪血症、非アルコール性脂肪肝炎など様々な代謝異常を発症する予後不良な難治性疾患である。脂肪萎縮そのものに対する根治療法は開発されていないが、脂肪萎縮に伴うインスリン抵抗性を中心とする代謝異常に対しては、レプチンの有効性が証明され、レプチン製剤が適用となる。

2. 原因

脂肪萎縮症には遺伝子異常による先天性のものと、自己免疫などによる後天性のものが存在し、それぞれに全身の脂肪組織が欠如する全身性脂肪萎縮症と、下肢などの特定の領域に局限して脂肪組織が消失する部分性脂肪萎縮症が存在する。先天性脂肪萎縮症の原因遺伝子は、*AGPAT2*、*BSCL2*、*CAVI*、*PTRF* 各遺伝子のホモ接合体変異又は複合ヘテロ接合体変異が知られているが、脂肪萎縮のメカニズムについては不明なものが多い。後天性の多くは自己免疫異常によるものと考えられており、後天性全身性脂肪萎縮症は、脂肪組織の減少・消失が出現する以前にしばしば皮下脂肪組織炎や若年性皮膚筋炎、若年性関節リウマチなどの膠原病の合併が認められるが、こちらもその詳細は明らかでない。

3. 症状

脂肪萎縮症では脂肪組織の減少に伴いインスリン抵抗性を特徴とする糖尿病を発症する。強いインスリン抵抗性のため従来の糖尿病治療薬ではコントロールが困難で、糖尿病性網膜症や腎症、神経障害を高頻度に合併する。また著明な高中性脂肪血症や非アルコール性脂肪肝も認められる。血中中性脂肪濃度の著しい上昇は、しばしば急性膵炎をひき起す。非アルコール性脂肪肝も重度であることが多く、肝硬変への進展もしばしば認められる。インスリン抵抗性は高インスリン血症をもたらす、さらに骨格筋肥大や心筋肥大をはじめとする臓器腫大や黒色表皮腫をもたらす。これはインスリンが有している細胞増殖作用や成長促進作用に加えて、インスリンとインスリン様成長因子受容体とのクロストークによる機序が考えられている。これに関連して先天性脂肪萎縮症では、小児期の発育速度は早い骨端閉鎖の時期も早く、成人症例では先端巨大症様の外観を呈する。さらに女性症例では多嚢胞性卵巣症候群や高アンドロゲン血症を呈し、月経異常や多毛症、外性器肥大が高頻度に認められる。後天性部分性脂肪萎縮症のうち、抗 HIV 治療薬の使用や骨髄移植後では皮下脂肪組織の消失が認められ、C3 補体価の低下では上半身の脂肪組織の消失を合併する。

4. 治療法

現在のところ脂肪萎縮そのものに対する治療法は無い。このため脂肪萎縮症に対する治療は美容上の問題に対する形成外科的手術や代謝合併症に対する対症治療に限られている。脂肪萎縮症に伴う高血糖、高中性脂肪血症に対してはレプチン製剤が適用となっている。レプチンは脂肪組織から分泌されるホルモ

ンであり、脂肪組織の減少に伴う血中レプチン濃度の低下が脂肪萎縮症でみられる糖脂質代謝異常の主因であると考えられている。実際、レプチン治療により脂肪萎縮症の糖尿病や高中性脂肪血症、脂肪肝が劇的に改善することが報告されている。

5. 予後

脂肪萎縮症患者は糖尿病合併症以外にも、高中性脂肪血症からくる急性膵炎や肝硬変、肥大型心筋症が死因となることが多く、平均寿命は 30～40 歳と言われ、極めて予後不良である。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明(先天性では遺伝子異常、後天性では自己免疫異常が主に関与すると考えられている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(代謝合併症に対してはレプチン製剤が有効。)
4. 長期の療養
必要(現在のところ脂肪萎縮そのものに対する根治療法が無いため。)
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
重症例を対象とする。

○ 情報提供元

「難治疾患等克服研究事業「脂肪萎縮症に関する調査研究」」

研究代表者 自治医科大学 准教授 海老原健

<診断基準>

Definite のみ対象とする。

脂肪萎縮症の診断基準

A. 先天性全身性脂肪萎縮症

出生直後より全身の脂肪組織の消失が認められ、下記の1及び2を満たす場合を Definite (確定) とする。

1. 以下の1)又は2)を満たすこと

- 1) MRI T1 強調画像にて全身の皮下脂肪組織、腹腔内脂肪組織の消失を認めること。
- 2) 血中レプチン濃度が低下しており(男性 0.6ng/mL 未満、女性 1.9ng/mL 未満)、かつ食欲が亢進しインスリン抵抗性*及び糖脂質代謝異常(症)**が認められること。

* HOMA-IR (空腹時血糖値 mg/dL × 空腹時インスリン値 μ U/mL/405) \geq 2.5

** 糖脂質代謝異常(症)は、以下の①～④のいずれかが確認されたうえで、かつ⑤を満たす場合とする。

- ① 早朝空腹時血糖値 126mg/dL 以上
- ② 75gOGTT で2時間値 200mg/dL 以上
- ③ 随時血糖値 200mg/dL 以上
- ④ HbA1c 6.5%以上
- ⑤ 血中中性脂肪値 150mg/dL 以上

2. 神経性食思不振症等の拒食症、悪性疾患や慢性疾患に伴う悪液質が除外されること。

B. 後天性全身性脂肪萎縮症

出生時には脂肪組織の異常が認められないが、その後、全身の脂肪組織の消失が認められ、下記の1及び2を満たす場合を Definite (確定) とする。

1. 以下の1)又は2)を満たすこと

- 1) MRI T1 強調画像にて全身の皮下脂肪組織、腹腔内脂肪組織の消失を認めること。
- 2) 血中レプチン濃度が低下しており(男性 0.6ng/mL 未満、女性 1.9ng/mL 未満)、かつ代謝異常の発症前から脂肪の萎縮があり、脂肪萎縮とともに食欲が亢進しインスリン抵抗性*及び糖脂質代謝異常(症)**が認められること。

* HOMA-IR (空腹時血糖値 mg/dL × 空腹時インスリン値 μ U/mL/405) \geq 2.5

** 糖脂質代謝異常(症)は、以下の①～④のいずれかが確認されたうえで、かつ⑤を満たす場合とする。

- ① 早朝空腹時血糖値 126mg/dL 以上
- ② 75gOGTT で2時間値 200mg/dL 以上
- ③ 随時血糖値 200mg/dL 以上
- ④ HbA1c 6.5%以上
- ⑤ 血中中性脂肪値 150mg/dL 以上

2. 神経性食思不振症等の拒食症、悪性疾患や慢性疾患に伴う悪液質が除外されること。

C. 家族性部分性脂肪萎縮症

思春期前後に四肢の皮下脂肪組織の消失が認められ、下記の1、2、3の全てを満たす場合を Definite(確定)、1、2のみを満たす場合を Possible(疑い例)とする。

1. MRI T1 強調画像にて四肢の皮下脂肪組織の消失を認めること。
2. 神経性食思不振症等の拒食症、悪性疾患や慢性疾患に伴う悪液質が除外されること。
3. *LMNA*、*PPARG*、*AKT2*、*ZMPSTE24*、*CIDEA*、*PLIN1* のいずれかの遺伝子にヘテロ接合体変異又は *PSMB8* 遺伝子にホモ接合体変異あるいは複合ヘテロ接合体変異をみとめること。

なお、*LMNA*、*PPARG*、*AKT2*、*ZMPSTE24*、*CIDEA*、*PLIN1* の変異による場合には常染色体顕性遺伝(優性遺伝)形式をとることから、しばしば家族内発症が認められる。

D. 後天性部分性脂肪萎縮症(抗 HIV 治療薬や骨髄移植後等による薬剤性又は二次性の場合を除く)

出生時には脂肪組織の異常を認められないが、その後、四肢の皮下脂肪組織や上半身の脂肪組織の消失が認められ、下記の1、2、3の全てを満たす場合を Definite(確定)、1、2のみを満たす場合を Possible(疑い例)とする。

1. MRI T1 強調画像にて四肢の皮下脂肪組織あるいは頭頸部を含む上半身の脂肪組織の消失を認めること。
2. 神経性食思不振症等の拒食症、悪性疾患や慢性疾患に伴う悪液質が除外されること。
3. C3 補体価の低下を認めること。

※後天性部分性脂肪萎縮症のうち抗 HIV 治療薬や骨髄移植後等の薬剤性又は二次性によるものは医療費助成の対象としない。

＜重症度分類＞

A を認め、B、C、D のいずれか1つを認める場合を重症例とし、対象とする。

A. HOMA-IR(空腹時血糖値 mg/dL × 空腹時インスリン値 μU/mL/405) ≥ 2.5

B. 以下のいずれか1つを満たす

1. 早朝空腹時血糖値 126mg/dL 以上
2. 75gOGTT で2時間値 200mg/dL 以上
3. 随時血糖値 200mg/dL 以上
4. HbA1c 6.5%以上

C. 空腹時インスリン値 30μU/mL 以上

D. 血中中性脂肪値 150mg/dL 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。

○ 概要

1. 概要

慢性反復性の炎症と進行性のやせ・消耗を特徴とする、特異な遺伝性自己炎症疾患であり、常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)性の疾病である。1939 年の中條、1950 年の西村らの報告以来、「凍瘡を合併する骨骨膜炎」などの病名で、和歌山・泉南を中心とした関西と関東・東北から、これまでに 30 例ほどの報告がある。

幼小児期に凍瘡様皮疹にて発症し、結節性紅斑様皮疹や周期性発熱を繰り返しながら、次第に長く節くれ立った指、顔面と上肢を主体とする部分的脂肪筋肉萎縮が進行する。

本邦特有とされたが、2010 年に本疾患と臨床的に酷似する症例が JMP 症候群・CANDLE 症候群という病名で欧米・中東から報告された。3 疾患とも、プロテアソーム複合体の誘導型サブユニットをコードする *PSMB8* 遺伝子に変異のあることが報告され、これを原因とする同一疾患と考えられている。これらをまとめるプロテアソーム関連自己炎症性症候群(PRAAS、Proteasome-associated autoinflammatory syndrome)という病名も提唱され、中條・西村症候群は特に、日本人に特有で共通な *PSMB8* p.G201V 変異を持つ症例に用いられている。一方、CANDLE 症候群では *PSMB8* 以外の変異を持つ症例も報告されている。

2. 原因

PSMB8 などのプロテアソーム関連遺伝子の変異により、細胞内で蛋白質分解を行うプロテアソーム複合体の機能が低下することによって発症すると考えられるが、詳しいメカニズムは不明である。

3. 症状

幼小児期に手足の凍瘡様皮疹にて発症し、その後結節性紅斑様皮疹が全身に出没したり、発熱や筋炎症状を繰り返すようになる。低身長など発育障害を呈する症例もある。早期より大脳基底核の石灰化を伴うが、精神発達障害ははっきりしない。次第に特徴的な長く節くれ立った指と、顔面と上肢を主体とする部分的脂肪筋肉萎縮、やせが進行し、手指や肘関節の屈曲拘縮を来す場合がある。血清 LDH、CPK、CRP や AA アミロイド値が高く、抗核抗体が陽性になることがある。一方、ステロイド内服により逆に腹部や下半身の肥満を来す場合もある。脂質代謝異常ははっきりしないが、恐らく呼吸障害や心機能低下のために早世する症例がある。

4. 治療法

標準的治療法はない。ステロイド内服が行われ、発熱、皮疹などの炎症の軽減には有効だが、脂肪筋肉の萎縮ややせには無効である。むしろステロイドの長期内服による成長障害、代償性肥満、緑内障、骨粗鬆症など弊害も多い。最近、JAK 阻害薬の有効性が報告されている。

5. 予後

一部の軽症例を除くと、繰り返す発熱・筋炎、発育障害、進行性の脂肪筋肉萎縮・関節拘縮などにより

QOL が著しく低下する。重症例では若年での突然死もありうる。

疾患の典型例においては、以下の様な進行パターンに分類できる。

軽症パターン：発達・発育障害を認めず、萎縮・拘縮も軽度。発作時も全身状態が良好で、発疹も非露出部のみ。

重症パターン：低身長などの発育障害を認め、萎縮・拘縮も高度。発作時に倦怠感や筋炎、肝障害などを伴う。顔面など露出部の発疹が目立つ。

最重症パターン：早期より萎縮・拘縮が進行する。心肺機能が低下し酸素吸入を要する。突然死するリスクがある。

○ 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）
100 人未満
2. 発病の機構
不明（遺伝子変異により、細胞内で蛋白質分解を行うプロテアソーム複合体の機能が低下することが関与する。）
3. 効果的な治療方法
未確立（対症療法のみである。）
4. 長期の療養
必要（進行性である。）
5. 診断基準
あり（研究班作成）
6. 重症度分類
重症度分類にて中等症以上の症例を助成対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、移行医療体制の構築、診療ガイドライン確立に関する研究」

研究代表者 久留米大学小児科 教授 西小森隆太

日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会

当該疾病担当者 久留米大学小児科 教授 西小森隆太

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

中條・西村症候群診断基準

以下にて中條・西村症候群の診断を行う

A. 臨床所見

1. 常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)(血族婚や家族内発症)
2. 手足の凍瘡様紫紅色斑(乳幼児期から冬季に出現)
3. 繰り返す弛張熱(周期熱)
4. 強い浸潤・硬結を伴う紅斑が出現(環状のこともある)
5. 進行性の限局性脂肪筋肉萎縮・やせ(顔面・上肢に著明)
6. 手足の長く節くれだった指、関節拘縮
7. 小球性貧血
8. 高ガンマグロブリン血症
9. 肝脾腫
10. 大脳基底核石灰化

B. 遺伝学的検査

臨床所見から疑う場合、遺伝学的検査をおこなう。

PSMB8、*PSMA3*、*PSMB4*、*PSMB9*、*POMP*等の原因遺伝子のいずれかに疾患関連変異を認める。

C. 鑑別診断

他の自己炎症性疾患、膠原病、脂肪萎縮症

<診断のカテゴリー>

- 1) Definite: A の1項目以上を認め、B を満たす場合。
- 2) Probable: A の6項目以上を認め、C を除外できる場合。

<重症度分類>

重症度分類にて中等症以上の症例を助成対象とする。

重症度分類

以下の表を参照し、

軽症 :スコアが全て0か1。

中等症 :1つでもスコア2がある。

重症 :1つでもスコア3がある。

スコア	発熱発作 (注1)	皮疹	脂肪筋肉萎縮 ・関節拘縮	内臓(心・肺・肝臓)病変
0	なし	なし	なし	なし
1	38度以上の発作が 年3回以内	非露出部のみ	日常生活動作には 制限なし	検査異常のみ・自他覚症状 なし(治療を要さない)
2	38度以上の発作が 年4回以上	露出部に出現	身の回り以外の日常 生活動作の制限	自他覚症状あり (要治療・可逆性)
3			身の回りの日常生活 動作の制限	機能廃絶(非可逆性)

(注1)発熱発作の定義は当該疾病が原因となる 38.0℃以上の発熱を発熱発作とする。その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。発作と発作の間には少なくとも 24 時間以上の無発熱期間があるものとし、それを満たさない場合は一連の発作と考える。

※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。

274 骨形成不全症

○ 概要

1. 概要

骨形成不全症(Osteogenesis imperfecta)は、全身の骨脆弱性による易骨折性や進行性の骨変形に加え、様々な程度の結合組織症状を示す先天性疾患である。発生頻度は約2～3万人に1人とされている。2019年版の骨系統疾患国際分類では、Sillenceによる1型(非変形型)、2型(周産期致死型)、3型(変形進行型)、4型(中等症型)に加えて、骨間膜石灰化・過形成仮骨を伴う型(5型)、に分類されている。

2. 原因

骨形成不全症の90%以上の症例では、結合組織の主要な成分であるI型コラーゲンの遺伝子変異(*COL1A1*, *COL1A2*)により、質的あるいは量的異常が原因で発症するとされているが、I型コラーゲン遺伝子に異常を認めない症例も存在する。近年それらの遺伝子異常が続々見つかり、*FKBP10*、*LEPRE1*、*CRTAP*、*PPIB*、*SERPINH1*、*SERPINF1*、*BMP1*、*IFITM5*、*SP7*、*TMEM38B*、*WNT1*などの異常が報告されている。遺伝形式は、常染色体顕性遺伝(優性遺伝)のものと常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)のものがある。

3. 症状

骨形成不全症の臨床像は非常に多彩であり、生まれてすぐに死亡する周産期致死型から、生涯にわたり明らかな症状がなく偶然発見されるものまである。

臨床症状は易骨折性、骨変形などの長管骨の骨脆弱性と脊椎骨の変形に加え、成長障害、青色強膜、歯牙(象牙質)形成不全、難聴、関節皮膚の過伸展、心臓弁の異常などである。中でも骨変形による骨痛、脊柱変形による呼吸機能障害、難聴、心臓弁(大動脈弁、僧帽弁に多い)の異常による心不全が年長期以降に生じることが多い。

骨脆弱性のために運動発達が遅延する。また骨脆弱性は成人後も継続し、妊娠・出産や加齢に関係した悪化が知られるため、生涯に渡る管理・治療が必要である。

4. 治療法

内科的治療と外科的治療に大きく分けられる。

(1) 内科的治療

骨折頻度の減少を目的としてビスホスホネート製剤投与が行われる。骨折頻度の減少のみならず骨密度の増加、骨痛の改善、脊体の圧迫骨折の改善などの効果も得られている。小児ではビスホスホネート製剤としてパミドロネートの周期的静脈内投与が行われ、2014年から日本において保険適用となった。年長児や成人では、経口のビスホスホネート製剤が有効であり、近年海外より、テリパラチドの有効性も示されている。

(2) 外科的治療

骨折した際に観血的骨整復術、四肢変形に対して骨切り術、長管骨の骨折変形予防を目的とした髄内

釘挿入、脊柱変形に対する矯正固定手術などが行われる。

これら以外に、歯牙(象牙質)形成不全及びこれに伴う咬合異常に対する歯科的管理、難聴に対する内科的・外科的治療、心臓弁の異常による心機能低下に対する内科的・外科的治療、などが行われる。

5. 予後

前述のとおり臨床像が多様なため予後も症例によってさまざまである。Shapiroによる報告では、出生前・出生時に多発骨折があり、四肢に変形・短縮があるとほぼ全例死亡、出生前・時の骨折があり、四肢に短縮・変形がないと約6割が車いす生活、出生時までに骨折がなく歩行開始前に初回骨折があると、3分の1が車いす生活、歩行開始後に初回骨折では全例歩行可とされている。しかし、この報告以降治療法の進歩がある一方、個々の患者の機能は徐々に低下するため、画一的な予後予測は困難である。

○ 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)
100人未満
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(根本的治療はなし。)
4. 長期の療養
必要(中等症から重症患者では、運動制限が一生続き、長期の療養が必要である。)
5. 診断基準
あり
6. 重症度分類
modified Rankin Scale(mRS)、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究」

研究代表者 大阪大学大学院医学系研究科 教授 大藺恵一

日本内分泌学会、日本整形外科学会

<診断基準>

Definite を対象とする。

骨形成不全症の診断基準

A. 症状

1. 骨脆弱性症状(易骨折性や進行性の骨変形など)
2. 成長障害
3. 青色強膜
4. 歯牙(象牙質)形成不全
5. 難聴
6. 家族歴あり
7. 小児期に骨折歴あり

B. 検査所見(骨レントゲン)

1. 長管骨の変形を伴う骨折
2. 変形を伴う細い長管骨
3. 頭蓋骨のウォルム骨(Wormian bone)(頭蓋骨縫合線に沿ってみられる小さなモザイク状の骨)
4. 椎骨圧迫骨折
5. 骨密度低下

診断のための参考基準

脆弱性骨折、易骨折性:軽微な外力での骨折、2回以上の骨折歴

成長障害:-2SD 以下の低身長

歯牙形成不全:色調異常(光沢のない灰色の歯)、象牙質の損傷

難聴:30 デシベル以上の低下(小さな声の会話が聞きとりにくい程度より重度)

骨密度低下:YAM 値又は小児期の場合には同年齢の基準値の 80%未満

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

- ・虐待児症候群
- ・原発性骨粗鬆症
- ・低ホスファターゼ症
- ・多骨性線維性骨異形成症
- ・エーラス・ダンロス(Ehlers Danlos)症候群

D. 遺伝学的検査

1. *COL1A1*, *COL1A2*, *IFITM5*, *SERPINF1*, *CRTAP*, *LEPRE1*, *PPIB*, *SERPINH1*, *FKBP10*, *SP7*, *BMP1*, *TMEM38B*, *WNT1*, *CREB3L1*, *SPARC*, *TENT5A* (*FAM46A*), *MBTPS2*, *MESD* 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち3項目以上+Bのうち3項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの。

または、

Aのうち4項目以上+Bのうち4項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの。

Probable: Aのうち3項目以上+Bのうち2項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの。

Possible: Aのうち3項目以上+Bのうち2項目以上を満たしたもの。

<重症度分類>

○modified Rankin Scale (mRS)、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状及び他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

呼吸 (R)

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※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。

276 軟骨無形成症

○ 概要

1. 概要

軟骨無形成症は四肢短縮型低身長症を呈する骨系統疾患の代表で、およそ2万出生に1人の割合で発生する。特徴的な身体所見とX線像から診断は容易であるが有効な治療法はない。成人身長は男性で約130cm、女性で約124cmと低く著明な四肢短縮のため、患者は日常生活で様々な制約をうける。脊柱管狭窄のため中高年になると両下肢麻痺を呈したり、下肢アライメントの異常による変形性関節症を発症し歩行障害を生じたりすることが少なくない。

2. 原因

原因遺伝子は染色体領域4p16.3に存在する*FGFR3*(線維芽細胞増殖因子受容体3)である。遺伝様式は常染色体顕性遺伝(優性遺伝)であるが、約90%以上は新規突然変異によるものとされ、健康な両親から生まれる。患者の95%に*FGFR3*のG380R点変異(380番目のグリシンがアルギニンに置換される変異)をみとめる。*FGFR3*の構造は、細胞外領域、膜貫通領域、細胞内領域(チロシンキナーゼドメインを含む)の3つの部分に分けられるが、本症の点変異は膜貫通領域に存在する。一方、同じ*FGFR3*のチロシンキナーゼドメインに存在する点変異(N540K点変異が代表的)では軟骨低形成症となる。*FGFR3*のシグナルは軟骨細胞の増殖に対し抑制的に作用するが、本症の原因となる変異型*FGFR3*は受容体シグナルが恒常的に活性化される機能獲得型変異であり、軟骨細胞の分化が促進され内軟骨性骨化の異常を来し長管骨の成長障害、頭蓋底の低形成などを生じると考えられている。

3. 症状

出生時から四肢短縮を認めるが、出生身長は、さほど小さくはない。成長とともに低身長が目立つようになり、成長期の身長増加は小さい。成人身長は男性で約130cm、女性で約125cmである。顔貌の特徴は出生時からみられる。乳幼児期(3歳頃まで)に問題になるのは、大孔狭窄及び頭蓋底の低形成による症状である。大孔狭窄では延髄や上位頸髄の圧迫により、頸部の屈曲制限、後弓反張、四肢麻痺、深部腱反射の亢進、下肢のクローヌス、中枢性無呼吸がみられる。水頭症も2歳までに生じる可能性がもっとも高い。無呼吸、呼吸障害は中枢性と鼻咽頭狭窄による閉塞性の要因から生じる。胸郭の低形成が高度な場合、拘束性肺疾患や呼吸器感染症の反復、重症化も問題になる。中耳炎の罹患も多く、本症の約90%で2歳までに発症する。多くは慢性中耳炎に移行し、30~40%で伝音性難聴を伴う。脊柱管狭窄は必発であり、小児期に症状が発現することはまれであるが、成長とともに狭窄が増強し、しびれ、脱力、間欠性跛行、下肢麻痺、神経因性膀胱による排尿障害などを呈することが多い。側彎や亀背などの脊柱障害や、腰痛、下肢痛もしばしばみられる。乳児期に運動発達の遅延はあるが知能は正常である。このほか、咬合不整、歯列不整がみられる。

4. 治療法

本質的な治療はない。大孔狭窄による神経症状を呈したものでは減圧手術をおこなう。水頭症で明らかな頭蓋内圧亢進症状や進行性の脳室拡大をていしたものではシャント手術をおこなう。低身長に対しては成長ホルモン投与や創外固定を用いた四肢延長術などが行われる。脊柱管狭窄症に対しては外科的除圧術(椎弓形成術や固定術)が行われる。

5. 予後

積極的な医学的評価を行わない場合は乳幼児期に約2～5%の突然死が生じる。突然死の原因はおもに無呼吸であると考えられている。大半が知能面では正常であり、平均余命も正常であるとされる。脊柱管狭窄に伴う両下肢麻痺や下肢のアライメント異常による下肢変形が経年的に増加する。厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)軟骨無形成症の病態解明と治療法の開発における芳賀の報告によると、歩行障害が6歳で2%、12歳で5%、20歳から60歳までの成人で17%と明らかに増加しており成長終了後早期からの下肢・脊椎病変による歩行障害が発生する頻度が高い。

○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)

100人未満

2. 発病の機構

不明(患者の90%以上は正常の両親から生まれた突然変異である。)

3. 効果的な治療方法

未確立(現在のところ有効な治療法はない。)

4. 長期の療養

必要(脊柱管狭窄症、変形性関節症に対する予防や治療が必要である。)

5. 診断基準

あり(日本小児内分泌学会作成の診断基準あり。)

6. 重症度分類

脊柱管狭窄症を認め、modified Rankin Scale(mRS)の評価スケールを用いて、3以上を対象とする。もしくは、呼吸評価スケールを用いて、3以上を対象とする。

○情報提供元

「重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究」

研究代表者 大阪大学大学院医学系研究科 教授 大藺恵一

日本内分泌学会、日本整形外科学会

<診断基準>

Definite を対象とする。

軟骨無形成症の診断基準

A. 症状

1. 近位肢節により強い四肢短縮型の著しい低身長
($-3SD$ 以下の低身長、指極/身長 <0.96 の四肢短縮)
2. 特徴的な顔貌(頭蓋が相対的に大きい、前額部の突出、鼻根部の陥凹、顔面正中部の低形成、下顎が相対的に突出) : 頭囲 $>+1SD$
3. 三尖手(または三叉手)(手指を広げた時に典型的には中指と環指の間が広がる指)

B. 検査所見

単純 X 線検査

1. 四肢(正面) 管状骨は太く短い、長管骨の骨幹端は幅が広く不整で盃状変形(カップリング)、大腿骨頸部の短縮、大腿骨近位部の帯状透亮像、大腿骨遠位骨端は特徴的な逆 V 字型、腓骨が脛骨より長い(腓骨長/脛骨長 >1.1 、骨化が進行していないため乳幼児期には判定困難。)
2. 脊椎(正面、側面) 腰椎椎弓根間距離の狭小化(椎弓根間距離 $L4/L1 < 1.0$)(乳児期には目立たない)、腰椎椎体後方の陥凹。
3. 骨盤(正面) 坐骨切痕の狭小化、腸骨翼は低形成で方形あるいは円形、臼蓋は水平、小骨盤腔はシャンパングラス様。
4. 頭部(正面、側面) 頭蓋底の短縮、顔面骨低形成。
5. 手(正面) 三尖手(または三叉手)、管状骨は太く短い。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

骨系統疾患(軟骨低形成症、変容性骨異形成症、偽性軟骨無形成症など。臨床症状、X 線所見で鑑別し、鑑別困難な場合、遺伝子診断を行う。)

D. 遺伝学的検査

線維芽細胞増殖因子受容体3型(*FGFR3*)遺伝子の *G380R* 変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち3項目(18歳以上では1. と2. の2項目)を満たし、かつBのうち5項目全て(18歳以上では1~4. の4項目)を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの。

または、Probable、Possible のうちDを満たしたもの。

Probable: Aのうち2項目以上を満たし、かつBのうち3項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外した

もの。

Possible: Aのうち2項目以上を満たし、かつBのうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの。

<重症度分類>

脊柱管狭窄症を認め、modified Rankin Scale(mRS)の評価スケールを用いて、3以上を対象とする。もしくは、呼吸評価スケールを用いて、3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状及び他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

呼吸 (R)

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。

2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。

3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※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。

281 クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群

○ 概要

1. 概要

クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群は四肢のうち一肢又はそれ以上のほぼ全体にわたる混合型脈管奇形に、片側肥大症を伴った疾患である。

脈管奇形は胎生期における脈管形成の異常であり、病変内に単一あるいは複数の脈管成分を有し、拡張・蛇行又は集簇した異常脈管の増生を伴う疾患である。血管腫・脈管奇形の国際学会である ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) が提唱する ISSVA 分類では、軟部・体表の脈管奇形の単純型の中には静脈奇形、動静脈奇形(瘻)、リンパ管奇形、毛細血管奇形が含まれ、混合型脈管奇形(混合型血管奇形)はこれらの組み合わせである。脈管奇形は自然退縮することなく進行し、疼痛や潰瘍、患肢の成長異常、機能障害、整容上の問題等により長期にわたり患者の QOL を損なうことがある。脈管奇形には、単一組織内で辺縁明瞭に限局する病変や、多臓器にまたがり辺縁不明瞭でびまん性に分布する病変など様々な病変があるが、前者と後者では病態や治療法が異なる。

クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群は、古典的には、四肢の片側肥大、皮膚毛細血管奇形、二次性静脈瘤、を三徴とするが、近年は低流速型脈管奇形(静脈奇形、毛細血管奇形、リンパ管奇形)を主とするものをクリッペル・トレノネー症候群、高流速病変(動静脈奇形)を主とするものをパークスウェーバー症候群と分ける場合がある。しかし、クリッペル・トレノネー症候群とパークスウェーバー症候群を厳密に区分することは特に小児例では困難であり、本対象疾病としてはクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群とする。

本症候群の脈管奇形病変と片側肥大は生下時から幼児期に気づかれ、加齢・成長に伴って増悪する。片側肥大はほとんどが脈管奇形と同側に生じるが、まれに対側に生じる。合指(趾)症や巨指(趾)症などの指趾形成異常を合併することもある。脚長差が高度になると跛行や代償性脊椎側彎症を来す。本症候群の脈管奇形は、多臓器にまたがり辺縁不明瞭でびまん性に分布し難治性の傾向にあり、凝固系や血行動態にも影響を及ぼし、感染、出血や心不全などにより致死的な病態に至ることもある。

病的過成長に対する根治的治療法は無く、骨軟部組織の肥大・過剰発育に対しては、下肢補高装具や外科的矯正手術(骨端線成長抑制術、骨延長術)や、病変切除などの減量手術などが行なわれる。脈管奇形に対してはその構成脈管により治療は異なる。弾性ストッキング(着衣)による圧迫、切除手術、硬化療法・塞栓術などが用いられるが、本症候群の巨大脈管奇形病変はこれらの治療に抵抗性であることが多く、生涯にわたる継続的管理を要する。

2. 原因

脈管奇形は先天性であり、胎生期における脈管形成異常により生じた病変と考えられている。原因は明らかでないが、その一部として遺伝子変異(RASA1)が発見され、遺伝子治療や分子標的創薬の可能性が模索されている。病的過成長の原因も不明で、骨軟部組織の内在的(先天的)要因によるのか、脈管奇形による二次的変化なのかも不明である。

3. 症状

四肢のうち一肢又はそれ以上のほぼ全体にわたる混合型脈管奇形と片側肥大が生下時ないしは幼児期に気づかれ、加齢・成長に伴って増悪する。片側肥大はほとんどが脈管奇形と同側に生じるが、まれに対側に生じる。合指(趾)症や巨指(趾)症などの指趾形成異常を合併することもある。脚長差が高度になると跛行や代償性脊椎側彎症を来す。疼痛、腫脹、潰瘍、発熱、感染、出血、変色など、各脈管奇形の症状を呈する。本症候群の脈管奇形は、多臓器にまたがり辺縁不明瞭でびまん性に分布し難治性であり、感染や出血を頻繁に来す。低流速型では多くの場合で血液凝固能低下を来し、高流速型では血行動態にも影響を及ぼして心不全などによる致死的な病態に至りやすい。

4. 治療法

病的過成長に対する根治的治療法は無く、骨軟部組織の過剰発育に対しては、下肢補高装具や外科的矯正手術(骨端線成長抑制術、骨延長術)が行われるが、治療の適応や時期などについては一定の見解がない。軟部組織の肥大については病変切除などの減量手術などが行なわれるが、病変はび慢性であり、完全切除は不可能である。脈管奇形に対してはその構成脈管により治療は異なる。弾性ストッキング(着衣)による圧迫、切除手術、硬化療法・塞栓術、レーザー照射などが用いられるが、本症候群の巨大脈管奇形病変はこれらの治療に抵抗性であることが多く、感染・出血などに対する対症療法を含めて生涯にわたる継続的管理を要する。

5. 予後

一般に成長と共に病変は増大する傾向にあり、時間経過に伴い成人後も進行する。塞栓術・硬化療法、切除術により、症状が改善することもあるが、治癒することは稀である。本疾患では病変が一肢全体に及ぶため、治療が困難で四肢などの機能・形態異常が進行し、社会的自立が困難となる。皮膚潰瘍は難治性であり、感染を繰り返す場合、動脈性出血を認める場合は致死的となる。

○ 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)
217 人
2. 発病の機構
不明(脈管の発生異常と考えられている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(硬化療法、塞栓術、切除術、骨端線成長抑制術、骨延長術などが行われることがあるが、多くの症例で根本的治療はなく、対症療法が主である。)
4. 長期の療養
必要(完治しないため、永続的な診療が必要である。)
5. 診断基準
あり(研究班作成。日本形成外科学会、日本 IVR 学会承認。)
6. 重症度分類
 - ① 、②のいずれかを満たすものを対象とする。
 - ① modified Rankin Scale (mRS)を用いて、3以上。
 - ② 出血、感染に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上。

○ 情報提供元

「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究班」
研究代表者 福岡大学医学部 形成外科学・創傷再生学講座 教授 秋田定伯

<診断基準>

クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準にてクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群と診断されたものを対象とする。鑑別疾患は除外する。

(I)脈管奇形(血管奇形及びリンパ管奇形)診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形(海綿状血管腫)、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑)及び混合型脈管奇形(混合型血管奇形)が含まれる。

鑑別診断

1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患
例)乳児血管腫(イチゴ状血管腫)、血管肉腫など
2. 明らかな後天性病変
例)一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

(II)細分類

クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群診断基準

四肢のうち少なくとも一肢のほぼ全域にわたる混合型脈管奇形と片側肥大症を合併するもの。

必須所見

1. 四肢のうち少なくとも一肢のほぼ全域にわたる混合型脈管奇形。
2. 混合型脈管奇形の同肢又は対側肢の骨軟部組織の片側肥大症。
3. 皮膚の毛細血管奇形のみが明瞭で、深部の脈管奇形が検査(画像又は病理)上不明であるものは除外。
4. 深部の脈管奇形により四肢が単純に太くなっているものは対象から除外。
5. 明らかな後天性病変(一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫)は対象から除外。

参考事項

1. 毛細血管奇形、静脈の異常(二次性静脈瘤を含む)、一肢の骨・軟部組織の片側肥大が古典的三徴であるが、静脈異常は小児期には明らかでないことが多い。
2. 片側肥大はほとんどが脈管奇形と同側に生じるが、まれに対側に生じる。
3. 合指(趾)症や巨指(趾)症などの指趾形成異常を合併することがある。
4. 混合型脈管奇形とは、静脈奇形、動静脈奇形、リンパ管奇形、毛細血管奇形の2つ以上の脈管奇形が同一部位に混在合併するもの。
5. 動静脈奇形の診断は四肢巨大動静脈奇形診断基準参照。
6. 静脈奇形の診断は以下により得られる。

画像検査上病変を確認することは必須である。1の画像検査所見のみでは質的診断が困難な場合、2あるいは3を加えて診断される。

1. 画像検査所見

超音波検査、MRI 検査、血管造影検査(直接穿刺造影あるいは静脈造影)、造影 CT のいずれかで、拡張又は集簇した分葉状、海綿状あるいは静脈瘤状の静脈性血管腔を有する病変を認める。内部に

緩徐な血流がみられる。内部に血栓や石灰化を伴うことがある。

2. 理学的所見

腫瘤状あるいは静脈瘤状であり、表在性病変であれば青色の色調である。圧迫にて虚脱する。四肢病変は下垂あるいは駆血にて膨満し、拳上あるいは駆血解除により虚脱する。血栓形成の強い症例などでは膨満や虚脱の徴候が乏しい場合がある。

3. 病理所見

拡張した血管の集簇がみられ、血管の壁には弾性線維が認められる。平滑筋が存在するが壁の一部で確認できないことも多い。成熟した血管内皮が内側を覆う。内部に血栓や石灰化を伴うことがある。

7. リンパ管奇形の診断は以下により得られる。

生下時から存在し、以下の1、2、3、4の全ての所見を認め、かつ5の(a)、(b)又は(c)を満たす病変。

1. 理学的所見

圧迫により変形するが縮小しない腫瘤性病変を認める。

2. 画像所見

超音波検査、CT、MRI等で、病変内に大小様々な1つ以上の嚢胞様成分が集簇性もしくは散在性に存在する腫瘤性病変として認められる。嚢胞内部の血流は認めない。

3. 嚢胞内容液所見

リンパ(液)として矛盾がない。

4. 除外事項

奇形腫、静脈奇形(海綿状血管腫)、被角血管腫、他の水疱性・嚢胞性疾患等が否定されること

5. 補助所見

(a)理学的所見

- ・深部にあり外観上明らかでないことがある。
- ・皮膚や粘膜では丘疹・結節となり、集簇しカエルの卵状を呈することがあり、ダーモスコピーにより嚢胞性病変を認める。
- ・経過中病変の膨らみや硬度は増減することがある。
- ・感染や内出血により急激な腫脹や疼痛を来すことがある。
- ・病変内に毛細血管や静脈の異常拡張を認めることがある。

(b)病理学的所見

肉眼的には、水様ないし乳汁様内容液を有し、多嚢胞状又は海綿状断面を呈する病変。組織学的には、リンパ管内皮によって裏打ちされた大小さまざまな嚢胞状もしくは不規則に拡張したリンパ管組織よりなる。腫瘍性の増殖を示す細胞を認めない。

(c)嚢胞内容液所見

嚢胞内に血液を混じることがある。

8. 毛細血管奇形とは、いわゆる赤あざであり、従来単純性血管腫、ポートワイン母斑などと呼ばれている病変。皮膚表在における毛細血管の先天性の増加、拡張を認め、自然消褪を認めないもの

<重症度分類>

①、②のいずれかを満たすものを対象とする。

① modified Rankin Scale (mRS) の評価スケールを用いて、3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状及び他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

② 以下の出血、感染に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

出血

1. ときおり出血するが日常の務めや活動は行える。
2. しばしば出血するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
3. 出血の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって出血予防・止血が得られるもの。
4. 致死的な出血のリスクをもつもの、または、慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの。
5. 致死的な出血のリスクが非常に高いもの。

感染

1. ときおり感染を併発するが日常の務めや活動は行える。
2. しばしば感染を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
3. 感染・蜂窩織炎の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって感染症状の進行を抑制できるもの。
4. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクをもつもの。
5. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの。

※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。

283 後天性赤芽球癆

○ 概要

1. 概要

赤芽球癆は正球性正色素性貧血と網赤血球の著減及び骨髓赤芽球の著減を特徴とする症候群であり、病因は多様である。赤芽球癆の病型分類として大きく、先天性と後天性に分けられ、後天性は臨床経過から急性と慢性に区分される。

2. 原因

後天性慢性赤芽球癆は病因を特定できない特発性と、基礎疾患を有する続発性に分類される。続発性には胸腺腫、大顆粒リンパ球性白血病や悪性リンパ腫などのリンパ系腫瘍、自己免疫疾患、薬剤性、固形腫瘍、ウイルス感染症、ABO 不適合同種造血幹細胞移植などがある。

3. 症状

成人の場合、赤芽球癆と診断された時点で既に重症の貧血であることが多い。自覚症状は貧血に伴う全身倦怠感、動悸、めまいなどである。

4. 治療法

末梢血液学的検査及び骨髓検査により赤芽球癆と診断されたら、被疑薬は中止ないし他の薬剤に変更する。貧血が高度で日常生活に支障を来しているときには赤血球輸血を考慮する。赤芽球癆と診断してから約1か月間の経過観察を行い、その期間に病因診断を行う。赤芽球癆と診断してから1か月が経過しても貧血が自然軽快せず、かつ基礎疾患の治療を行っても貧血が改善しない場合には、免疫抑制薬の使用を考慮する。使用される免疫抑制薬は副腎皮質ステロイド、シクロスポリン、シクロホスファミドなどである。免疫抑制療法の目標は赤血球輸血依存の回避である。

5. 予後

特発性造血障害調査研究班による疫学調査によれば、特発性赤芽球癆の予測10年生存率は95%、胸腺腫関連赤芽球癆の予測生存期間中央値は約12年、大顆粒リンパ球白血病に伴う赤芽球癆の予測10年生存率は86%である。主な死因は感染症と臓器不全である。

○ 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)
661 人
2. 発病の機構
不明(発症メカニズムとして、遺伝子異常、ウイルス、自己傷害性リンパ球あるいは特異的抗体による自己免疫機序などが推定されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(根治可能な治療法は確立されていない。)
4. 長期の療養
必要(治療奏効例においては寛解維持療法の継続が、治療不応例においては赤血球輸血が必要)
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
自己免疫性溶血性貧血の重症度分類を用いて Stage3以上を対象とする。ただし、薬物療法を行ってヘモグロビン濃度 10g/dL 以上の者は対象外とする。

○ 情報提供元

「特発性造血障害に関する調査研究班」

研究代表者 獨協医科大学 血液・腫瘍内科 教授 三谷 絹子

<診断基準>

特発性後天性赤芽球癆の診断基準

- 1) 臨床所見として、貧血とその症状を認める。易感染性や出血傾向を認めない。先天発症としてダイヤモンド・ブラックファン(Diamond-Blackfan) 貧血があり、しばしば家族内発症と先天奇形を認める。後天性病型は全ての年齢に発症する。
- 2) 以下の検査所見を全て認める。
 - (1) 血中ヘモグロビン濃度が 10.0g/dL 未満の貧血
 - (2) 網赤血球が1%未満
 - (3) 骨髓赤芽球が5%未満
- 3) 基礎疾患による場合を除き、以下の検査所見は原則として正常である。
 - (1) 白血球数
 - (2) 血小板数
- 4) 1)～3)によって赤芽球癆と診断し、病歴と身体所見・検査所見によって先天性赤芽球癆及び続発性赤芽球癆を除外する。
 - (1) 先天性赤芽球癆(ダイヤモンド・ブラックファン貧血など)を除外できる。
(少なくとも乳幼児期には貧血の所見を認めない。)
 - (2) 薬剤性を除外できる(エリスロポエチン製剤、フェニトイン、アザチオプリン、イソニアジドなど)。
 - (3) ウイルス感染症(ヒトパルボウイルス B19、HIV など)を除外できる。
 - (4) 胸腺腫を除外できる。
 - (5) 骨髓異形成症候群・造血器腫瘍を除外できる。
 - (6) リンパ系腫瘍(慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫など)を除外できる。
 - (7) 他の悪性腫瘍を除外できる。
 - (8) 膠原病・リウマチ性疾患を除外できる。
 - (9) 妊娠を除外できる。

<重症度分類>

Stage3以上を対象とする。ただし、薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 10g/dL 以上の者は対象外とする。

stage 1	軽 症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度 10 g/dL 以上
stage 2	中等症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度7～10 g/dL
stage 3	やや重症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度7g/dL 以上
stage 4	重 症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度7g/dL 未満
stage 5	最重症	薬物療法及び脾摘を行ってヘモグロビン濃度7g/dL 未満
stage 5	最重症	「薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度7g/dL 未満かつ鉄過剰による臓器障害あり」

※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。

284 ダイヤモンド・ブラックファン貧血

○ 概要

1. 概要

赤血球造血のみが障害される先天性の造血不全症である。骨髓は赤血球系細胞のみが著減し、末梢血では網赤血球が減少し、大球性正色素性貧血を呈する。ほとんどが乳児期に発症し、約半数に種々の奇形や発育障害がみられる。悪性腫瘍の合併もみられる。

2. 原因

リボソームの機能障害が、貧血を引き起こす中心的なメカニズムであると考えられている。GATA1 転写因子の遺伝子変異以外は、これまで見つかったダイヤモンド・ブラックファン貧血の原因となる遺伝子変異は全てリボソームタンパク遺伝子の変異である。本邦では約半数にリボソームタンパク遺伝子の変異が同定されている。

3. 症状

新生児期から顔色不良で発見されることが多く、1歳までに90%が発症する。貧血の症状としては、息切れ、動悸、めまい、易疲労感、頭痛がある。約50%は種々の奇形や低身長を合併する。

4. 治療法

輸血とステロイド療法が基本である。治療抵抗例では、同種骨髄移植の適応がある。

5. 予後

生命予後は一般的に良好であるが、ステロイド療法及び輸血依存症例が約40%ずつ存在しており、その副作用及び合併症のために、長期にわたり悩まされ、本疾病患者の生活の質は高いと言えない。また、ファンconi貧血より頻度は低い、悪性疾患を合併しやすい。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明(原因遺伝子の同定にいたらない症例が存在する。)
3. 効果的な治療方法
未確立(ステロイド不応性あるいは依存性症例に対する薬物療法は未確立)
4. 長期の療養
必要
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
Stage 2 以上を対象とする。

○ 情報提供元

「先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究班」

研究代表者 弘前大学大学院医学研究科 特任教授 伊藤悦朗

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

遺伝性貧血の病態解明と診断法の確立に関する研究班作成の診断基準

A. 診断基準

1. 1歳未満発症である。
2. 大球性貧血(あるいは正球性貧血)で他の2系統の血球減少を認めない。
3. 網状赤血球減少を認める。
4. 赤芽球前駆細胞の消失を伴う正形成骨髓所見を有する。
5. 古典的ダイヤモンド・ブラックファン貧血に見られた遺伝子変異(D)を有する。

B. 診断を支持する基準

大支持基準

1. 家族歴を有する。

小支持基準

1. 赤血球アデノシンデアミナーゼ活性(eADA)又は還元型グルタチオン(eGSH)の高値(注1)。
2. 古典的ダイヤモンド・ブラックファン貧血にみられる先天奇形を有する(表1)。
3. HbF の上昇。
4. 他の遺伝性骨髓不全症候群の証拠がない。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

Transient erythroblastopenia of childhood(TEC)、先天性角化不全症、シュワツハマン・ダイヤモンド症候群、先天性無巨核球性血小板減少症、ピアソン症候群

D. 遺伝学的検査

遺伝子の変異

RPS7, RPS10, RPS15, RPS15A, RPS17, RPS19, RPS24, RPS26, RPS27, RPS27A, RPS28, RPS29, RPL5, RPL9, RPL11, RPL15, RPL18, RPL26, RPL27, RPL29, RPL31, RPL35, RPL35A, TSR2, GATA1, EPO

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの5項目のうち4項目以上を満たす。

Probable: ①から③のいずれかを満たす。

- ① Aのうち3項目+Bのうち1つの大あるいは2つの小支持基準。
- ② Aのうち2項目+Bのうち3つの小支持基準。
- ③ Aのうち項目 5(遺伝子変異)+大支持基準(家族歴)

注 1) eADA と eGSH を同時測定し、SVM 法による判別式により判定する。

【SVM 法による判別式】

SVM 法は代表的な判別方法の一つである。eADA (IU/gHb) と GSH (mg/dL RBC) の2つの変数により、DBA 症例と非罹患者を以下の判別式で計算し、 $1.2448 * eADA + 0.0893 * GSH - 10.3505 > 0$ の場合、DBA 型と判定する。

出典 (Utsugisawa et al., Blood Cells, Molecules and Diseases 59;31–36, 2016)

【検体の提出方法】

全血 2mL をヘパリン管で採取し、4℃で測定施設 (東京女子医科大学医学部輸血・細胞プロセッシング科特殊検査室) まで宅配便で送付する。同時採血の正常対照を同梱し、保管・輸送による測定値への影響を検討可能とする。なお、検査はメール (info@anemia-support.org) での予約が必要である。

表 1. ダイヤモンド・ブラックファン (Diamond-Blackfan) 貧血にみられる合併奇形

頭部、顔面、口蓋	両眼隔離症、口蓋裂、高口蓋、小頭症、小顎症、小耳症、耳低位、 内眼角ぜい皮、眼瞼下垂など
上肢	拇指骨数過多症、重複拇指、拇指低形成、平坦拇指球、合指症、 橈骨動脈欠損
腎、泌尿器	腎臓欠損、馬蹄腎、腎低形成
心・肺	心室中隔欠損、心房中隔欠損、大動脈縮窄、複雑心奇形
その他	
頸部	短頸、翼状頸
眼	先天性緑内障、斜視、先天性白内障
神経系	学習障害
低身長	

<重症度分類>

Stage2以上を対象とする。

表2. 重症度分類(平成 26 年度作成)

stage 1	軽 症	輸血非依存性で薬物療法を必要としない
stage 2	やや軽症	輸血非依存性だが、ステロイド以外の薬物療法を必要とする
stage 3	中等症	ステロイド依存性
stage 4	重 症	定期的な赤血球輸血を必要とする

注1 薬物療法とは、ステロイドの他シクロスポリンなどを指す。

注2 ステロイド依存性とは、ヘモグロビン濃度 8.0～10.0g/dL を維持するのにステロイドの連日あるいは隔日投与が必要なときを指す。

注3 定期的な赤血球輸血とは、ヘモグロビン濃度 8.0g/dL を維持するのに2～8週毎の輸血が必要なきを指す。

※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。

285 ファンコニ貧血

○ 概要

1. 概要

染色体の脆弱性を背景に、1)進行性汎血球減少、2)骨髄異形成症候群や白血病への移行、3)身体の先天異常、4)固形がんの合併を来すことのある血液疾患である。

2. 原因

DNA の修復に働く 22 のファンコニ貧血原因遺伝子がこれまでに同定されている。2つを除いて常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式をとるが(例外は X 染色体連鎖(*FANCB*)と常染色体上のデノボドミナントネガティブ変異(*FANCR*))、発病の機構は明らかではない。近年、DNA 架橋を形成する内因性因子としてアルデヒドが注目されており、ファンコニ患者では造血幹細胞におけるアルデヒド蓄積によるゲノム障害が修復できず、骨髄不全が進行する可能性が示唆された。本邦では約 90%にいずれかのファンコニ貧血原因遺伝子の変異が同定されている。

3. 症状

皮膚の色素沈着、身体の先天異常、低身長、性腺機能不全を伴うが、その表現型は多様である。小児期に進行性の汎血球減少症を発症し、思春期から成人期にかけて骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病への移行がみられることが多く、成人期に頭頸部などの発がんリスクが増加する。一部のファンコニ貧血遺伝子の異常では幼小児期に小児がんや白血病を発症することがある。

4. 治療法

造血不全、造血器腫瘍に対しては造血細胞移植が唯一治癒を期待できる治療である。固形がんの化学療法は困難であり、手術療法が主体となる。身体の先天異常は外科的手術を施行する。

5. 予後

10 歳までに 80%以上、40 歳までに 90%以上の患者は、再生不良性貧血を発症する。思春期から成人期にかけて骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病への移行がみられることが多く、20 歳を超えると頭頸部などの発がんリスクが増加し予後不良である。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明(ファンconi貧血遺伝子による DNA 損傷修復と内因性アルデヒドによる DNA 損傷との関連が示唆されている)
3. 効果的な治療方法
未確立(造血不全、造血器腫瘍に対しては造血細胞移植)
4. 長期の療養
必要(進行性でありがんや身体の先天異常に伴う重症臓器障害を発症する)
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
後天性再生不良性貧血の重症度分類による stage 2～stage 5 を対象とする。

○ 情報提供元

「ファンconi貧血」

研究代表者 東海大学医学部基盤診療学系先端医療科学 教授 矢部普正

<診断基準>

ファンコニ(Fanconi)貧血の診断基準

A. 臨床所見

1. 汎血球減少

国際ファンコニ貧血登録の血球減少基準に準じ、以下の基準のいずれかを認める。

貧血:ヘモグロビン 10g/dL 未満

好中球数:1,000/ μ L 未満

血小板:100,000/ μ L 未満

2. 皮膚の色素沈着

3. 身体の先天異常:以下のいずれかを認める。

上肢:親指の欠損・低形成、多指症、橈骨・尺骨の欠損

下肢:つま先合指、かかとの異常、股関節脱臼

骨格系:小頭症、小顎症、二分脊椎、側湾症、肋骨の変形・欠損

性腺:男性:性器形成不全症、停留睾丸、尿道下裂、小陰茎

女性:性器形成不全症、双角子宮、月経異常

眼:小眼球、斜視、乱視、白内障

耳:難聴、外耳道閉鎖、形態異常、中耳の異常

腎:低形成、欠損、馬蹄腎、水腎症

消化管:食道閉鎖、十二指腸閉鎖、鎖肛、気管食道瘻

心:動脈管開存、心室中隔欠損等種々の先天性心奇形

※何らかの異常は約 80%にみられるが、多様である。

4. 低身長:年齢相応身長の一2SD 以下である。

5. 性腺機能不全

B. 検査所見

1. 染色体不安定性(染色体脆弱)を示し、マイトマイシン C などの DNA 鎖間架橋薬剤で処理をすると、染色体の断裂の増強やラジアル構造を持つ特徴的な染色体が観察される。

2. *FANCD2* 産物に対するモノユビキチン化を認めない。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

先天性角化不全症、シュワツハマン・ダイヤモンド(Schwachman-Diamond)症候群、先天性無巨核球性血小板減少症、ピアソン症候群、色素性乾皮症、毛細血管拡張性運動失調症、ブルーム症候群、ナイミーヘン症候群、アルデヒド代謝酵素欠損症候群

D. 遺伝学的検査

ファンコニ貧血遺伝子の変異(現時点で DNA の修復に働く以下の 22 のファンコニ貧血原因遺伝子が報告されている)

FANCA、*FANCB*、*FANCC*、*FANCD1* (*BRCA2*)、*FANCD2*、*FANCE*、*FANCF*、*FANCG*、*FANCI*、*FANCJ* (*BRIP1*)、*FANCL*、*FANCM*、*FANCN* (*PALB2*)、*FANCO* (*RAD51C*)、*FANCP* (*SLX4*)、*FANCQ* (*XPF*)、*FANCR* (*RAD51*)、*FANCS* (*BRCA1*)、*FANCT* (*UBE2T*)、*FANCU* (*XRCC2*)、*FANCV* (*REV7*)、*FANCW* (*RFWD3*)

<診断のカテゴリー>

Definite: 以下のいずれかを満たす場合を Definite とする。

- (1) Aの1項目以上を満たし、B の1または2を認め、C の疾患を除外できる場合
- (2) Aの1項目以上を満たし、*FANCB* と *FANCR*を除くDのいずれかを両アレルで証明、あるいは男性で *FANCB* の変異を証明された場合

<重症度分類>

後天性再生不良性貧血の重症度分類による stage 2～stage 5 を対象とする。

stage 1	軽 症	下記以外の場合
stage 2	中等症	以下の2項目以上を満たし stage 2a. 赤血球輸血を必要としない。 stage 2b. 赤血球輸血を必要とするが、その頻度は毎月 2 単位未満。 網赤血球 60,000/ μ L 未満 好中球 1,000/ μ L 未満 血小板 50,000/ μ L 未満
stage 3	やや重症	以下の2項目以上を満たし、毎月 2 単位以上の赤血球輸血を必要とする。 網赤血球 60,000/ μ L 未満 好中球 1,000/ μ L 未満 血小板 50,000/ μ L 未満
stage 4	重 症	以下の2項目以上を満たす。 網赤血球 40,000/ μ L 未満 好中球 500/ μ L 未満 血小板 20,000/ μ L 未満
stage 5	最重症	好中球 200/ μ L 未満に加えて、以下の1項目以上を満たす。 網赤血球 20,000/ μ L 未満 血小板 20,000/ μ L 未満

注1 再生不良性貧血の基準は平成 10(1998)年度に設定された 5 段階基準を平成 29(2017)年度に修正したものである。

※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。

288 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症

○ 概要

1. 概要

血液凝固因子が自己抗体の有害作用によって後天性に著減するために、止血栓の形成が不良となったり、物理的抵抗性、抗線溶性が減弱するために、自発性又は止血負荷に際して重度出血症状を呈する疾病である。

理論的には、すべての血液凝固因子に対して自己抗体が生じうる。ここでは、欠乏する凝固因子の種類により、1)「自己免疫性後天性凝固第 XIII/13 因子(FXIII/13)欠乏症(旧称:自己免疫性出血病 XIII)」、2)「自己免疫性後天性凝固第 VIII/8 因子(FVIII/8)欠乏症(後天性血友病 A)」、3)「自己免疫性後天性 von Willebrand factor(VWF)欠乏症(自己免疫性後天性 von Willebrand Disease(VWD))」、4)「自己免疫性後天性凝固第 V/5 因子(FV/5)欠乏症(いわゆる FV/5 インヒビター)」、5)「自己免疫性後天性凝固第 X/10 因子(FX/10)欠乏症」の 5 疾病を対象とする。

2. 原因

自己抗体によるそれぞれの標的凝固因子の活性阻害(いわゆるインヒビター)や、自己抗体と標的凝固因子との免疫複合体が迅速に除去されるために各凝固因子が減少すること(クリアランス亢進)が、出血の原因となる場合が多いと推測される。多彩な基礎疾患・病態(他の自己免疫性疾患、腫瘍性疾患、感染症など)、妊娠/分娩を伴っているが、症例の約半数は特発性である。後天的に自己抗体が生じる原因は不明であるが、多因子疾患で、高齢者に多いことから加齢もその一因と思われる。

3. 症状

- 1) 自己免疫性後天性 FXIII/13 欠乏症では、一般的な凝固時間検査(prothrombin time; PT、activated partial thromboplastin time; APTT など)の値は基準範囲にあるにもかかわらず、突然出血する。多発性の軟部組織(筋肉・皮下など)の出血が多いが、どの部位にでも出血する可能性がある。急に大量出血するので貧血を呈することが多く、出血性ショックを起こすこともある。出血部位によって様々な症状(コンパートメント症候群や気道圧迫などの合併症)が起きる可能性がある。特に頭蓋内出血、胸腔内出血、腹腔内出血、後腹膜出血などは、致命的となりうる。
- 2) 自己免疫性後天性 FVIII/8 欠乏症でも、出血症状が重篤なものが多く、突然広範な皮下出血や筋肉内出血を多発することが多いが、血友病A(遺伝性 FVIII/8 欠乏症)と異なり、関節内出血はまれである。特に、頭蓋内、胸腔内、腹腔内出血や後腹膜出血などは、致命的となり得るので注意が必要である。
- 3) 自己免疫性後天性 VWF 欠乏症の出血症状は、極めて多彩である。症例は、軽症から致死性のものまで種々の重症度の出血症状を突然発症するが、まれに検査上の異常のみを示す症例も存在する。急に大量出血して貧血、出血性ショックを起こすことがある。特に頭蓋内出血、胸腔内出血などは致命的となる。
- 4) 自己免疫性後天性 FV/5 欠乏症の出血症状も、極めて多彩であるが、尿路出血や消化管出血が多い傾向がある。症例は、軽症から致死性のものまで種々の重症度の出血症状を突然発症する。検査上の

異常のみを示す症例もしばしば存在する。急に大量に出血して貧血、出血性ショックを起こすこともある。特に、死亡例の半数は頭蓋内出血が原因であるので注意が必要である。従来、出血は軽度と考えられてきたが、重症出血も少なくない。

- 5) 自己免疫性後天性 FX/10 欠乏症は、粘膜・皮下出血など何らかの出血症状を呈することが多く、血尿や下血の頻度が高い。重症型出血性疾患に分類され、咽頭周囲の血腫により気道圧迫が危惧された症例の報告もあるので要注意である。他の自己免疫性後天性凝固因子欠乏症に比べると症例の平均年齢はやや低く、小児を含めた若年者にも発生することがあることに留意する必要がある。なお、男性に多い傾向がある(男女比 3:1)。

4. 治療法

A. 止血療法

救命のためには、まずどの凝固因子が著減しているかを確認してから、可及的速やかに凝固因子補充療法を主体とする止血療法を実施する必要がある。

- 1) 自己免疫性後天性 FXIII/13 欠乏症では、止血のために FXIII/13 濃縮製剤を静注することが必要である。ただし、自己抗体によるインヒビターや免疫複合体除去亢進があるので、投与した FXIII/13 製剤が著しく短時間で効果を失うため、止血するまで投与薬の増量、追加を試みるべきである。
- 2) 自己免疫性後天性 FVIII/8 欠乏症では、活動性出血に対して速やかに止血薬を投与する必要がある。ただし、高力価のインヒビターが存在する場合は FVIII/8 補充療法には反応しないことが多いので、活性化第 VII/7 因子(FVII/7)又は活性化プロトロンビン複合体製剤を投与する(バイパス止血療法)。
- 3) 自己免疫性後天性 VWF 欠乏症では、止血のために DDAVP(1-desamino-8-D-arginine vasopressin)又は VWF 含有凝固 FVIII/8 濃縮製剤を投与するが、症例の自己抗体の量や性質によって VWF の回収率と半減期が大きく異なるので、それぞれの症例の症状・臨床的效果に合った個別化治療が必要である。
- 4) 自己免疫性後天性 FV/5 欠乏症では、活動性出血に対して速やかに止血薬を投与する必要がある。ただし、FV/5 濃縮製剤は市販されていないので、新鮮凍結血漿又は濃厚血小板(FV/5 を顆粒中に含む)などを投与することが多い。活動性出血が無い症例でも、後日出血傾向が出現する可能性があるため長期にわたって綿密な経過観察が必要である。
- 5) 自己免疫性後天性 FX/10 欠乏症では、活動性出血に対して速やかに止血薬を投与する必要がある。ただし、我が国では FX/10 濃縮製剤は市販されていないので、出血時に PCC(プロトロンビン複合体濃縮製剤)、活性型 PCC などを投与するのが原則である。自己抗体による活性阻害やクリアランス亢進のため止血効果は限定的となることがあるので要注意である。緊急の場合は新鮮凍結血漿で代替しても良い。理論的には FX/10 単独製剤が望ましいが、わが国では市販されていないので、FX/10 とその 1/10 量の活性型第 VII/7 因子(FVII/7)を含有する活性型第 FVII/7・FX/10 複合製剤の投与が次善の選択である。

B. 抗体根絶／除去療法

自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の真の原因は不明であるが、それぞれの凝固因子に対する自己抗体が出血の原因であるので、免疫反応を抑えて自己抗体の産生を止める必要がある。症例によって免疫抑制薬の効果が異なり、画一的な治療は推奨されない。

- 1) 副腎皮質ステロイド薬やシクロフォスファミドなどの免疫抑制薬が有効であることが多い(令和3年現在後者は保険適応がない)。糖尿病、血栓症、感染症などがある場合は、副腎皮質ステロイド薬の投与は慎重に検討する。
- 2) 治療抵抗性の症例にはリツキシマブ(rituximab)やシクロスポリン A、アザチオプリンなどの投与も考慮する(令和3年現在保険適応はない)。
- 3) 通常、高用量イムノグロブリン静注(intravenous immunoglobulin; IVIG)は推奨されていない。ただし、自己免疫性後天性 VWF 欠乏症では、VWF レベルを数日間回復させることがある。
- 4) 止血治療に難渋する場合は、抗体を一時的に除去するために血漿交換、免疫吸着療法も考慮する。特に、自己免疫性後天性 FV/5 欠乏症では、緊急時には FV/5 補充療法を兼ねて血漿交換を実施することが合理的である。
- 5) ヨーロッパでは、自己免疫性後天性 FVIII/8 欠乏症に FVIII/8 製剤の大量投与と免疫抑制薬の多剤併用による寛解導入療法も試みられている。

5. 予後

- 1) 自己免疫性後天性 FXIII/13 欠乏症の予後は不良である。出血による死後に抗 FXIII/13 自己抗体が検出されて確定診断される例が約1割、急性期に出血死する例が約1割、年余にわたり遷延して出血死する例が約1割、遷延して長期療養中の症例が約2割、発症後1年未満で治療中の症例が約2割、寛解中の症例が約3割である。
- 2) 自己免疫性後天性 FVIII/8 欠乏症では、FVIII/8 インヒビターは、免疫抑制療法によりいったんは寛解することが多いが、再燃することも少なくない。FVIII/8 自己抗体が残存していることもあり、定期的検査を含む長期の経過観察が必要である。死亡率は2～3割と高く、出血死よりも免疫抑制療法中の感染死が多いので、厳重な管理が必要である。
- 3) 自己免疫性後天性 VWF 欠乏症では、致死的な出血をする症例から自然寛解する症例まで予後が多様であるが、治療に抵抗して長年にわたって遷延する症例も少なくない。さらに、いったん寛解した後に再燃する症例もあるので、定期的検査を含む長期間の経過観察が必要である。
- 4) 自己免疫性後天性 FV/5 欠乏症でも、自然寛解する症例から致死的な出血を来す症例まで予後が多様であり、治療に抵抗して長年にわたって遷延する症例も少なくない。さらに、いったん寛解した後に再燃する症例も報告されているので、定期的検査を含む長期間の経過観察が必要である。なお、偶然発見された無症状の症例でも、将来出血症状が現われる可能性があるため、定期的な経過観察が必要である。
- 5) 自己免疫性後天性 FX/10 欠乏症は、確定診断された症例が極めて少ないため正確な予後は不明である。極めて少数の確定診断症例のまとめでは、免疫抑制療法で寛解することが多いが、本疾患疑い症例を含めるとその限りではない。

○ 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)
289 人
2. 発病の機構
不明(自己免疫寛容機構の破綻が推定されるが解明されていない。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法や免疫抑制薬を用いるが十分に確立されていない。)
4. 長期の療養
必要(根治せず、寛解と再燃を繰り返す。)
5. 診断基準
あり(研究班作成と日本血栓止血学会の診断基準)
6. 重症度分類
過去1年間に重症出血を1回以上起こした例を重症例とし、対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「自己免疫性出血症治療の『均てん化』のための実態調査と『総合的』診療指針の作成」研究班

研究代表者 鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科 教授 橋口 照人

日本血栓止血学会 後天性血友病A診療ガイドライン作成委員会

代表者 宗像水光会総合病院小児科 部長 酒井道生

日本血栓止血学会 自己免疫性出血病 FXIII/13 診断基準作成委員会

代表者 山形大学(医学部) 名誉教授 一瀬白帝

<診断基準>

1) 自己免疫性後天性凝固第 XIII/13 因子 (FXIII/13) 欠乏症 (旧称: 自己免疫性出血病 XIII: AHXIII/13) の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状等

- (1) 過去 1 年以内に発症した出血症状がある。
- (2) 先天性／遺伝性凝固 FXIII/13 欠乏症の家族歴がない。
- (3) 出血性疾患の既往歴がない。特に過去の止血負荷 (hemostatic challenge; 外傷、手術、抜歯、分娩など) に伴った出血もない。
- (4) 抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。

B. 検査所見

1. 特異的検査で FXIII/13 に関する以下の3つの項目の内1つ以上の異常がある (通常は活性、抗原量が 50% 以下)。

- (1) FXIII/13 活性、FXIII/13 抗原量: 通常、両者とも低下。

ただし、一部の症例、例えば、抗 FXIII/13-B サブユニット自己抗体が原因の症例では、病歴全体での時期や FXIII/13 製剤による治療によって両者とも正常範囲に近くなることがある。FXIII/13 単独の高度の低下は本疾患を疑う。他の複数の凝固因子の低下を伴って軽度～中等度に低下する場合は播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation; DIC)、重度の肝疾患などによる二次性 FXIII/13 欠乏症であることが多い。

- (2) FXIII/13 比活性 (活性／抗原量): 抗 FXIII/13-A サブユニット自己抗体が原因のほとんどの症例では低下しているが、抗 FXIII/13-B サブユニット自己抗体が原因の症例では正常である。

- (3) FXIII/13-A サブユニット、FXIII/13-B サブユニット、FXIII/13-A₂B₂ 抗原量: 抗 FXIII/13 自己抗体のタイプ／性状によって、様々な程度まで低下している。

2. 確定診断用検査

- (1) FXIII/13 インヒビター (阻害性抗体) が存在する* (以下のどれか一つ以上)。

- 標準的なアンモニア放出法やアミン取り込み法などによる正常血漿との 1:1 混合試験、交差混合試験 (37℃で2時間加温後) などの機能的検査で陽性。
- 力価測定: 一定量の健常対照血漿に様々な段階希釈した症例の血漿を混合して、2時間 37℃で加温してから残存 FXIII/13 活性を測定する (ベセスダ法)。
- 後述する治療的 FXIII/13 製剤投与試験で、投与直後の FXIII/13 活性の回収率、比活性 (活性／抗原量) の大幅な低下などにより FXIII/13 活性阻害が認められれば、FXIII/13 インヒビターの生体内での証明として良い。

- (2) 抗 FXIII/13 自己抗体が存在する* (以下のどれか一つ以上)。

- イムノブロット法、ELISA、イムノクロマト法などの免疫学的検査で陽性。
- 阻害性抗体 (FXIII/13 インヒビター) の場合は、抗ヒト Ig 抗体や抗血清による中和前後、あるいはブ

ロテイン A-、プロテイン G-セファロースなどでの吸着処理前後で FXIII/13 インヒビター力価の大幅な減少が認められれば、抗 FXIII/13 自己抗体の間接的証明として良い。

*: 非抗体、非タンパク質が原因であるとした欧米の報告が複数あるので、誤診とそれに基づく免疫抑制薬投与による有害事象に注意する。

C. 鑑別診断

遺伝性(先天性)FXIII/13 欠乏症(における同種抗体)、二次性 FXIII/13 欠乏症[播種性血管内凝固症候群(DIC)、手術、外傷、白血病などの血液悪性腫瘍、重症肝疾患、肝硬変、ヘノッホ・シェンライン紫斑病、慢性炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病など)]、自己免疫性後天性 FVIII/8 欠乏症(後天性血友病 A)や後天性 von Willebrand(VW)症候群(AVWS)(特に自己免疫性後天性 von Willebrand factor(VWF)欠乏症)、自己免疫性後天性第 V/5 因子(FV/5)欠乏症などの他の全ての自己免疫性後天性出血病などを除外する。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの全て+B1及びB2-(2)を満たし、Cを除外したもの

Probable: Aの全て+B1及びB2-(1)を満たし、Cを除外したもの

Possible: Aの全て+B1を満たすもの

<参考所見>

1. 一般的凝固検査

- (1)出血時間: 通常は正常
- (2)PT と APTT: 通常は正常
- (3)血小板数: 通常は正常

2. その他の検査

- (1)血小板内 FXIII/13-A 抗原量(あるいは FXIII/13 活性): 洗浄血小板を調製して測定すると正常量が検出されるので、先天性/遺伝性 FXIII/13 欠乏症の可能性を除外するのに有用である。
- (2)FXIII/13 製剤投与試験: 抗 FXIII/13 抗体の性状を、治療試験で明らかにできることがある。クリアランス亢進型抗体では、FXIII/13 を含有する血液製剤の FXIII/13 抗原量の回収率や半減期を計算することによって、除去の亢進が明確になる。ただし、除去亢進は本疾患に特異的な所見ではない。FXIII/13 インヒビター(阻害性抗体)では、FXIII/13 活性の回収率や半減期を計算することによって、FXIII/13 活性阻害が確認される。FXIII/13 活性と抗原量を同時に測定すると比活性(活性/抗原量)も計算できる。これらの検査は、次回からの FXIII/13 製剤の投与量や間隔、期間等の止血治療計画を立てる上でも有用である。

2) 自己免疫性後天性凝固第 VIII/8 因子(FVIII/8)欠乏症(後天性血友病A)の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状等

- (1) 過去 1 年以内に発症した出血症状がある。
- (2) 血友病 A (遺伝性 FVIII/8 欠乏症) の家族歴がない。
- (3) 出血性疾患の既往歴がない。特に過去の止血負荷 (hemostatic challenge; 外傷、手術、抜歯、分娩など) に伴った出血もない。
- (4) 抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。

B. 検査所見

1. 特異的検査で FVIII/8 関連の以下の3つの項目の内1つ以上の異常がある (通常は FVIII/8 活性、FVIII/8 抗原量が基準値の 50% 以下)。

- (1) FVIII/8 活性 (FVIII/8:C): 必ず著しく低下
- (2) FVIII/8 抗原量 (FVIII/8:Ag): 通常は著しく低下
- (3) FVIII/8 比活性 (活性/抗原量): 通常は著しく低下

2. 確定診断用検査

- (1) APTT 交差混合試験でインヒビター型である。

症例の血漿と健常対照の血漿を5段階に希釈混合して、37℃で2時間加温してから APTT を測定する。明らかに下に凸でなければインヒビターの存在を疑う。抗リン脂質抗体症候群のループスアンチコアグラントでは、混合直後に APTT を測定しても凝固時間の延長が認められるので (即時型阻害)、鑑別に有用である。

- (2) FVIII/8 インヒビター (凝固抑制因子) が存在する。

力価測定: 一定量の健常対照血漿に様々な段階希釈した症例の血漿を混合して、2時間 37℃で加温してから残存 FVIII/8 活性を測定する (ベセスダ法)。完全阻害型 (タイプ1) と不完全阻害型 (タイプ2) インヒビターがあり、後天性血友病Aでは後者が多いため、残存 FVIII/8 活性が 50% を超えた希釈倍率を用いてインヒビター力価を算出すると良い。

- (3) 抗 FVIII/8 自己抗体* が存在する。

非阻害性抗体は、主に結合試験 (イムノブロット法、ELISA 法、イムノクロマト法など) を用いて免疫学的に検出される。FVIII/8 インヒビター、すなわち阻害性抗 FVIII/8 自己抗体も、免疫学的方法で検出され、微量に残存する抗 FVIII/8 自己抗体も鋭敏に検出することが可能なので、病勢、免疫抑制療法の効果、寛解の判定や経過観察に有用であると期待されている。

*: 出血症状を生じない抗 FVIII/8 自己抗体 (非病原性自然自己抗体) も存在することが報告されているので、A-(1) と B-1 のないものは検査対象に含めない。

C. 鑑別診断

血友病 A (遺伝性 FVIII/8 欠乏症)、先天性第 V/5 因子 (FV/5)・FVIII/8 複合欠乏症、全ての二次性 FVIII/8 欠乏症 (播種性血管内凝固症候群 (DIC) など)、(遺伝性) von Willebrand disease (VWD)、自己免疫性後天性 VWD (AVWD)、全ての二次性 von Willebrand (VW) 症候群 (VWS; 心血管疾患、本態性血小板増多症、甲状腺機能低下症、リンパ又は骨髄増殖性疾患などの明確な原因疾患がある非自己免疫性後天性 VWS)、

自己免疫性後天性 FXIII/13 欠乏症、自己免疫性後天性 FV/5 欠乏症、抗リン脂質抗体症候群などを除外する。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの全て+B1及びB2-(3)を満たし、Cを除外したもの

Probable: Aの全て+B1+B2-(1)又はB2-(2)を満たし、Cを除外したもの

Possible: Aの全て+B1を満たすもの

<参考所見>

1. 一般的血液凝固検査

(1)出血時間:通常は正常

(2)APTT:必ず延長

(3)血小板数:通常は正常

2. その他の検査

(1)VWF Ristocetin cofactor 活性(VWF:RCo):通常、正常あるいは増加(出血時)

(2)VWF 抗原量(VWF:Ag):通常、正常あるいは増加(出血時)

3) 自己免疫性後天性 von Willebrand factor (VWF) 欠乏症(自己免疫性後天性 von Willebrand (VWF) 欠乏症)の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状等

(1)過去 1 年以内に発症した出血症状がある。

(2)VW 病(VWD: 遺伝性 VWF 欠乏症)の家族歴がない。

(3)出血性疾患の既往歴がない。特に過去の止血負荷(hemostatic challenge; 外傷、手術、抜歯、分娩など)に伴った出血もない。

(4)抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。

B. 検査所見

1. 特異的検査で VWF 関連の以下の3つの項目の内1つ以上の異常がある(通常は VWF Ristocetin cofactor 活性(VWF:RCo)、VWF 抗原量(VWF:Ag)が基準値の 50%以下)。

(1)FVIII/8 活性(FVIII/8:C):低下あるいは正常

(2)VWF:RCo と VWF:Ag:通常は両者とも減少

(3)VWF 比活性(VWF:RCo/VWF:Ag):通常は中等度から高度に減少

2. 確定診断用検査

(1)VWF インヒビターが存在する。

VWF と GP (Glycoprotein) Ib との相互作用を阻害するインヒビター(阻害性抗体)が存在すれば、VWF:RCo か Ristocetin-induced platelet agglutination (RIPA) アッセイを用いた正常血漿との交差混合試験(37℃で2時間加温後)で機能的に検出することができる。

(2) 抗 VWF 自己抗体が存在する。

非阻害性抗体は、主に結合試験(イムノブロット法、ELISA 法、イムノクロマト法など)を用いて免疫学的に検出される。インヒビター(阻害性抗 VWF 自己抗体)も、免疫学的方法で検出される。

C. 鑑別診断

VW 病(遺伝性 VWF 欠乏症)、全ての二次性 VW 症候群(心血管疾患、本態性血小板増多症、甲状腺機能低下症、リンパ又は骨髄増殖性疾患などの明確な原因疾患がある非自己免疫性後天性 von Willebrand 症候群)、自己免疫性後天性 FXIII/13 欠乏症、自己免疫性後天性 FVIII/8 欠乏症(後天性血友病A)、自己免疫性後天性 FV/5 欠乏症などを除外する。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの全て+B1及びB2-(2)を満たし、Cを除外したもの

Probable: Aの全て+B1及びB2-(1)を満たし、Cを除外したもの

Possible: Aの全て+B1を満たしたもの

<参考所見>

1. 一般的血液凝固検査

(1) 出血時間: 延長又は正常

(2) APTT: 延長又は正常

(3) 血小板数: 正常、減少又は増加

2. その他の検査

(1) RIPA: 正常、減少あるいは欠如

(2) VWF マルチマー: 正常あるいは異常(高分子量マルチマー欠如あるいは減少)

(3) VWF 投与試験: VWF 含有 FVIII/8 濃縮製剤を投与して、経時的に VWF 活性と抗原量を測定し、その回収率、半減期を計算することによって、血中からの除去促進(クリアランス亢進型抗体)やインヒビター(阻害性抗体)の有無と病態を推定することができる。ただし、回収率の低下や半減期の短縮は AVWD に特異的な所見ではない。

4) 自己免疫性後天性凝固第 V/5 因子(FV/5)欠乏症(いわゆる第 V/5 因子インヒビター)の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状等

(1) 過去 1 年以内に発症した出血症状がある。

(2) パラ血友病(遺伝性 FV/5 欠乏症)の家族歴がない。

- (3)出血性疾患の既往歴がない。特に過去の止血負荷(hemostatic challenge; 外傷、手術、抜歯、分娩など)に伴った出血もない。
- (4)抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。

B. 検査所見

1. 特異的検査で FV/5 関連の以下の3つの項目の内1つ以上の異常がある(通常は FV/5 活性、FV/5 抗原量が基準値の 50%以下)。

- (1)FV/5 活性(FV/5:C):必ず著しく低下
- (2)FV/5 抗原量(FV/5:Ag):通常は正常だが一部の症例で低下
- (3)FV/5 比活性(活性/抗原量):通常は著しく低下

2. 確定診断用検査

(1)PT 及び APTT 交差混合試験でインヒビター型である*。

症例の血漿と健常対照の血漿を5段階に希釈混合して、37℃で2時間加温してから PT 及び APTT を測定する。明らかに下に凸でなければインヒビターの存在を疑う。なお、抗リン脂質抗体症候群のループスアンチコアグラントでは、混合直後に PT 及び APTT を測定しても凝固時間の延長が認められ(即時型阻害)、一般に鑑別に有用とされている。

(2)FV/5 インヒビター(凝固抑制物質)が存在する*。

力価測定:一定量の健常対照血漿に様々な段階希釈した症例の血漿を混合して、2時間 37℃で加温してから残存 FV/5 活性を測定する(ベセスダ法)。

(3)抗 FV/5 自己抗体**が存在する。

非阻害性抗体は、主に結合試験(イムノブロット法、ELISA 法、イムノクロマト法など)を用いて免疫学的に検出される。FV/5 インヒビター、すなわち阻害性抗 FV/5 自己抗体も、免疫学的方法で検出され、微量に残存する抗 FV/5 自己抗体も鋭敏に検出することが可能なので、病勢、免疫抑制療法の効果、寛解の判定や経過観察に有用であると期待される。

なお、阻害性抗体(FV/5 インヒビター)の場合は、抗ヒト Ig 抗体や抗血清による中和前後、あるいはプロテイン A-、プロテイン G -セファロースなどでの吸着処理前後で FV/5 インヒビター力価の大幅な減少が認められれば、抗 FV/5 自己抗体の間接的証明として良い。

*:当初交差混合試験で欠乏型(下に凸)であっても、その後インヒビター型に変化することもあるので、期間をおいて複数回検査することが望ましい。

**:出血症状を生じない抗 FV/5 自己抗体保有症例も多数も存在することが報告されているので、A-(1)と B-1 のないものは検査対象に含めない。

C. 鑑別診断

パラ友友病(遺伝性 FV/5 欠乏症)、先天性 FV/5・FVIII/8 複合欠乏症、全ての二次性 FV/5 欠乏症(播種性血管内凝固症候群(DIC)など)、(遺伝性)第 X/10 因子(F10)欠乏症、自己免疫性後天性 F10 欠乏症、全

ての二次性 F10 欠乏症、(遺伝性)プロトロンビン欠乏症、自己免疫性後天性プロトロンビン欠乏症、全ての二次性プロトロンビン欠乏症、自己免疫性後天性 FXIII/13 欠乏症、抗リン脂質抗体症候群などを除外する。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの全て+B1及びB2-(3)を満たし、Cを除外したもの

Probable: Aの全て+B1+B2-(1)又はB2-(2)を満たし、Cを除外したもの

Possible: Aの全て+B1 を満たすもの

<参考所見>

1. 一般的血液凝固検査

- (1)出血時間:通常は正常
- (2)PT 及び APTT:必ず延長
- (3)血小板数:通常は正常

2. その他の検査

ループスアンチコアグラントが陽性あるいは測定不能の場合は、抗カルジオリピン (CL) 抗体 (IgG, IgM) や抗 CL・ β GPI 複合体抗体 (IgG, IgM) を測定して、FV/5 インヒビターが原因の偽陽性である可能性を除外すると良い。

5) 自己免疫性後天性凝固第 X/10 因子 (FX/10) 欠乏症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状等

- (1)最近発症した持続性又は再発性の出血症状がある。
- (2)遺伝性 FX/10 欠乏症の家族歴がない。
- (3)出血性疾患の既往歴がない。特に過去の止血負荷 (hemostatic challenge; 外傷、手術、抜歯、分娩など) に伴った出血もない。
- (4)抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。

B. 検査所見

1. 凝固一般検査で PT と APTT が延長しており、特異的検査で FX 関連の以下の3つの項目の内1つ以上の異常がある(通常は FX 活性、FX 抗原量が基準値の 50%以下)。

- (1)FX/10 活性 (FX/10:C):必ず著しく低下
- (2)FX/10 抗原量 (FX/10:Ag):通常は著しく低下
- (3)FX/10 比活性 (活性/抗原量):通常は著しく低下
- (令和3年現在 FX/10 抗原量の検査は保険収載されていない)

2. 確定診断用検査

(1)PT 及び APTT の 1:1 混合試験、交差混合試験でインヒビター型である*。

症例の血漿と健常対照の血漿を5段階に希釈混合して、37° C で2時間加温してから PT 及び APTT を測定する。明らかに下に凸でなければインヒビターの存在を疑う。なお、抗リン脂質抗体症候群のループスアンチコアグラントでは、混合直後に PT 及び APTT を測定しても、37° C で2時間加温後と同等の凝固時間の延長が認められるので(即時型阻害)、鑑別に有用である。

(2)FX/10 インヒビター(凝固抑制物質)が存在する*。

力価測定:一定量の健常対照血漿に様々な段階希釈した症例の血漿を混合して、2時間 37° C で加温してから残存 FX/10 活性を測定する(ベセスダ法)。

(3)抗 FX/10 自己抗体**が存在する。

非阻害性抗体は、主に結合試験(イムノブロット法、ELISA 法、イムノクロマト法など)を用いて免疫学的に検出され、FX/10 の血中からのクリアランスを亢進して上記の交差混合試験では「欠乏型」を示し本症の原因となりうる。FX/10 インヒビター、すなわち阻害性抗 FX/10 自己抗体も、免疫学的方法で検出され、微量に残存する抗 FX/10 自己抗体も鋭敏に検出することが可能なので、病勢、免疫抑制療法の効果、寛解の判定や経過観察に有用である(令和3年現在抗 FX/10 自己抗体の検査は保険収載されていない)。

*:当初 1:1 混合試験、交差混合試験で欠乏型であっても、その後インヒビターがベセスダ法で検出されることもあるので、複数の方法を用いる、又は期間において複数回検査することが望ましい。

** :出血症状を生じない抗 FX/10 自己抗体保有症例も存在する可能性があるので、A-(1)とB-1のないものは、原則として検査対象に含めない。ただし、検査上の異常のみでその時点では出血症状の無い症例でも、その後出血症状を呈することも予想されるので、綿密な経過観察が必須である。

C. 鑑別診断

遺伝性 FX/10 欠乏症、全ての二次性 FX/10 欠乏症(播種性血管内凝固症候群(DIC)、AL-アミロイドーシスなど)、(遺伝性)第 FV/5 欠乏症、自己免疫性後天性 FV/5 欠乏症、全ての二次性 FV/5 欠乏症、(遺伝性)プロトロンビン欠乏症、自己免疫性後天性プロトロンビン欠乏症、全ての二次性プロトロンビン欠乏症、自己免疫性後天性 FXIII/13 欠乏症、抗リン脂質抗体症候群などを除外する。

<診断のカテゴリー>

Definite:Aの全てを満たし、B1 及びB2-(3)を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable1:Aの全てを満たし、B1 及びB2-(1)を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable2:Aの全てを満たし、B1 及びB2-(2)を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible:Aの全て及びB1 を満たすもの

<参考所見>

1. 一般的血液凝固検査

(1)出血時間:通常は正常

(2)PT 及び APTT:必ず延長

(3)血小板数:通常は正常

2. その他の検査

A. 症状等を認めた際に、ループスアンチコアグラントが陽性又は測定不能の場合は、抗カルジオリピン (CL) 抗体 (IgG, IgM) や抗 CL・ β 2GPI 複合体抗体 (IgG, IgM) の測定及び交差混合試験で、FX/10 インヒビターが原因の偽陽性である可能性を除外すると良い。

＜診断のカテゴリーの表示＞

	Possible*	Probable**	Definite***
A. 症状等			
(1)出血症状がある	○	○	○
(2)遺伝性 FX/10 欠乏症の家族歴無し	○	○	○
(3)出血症状の既往無し	○	○	○
(4)抗凝固薬や抗血小板薬の過剰投与無し	○	○	○
B. 検査所見			
1. PT と APTT 延長、以下の FX/10 関連項目の異常	○	○	○
(1)FX/10 活性(FX/10:C): 著しく低下	(1)～(3) のうち一つ 以上○	(1)～(3) のうち一つ 以上○	(1)～(3) のうち一つ 以上○
(2)FX/10 抗原量(FX/10:Ag): 著しく低下			
(3)FX/10 比活性(活性／抗原量): 著しく低下			
2. 確定診断用検査			
(1)PT 及び APTT 交差混合試験がインヒビター型		(1)、(2) のうち一つ 以上○	
(2)FX/10 インヒビター(凝固抑制物質)が存在			
(3)抗 FX/10 自己抗体が存在			○
C. 鑑別診断			
類似疾患を除外		○	○

*; Possible:Aの全て及びB1 を満たすもの

**Probable1:Aの全てを満たし、B1 及びB2-(1)を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

**Probable2:Aの全てを満たし、B1 及びB2-(2)を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

***; Definite:Aの全て+B1 及びB2-(3)を満たし、Cを除外したもの

＜重症度分類＞

過去1年間に重症出血の(1)～(4)のいずれかを1回以上起こした例を重症例とし対象とする。

1. 重症出血

(1)致命的な出血

(2)重要部位、重要臓器の出血(例えば、頭蓋内、脊髓内、眼球内、気管、胸腔内、腹腔内、後腹膜、関節内、心嚢内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血等)

(3)ヘモグロビン値8g/dL以下の貧血あるいは2g/dL以上の急速なヘモグロビン値低下をもたらす出血

(4)24時間内に2単位以上の全血あるいは赤血球輸血を必要とする出血

2. 軽症出血*

上記以外の全ての出血**

*:日本語版簡略版出血評価票(JBAT)も参考にすることを推奨

**:多発性及び有痛性の出血は、重症に準じて止血治療を考慮すべき

※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。

289 クロンカイト・カナダ症候群

○ 概要

1. 概要

クロンカイト・カナダ (Cronkhite-canada) 症候群は、消化管 (特に胃・大腸) に多数の非腫瘍性ポリープが発生する非遺伝性疾患である。皮膚症状 (脱毛・爪甲萎縮・皮膚色素沈着) を伴う特徴がある。消化吸収不良や蛋白漏出性胃腸症を高率に伴う。中高年の男性に多い。世界的に希少な疾患であるが、本邦での報告は比較的多い。

2. 原因

原因は不明であるが、強いストレスの後に発症することがある。

3. 症状

腹痛・下痢・食欲低下などの消化器症状を呈する。爪の萎縮、全身の脱毛、皮膚色素沈着、味覚異常も認めることがある。また、蛋白漏出性胃腸症を合併し、栄養不良を呈する。まれに消化管癌の合併も報告されている。

4. 治療法

副腎皮質ステロイド薬が有効である。蛋白漏出のため低栄養を伴うことが多く、中心静脈栄養を併用する。

5. 予後

治療が奏効するとポリープは消退することもあるが長期間を要し、まれに癌化例が報告されている。

○ 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)
163 人
2. 発病の機構
不明(強いストレスが発症のきっかけになることがある。)
3. 効果的な治療方法
未確立(副腎皮質ステロイド薬が主に用いられる。)
4. 長期の療養
必要(ポリポースの改善には長期間を要する。)
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
重症例を対象とする。
アルブミン値 3.0g/dL 以下の低アルブミン血症を重症とする。

○ 情報提供元

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」
研究代表者 杏林大学医学部消化器内科学 教授 久松理一

<診断基準>

Definite を対象とする。

クローンカイト・カナダ症候群の診断基準

主要所見

1. 胃腸管の多発性非腫瘍性ポリポースが見られる。とくに胃・大腸のポリポースが見られ、非遺伝性である。
2. 慢性下痢を主徴とする消化器症状が見られる。
3. 特徴的皮膚症状 (Triad) が見られる。
脱毛、爪甲萎縮、皮膚色素沈着

参考所見

4. 蛋白漏出をともなう低蛋白血症 (低アルブミン血症) が見られる。
5. 味覚障害あるいは体重減少・栄養障害が見られる。
6. 内視鏡的特徴: 消化管の無茎性びまん性のポリポースを特徴とする。
胃では粘膜浮腫をともなう境界不鮮明な隆起
大腸ではイチゴ状の境界鮮明なポリープ様隆起
7. 組織学的特徴: 過誤腫性ポリープ (hamartomatous polyps (juvenile-like polyps)): 粘膜固有層を主座に、腺の嚢状拡張、粘膜の浮腫と炎症細胞浸潤をともなう炎症像。介在粘膜にも炎症／浮腫を認める。

<診断のカテゴリー>

- 主要所見のうち1は診断に必須である。
- 主要所見の3つが揃えば Definite とする (1+2+3)。
- 1を含む主要所見が2つあり、4あるいは6+7があれば Definite とする。(1+2+4)(1+3+4)(1+2+6+7)(1+3+4+6+7)。
- 1があり、上記以外の組み合わせで主要所見や参考所見のうちいくつかの項目が見られた場合は疑診 (Possible) とする。

<重症度分類>

重症例を対象とする。

アルブミン値 3.0g/dL 以下の低アルブミン血症を重症とする。

※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。

290 非特異性多発性小腸潰瘍症

○ 概要

1. 概要

非特異性多発性小腸潰瘍症は、非特異的な組織像を呈する浅い潰瘍が小腸に多発する稀な疾患である。エクソーム解析からプロスタグランジン輸送体をコードする *SLCO2A1* 遺伝子の変異を原因とする遺伝性疾患であることが明らかとなった。慢性の鉄欠乏性貧血と低蛋白血症を主徴とし、炎症所見はないか軽微にとどまる。ばち指、皮膚肥厚や骨膜炎などの消化管外徴候を伴うこともある。小腸病変の肉眼所見は輪走ないし斜走する帯状の潰瘍が枝分かれ、あるいは融合しながら多発する。中心静脈栄養療法以外の治療法に抵抗性であり、難治性の経過をたどる。

2. 原因

長らく原因は不明であったが、両親の血族結婚例と姉妹発症例があることから常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式を示す遺伝性疾患が疑われていた。近年のエクソーム解析によって、プロスタグランジン輸送体の機能喪失が本症の発症に強く関連することが示された。男女差があることから、発症には性ホルモンや環境要因などの影響もあると考えられている。

3. 症状

潰瘍性病変からの持続的な出血による鉄欠乏性貧血、低蛋白血症を呈する。小腸潰瘍以外に、胃や十二指腸の難治性潰瘍を形成することもある。消化管外徴候として、ばち指、皮膚肥厚や骨膜炎などの肥厚性皮膚骨膜炎の症状を認めることがある。

4. 治療法

鉄剤投与や輸血などの対処療法と栄養状態改善のための経腸栄養療法が行われる。中心静脈栄養療法は奏功するが、長期経過例では腸管狭窄に対して、外科手術が必要になることがある。根治療法はない。

5. 予後

慢性の貧血や低蛋白血症のため著しい QOL の低下、低栄養に伴う易感染性のリスクがある。また、腸管切除例では小腸機能不全症に至るリスクがある。生命予後に関するデータはない。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明(*SLCO2A1* 遺伝子変異の関連が示唆されている)
3. 効果的な治療方法
未確立(対処療法のみ)
4. 長期の療養
必要(慢性持続性に経過する)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類
重症例を対象とする。
 - ・ヘモグロビン 10.0g/dL 以下の貧血、あるいはアルブミン 3.0g/dL 以下の低アルブミン血症を重症とする。
 - ・合併症として、腸管狭窄による腸閉塞症状を呈する場合を重症とする。

○ 情報提供元

「難治性小児消化器疾患の医療水準向上および移行期・成人期の QOL 向上に関する研究」

研究代表者 福岡医療短期大学 学長 田口智章

<診断基準>

Definite を対象とする。

非特異性多発性小腸潰瘍症の診断基準

主要所見

A. 臨床的事項

長期にわたる鉄欠乏性貧血と低蛋白血症

B. 消化管病変(十二指腸～回腸、主に回腸)*

1)と3)、又は2)と3)を認めるもの

1)多発する非対称性の変形や狭窄、輪状狭窄

2)境界鮮鋭で斜走、横走する浅い潰瘍、地図状・テープ状潰瘍

3)生検組織や切除標本の病理組織学的検査で肉芽腫などの特異的炎症所見が見られない

C. *SLCO2A1* 遺伝学的検査 病的バリエントを認める

D. 鑑別疾患

1)腸結核(疑診例を含む) 2)クローン病 3)腸管ベーチェット病／単純性潰瘍

4)薬剤性腸炎 5)好酸球性胃腸炎 6)放射線性腸炎 7)虚血性小腸炎 8)地中海熱関連腸炎 9)リンパ増殖性疾患などの小腸腫瘍 10)感染性腸炎など

副所見

1)消化管生検組織や切除標本中の血管内皮における *SLCO2A1* 蛋白発現低下

2)尿中プロスタグランジン代謝産物(PGE-MUM)濃度上昇

3)肥厚性皮膚骨膜炎に合致する所見

<診断のカテゴリー>

Definite:

3つの主要所見 A～C のうち2つ以上を満たし、D を除外したもの。

Possible:

主要所見の A 又は B を満たし、副所見のいずれかを認め、D を除外したもの。

<重症度分類>

重症例を対象とする。

- ・ヘモグロビン 10.0g/dL 以下の貧血、あるいはアルブミン値 3.0g/dL 以下の低アルブミン血症を重症とする。
- ・合併症として、腸管狭窄による腸閉塞症状を呈する場合を重症とする。

※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。

292 総排泄腔外反症

○ 概要

1. 概要

総排泄腔外反症は、稀少難治性の先天性下腹壁形成異常で、臍帯ヘルニアの下方中心に外反した回盲部が存在し、その両側に二分した膀胱が外反して存在する。鎖肛を合併し大腸は低形成で短く、内・外性器異常、恥骨離開を有し、多くは腎奇形、仙骨奇形、下肢奇形、染色体異常、脊髄髄膜瘤なども合併する。生後から何回もの外科治療と長期入院が必要であるが、適切な治療方針には不明な部分が多い。女性の場合、内性器は双角に分離し子宮・腔形成が必要で、男性では、陰茎形成不全のため女性として育てられている例もある。成長しても、外陰形成、腔形成、膀胱拡大術、腎不全による腎移植の必要な例も多く、一生涯にわたるケアが必要である。

2014 年の全国集計では 229 例が集計され、15～20 万出生に1人の割合で発生していた。性別では、若干女児に多い。

2. 原因

胎生4週に4つの皺襞が合わさって体壁が形成されるが、この時期に腹部から骨盤にかけての下腹壁が形成されないために発生すると考えられ、腹壁が形成されないため回盲部の管腔形成が障害され、腸管と膀胱が外反した状態になると考えられている。発生には、多因子が関与すると考えられ、ヒトにおける遺伝子異常は明らかにされていない。疫学調査では、体外受精、喫煙、向精神薬服薬などが報告されているが、明確な因果関係は不明である。

3. 症状

臍帯ヘルニアを合併し、その下方に外反した膀胱と回盲部が存在する。鎖肛を合併し、外陰は形成不全のため肉眼的に男女の区別が困難である。男児の場合は性腺を鼠径部に触知することが多い。恥骨離開を伴っているため、下肢がやや外反した位置に存在する。外反している膀胱は機能が低下し、9割は排尿のためにカテーテル管理が必要となる。排便機能に関しては、人工肛門管理となるが、大腸が短く仙骨神経機能不全を合併している約半数の症例では、肛門形成が不可能で永久人工肛門となる。肛門形成がなされた場合でも、排便は浣腸管理となる。髄膜瘤のため、歩行障害も出現する。腎奇形や膀胱尿管逆流により腎不全も長期的合併症として重要である。染色体男性で外陰形成不全のために女性として育児された場合、精巣からの男性ホルモンで脳に男性として刷り込みがなされるため、精神的な葛藤の原因となる。男児として育てられた 2/3 は、男性としての性決定に満足している。

4. 治療法

新生児期は、外反回盲部閉鎖、人工肛門造設、外反膀胱閉鎖、恥骨閉鎖を行い、後に外陰形成、肛門形成、膀胱形成、膀胱拡大術・導尿路形成などの手術を施行する。女性において内性器は二分され、適切な月経血流出路を確保するために腔・子宮再建が必要である。男性では尿道ならびに陰茎に対する形成術が必要となるが、現在の医療では機能的な男性外陰を作成することは困難なことも多く、将来的には筋

皮弁などを用いた陰茎形成術が考慮される。性の決定は、将来の生殖器形成の必要性など両親を含めたチーム医療によるカウンセリングが前提となる。

5. 予後

1960 年に最初の手術生存例が発生するまでは死亡率が 100%であったが、1980 年代には生存率が 90%にまで到達した。しかし、直腸肛門機能、排尿機能、生殖機能において大きな機能障害を有するため、生涯にわたる継続的治療や精神的カウンセリングが必要である。2014 年の全国調査では、永久人工肛門例は 7 割、膀胱機能障害例は 6 割、清潔間欠自己導尿施行例は 3 割であった。月経異常は 6 割、月経血流出路障害は 5 割に認められた。

○ 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)

100 人未満

2. 発病の機構

不明(疫学的因果関係の報告はあるが、詳細は不明である。)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法が中心。)

4. 長期の療養

必要(排便・排尿障害の他に、思春期における腔狭窄による流血路障害や妊娠・出産など生殖器障害に関しても生涯にわたる治療が必要である。腎不全に伴う透析治療や腎移植、さらに脊髄機能障害例では下肢運動障害への治療が必要である。)

5. 診断基準

あり(日本小児外科学会承認の診断基準あり。)

6. 重症度分類

以下のいずれかを満たす例を重症例として対象とする。

1)直近1年間で1回以上急性腹症により入院治療を要したことがある場合。

2)尿路感染症(UTI)を繰り返す場合(直近6か月で3回以上 38℃以上の発熱を伴う尿路感染症を来す場合。)

3)腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

4)性交困難な腔狭窄に対する腔形成が必要な場合。

○ 情報提供元

難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

「先天性難治性稀少泌尿生殖器疾患群(総排泄腔遺残、総排泄腔外反、MRKH 症候群)におけるスムーズな成人期医療移行のための分類・診断・治療ガイドライン作成」(H26-難治等(難)-一般-068)研究班

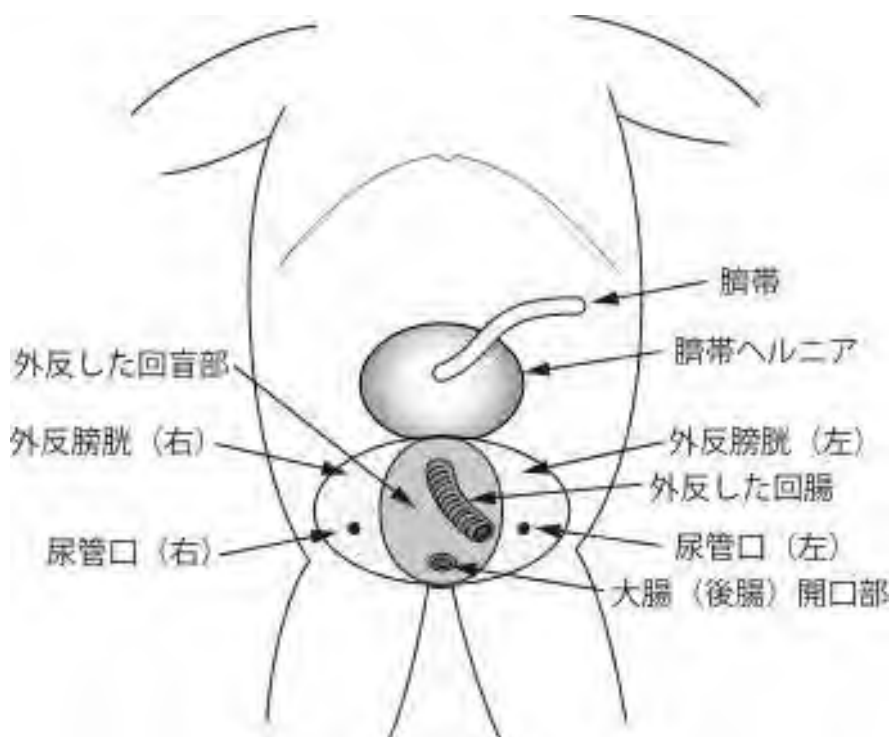
先天性難治性稀少泌尿生殖器疾患群(総排泄腔遺残、総排泄腔外反、MRKH 症候群)におけるスムーズな成人期医療以降のための分類・診断・治療ガイドライン、メジカルビュー社、東京、2017

<診断基準>

先天性下腹壁・外陰形成不全症で、生下時の特徴的身体所見で診断は確定する(Definite)。

臍帯ヘルニアの下方に接して膀胱が二つに外反分裂して存在し、その間に回盲部腸管が外反して介在する。大腸は短小で、外反した回盲部から回腸が翻転脱出している。外陰部は、低形成で二つに分裂し、外観からは男女の区別がつかない。恥骨は離開している。女性の場合、重複腔・子宮のように二分している。男性の場合、外性器は二分し低形成である。その他、泌尿器奇形、脊髄髄膜瘤の合併も多い。

<身体的所見シェーマ>



<重症度分類>

以下のいずれかを満たす例を重症例として対象とする。

- 1) 直近1年間で1回以上急性腹症により入院治療を要したことがある場合。
- 2) 尿路感染症(UTI)を繰り返す場合(直近6か月で3回以上 38℃以上の発熱を伴う尿路感染症を来す場合。)
- 3) 腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。
- 4) 性交困難な膣狭窄に対する膣形成が必要な場合。

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 ²)	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
	Gr5	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。

293 総排泄腔遺残

○ 概要

1. 概要

総排泄腔遺残症は、女兒の直腸肛門奇形の特殊型で、尿道、腔、直腸が総排泄腔という共通管に合流し、共通管のみが会陰部に開口する特殊稀少難治性疾患である。総排泄腔は胎生5～9週にかけて直腸と尿路に分離する組織であるが、この分離過程が障害され発生する。直腸肛門形成の他に腔形成が必要で、幼少期に手術された腔は、長期的に狭窄や閉鎖などの問題点が多く、思春期に入ってからブジーや腔口形成などの治療が必要となる。病型には、variation が多く、適切な治療には各症例の病態理解と経験が必要である。2014 年の全国集計では 466 例が集計され、6～10 万出生に1人の割合で発生していた。

2. 原因

泌尿生殖隔膜が総排泄腔を直腸と尿路に分離するが、魚類で Wtip (WT-1-interacting protein) を knock-out すると、腎嚢胞や総排泄腔遺残が発生し、マウスでは、Shh-Wif1- β -catenin 遺伝子カスケードに異常があると総排泄腔遺残が発生する。しかし、ヒトでの詳細な発生機序は不明である。

3. 症状

直腸が総排泄腔に開口するため排便ができない。そのため生下時に横行結腸を用いた人工肛門を造設する。尿道も総排泄腔に開口するが、総排泄腔を通じて排尿できる場合とできない場合があり、排尿障害が存在する場合は、間欠的導尿や膀胱皮膚瘻/膀胱瘻の造設が必要となる。また、胎生期から排尿障害が発生すると水腔症を合併し、胎便が腹腔に漏れ胎便性腹膜炎を合併し、腹腔ドレナージが生直後に必要となる。腔に関しては、放置すると思春期に月経流出路障害から、子宮・腔留血症が発生するため、早期に一次的腔形成を行うか、腔の形成が不十分な場合は、思春期に直腸、小腸を用いた代用腔形成を行う。

4. 治療法

新生児期は、人工肛門造設する。総排泄腔が3cm 未満の場合、幼児期に一次的腔・肛門形成を行う。後矢状切開による肛門・腔形成の他に、腔の形成には skin flap を用いた腔形成、TUM (Total urogenital mobilization) などがある。創排泄腔が3cm 以上の場合は、腔が低形成の場合が多く、空腸や直腸を用いた代用腔作成を行う。早期に腔形成を行った場合は、腔孔狭窄予防のため継続した腔ブジーが必要である。

5. 予後

2014 年の全国調査では、腔形成後の長期的問題点として、月経流出路狭窄が 41.4%に認められ、そのうち 91.4%が急性腹症、65.8%に月経困難症を呈していた。術後排便機能は比較的良好で、約 8 割で禁制が保たれ、排尿機能も 6 割で良好な自排尿が獲得されている。

○ 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)
100人未満
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常などの報告はあるが未解決。)
3. 効果的な治療方法
未確立(鎖肛の外科的治療に関しては概ね満足が行く結果が得られているが、泌尿生殖器、特に膣形成に関しては症例により重症度が異なり定型的治療は確立されていない。)
4. 長期の療養
必要(排便・排尿障害の他に、思春期における膣狭窄による月経血流出路障害や妊娠・出産など生殖器障害に関しても生涯にわたる治療が必要である。)
5. 診断基準
あり(日本小児外科学会承認の診断基準あり。)
6. 重症度分類
以下のいずれかを満たす例を重症例として対象とする。
 - 1) 直近1年間で1回以上急性腹症により入院治療を要したことがある場合。
 - 2) 尿路感染症(UTI)を繰り返す場合(直近6か月で3回以上 38℃以上の発熱を伴う尿路感染症を来す場合。)
 - 3) 腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。
 - 4) 性交困難な膣狭窄に対する膣形成が必要な場合。

○ 情報提供元

難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

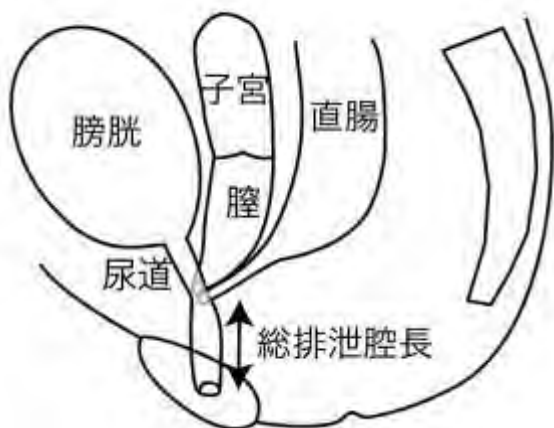
「先天性難治性稀少泌尿生殖器疾患群(総排泄腔遺残、総排泄腔外反、MRKH 症候群)におけるスムーズな成人期医療移行のための分類・診断・治療ガイドライン作成」(H26-難治等(難)-一般-068)研究班

先天性難治性稀少泌尿生殖器疾患群(総排泄腔遺残、総排泄腔外反、MRKH 症候群)におけるスムーズな成人期医療以降のための分類・診断・治療ガイドライン、メジカルビュー社、東京、2017

<診断基準>

以下の2項目のうち、いずれか1項目を満たせば Definite(確定診断)とする。

1. 手術所見により、直腸・肛門、膣、尿道が分離せず共通管を形成し会陰部に一孔のみみられる場合。
2. 会陰部瘻孔及び人工肛門からの造影、CT、MRIなどの画像診断で、直腸・肛門、膣、尿道が分離せず共通の総排泄腔を形成し会陰部に一孔のみ開口している場合。



<重症度分類>

以下のいずれかを満たす例を重症例として対象とする。

- 1) 直近1年間で1回以上急性腹症により入院治療を要したことがある場合。
- 2) 尿路感染症(UTI)を繰り返す場合(直近6か月で3回以上 38℃以上の発熱を伴う尿路感染症を来す場合。)
- 3) 腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。
- 4) 性交困難な腔狭窄に対する腔形成が必要な場合。

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 ²)	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。

295 乳幼児肝巨大血管腫

○ 概要

1. 概要

肝血管腫は小児でもっとも頻度の高い肝腫瘍で、組織学的に血管内皮が腫瘍性に増殖した病変と、血管形成異常の二種類の疾患群を包含すると考えられている。多くの肝血管腫は無症候性だが、新生児、乳幼児にみられる一部の巨大な、あるいは多発性の肝血管腫は、高拍出性心不全や凝固異常、腫瘍内出血によるショックなどの重篤な病態を呈し、致命的経過をとる。このためこれらの低年齢児の難治性肝血管腫を独立した臨床群と考える概念が海外で提唱された。平成 22 年度からの厚生労働省難治性疾患克服研究事業の調査では、本邦における新規発症例数は年間5～10 例程度と推定され、明らかな男女差はない。多くは乳児期早期までに診断され、出生前診断例も増えている。単発性では径 60mm 以上、あるいは多発性の症例がしばしば症状を呈しており、呼吸循環障害、凝固障害を呈するものは重症で高リスクとされる。一般的な血管腫に対する治療として薬物療法ではステロイドやプロプラノロールなどのほか、近年では mTOR 阻害剤が有用であるとして使用されることもある。また放射線照射、血管塞栓、外科手術なども行われる。しかし低年齢児の難治性肝血管腫の病態は危急的であり、治療方法は未確立である。乳幼児期以降に、先天性・後天性の肝内門脈肝静脈シャントの流量増大から、肝硬変症、肝機能低下が進行し、肝不全に陥る症例や成人年齢になってから血管腫の増大及び重篤な循環障害、凝固障害など致命的な病態を呈する症例のあることが明らかにされており、致命的な急性期症状と慢性期の病態の双方が問題となっている。慢性期の病態に対しては肝移植以外に根治的な治療法がない。

2. 原因

本症の病因は確定されてはいない。組織学的には血管内皮細胞の腫瘍性増殖、血管奇形のほか、その双方の因子をもった症例もみられている。

3. 症状

代表的な症状は、肝腫大、腹部膨満、呼吸障害、心不全、凝固障害(カサバツハ・メリット(Kasabach-Merritt 現象)などで、30～40%の症例で見られる。血管床増大から、循環系負荷による高拍出性心不全や、微小血管内の凝固因子・血小板消費による凝固障害、血小板数減少、さらに頭蓋内出血や腹腔内出血による出血性ショックなど致命的病態を併発する。肝腫大による横隔膜の圧迫や静脈還流障害により呼吸循環障害を呈する。そのほか甲状腺機能低下症、発育障害、腎不全、貧血、肝機能障害、高ガラクトース血症や高アンモニア血症などの症状・徴候がみられることもある。皮膚血管腫を合併する症例もみられる。出生前の症例では胎児水腫から子宮内胎児死亡となることもある。治療に反応せずに血小板数が $10 \text{ 万} / \text{mm}^3$ 以下に低下するか、あるいはプロトロンビン時間が 20 秒以上に延長している症例は高リスクとされる。

慢性期には、先天性門脈大循環シャント症例と類似の、進行性肝不全症状、門脈異常の症状を呈する。

50 歳前後の成人年齢で急速に血管腫の増大やカサバツハ・メリット現象の発症を認めた症例も近年、報告されている。

4. 治療法

ステロイド療法、プロプラノロール療法、mTOR 阻害剤療法、抗がん剤投与、血管腫塞栓療法、放射線照射、外科手術、肝移植などが行われる。肝切除、肝動脈結紮などの外科手術のほか慢性期に肝移植も行われる。

ステロイド療法が第一選択とされるが、本邦の調査では約 20%の症例では明らかな効果は認められず、半数以上の症例ではステロイド療法単独で病態の制御は出来なかった。近年、 β -ブロッカーのプロプラノロールの効果が報告され、使用頻度が増している。抗がん剤ではビンクリスチンや、アクチノマイシン、サイクロフォスファミドを組み合わせ使用して有効であったとする報告がみられる。そのほか塞栓療法や外科的治療も有効と考えられる。また慢性期の肝不全に対して肝移植も行われる。mTOR 阻害剤療法については血管腫、血管奇形ともに有用であるとする報告があるが、肝血管腫に関して有用であるとする強いエビデンスは得られていない。

このように様々な治療が報告されているが、治療抵抗性の症例に対する治療は確立されていない。

5. 予後

平成 22～23 年度の本邦の調査では、過去5年間に生後1歳未満で治療を要した肝血管腫 19 例のうち 3例(15.7%)が死亡していた。これらには子宮内胎児死亡となった症例は含まれず、それを含めると死亡率はさらに高い可能性がある。乳幼児期を薬物療法などで乗り切ると症状が安定して投薬も不要になる症例がみられる一方、乳幼児期以降の慢性期肝不全症例1例は肝移植を要した。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明(血管内皮の腫瘍性増殖、血管形成異常の関与が推定されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(一部の症例に対してはステロイド療法、プロプラノロール療法が有効。放射線学的手技による血管閉塞術、外科的切除なども試みられる。慢性期には肝移植が適応される。)
4. 長期の療養
必要(慢性進行性に肝機能低下が顕著となる症例があり、これらは長期の療養を要する。)
5. 診断基準
あり(日本小児外科学会承認の診断基準あり。)
6. 重症度分類
肝血管腫重症度分類を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成研究班」
研究代表者 九州大学 小児外科 教授 田口智章
「乳幼児難治性肝血管腫研究班」

研究代表者 慶應義塾大学 小児外科 教授 黒田達夫

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

※ 生後 1 歳以降であっても、下記の診断基準を満たすものは本疾患に含める。

○ 乳幼児巨大血管腫の診断基準

A-1. 生後1歳未満の画像検査所見

1、2のいずれか1つ以上を認める。

1. 肝内に単発で径 60mm 以上の血管性病変。
2. 肝内右外側、右内側、左内側、左外側の4区域のうち2区域以上にまたがって連続性に及ぶびまん性、多発性の血管性病変。

A-2. 1 歳以降(成人期も含めて)以下に挙げる画像検査所見を呈する

1、2のいずれか1つ以上を認める。

1. 肝内に単発で径 10cm以上の血管性病変。
2. 肝内右外側、右内側、左内側、左外側の4区域のうち2区域以上にまたがって連続性に及ぶびまん性、多発性の血管性病変。

B. 症状・徴候

1～8のいずれか1つ以上を認める。

1. 呼吸異常
2. 循環障害
3. 凝固異常
4. 血小板減少
5. 腎不全
6. 肝腫大
7. 甲状腺機能低下症
8. 体重増加不良

C. 参考となる所見

1、2のいずれか1つ以上を認める。

1. 高ガラクトース血症

注：高ガラクトース血症とは酵素法による測定で血中ガラクトース値もしくは血中ガラクトース-1-リン酸値が 20 mg/dl を超える場合とする。(日本先天異常学会 診断基準策定委員会 ガイドラインを参照)

2. 高アンモニア血症

D. 鑑別診断

肝芽腫など肝原発の悪性腫瘍

※上記の基準に満たない肝内の単発性、多発性の無症候性の血管性病変は含まない。

＜診断のカテゴリー＞

肝実質内を占拠する有症状性の血管性病変であり、

Definite: A－1または A－2を満たし、かつBを満たし、Dを除外したもの。

Probable: A－1または A－2を満たし、かつCを満たし、Dを除外したもの。

＜重症度分類＞

肝血管腫重症度分類を用いて、中等症以上を対象とする。

新生児・乳児難治性肝血管腫重症度分類

- ・軽症： 下記以外
- ・中等症： 放置すれば生命の危険があるもの
下に上げるうち一つ以上の徴候がみられるもの
心機能低下
呼吸障害
肝不全徴候
- ・重症： 生命の危険が差し迫っているもの
凝固異常 (PT20 秒以上)
血小板減少 (血小板数 < 10 万/mm³)
ステロイド投与に対して PT 活性、血小板数の低下が改善しないもの

※生後1歳以降においても、上記の重症度分類を使用する。

※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。

296 胆道閉鎖症

○ 概要

1. 概要

胆道閉鎖症は、新生児期から乳児期早期に発症する難治性の胆汁うっ滞疾患である。炎症性に肝外胆管組織の破壊が起こり、様々なレベルでの肝外胆管の閉塞が認められる。全体の約 85%が肝門部において胆管の閉塞が認められる。また多くの症例で炎症性の胆管障害は肝外胆管のみならず肝内の胆管までおよんでいる。わが国における発生頻度は 7,000 から 10,000 出生に1人とされている。1989 年から行われている日本胆道閉鎖症研究会による全国登録には 2019 年までに 3,591 例の登録が行われている。

2. 原因

原因としては先天的要素、免疫異常、遺伝的要素、ウイルス感染などの種々の説が挙げられているが未だ解明はされていない。病理組織学的検討などでは炎症性変化は Th1 優位の炎症反応であることが示されている。また胆管細胞におけるアポトーシスの亢進などの現象は同定されているものの、このような現象を来す原因は未だ不明である。

3. 症状

新生児期から乳児期早期に出現する便色異常、肝腫大、黄疸が主な症状である。また胆汁うっ滞に伴うビタミンKの吸収障害のために出血傾向を来す場合がある。それに付随して全体の約4%が脳出血で発症することが知られている。合併奇形としては無脾・多脾症候群、腸回転異常症、十二指腸前門脈などがある。外科的な治療が成功しなければ、全ての症例で胆汁性肝硬変の急速な進行から死に至る。

4. 治療法

胆道閉鎖症が疑われる症例に対して、採血検査や手術の画像検索を行う。しかし最終的な確定診断は直接胆道造影が必要である。胆道閉鎖症の診断が確定したら、病型に応じて肝外胆管を切除して、肝管あるいは肝門部空腸吻合術が施行される。上記手術により黄疸消失が得られるのは全体の約6割程度である。術後に黄疸が遷延または再発した場合や、上記合併症で著しくQOLが障害されている場合などには最終的に肝移植が必要となる。

5. 予後

胆道閉鎖症手術により黄疸消失が得られるのは全体の6割程度である。術後に発症する続発症としては胆管炎と門脈圧亢進症が代表的なものである。胆管炎は術後早期に発症すると予後に大きな影響を及ぼし、全体の約 40%に胆管炎の発症が認められる。門脈圧亢進症では、消化管に発生する静脈瘤と脾機能亢進症の頻度が高い。消化管の静脈瘤は破裂により大量の消化管出血を来す可能性がある。脾機能亢進症は血小板をはじめとする血球減少を来す。また、門脈圧亢進症に伴い肺血流異常(肝肺症候群や門脈肺高血圧)を生じることがあり、予後に大きな影響を与える。自己肝で成人期を迎えた例でも種々の晩期合併症を抱え、あるいは徐々に肝病態が進行することも稀でない。2019 年の全国登録の集計では 10 年自己肝生存率が 50.6%、20 年自己肝生存率が 42.8%である。

○ 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)
332 人
2. 発病の機構
不明(先天的要素、免疫異常、遺伝的要素、ウイルス感染などの種々の説が挙げられているが未解明。)
3. 効果的な治療方法
未確立(閉塞した肝外胆管を切除して、肝管あるいは肝門部空腸吻合を施行するが、肝病態を治癒させることはできず、悪化した場合には肝移植以外に救命法がない。)
4. 長期の療養
必要(遷延・進行する肝病態により生じる種々の合併症・続発症に対する治療を要するため。)
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
班研究による重症度分類を用いて重症度2以上を対象とする。

○ 情報提供元

「小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究」
研究代表者 東北大学大学院医学系研究科 小児外科学分野 客員教授 仁尾正記

<診断基準>

Definite を対象とする。

胆道閉鎖症の診断基準

A. 手術時の肉眼的所見あるいは胆道造影像

胆道閉鎖症病型分類(図)における基本型分類の3つの形態のいずれかに当てはまるもの。

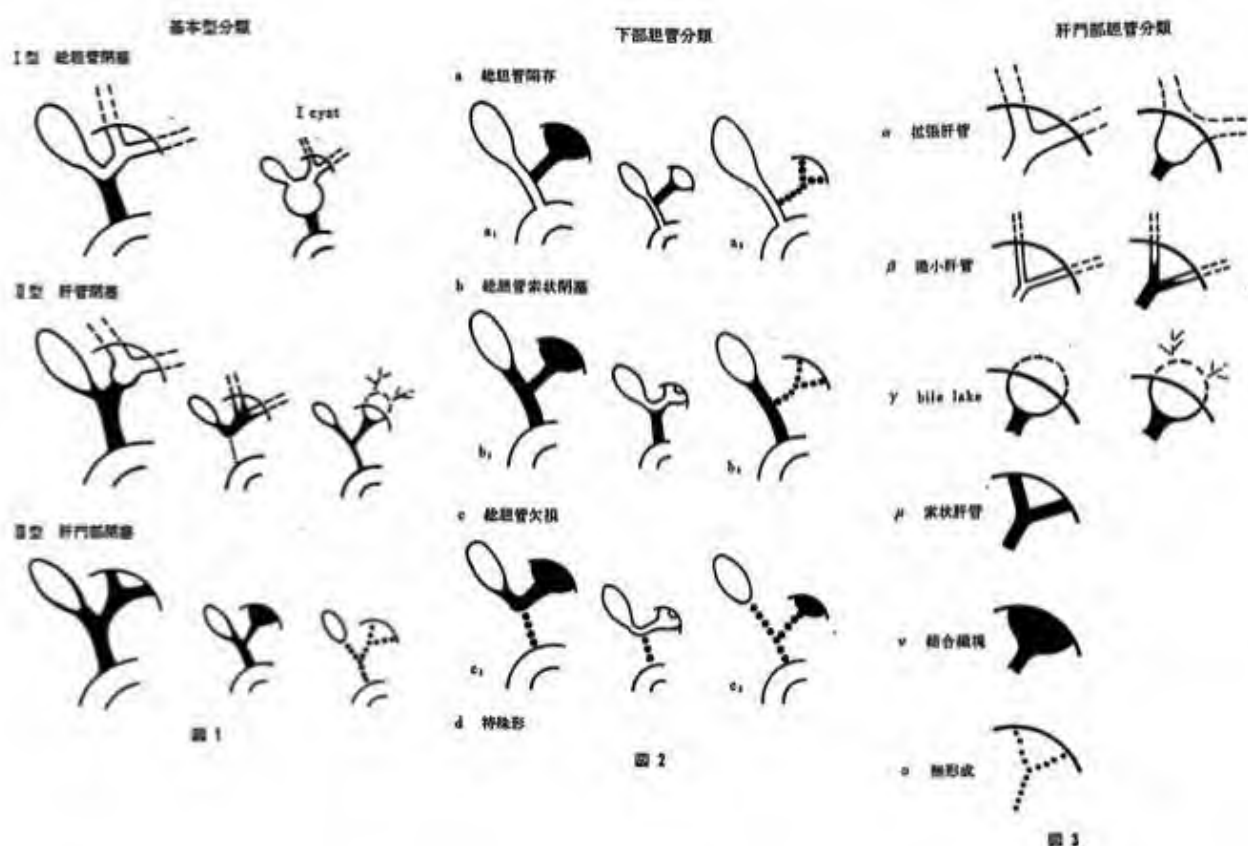
B. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

胆道閉塞を伴わない新生児・乳児期発症閉塞性黄疸疾患、先天性胆道拡張症

<診断のカテゴリー>

Definite: B を除外し、かつ A を満たすもの。



胆道閉鎖症病型分類(図)

C. その他参考となる検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：直接ビリルビン値の上昇を見ることが多い。
2. 十二指腸液採取検査で、胆汁の混入を認めない。
3. 画像検査所見
 - 1) 腹部超音波検査では以下に示す所見のいずれかを呈することが多い。
 - ① triangular cord sign：肝門部で門脈前方の三角形あるいは帯状高エコー。縦断像あるいは横断像で評価し、厚さが4mm 以上を陽性と判定。
 - ② 胆嚢の異常：胆嚢は萎縮しているか、描出できないことが多い。また胆嚢が描出される場合でも授乳前後で胆嚢収縮が認められないことが多い。
 - 2) 肝胆道シンチグラフィでは肝臓への核種集積は正常であるが、肝外への核種排泄が認められない。

<重症度分類>

「小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究」 班における胆道閉鎖症重症度分類を用いて重症度2以上を対象とする。

重症度分類は、以下の重症度判定項目により判定する。

● 重症度判定

因子/重症度	軽快者	重症度1	重症度2	重症度3
胆汁うっ滞	－	1+		
胆道感染	－	1+	2+	3+
門脈圧亢進症	－	1+	2+	3+
身体活動制限	－	1+	2+	3+
関連病態	－	1+	2+	3+
肝機能障害	－	1+	2+	3+

※ 各因子の重症度は次ページ以降の重症度判定項目を参照

※ 重症度判定項目の中で最も症状の重い項目を該当重症度とする。

※ 胆汁うっ滞については、あれば重症度1以上。重症度2以上かどうかは他の5項目の状態によって決定され、必ずしも胆汁うっ滞の存在は必要とはしない。

● 重症度判定項目

1. 胆汁うっ滞の状態

1+. 持続的な顕性黄疸を認めるもの。

2. 胆道感染

①胆道感染の定義

急性胆管炎診断基準

A. 全身の炎症所見			
A-1. 発熱(悪寒戦慄を伴うこともある)			
A-2. 血液検査:炎症反応所見			
B. 胆汁うっ滞所見			
B-1. 黄疸の出現または増悪			
B-2. 血液検査:肝機能検査異常			
確診	A、Bすべての所見を認めるもの		
疑診	A、Bのいずれかを認めるもの		
注	A-2: 白血球数の異常、血清CRP値の上昇、他の炎症を示唆する所見 B-2: 血清ALP, γ -GTP (GGT), ASTとALTの上昇 ALP: alkaline phosphatase, γ -GTP (GGT): γ -glutamyltransferase AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase		
域値	A-1:	発熱	BT>38°C
	A-2:	炎症所見	WBC ($\times 1,000/\mu\text{l}$)
			CRP (mg/dl)
	B-1:	黄疸	T-Bil ≥ 2 (mg/dl)
	B-2:	肝機能検査異常	ALP (IU)
			γ -GTP (IU)
			AST (IU)
			ALT (IU)

*STD (standard): 各症例の平時のデータ

②胆道感染の重症度

1+. 過去1年以内に胆管炎を1回以上発症し、その入院加療期間が1か月未満のもの。

2+. 過去1年以内に胆管炎による入院加療期間が1か月以上半年未満のもの。

3+. 過去1年以内に胆管炎による入院加療期間が半年以上のもの、あるいは重症敗血症を合併した場合。

3. 門脈圧亢進症

①食道・胃・異所性静脈瘤

- 1+. 静脈瘤を認めるが易出血性ではなく、身体活動の制限や介護を必要としない状態。
- 2+. 易出血性静脈瘤を認めるもので、治療を要し、身体活動の制限や介護を要する状態。易出血性静脈瘤・胃静脈瘤とは「門脈圧亢進症取り扱い規約」に基づき、Cb かつ F2 以上のもの、又は発赤所見を認めるもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準ずる。
出血性静脈瘤を認めるが、治療によりコントロールが可能なもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準ずる。
- 3+. コントロールできない静脈瘤出血を認める。

② 肝肺症候群

- a. 慢性肝疾患の存在
- b. 肺泡気-動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂) \geq 15mmHg (65 歳以上では >20 mmHg)
- c. 肺内シャントの存在確認(コントラスト心エコーあるいは 99mTc-MAA 肺血流シンチ)
- 1+. PaO₂が室内気で80mmHg未満、60mmHg以上(参考所見:経皮酸素飽和度では90~95%)
で身体活動の制限や介護を必要としない状態
- 2+. PaO₂が室内気で80mmHg未満、60mmHg以上(参考所見:経皮酸素飽和度では90~95%)
で身体活動の制限や介護を要する状態
- 3+. PaO₂が室内気で60mmHg未満(参考所見:経皮酸素飽和度では90%以下)

③ 門脈肺高血圧症

- a. 慢性肝疾患の有無に関わらず門脈圧亢進症を認める
- b. 安静時平均肺動脈圧(mPAP) >25 mmHg
- c. 平均肺動脈楔入圧(cPCWP) <15 mmHg
- d. 肺血管抵抗 (PVR) > 240 dyne/sec/cm²

(上記基準は小児例など実施が困難であり測定精度が保たれる場合は心エコー検査による測定を代用とすることが可能である。)

- 2+. 門脈肺高血圧症診断基準を満たし、mPAP が 25 mmHg 以上、35 mmHg 未満で、治療を要し、身体活動の制限や介護を要する状態。
- 3+. 門脈肺高血圧症診断基準を満たし、mPAP が 35 mmHg 以上

④ 症状

- 1+. 出血傾向、脾腫、貧血のうち1つもしくは複数を認め、治療を要するが、これによる身体活動の制限や介護を必要としない状態。
- 2+. 出血傾向、脾腫、貧血のうち治療を必要とするものを1つもしくは複数を認め、治療を要し、これによる身体活動の制限や介護を要する状態。

4. 関連する病態:胆道閉鎖症を原因とする場合

①皮膚掻痒(白取の痒み重症度基準値のスコア)

程度	日中の症状	夜間の症状
0 なし	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない
1 軽微	時にムズムズするが、特に掻かなくても我慢できる	就寝時わずかに痒いが、特に意識して掻くほどでもない。よく眠れる。
2 軽度	時には手がいき、軽く掻く程度。一度おさまり、あまり気にならない。	多少、痒みはあるが、掻けばおさまる。痒みのために目が覚めることはない。
3 中等度	痒くなり、人前でも掻く。痒みのためにイライラし、たえず掻いている。	痒くて目が覚める。ひと描きすると一応は眠れるが、無意識のうちに眠りながら掻く
4 高度	いてもたってもいられない痒み。掻いてもおさまらずますます痒くなり仕事も勉強も手につかない。	痒くてほとんど眠れない。しょっちゅう掻いているが、掻くとますます痒みが強くなる。

1+. 上記の1程度の痒み

2+. 上記の2又は3程度の痒み

3+. 上記の4程度の痒み

②成長障害

1+. 身長 SD スコアが-1.5 SD 以下

2+. 身長 SD スコアが-2 SD 以下

3+. 身長 SD スコアが-2.5 SD 以下

5. 肝機能障害の評価: 採血データ及び Child-Pugh score

1. 血液データ

1+. 下記表の高度異常が2系列以上認められるもの。

2. Child-Pugh score

2+. 7～9点

3+. 10 点以上

			高度異常
A系列	1	アルブミン	2.8g/dl未満
B系列	2	血清総ビリルビン	5.0mg/dl以上
C系列	3	AST	200単位以上
	4	ALT	200単位以上
D系列	5	GGTP	200単位以上

(難治性疾患克服研究事業における肝疾患の重症患者認定からの改変)

Child-Pughスコア

スコア	1点	2点	3点
脳症	なし	I-II°	III-IV°
腹水	なし	軽度	中等度
Bil (mg/dl)	<2	2-3	3<
Alb (g/dl)	3.5<	2.8-3.5	<2.8
PT (%)	70%<	40-70%	<40%

6. 身体活動制限: performance status

grade	performance status
0	無症状で社会活動ができ,制限をうけることなく,健常人と同等にふるまえる.
1	軽度の症状があり,肉体労働は制限を受けるが,歩行,軽労働や座業はできる,例えば軽い家事,事務など.
2	歩行や身の回りのことはできるが,時に少し介助がいることもある.軽労働はできないが,日中の50%以上は起居している.
3	身の回りにある程度のことはできるが,しばしば介助がいり,日中の50%以上は就床している.
4	身の回りのこともできず,常に介助がいり,終日就床を必要としている.

1+. PS 1

2+. PS 2 or 3

3+. PS 4

※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。

298 遺伝性膵炎

○ 概要

1. 概要

遺伝性膵炎とは、遺伝により慢性膵炎が多発する稀な疾病である。遺伝性膵炎の定義として Gross は、①血縁者に3人以上の膵炎症例を認め、②若年発症、③大量飲酒など慢性膵炎の成因と考えられるものが認められず、④2世代以上で患者が発生していることを挙げている。我が国では少子化に伴い明確な家族歴を得ることが困難なため、厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班の策定した臨床診断基準に基づき診断される。

2. 原因

原因遺伝子変異として、カチオニクトリプシノーゲン (*PRSS1*) 遺伝子変異が約4割、膵分泌性トリプシンインヒター (*SPINK1*) 遺伝子変異が約3割、その他・不明が約3割とされる。膵炎発症の第一段階は、膵腺房細胞内でのトリプシノーゲンの異所性活性化である。生体内には異所性のトリプシノーゲン活性化、さらに活性化したトリプシンを介する他の消化酵素の活性化による自己消化から膵臓を守るための防御機構が存在している。*PRSS1* 遺伝子異常により、トリプシンの活性化・不活性化のアンバランスが生じるとトリプシンの持続的活性化が生じ、膵炎を発症すると考えられている。しかしながら、*SPINK1* 遺伝子における最多の変異 (p.N34S 変異) による膵炎発症機序は解明されておらず、また3割の家系では原因遺伝子異常を認めず、発病機構は明らかではない。

3. 症状

発症は 10 歳以下が多く、幼児期より腹痛、悪心、嘔吐、下痢などの急性膵炎様発作を反復し、多くは慢性膵炎へと進行し、膵外分泌機能不全や糖尿病を高率に合併する。頻回な膵炎発作のための入院や疼痛コントロールのために内視鏡治療や膵臓手術が必要となる症例も多い。

4. 治療法

疼痛のコントロールと、膵内外分泌障害に対する補充療法といった対症療法にとどまり、根治的治療はない。

5. 予後

一般の慢性膵炎に比べて遺伝性膵炎の発症が幼少時と若く有病期間が長いことや、炎症が反復・持続し高度となりやすいため、膵外分泌機能不全や糖尿病を高率に合併し、QOL は著しく低下する。さらに遺伝性膵炎患者の膵癌発症率は一般人口のそれと比べて、約 50 倍から 90 倍と高率である。わが国の全国調査における膵癌累積罹患率は 50 歳で 7.1%、70 歳で 22.8%であった。

○ 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)

100 人未満

2. 発病の機構

不明(主にトリプシンの活性化・不活性化に関する遺伝子異常によることが想定されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(膵外分泌及び内分泌機能不全に対する対症療法にとどまる。)

4. 長期の療養

必要

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

○急性膵炎発作を直近1年に1回以上起こしている場合

○膵外分泌機能不全^{注1}又はインスリン投与を必要とする膵性糖尿病を認める場合

を重症とし、対象とする。

^{注1}膵外分泌機能不全については、慢性膵炎の診断項目⑤も参考してBT-PABA(PFD)試験や血中膵酵素値の低下(膵型アミラーゼ、リパーゼ)、栄養パラメーター(総コレステロール、中性脂肪)などの検査所見と、脂肪便や体重減少などの臨床症状をもとに総合的に診断する。

○ 情報提供元

「小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究」

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科 小児外科学分野 客員教授 仁尾正記

<診断基準>

再発性急性膵炎あるいは慢性膵炎(確定及び準確定)症例で、以下の①～④の4項目のうち①を満たす場合、あるいは②、③、④の全てを満たす場合、遺伝性膵炎と診断される。

- ①カチオニックトリプシノーゲン(*PRSS1*)遺伝子の p.R122H ないし p.N29I 変異が認められる
- ②世代にかかわらず、膵炎患者2人以上の家族歴がある
- ③少なくとも1人の膵炎患者は、大量飲酒など慢性膵炎の成因と考えられるものが認められない
- ④単一世代の場合、少なくとも1人の患者は 40 歳以下で発症している

<それぞれの定義>

急性膵炎

- 1. 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある。
 - 2. 血中又は尿中に膵酵素の上昇がある。
 - 3. 超音波、CT 又は MRI で膵に急性膵炎に伴う異常所見がある。
- 上記3項目中2項目以上を満たし、他の膵疾患及び急性腹症を除外したものを急性膵炎と診断する。
- 注:膵酵素は膵特異性の高いもの(膵アミラーゼ、リパーゼなど)を測定することが望ましい。

再発性急性膵炎

慢性膵炎の診断基準を満たさず、急性膵炎発作を複数回反復するものである。多くは微小胆石によるものと推測されているが、遺伝性膵炎の一部も含まれると考えられる。

慢性膵炎

慢性膵炎の診断項目
①特徴的な画像所見
②特徴的な組織所見
③反復する上腹部痛又は背部痛
④血中又は尿中膵酵素値の異常
⑤膵外分泌障害
⑥1 日 60 g 以上(純エタノール換算)の持続する飲酒歴又は膵炎関連遺伝子異常
⑦急性膵炎の既往
慢性膵炎確定: a、b のいずれかが認められる。 a. ①又は②の確定所見。 b. ①又は②の準確定所見と、③④⑤のうち2項目以上。
慢性膵炎準確定: ①又は②の準確定所見が認められる。
早期慢性膵炎: ③～⑦のいずれか3項目以上と早期慢性膵炎の画像所見が認められる。

注 1.他の膵疾患、特に膵癌、膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)との鑑別が重要である。

注 2.①、②のいずれも認めず、③～⑦のいずれかのみ3項目以上有する症例のうち、早期慢性膵炎に合致する画像所見が確認されず、他の疾患が否定されるものを慢性膵炎疑診例とする。疑診例にはEUSを含む画像診断を行うことが望ましい。

注 3.③～⑦のいずれか2項目のみ有し早期慢性膵炎の画像所見を示す症例のうち、他の疾患が否定されるものは早期慢性膵炎疑診例として、注意深い経過観察が必要である。付記:早期慢性膵炎の実態については、長期予後を追跡する必要がある。

慢性膵炎の診断項目

①特徴的な画像所見

確診所見:以下のいずれかが認められる。

- a. 膵管内の結石。
- b. 膵全体に分布する複数ないしび漫性の石灰化。
- c. MRCP 又は ERCP 像において、主膵管の不規則な^{*1} 拡張と共に膵全体に不均等に分布する分枝膵管の不規則な拡張管の拡張。
- d. ERCP 像において、主膵管が膵石や蛋白栓などで閉塞又は狭窄している場合、乳頭側の主膵管と分枝膵管の不規則な拡張。

準確診所見:以下のいずれかが認められる。

- a. MRCP 又は ERCP 像において、膵全体に不均等に分布する分枝膵管の不規則な拡張、主膵管のみの不規則な拡張、蛋白栓のいずれか。
- b. CT において、主膵管の不規則なびまん性の拡張と共に膵の変形や萎縮。
- c. US(EUS)において、膵内の結石又は蛋白栓と思われる高エコー、又は主膵管の不規則な拡張を伴う膵の変形や萎縮。

②特徴的な組織所見

確診所見:膵実質の脱落と線維化が観察される。膵線維化は主に小葉間に観察され、小葉が結節状、いわゆる硬変様をなす。

準確診所見:膵実質が脱落し、線維化が小葉間又は小葉間・小葉内に観察される。

④血中又は尿中膵酵素値の異常

以下のいずれかが認められる。

- a. 血中膵酵素が連続して複数回にわたり正常範囲を超えて上昇あるいは正常下限未満に低下。
- b. 尿中膵酵素が連続して複数回にわたり正常範囲を超えて上昇。

⑤膵外分泌障害

BT-PABA 試験(PFD 試験)で尿中 PABA 排泄率の明らかな低下^{*3}を認める。

⑥1日60g以上(純エタノール換算)の持続する飲酒歴又は膵炎関連遺伝子異常^{*4}

早期慢性膵炎の画像所見

a、b のいずれかが認められる。

a.以下に示す EUS 所見 4 項目のうち、1)又は 2)を含む 2 項目以上が認められる。1)点状又は索状高エコー(Hyperechoic foci[non-shadowing]or Strands) 2)分葉エコー(Lobularity)

3)主膵管境界高エコー(Hyperechoic MPD margin)

4)分枝膵管拡張(Dilated side branches)

b.MRCP 又は ERCP 像で、3 本以上の分枝膵管に不規則な拡張が認められる。

*1“不規則”とは、膵管径や膵管壁の平滑な連続性が失われていることをいう。

*2“血中膵酵素”の測定には膵アミラーゼ、リパーゼ、トリプシン、エラスターゼ 1 など膵特異性の高いものを用いる。

*3“BT-PABA 試験(PFD 試験)における尿中 PABA 排泄率の低下”とは、6 時間排泄率 70%以下をいい、複数回確認することが望ましい。

*4“膵炎関連遺伝子異常”とは、カチオニクトリプシノーゲン(*PRSS1*)遺伝子の p.R122H 変異や p.N29I 変異、膵分泌性トリプシンインヒビター(*SPINK1*)遺伝子の p.N34S 変異や c.194+2T>C 変異など、膵炎との関連が確立されているものを指す。

<重症度分類>

1. 急性膵炎発作を直近1年に1回以上起こしている場合

2. 膵外分泌機能不全^{注1}又はインスリン投与を必要とする膵性糖尿病を認める場合

上記1、2のいずれか1つ以上を満たす場合を重症とし、対象とする。

^{注1} 膵外分泌機能不全については、慢性膵炎の診断項目⑤も参考して BT-PABA(PFD)試験や血中膵酵素値の低下(膵型アミラーゼ、リパーゼ)、栄養パラメーター(総コレステロール、中性脂肪)などの検査所見と、脂肪便や体重減少などの臨床症状をもとに総合的に診断する。

※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。

299 嚢胞性線維症

○ 概要

1. 概要

嚢胞性線維症(腓嚢胞線維症 cystic fibrosis: CF、システィック・ファイブローシス)は、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)を原因分子とする全身性の疾患である。気道内液、腸管内液、膵液など全身の分泌液／粘液が著しく粘稠となり、管腔が閉塞し感染し易くなる。典型的な症例では、胎便性イレウスを起こし、膵臓が萎縮して膵外分泌不全による消化吸収不良を来し、呼吸器感染を繰り返して呼吸不全となる。汗中の塩化物イオン濃度の高値は特徴的な所見であり、診断に用いられる。

2. 原因

CFTR遺伝子の変異を原因とする。CFTRタンパクは全身の管腔臓器の主要な陰イオンチャネルである。CFでは、CFTRの機能低下により、気道、腸管、膵管、胆管、汗管、輸精管の上皮膜／粘膜を介するクロライド(塩化物イオン)と水の輸送が障害される。そのため、管腔内の粘液／分泌液が過度に粘稠となり、管腔が閉塞し感染し易くなり、多臓器の障害を来す。これまでに報告された遺伝子変異は2,000種類を超え、人種や国により多様である。同じ遺伝子変異を持つ患者でも、障害される臓器及び重症度が異なり、病態形成の機序には不明な部分が多い。

3. 症状

- 1) 典型的な症例では、生直後にしばしば胎便性イレウスを起こす。その後、膵外分泌不全による消化吸収不良を来し、気道感染症を繰り返して呼吸不全となる。汗腺の塩化物イオンの再吸収が障害されるため、汗の塩分濃度が高くなる。障害される臓器と重症度は様々であるが、単一臓器のみが障害される患者もいる。
- 2) 胎便性イレウスは、国内のCF患者の40～50%に見られる。粘稠度の高い粘液のために胎便の排泄が妨げられ、回腸末端部で通過障害が生じる。
- 3) 呼吸器症状は、ほぼ全例のCF患者に見られる。出生後、細気管支に粘稠度の高い粘液が貯留し、病原細菌が定着すると細気管支炎や気管支炎を繰り返し、呼吸不全となる。膿性痰の喀出、咳嗽、呼吸困難を来す。ムコイド型緑膿菌の持続感染が特徴である。
- 4) 膵外分泌不全は、CF患者の80～85%に見られる。タンパク濃度の高い酸性の分泌液で小膵管が閉塞し、次第に膵実質が脱落する。変化は胎内で始まり、典型的な症例では2歳頃に膵外分泌不全の状態になり、脂肪便、栄養不良、低体重を来す。画像所見は、膵の萎縮あるいは脂肪置換を呈することが多い。
- 5) 胆汁うっ滞型肝硬変が、国内のCF患者の20～25%に見られる。

4. 治療法

- 1) 現在のところ根本的な治療法は無く、呼吸器感染症と栄養状態のコントロールが中心となる。生涯治療を継続する必要がある。肺移植や肝移植が必要となる場合が多い。

- 2) 2011 年以降、欧米で大きな治療効果があった3剤、高力価の消化酵素薬、気道内の膿性粘液を分解するドルナーゼアルファ吸入液、トブラマイシンの吸入薬により、予後の改善が期待されている。
- 3) 胎便性イレウスに対しては、高浸透圧性造影剤の浣腸が行われるが、手術が必要となる場合も多い。
- 4) 呼吸器症状の治療は、呼吸理学療法(体位ドレナージ、タッピング)、去痰薬、気管支拡張薬の組み合わせにより喀痰の排出を促進させ、呼吸器感染を早期に診断し適切な抗菌薬を使うことが基本である。ドルナーゼアルファは、気道内の膿性粘液中の DNA を分解することにより喀痰を排出し易くする。高張食塩水(6~7%)の吸入も喀痰を排出し易くする。緑膿菌感染を早期に検出し、早期に治療することが大切である。
- 5) 膵外分泌不全には膵酵素補充療法を行う。気道の慢性感染症と咳そうによる消耗が加わって、栄養不良となることが多い。充分な量の消化酵素製剤を補充して、健常な子供よりも 30~50% 多いカロリーを摂る必要がある。栄養状態が良好になると呼吸機能が改善する。
- 6) 最近、ヨーロッパ人に多い一部の遺伝子変異について、根本的な治療薬が開発され治療効果があると報告されている。しかし、日本人の遺伝子変異はヨーロッパ人とは異なるので、治療薬開発のために研究班として遺伝子解析と変異タンパクの機能解析を進めている。

5. 予後

2021 年8現在までに 127 症例(男性 62 例、女性 65 例)のデータが蓄積されており、生存期間の中央値は 24.0 年である。ただし、症例数の多い欧米で開発された治療法の発達・普及により予後の改善が見込まれ、成人症例の増加が予想される。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明(*CFTR* 遺伝子の変異が主な原因であるが、病態形成の機序に不明な部分が多い。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養
必要(進行性であり、生涯治療を継続する必要がある。)
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
重症度 Stage 分類を用いて Stage-2 以上を対象とする。

○ 情報提供元

「小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究」

研究代表者 東北大学 大学院医学系研究科 小児外科学分野 客員教授 仁尾正記

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

嚢胞性線維症の診断基準

A. 臨床症状

1. 膵外分泌不全
2. 呼吸器症状(感染を繰り返し、気管支拡張症、呼吸不全を来す。ほとんどの症例が慢性副鼻腔炎を合併する。粘稠な膿性痰を伴う慢性咳嗽を特徴とする。)
3. 胎便性イレウス
4. 家族歴

B. 検査所見

1. 汗中塩化物イオン(Cl^-)濃度
異常高値: 60mmol/L 以上
境界領域: 40~59mmol/L (生後6か月未満では 30~59mmol/L)
正常: 39mmol/L 以下(生後6か月未満では 29mmol/L 以下)
2. 便中膵エラスターゼ: 200 $\mu\text{g/g}$ 未満を膵外分泌不全とする。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

びまん性汎細気管支炎、若年性膵炎、線毛機能不全症候群、シュバツハマン・ダイヤモンド症候群

D. 遺伝学的検査

CFTR 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite:

- 1) B-1 汗中塩化物イオン濃度の異常高値に加え、A-2 特徴的な呼吸器症状を示すもの。
- 2) B-1 汗中塩化物イオン濃度の異常高値に加え、A-1 膵外分泌不全、A-3 胎便性イレウス、A-4 家族歴のうち2つ以上を示すもの。
- 3) A 臨床症状のうちいずれか1つを示し、かつ D 2つの病原性のある *CFTR* 変異※が確認されたもの。
※父親由来と母親由来のいずれのアレルにも病原性のある *CFTR* バリエントが確認されること。

Probable:

- 1) B-1 汗中塩化物イオン濃度の異常高値に加え、A-1 膵外分泌不全、又は A-3 胎便性イレウスのいずれか1つを示すもの。
- 2) B-1 汗中塩化物イオン濃度が境界領域であり、A-2 特徴的な呼吸器症状を示すもの。

- 3) B-1 汗中塩化物イオン濃度が境界領域であり、A-1 腭外分泌不全、A-3 胎便性イレウス、A-4 家族歴のうち2つ以上を示すもの。
- 4) A 臨床症状のうちいずれか1つを示し、かつ1つの病原性のある *CFTR* 変異が確認されたもの。

<重症度分類>

以下の重症度 Stage 分類を用いて Stage-2以上を対象とする。

Stage-0 呼吸器異常及び栄養(膵・肝臓)障害が無い

Stage-1 呼吸器異常が軽度又は栄養(膵・肝臓)障害が軽度

Stage-2 呼吸器異常が中等度又は栄養(膵・肝臓)障害が中等度

Stage-3 呼吸器異常が重度又は栄養(膵・肝臓)障害が重度

※呼吸器異常と栄養(膵・肝臓)障害の重症度が異なる場合、より重症度の高い障害で Stage を判断する。

呼吸器異常は、6 歳以上の小児ないし成人では、呼吸機能検査での%予測 1 秒量(%FEV₁)に基づいて判定する。6 歳未満の乳幼児や 6 歳以上でも呼吸機能検査を施行できない場合は、室内気吸入下での酸素飽和度(SpO₂)、又は CT での胸部画像所見(CT の施行が困難な場合は胸部単純 X 線)で判定する。呼吸器異常とは、以下の定義で、%FEV₁ が 90%未満、SpO₂ が 95%以下、あるいは胸部画像所見が 1 つ以上有ることを指す。さらに呼吸器異常の重症度は以下のように分類する。

	%FEV ₁	SpO ₂ (室内気)	胸部画像所見
正常	90%以上	> 95%	所見無し
軽度	70%以上 90%未満		1～2 項目有り
中等度	40%以上 70%未満	91%以上 95%以下	3～4 項目有り
重度	40%未満	< 91%	5 項目有り
注: 緑膿菌下気道感染症がある場合は、重症度を 1 段階上げる。			

FEV₁ 予測値は 18 歳から 95 歳までは

FEV₁(L)=0.036 × 身長(cm) - 0.028 × 年齢 - 1.178 (男性)

FEV₁(L)=0.022 × 身長(cm) - 0.022 × 年齢 - 0.005 (女性)

6歳から 18 歳までの幼児・未成年者では

FEV₁(L)=3.347 - 0.1174 × 年齢(歳) + 0.00790 × {年齢(歳)}² - 4.831 × 身長(m) + 2.977 × {身長(m)}² (男児)

FEV₁(L)=1.842 + 0.00161 × {年齢(歳)}² - 3.354 × 身長(m) + 2.357 × {身長(m)}² (女児)

胸部画像所見は、気管支拡張、気管支壁肥厚、粘液栓、肺過膨張、肺実質陰影(嚢胞、無気肺、肺炎)の 5 項目とする。

栄養障害は、体格 (Body Mass Index: BMI)、膵障害又は肝障害のいずれか1つ以上の有無で判定する。具体的には、BMI が低下する、膵外分泌障害が有る、あるいは胆汁うっ滞型肝機能障害の有るものをいう。さらに栄養障害の重症度は以下のように分類する。

	体格		膵障害	肝障害
	18 歳未満 (パーセントイル BMI)	18 歳以上 (BMI)		
正常	50 以上	22 以上	—	—
軽度	25 以上 50 未満	18.5 以上 22 未満	膵外分泌障害	胆汁うっ滞型肝機能障害～肝硬変 (Child-Pugh 分類 A)
中等度	10 以上 25 未満	16 以上 18.5 未満	膵外分泌不全 *	肝硬変 (Child-Pugh 分類 B)
重度	10 未満	16 未満	膵外分泌不全 *	肝硬変 (Child-Pugh 分類 C)、又は食道静脈瘤破裂 **

* 便中膵エラスターゼ < 200 μ g/g

** 肝移植の適応がある

※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。

303 アッシャー症候群

○ 概要

1. 概要

アッシャー(Usher)症候群は、難聴に網膜色素変性症を伴う症候群性の疾患である。難聴の程度は中等度～重度難聴までと幅広く、先天性に発症する例がほとんどを占める。また網膜色素変性は遅発性に発症し、徐々に視野狭窄が進行して社会的失明となる例が多い。

2. 原因

アッシャー(Usher)症候群は常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式をとる疾患である。原因遺伝子としては現在までに9つが同定されている。タイプ1は *MYO7A*、*USH1C*、*CDH23*、*PCDH15*、*USH1G* であり、タイプ2は *USH2A*、*ADGRV1 (GPR98)*、*WHRN (DFNB31)*、タイプ3は *CLRN1* である。

病態に関しては感音難聴と網膜色素変性症を伴うことから、その障害部位は内耳(特に有毛細胞)と網膜(特に桿体細胞)の障害であると考えられており、内耳と網膜に共通する疾患発症メカニズムと内耳特有の疾患発症メカニズムの組み合わせによる発症が推定されているが、その詳細は不明である。

3. 症状

症状の程度とその発症時期によって3つのタイプに分類されている。視覚症状は夜盲にはじまり、その後視野狭窄が進行していく経過をとる例がほとんどである。

アッシャー(Usher)症候群 タイプ1

先天性の高度～重度難聴を呈する。両側前庭機能障害を伴う例が多く、視覚症状は10歳前後より生じる。

アッシャー(Usher)症候群 タイプ2

先天性の高音障害型難聴を呈する。視覚症状は思春期以降に生じることが多い。前庭機能は正常である例が多い。

アッシャー(Usher)症候群 タイプ3

進行性の難聴を呈し、前庭機能障害の有無、及び視覚症状の発症時期は様々である。

4. 治療法

難聴に対する治療法

現時点では疾患そのものを治療する有効な治療法は無い。

難聴の程度に応じて、補聴器や人工内耳によって聴力を補う治療が行われている。

特に先天性の高度難聴を呈するアッシャー(Usher)症候群タイプ1症例に対しては補聴器での聴取は困難でありその効果は限定的であると考えられるため、早期からの人工内耳装用が望ましい。また、将来的に網膜色素変性症が進行し、社会的失明となることを予測し、早期からの両側人工内耳装用により聴覚情報を担保することがQOL向上のために有用であると考えられる。

網膜色素変性症に対する治療法

網膜色素変性に対する有効な治療法も確立されていない。網膜色素変性症の進行を抑えることを期待し、ビタミン A、循環改善薬などの内服薬が用いられるがその効果は証明されていない。また、遮光眼鏡の使用が暗順応障害や進行予防に有効との報告もあるがその効果も証明されていない。

5. 予後

いずれのタイプにおいても根治的治療法が確立されておらず、重複障害により QOL が著しく低下する。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明(複数の遺伝子の関連が明らかとなっている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養
必要(聴力障害・視覚障害の改善は見込めない。)
5. 診断基準
あり
6. 重症度分類
高度難聴以上を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性聴覚障害に関する調査研究班」

研究代表者 信州大学医学部人工聴覚器学講座 特任教授 宇佐美真一

＜診断基準＞

アッシャー症候群診断基準（アッシャー（Usher）症候群に関する調査研究班による）

1. 自覚症状

- A. 夜盲、視野狭窄、視力低下などの視覚障害（網膜色素変性症）。
- B. 両側性感音難聴、めまいなどの耳症状（蝸牛・前庭症状）。

2. 臨床検査所見

- A. 網膜色素変性症に関する所見（以下のうち、網膜電位を含めて2つ以上を満たす。）
 - （1）眼底所見：網膜血管狭小、粗造胡麻塩状網膜、骨小体様色素沈着、多発する白点など
 - （2）網膜電位の異常（振幅低下、又は消失）
 - （3）蛍光眼底造影所見で網膜色素上皮萎縮による過蛍光又は低蛍光
 - （4）光干渉断層像で中心窩における IS/OS の異常（不連続又は消失）
- B. 感音難聴に関する所見（以下の全てを満たす）
 - （1）純音聴力閾値検査（気導・骨導）の閾値上昇
 - （2）中枢性疾患、Auditory Neuropathy、伝音難聴が否定できる

3. 疾患のタイプ分類

- タイプ1：先天性の高度～重度難聴を呈する。両側前庭機能障害を伴う例が多く、視覚症状は 10 歳前後より生じる。
- タイプ2：先天性の高音障害型の難聴を呈する。視覚症状は思春期以降に生じる。前庭機能は正常である例が多い。
- タイプ3：難聴、視覚症状とも思春期以降に生じ、難聴は徐々に進行。

4. 遺伝学的検査

原因遺伝子としては現在までに 10 遺伝子が同定されている。タイプ1は *MYO7A*、*USH1C*、*CDH23*、*PCDH15*、*USH1G*、*CIB2* であり、タイプ2は *USH2A*、*ADGRV1 (GPR98)*、*WHRN (DFNB31)*、タイプ3は *CLRN1* である。

＜診断のカテゴリー＞

「1-A と2-A」及び「1-B と2-B」の双方を満たす場合、もしくは「1-A と2-A」又は「1-B と2-B」のいずれかを満たし、4. 遺伝学的検査により特異的な遺伝子変異を認める場合にアッシャー症候群と診断する。

<重症度分類>

1. 聴覚障害

聴覚障害：以下の3高度難聴以上を対象とする。

- 0 25dBHL 未満(正常)
- 1 25dBHL 以上 40dBHL 未満(軽度難聴)
- 2 40dBHL 以上 70dBHL 未満(中等度難聴)
- 3 70dBHL 以上 90dBHL 未満(高度難聴)
- 4 90dBHL 以上(重度難聴)

※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳(良聴耳)の値で判断。

2. 視覚障害

診断基準により網膜色素変性症と診断された者のうち、重症度分類のⅡ、Ⅲ、Ⅳ度の者を対象とする。

厚労省調査研究班による網膜色素変性症の重症度分類

- I 度:矯正視力 0.7 以上、かつ視野狭窄なし
- Ⅱ 度:矯正視力 0.7 以上、視野狭窄あり
- Ⅲ 度:矯正視力 0.7 未満、0.2 以上
- Ⅳ 度:矯正視力 0.2 未満

注:矯正視力、視野ともに良好な方の眼の測定値を用いる。

※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。

304 若年発症型両側性感音難聴

○ 概要

1. 概要

若年(40歳未満)で発症する両側性感音難聴をさす。従来から原因不明の感音難聴のうち、両側性に難聴が進行する疾患を「特発性両側性感音難聴」としてきたが、老人性難聴との鑑別が必ずしも容易ではなかった。そこで正確に鑑別診断が行えるよう年齢要件が加えられた。また遅発性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されていること、既知の外的因子、例えば騒音、外傷、薬剤、急性ウイルス感染によるものは除くという除外要件が加えられた。近年、遺伝子との関連が少しずつ明らかにされてきているが病態解明には至っていない。後天的に発症、進行し両側重度難聴・ろうとなる例など様々な経過をとる。本疾患は言語発達や教育のほか社会生活や日常生活に大きな支障を来す。また治療法が未確立であり長期的な療養を必要とするため、本疾患の病態の解明や治療法の開発は重要な課題である。診断基準にもとづいた患者数は多くない。

2. 原因

若年発症型両側性感音難聴の病態は未だ不明であるが、最近の分子遺伝学の進歩により、さまざまな遺伝子(*ACTG1* 遺伝子、*CDH23* 遺伝子、*COCH* 遺伝子、*KCNQ4* 遺伝子、*TECTA* 遺伝子、*TMPRSS3* 遺伝子、*WFS1* 遺伝子、*EYA4* 遺伝子、*MYO6* 遺伝子、*MYO15A* 遺伝子、*POU4F3* 遺伝子など)の関与が明らかになってきた。しかしながら発症機序に関しては必ずしも明らかになっていない。

3. 症状

1) 両側性の難聴

若年発症の両側性の感音難聴。難聴の程度は軽度から高度まで様々である。軽度、中等度難聴で発症しその後進行し、両側重度難聴・ろうとなる例など様々な経過をとる。

2) 随伴症状

難聴の進行に伴い耳鳴、めまいなどの随伴症状を合併する例も多く、生活の質を低下させたり、うつ状態を招くことがある。

4. 治療法

1) 有効な治療法は確立されておらず、聴力に応じて補聴器あるいは人工内耳による補聴が対症的に行われている。

2) 急激に進行した場合には急性感音難聴と同様に副腎皮質ステロイド、血管拡張薬、代謝賦活薬、ビタミン製剤などが用いられているが、その効果に関するエビデンスはなく、現時点では有効な治療法は未確立である。

5. 予後

発症時期や程度、進行の有無は症例によって異なる。症状の改善は期待できないため長期の療養が必

要となり、患者の精神的負担が大きい。また、補聴器や人工内耳の治療を行っても正常聴力にはならないため、QOL の低下は免れない。さらに高度難聴によるコミュニケーション障害により、就学や就労が困難な例も認められる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(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
不明
3. 効果的な治療方法
未確立 (対症療法や人工内耳などの対症療法。)
4. 長期の療養
必要 (長期にわたって障害が持続、あるいは進行する。)
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
聴力レベルに応じた重症度分類で、高度難聴以上を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性聴覚障害に関する調査研究班」

研究代表者 信州大学医学部人工聴覚器学講座 特任教授 宇佐美真一

<診断基準>

若年発症型両側性感音難聴

<診断のカテゴリー> 次の3条件を満たす感音難聴のことである。

1. 遅発性かつ若年発症である(40 歳未満の発症)。
2. 両側性である。
3. 遅発性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されており、既知の外的因子によるものが除かれている。

解説

1. 遅発性の若年発症について

(1) 40 歳未満での発症が標準純音聴力検査で確認されたもの。

健常人を対象にした大規模調査の結果より、加齢に伴う標準純音聴力検査における聴覚閾値の平均値は 125Hz、250Hz、500Hz、1000Hz、2000Hz、4000 Hz、8000Hz の全周波数にわたり 55 歳未満では 20dB 未満であることが明らかとなっており、加齢に伴う聴力の悪化は 55 歳以降に認められる。したがって 40 歳未満で難聴があるとすれば医学的には加齢以外の要因によるものであると考えることが妥当である。

(2) 遅発性の発症あるいは観察期間中の進行が確認できたもの。

- ・新生児聴覚検査、1 歳半健診、3 歳児健診、就学時健診のいずれかの時点において難聴がないことが証明できるもの。
- ・耳鼻咽喉科にて標準純音聴力検査を施行し、観察期間中に難聴の進行があることが証明できたもの。

2. 両側性について

両側の感音難聴があり、良聴耳が中等度以上の難聴であるもの。両側性とは常に両側が同様な病態を示すという意味ではなく、両側罹患という意味である。したがって、両側性感音難聴で一側のみが進行するという例も含まれる。

3. 原因について

(1) 既知の遅発性・進行性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されている

既知の遅発性・進行性難聴を引き起こす原因遺伝子としては、現在までに、*ACTG1* 遺伝子、*CDH23* 遺伝子、*COCH* 遺伝子、*KCNQ4* 遺伝子、*TECTA* 遺伝子、*TMPRSS3* 遺伝子、*WFS1* 遺伝子、*EYA4* 遺伝子、*MYO6* 遺伝子、*MYO15A* 遺伝子、*POU4F3* 遺伝子の変異が同定されている。これらの遺伝子変異が同定され、かつ上記の聴力基準を満たす症例は先天性難聴、加齢性難聴とは異なる病態であり、本疾患であると考えることが妥当である。

なお、研究班の実施した大規模調査より、各遺伝子変異による難聴者の占める割合は、難聴者全体(加齢性難聴は除く)の 0.14%～1.9%程度であることが明らかとなっている。

(2) 既知の外的因子が除外されているもの。

例えば純音聴力検査で 4000Hz の閾値上昇を認める両側性騒音性難聴、CT 検査で側頭骨骨折が認められる両側性外傷性難聴、耳毒性薬剤の使用歴が明らかな薬剤性難聴、ウイルス IgM 抗体価上昇を伴う急性ウイルス感染が認められる例など外的因子が明らかなものは除く。

＜重症度分類＞

以下の重症度分類において3高度難聴以上を対象とする。

聴覚障害：

- 0 25dBHL 未満(正常)
- 1 25dBHL 以上 40dBHL 未満(軽度難聴)
- 2 40dBHL 以上 70dBHL 未満(中等度難聴)
- 3 70dBHL 以上 90dBHL 未満(高度難聴)
- 4 90dBHL 以上(重度難聴)

※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳(良聴耳)の値で判断。

※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。

305 遅発性内リンパ水腫

○ 概要

1. 概要

遅発性内リンパ水腫とは、陳旧性高度感音難聴の遅発性続発症として内耳に内リンパ水腫が生じ、めまい発作を反復する内耳性めまい疾患である。片耳又は両耳の高度感音難聴が先行し、数年から数十年の後にめまい発作を反復するが、難聴は変動しない。

2. 原因

原因は不明である。先行した高度感音難聴の病変のため、長い年月を経て高度感音難聴耳の内耳に続発性内リンパ水腫が生じ、内リンパ水腫によりめまい発作が発症すると推定されている。

3. 症状

先行する高度感音難聴には若年性一側聾が多いが、側頭骨骨折、ウイルス性内耳炎、突発性難聴による難聴のこともある。数年から数十年の後に回転性めまい発作を反復する。めまいの発作期には強い回転性めまいに嘔吐を伴い、安静臥床を要する。めまいは、初期には軽度の平衡障害にまで回復するが、めまい発作を繰り返すと平衡障害が進行して重症化し、日常生活を障害する。難聴は、陳旧性高度感音難聴のため不可逆性である。めまい発作を繰り返すと不可逆性の高度平衡障害が残存する。これが遅発性内リンパ水腫の後遺症期であり、患者の QOL を大きく障害する。

4. 治療法

根治できる治療方法はない。遅発性内リンパ水腫のめまい発作を予防するためには、利尿薬などの薬物治療が行われる。発作の誘因となる患者の生活環境上の問題点を明らかにし、生活改善とストレス緩和策を行わせる。保存的治療でめまい発作が抑制されない難治性の遅発性内リンパ水腫患者には、次第に侵襲性の高い治療：中耳加圧療法、内リンパ嚢開放術、ゲンタマイシン鼓室内注入術などの選択的前庭機能破壊術を行う。

5. 予後

治療によってもめまい発作の反復を抑制できない難治性遅発性内リンパ水腫患者では、すでに障害されている蝸牛機能に加えて、前庭機能が次第に障害され重症化する。後遺症期になると永続的な平衡障害と高度難聴が持続し、患者の QOL も高度に障害される。後遺症期の高齢者は平衡障害のため転倒しやすく骨折により長期臥床から認知症に至るリスクが高まる。さらに高度難聴によるコミュニケーション障害も認知症を増悪させる。

○ 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)
100人未満
2. 発病の機構
不明(長い年月を経て高度感音難聴耳の内耳に生じる内リンパ水腫によると推定されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみで、根治できる治療法はない。)
4. 長期の療養
必要(進行性で、後遺症期になると永続的な高度平衡障害と高度難聴が持続する。)
5. 診断基準
あり(日本めまい平衡医学会作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類
重症度分類3項目の全てが4点以上を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性聴覚障害に関する調査研究班」

研究代表者 信州大学医学部人工聴覚器学講座 特任教授 宇佐美真一

＜診断基準＞

Definite を対象とする。

日本めまい平衡医学会作成の診断基準

A. 症状

1. 片耳又は両耳が高度難聴ないし全聾。
2. 難聴発症より数年～数十年経過した後に、発作性の回転性めまい(時に浮動性)を反復する。めまいは誘因なく発症し、持続時間は 10 分程度から数時間程度。数秒～数十秒程度のきわめて短いめまいや頭位によって誘発されるめまいが主徴の場合は遅発性内リンパ水腫とは診断できない。嘔気・嘔吐を伴うことが多い。めまい発作の頻度は週数回の高頻度から年数回程度まで多様であるが、1日に複数回の場合は遅発性内リンパ水腫とは診断できない。
3. めまい発作に伴って聴覚症状が変動しない。
4. 第 VIII 脳神経以外の神経症状がない。

B. 検査所見

1. 純音聴力検査において片耳又は両耳が高度感音難聴ないし全聾を認める。
2. 平衡機能検査において難聴耳に半規管麻痺を認める。
3. 平衡機能検査においてめまい発作に関連して水平性又は水平回旋混合性眼振や体平衡障害などの内耳前庭障害の所見を認める。
4. 神経学的検査においてめまいに関連する第 VIII 脳神経以外の障害を認めない。
5. 耳鼻咽喉科学的検査、純音聴力検査、平衡機能検査、神経学的検査、画像検査、生化学的検査などにより、遅発性内リンパ水腫と同様の難聴を伴うめまいを呈する中耳炎性内耳炎によるめまい、外リンパ瘻、内耳梅毒、聴神経腫瘍、神経血管圧迫症候群などの内耳・後迷路性めまい疾患、小脳、脳幹を中心とした中枢性めまい疾患など、原因既知のめまい疾患を除外する。具体的には、耳鼻咽喉科学的検査で中耳炎を認め画像検査で中耳炎による内耳瘻孔を認める場合(中耳炎性内耳炎によるめまい)、中耳貯留液に外リンパ特異蛋白 CTP が陽性の場合(外リンパ瘻)、生化学的検査で梅毒反応が陽性の場合(内耳梅毒)、画像検査で小脳橋角部の異常を認める場合(聴神経腫瘍、神経血管圧迫症候群)、画像検査で小脳・脳幹に異常を認める場合(中枢性めまい疾患)には遅発性内リンパ水腫とは診断できない。

C. 鑑別診断

耳鼻咽喉科学的検査、純音聴力検査、平衡機能検査、神経学的検査、画像検査、生化学的検査などにより中耳炎性内耳炎によるめまい、外リンパ瘻、内耳梅毒、聴神経腫瘍、神経血管圧迫症候群などの内耳・後迷路性めまい疾患、小脳、脳幹を中心とした中枢性めまい疾患など原因既知のめまい疾患を除外した上で、めまいを伴う突発性難聴、メニエール病、良性発作性頭位めまい

症、前庭神経炎を鑑別する。めまいを伴う突発性難聴は、高度難聴の発症とともにめまいが発症するが、めまい発作を反復しない点で遅発性内リンパ水腫と鑑別される。メニエール病はめまい発作に伴って聴覚症状が変動する点から遅発性内リンパ水腫と鑑別される。良性発作性頭位めまい症は頭位によって誘発される数秒～数十秒程度のきわめて短いめまいである点、めまいに伴って聴覚症状が変動しない点から遅発性内リンパ水腫と鑑別される。前庭神経炎はめまい発作を反復しない点、めまい発作に伴って聴覚症状が変動しない点から遅発性内リンパ水腫と鑑別される。

<診断のカテゴリー>

Definite: A. 症状の4項目 + B. 検査所見の1～4を満たし C. 鑑別すべき疾患を除外したもの。

Probable: A. 症状の4項目 + B. 検査所見の1、4を満たすが2と3を満たさず C. 鑑別すべき疾患を除外したもの。

<重症度分類>

重症度分類3項目の全てが4点以上を対象とする。

A: 平衡障害・日常生活の障害

0点: 正常

1点: 日常活動が時に制限される(可逆性の平衡障害)。

2点: 日常活動がしばしば制限される(不可逆性の軽度平衡障害)。

3点: 日常活動が常に制限される(不可逆性の高度平衡障害)。

4点: 日常活動が常に制限され、暗所での起立や歩行が困難(不可逆性の両側性高度平衡障害)。

注: 不可逆性の両側性高度平衡障害とは、平衡機能検査で両側の半規管麻痺を認める場合。

B: 聴覚障害

0点: 正常

1点: 可逆的(低音部に限局した難聴)

2点: 不可逆的(高音部の不可逆性難聴)

3点: 高度進行(中等度以上の不可逆性難聴)

4点: 両側性高度進行(中等度以上の両側性不可逆性難聴)

注: 中等度以上の両側性不可逆性難聴とは、純音聴力検査で平均聴力が両側 40dB 以上で 40dB 未満に改善しない場合。

C: 病態の進行度

0点: 生活指導のみで経過観察を行う。

1点: 可逆性病変に対して保存的治療を必要とする。

2点: 保存的治療によっても不可逆性病変が進行する。

3点: 保存的治療に抵抗して不可逆性病変が高度に進行し、侵襲性のある治療を検討する。

4点: 不可逆性病変が高度に進行して後遺症を認める。

※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。

306 好酸球性副鼻腔炎

○ 概要

1. 概要

両側の多発性鼻茸と粘調な鼻汁により、高度の鼻閉と嗅覚障害を示す、成人発症の難治性副鼻腔炎である。抗菌薬は無効であり、ステロイドの内服にのみ反応する。鼻腔内に鼻茸が充満しているため、鼻副鼻腔手術で鼻茸の摘出を行うが、すぐに再発する。鼻閉と嗅上皮の障害により嗅覚は消失する。嗅覚障害のため風味障害を含めた味覚障害を来す。気管支喘息、NSAID-exacerbated respiratory disease (N-ERD: アスピリン不耐症、NSAID 不耐症)を伴うことが多い。鼻閉のための口呼吸が喘息発作を誘発し、著しい呼吸障害を起こす。また中耳炎を伴うこともあり、好酸球性中耳炎と命名されている。この中耳炎は、難治性で聴力障害は進行し、時に聾に至る。鼻粘膜には多数の好酸球浸潤を認めるが、中耳炎を伴うと耳漏にも多数の好酸球浸潤が認められる。経口ステロイドは、本疾患が良性疾患のため、主治医は継続使用にためらいを感じ、数か月で投与を中止すると増悪をする。上気道感染によっても症状が増悪するため再度経口ステロイドを投与せざるを得ない状況となる。

2. 原因

原因は不明。鼻茸は Type 2 炎症が主体であるとともに、凝固系が亢進し線溶系が抑制されており、フィブリン沈着が認められる。

3. 症状

多発性鼻茸と粘調な鼻汁による高度の鼻閉と口呼吸。鼻閉と嗅上皮の障害による進行する嗅覚障害が生じ、最終的には嗅覚は消失する。味覚障害も起こす。成人発症であり、病側は両側である。気管支喘息を合併することが多く、口呼吸により誘発される喘息発作を起こすと、ひどい呼吸困難に陥る。粘調な耳漏や難聴を呈する難治性中耳炎を伴うこともあり、進行すると聾に至る。

4. 治療法

経口ステロイドが唯一有効。手術により鼻腔に充満した鼻茸を摘出すると、鼻閉は一時的に改善するが、すぐに再発し、鼻腔を充満する。鼻茸スコア 5 以上の場合には、ヒト型抗ヒト IL-4/13 受容体モノクローナル抗体が有効であり、保険適応がある。

5. 予後

軽症から重症を含めて、内視鏡下鼻内副鼻腔手術を行った場合、術後6年間で 50%の症例が再発する。特にアスピリン喘息に伴う好酸球性副鼻腔炎では術後4年以内に、全例再発する。経口ステロイドの内服で軽快をみても、感染、体調変化などにより増悪し、これを生涯繰り返す。ヒト型抗ヒト IL-4/13 受容体モノクローナル抗体も投与を止めると鼻茸は再度増大する。好酸球性副鼻腔炎には、重症度が存在する。軽症では、手術で改善することもあるが、重症では、極めて難治性である。

○ 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)
9,211 人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(経口ステロイドにて軽快。中止すると増悪)
鼻茸スコア 5 以上の場合には、ヒト型抗ヒト IL-4/13 受容体モノクローナル抗体の保険適応がある。中止すると増悪する。
内視鏡下鼻副鼻腔手術(一時的に鼻閉が改善する。)
4. 長期の療養
必要
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
1)又は2)の場合を対象とする。
1)重症度分類で中等症以上を対象とする。
2)好酸球性中耳炎を合併している場合

○ 情報提供元

「好酸球性副鼻腔炎の診断基準」班

研究代表者 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授 藤枝重治

<診断基準>

Definite を対象とする。

好酸球性副鼻腔炎の診断基準

<診断基準: JESREC スコア>

① 病側:両側		3点
② 鼻茸あり		2点
③ CTにて篩骨洞優位の陰影あり		2点
④ 末梢血好酸球(%)	2< ≤5	4点
	5< ≤10	8点
	10<	10点

<診断のカテゴリー>

JESREC スコア合計:11 点以上を示し、かつ鼻茸組織中好酸球数(400 倍視野:視野数 22)が 70 個以上存在した場合を Definite(確定診断)とする。

<重症度分類>

1)又は2)の場合を対象とする。

1)重症度分類で中等症以上を対象とする。

2)好酸球性中耳炎を合併している場合

1)重症度分類

CT 所見、末梢血好酸球率及び合併症の有無による指標で分類する。

A項目: ①末梢血好酸球が5%以上

②CTにて篩骨洞優位の陰影が存在する。

B項目: ①気管支喘息

②アスピリン不耐症

③NSAID アレルギー

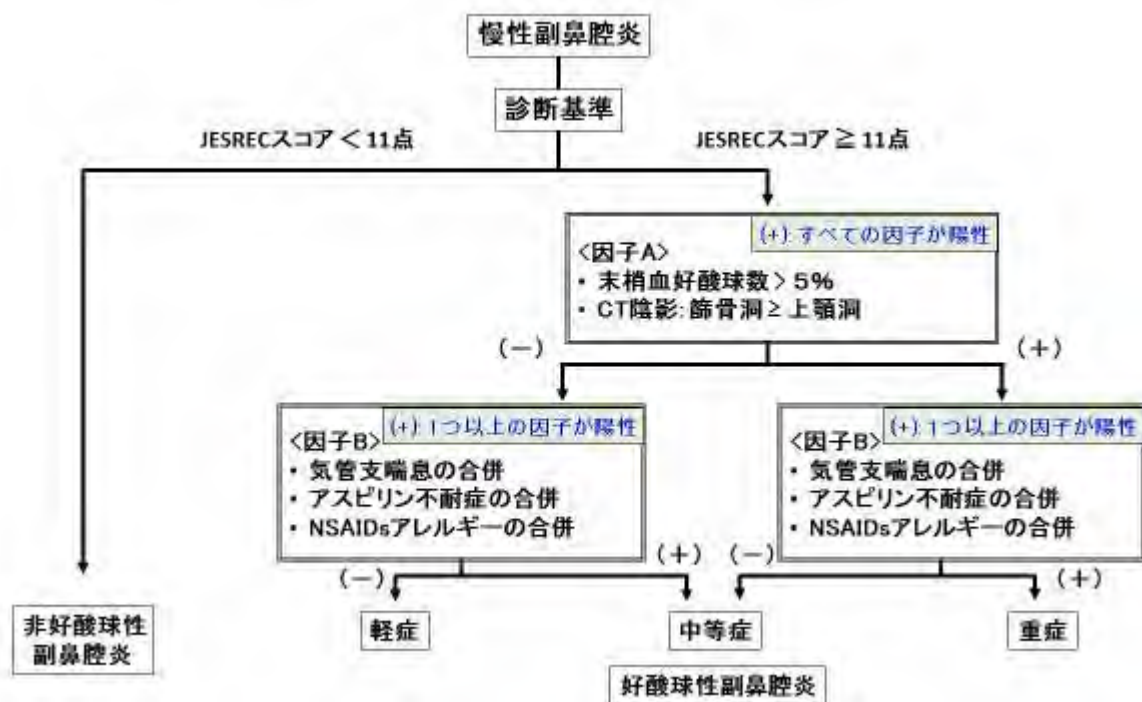
診断基準 JESREC スコア 11 点以上であり、かつ

1. A項目陽性1項目以下+B項目合併なし: 軽症

2. A項目ともに陽性+B項目合併なし or

A項目陽性1項目以下+B項目いずれかの合併あり: 中等症

3. A項目ともに陽性+B項目いずれかの合併あり: 重症



2)好酸球性中耳炎を合併している場合を重症とする。

好酸球性中耳炎の診断基準

大項目：

中耳貯留液中に好酸球が存在する滲出性中耳炎又は慢性中耳炎

小項目：

(1)にかわ状の中耳貯留液

(2)抗菌薬や鼓膜切開など、ステロイド投与以外の治療に抵抗性

(3)気管支喘息の合併

(4)鼻茸の合併—の4つの項目のうち、

大項目と小項目の2項目以上を満たす場合を確実例とする。

ただし好酸球性肉芽腫性多発血管炎、好酸球増多症候群を除外する。

※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。

309 進行性ミオクローヌスてんかん

○ 概要

1. 概要

ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病(Unverricht-Lundborg 病:ULD)、ラフォラ病(Lafora 病)及び良性成人型家族性ミオクローヌスてんかん(benign adult familial myoclonus epilepsy:BAFME)は、進行性ミオクローヌスてんかん(progressive myoclonus epilepsy:PME)を呈し、難治に経過する。PME は、①不随意運動としてのミオクローヌス、②てんかん発作としてのミオクロニー発作及び全般強直間代発作、③小脳症状、④認知機能障害を4徴として進行性の経過を呈する遺伝性疾患群の総称であり、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症などの脊髄小脳変性症、MELAS や MERRF などのミトコンドリア病、神経セロイドリポフスチン症などのライソゾーム病なども含む。しかし、ここでは、小児期から思春期に発症して成人以降も罹病期間が長い PME の中核疾患であるウンフェルリヒト・ルンドボルグ病、ラフォラ病、さらに、良性成人型家族性ミオクローヌスてんかんを扱う。

良性成人型家族性ミオクローヌスてんかんは、日本で多い進行性ミオクローヌスてんかんで、成人以降に発症して、当初症状は軽度でかつ緩徐に進行するが、高齢となり特に症状が悪化する。前者の特徴から「良性」の名称が使用されていたが、最近の研究からは進行性で、高齢となり特に症状が悪化し日常生活動作(Activities of Daily Living:ADL)が低下することが明らかになっている。尚、診断基準のうち Definite および Probable の項目を満たし、かつ全般強直間代発作がない場合は、「皮質振戦(cortical tremor)」という病名呼称が可能である。

2. 原因

ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病、ラフォラ病は常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)を呈し、良性成人型家族性ミオクローヌスてんかんは浸透率の高い常染色体顕性遺伝(優性遺伝)を呈する。後者は次世代の発症年齢の若年化も近年報告されている。ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病は 21q に存在するシスタチン B (CSTB) の遺伝子変異(*EPM1*)によるものが大多数である。ラフォラ病は、約 90%の患者で *EPM2A*(タンパク質は laforin)と *EPM2B*(タンパク質は malin)の変異が見出されるが、第3の原因遺伝子の存在も推定されている。良性成人型家族性ミオクローヌスてんかんでは、世界の地域と各病型により病因遺伝子は異なり、*SAMD12*、*STARD7*、*MARCH6*、*YEAST2*、*TNRC6A*、*RAPGEF2* が報告されている。すべて共通してイントロンにおける TTTCA ならびに TTTTA からなる 5 塩基リピート伸長変異を認める。各病型により病因遺伝子は異なり、日本では *SAMD12* が最も多く、次いで *TNRC6A*、*RAPGEF2* が多い。

3. 症状

発症は、ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病は6～16 歳、ラフォラ病は7～18 歳頃、そして良性成人型家族性ミオクローヌスてんかんは、成人以降に発症する。ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病とラフォラ病は前述の4徴に加え、進行性かつ難治に経過すれば診断にそれほど難渋しない。しかし、時に若年ミオクロニーてんかん(juvenile myoclonic epilepsy:JME)などとの鑑別が困難な場合がある。ミオクローヌスが悪化すると、摂食や飲水、日常動作が困難になる。一方、良性成人型家族性ミオクローヌスてんかんは①不随意運動と

しての振戦様ミオクローヌス、②てんかん発作としてのミオクローニー発作及び全般強直間代発作の2徴が主体で、当初症状は軽度でかつ緩徐に進行するが、高齢となり特に症状が悪化する。

4. 治療法

原因に対する根治療法は無く、てんかん発作やミオクローヌスに対する各種抗てんかん薬（バルプロ酸、クロナゼパム、フェノバルビタール、ゾニサミドなど）、抗ミオクローヌス薬（ピラセタム）による対症療法が主となる。ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病とラフォラ病ではフェニトインは小脳症状を悪化させ、特にウンフェルリヒト・ルンドボルグ病では統計的には生命予後を悪化させるという北欧の報告があるものの、痙攣発作の重積時には急性期のみ一時的に使用する場合もある。しかしフェニトインの長期的な使用は推奨されない。また3疾患ともに、カルバマゼピンは時にミオクローニー発作を悪化させるという報告もある。最近、ピラセタムと同じアニラセタム系に属するレベチラセタム、さらに選択的 AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) 型グルタミン酸受容体 (AMPA 受容体) 拮抗剤であるペランパネルが皮質ミオクローヌスの抑制効果が高いことが示されている。

5. 予後

進行の程度は様々であるが、最近、ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病の一部は進行が比較的遅く、近年の治療法の改善により、発病後数十年生存することが指摘された。ラフォラ病は、数年で寝たきりとなる。良性成人型家族性ミオクローヌスてんかんでは、振戦様ミオクローヌスもある程度薬剤でコントロールが可能だが一般に薬剤抵抗性で、特に高齢になると症状が悪化する。

○ 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）

100 人未満

2. 発病の機構

不明（ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病の遺伝子変異はライソゾーム関連機能の変化を生じると推測されている。ラフォラ病では、グリコーゲン合成の調節機構が破綻し、異常なグリコーゲンやポリグルコサンが蓄積し、細胞内に封入体を形成するのではないかと推測されている。）

3. 効果的な治療方法

未確立（てんかん発作やミオクローヌスに対する対症療法が主となる。）

4. 長期の療養

必要（進行性である。）

5. 診断基準

あり（研究班で作成し学会で承認された診断基準）

6. 重症度分類

研究班で作成し学会で承認された重症度分類に基づき、精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

○ 情報提供元

「希少てんかんに関する包括的研究」班

当該疾病担当 分担研究者 京都大学医学研究科てんかん・運動異常生理学講座 教授 池田昭夫
研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター客員研究員 井上有史

日本小児科学会、日本小児神経学会

当該疾病担当者 公益財団法人東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野 プロジェクトリーダー
佐久間啓

＜進行性ミオクローヌスてんかんの診断基準＞

1) ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

1. ミオクローヌス、てんかん発作で発症する。多くは6～16 歳
2. 常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式を呈する。
3. 発症数年後に小脳失調症状、認知機能障害が出現する。
4. 認知機能障害は軽度であることも多いが、経年的に悪化あるいは非進行性で経過する。

B. 発作症状

1. ミオクローヌスは、舌・顔面及び四肢に比較的対称性に、同期性及び非同期性に起こる。
2. 自発性ミオクローヌス以外に、刺激誘発性もある(感覚刺激やストレス負荷)。疲労時に増強しやすい。
3. ミオクローヌスの群発が高じて時に全般強直間代発作に移行することがある。

C. 検査所見

1. 脳波:基礎律動の軽度徐波化、全般性突発波、多棘波、光過敏性を認める。
2. 皮質反射性ミオクローヌスの所見:体性感覚誘発電位(somatosensory evoked potential:SEP)の早期皮質成分の巨大化(巨大SEP)、C反射、ジャークロックアベレーシング(jerk-locked averaging:JLA)法で先行棘波を認める。
3. 頭部MRI:橋、中脳、小脳の萎縮と軽度大脳萎縮を認める。

D. 鑑別診断

その他の進行性ミオクローヌスてんかんを呈する疾患、レノックス・ガストー症候群

E. 遺伝学的検査

EPM1(CSTB) の異常

＜診断のカテゴリー＞

Definite:Aの4項目+Bの1項目以上+Cの3+Cの1、2のいずれかを満たし、Eを満たすもの

Probable:Aの4項目+Bの1項目以上+Cの3+Cの1、2のいずれかを満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

2)ラフォラ病の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

1. ミオクローヌス、てんかん発作で発症する。多くは7～18 歳
2. 常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式を呈する。
3. 発症数年後に小脳失調症状、認知機能障害が出現する。
4. 通常は数年で寝たきりとなる。

B. 発作症状

1. 幻視からなる視覚発作。次いで動作性及び静止時ミオクローヌスが続発する。
2. ミオクローヌスは、刺激誘発性もある(光・音刺激やストレス負荷)。疲労時に増強しやすい。
3. ミオクローヌスの群発が高じて、時に全般強直間代発作に移行することがある。

C. 検査所見

1. 脳波:基礎律動の徐波化、全般性突発波、多棘波、光過敏性を認める。
2. 皮質反射性ミオクローヌスの所見:体性感覚誘発電位(somatosensory evoked potential:SEP)の早期皮質成分の巨大化(巨大SEP)、C反射、ジャークロックアベレーシング(jerk-locked averaging:JLA)法で先行棘波を認める。
3. 皮膚・神経生検材料:ラフォラ小体の同定(ポリグルコサンを主とする過ヨウ素酸シッフ(periodic acid-Schiff)染色陽性・アミラーゼ非消化の凝集体)
4. アリルスルファターゼAの低下:特に緩徐進行性の経過をとる患者に認めることがある。

D. 鑑別診断

その他の進行性ミオクローヌステんかんを呈する疾患、レノックス・ガストー症候群

E. 遺伝学的検査

EPMA2A、EPMA2Bに病的変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite:Aの4項目+Bの1項目以上+Cの1、2のいずれかを満たし、Cの3若しくは4又はEを満たすもの

Probable:Aの4項目+Bの1項目以上+Cの1、2のいずれかを満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

3) 良性成人型家族性ミオクローヌスてんかんの診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

1. 成人以降から中年期に発症、時に臨床的表現促進現象で 10 歳以降に発症する。
2. 浸透率の高い常染色体顕性遺伝(優性遺伝)を呈する。
3. 認知機能低下や小脳失調は認めない。

B. 発作症状

1. 振戦様ミオクローヌス(皮質振戦):本態性振戦に類似したミオクローヌスを両上肢中心に認める。緩徐進行性で特に 60 歳前後の老年期に悪化する。ミオクロニー発作も認める。
2. 稀発全般強直間代発作:通常年 1 回未満の頻度。光過敏性を有することもある。

C. 検査所見

1. 脳波:全般性突発波、多棘波、光過敏性を特徴とする。基礎律動の軽度徐波化
2. 皮質反射性ミオクローヌスの所見(以下のいずれかを示す):体性感覚誘発電位(somatosensory evoked potential:SEP)の早期皮質成分の巨大化(巨大 SEP)、C反射、ジャークロックアベレージング(jerk-locked averaging:JLA)法で先行棘波を認める。
3. 形態画像、機能画像共に明らかな異常を認めないが、中高年以降に軽度の脳萎縮を示す。

D. 鑑別診断

その他の進行性ミオクローヌスてんかんを呈する疾患、レノックス・ガストー症候群

E. 遺伝学的検査

SAMD12、*TNRC6A*、*RAPGEF2*に病的変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite:Aの3項目+Bの1項目以上+Cの2項目以上+ Eを満たしたもの

Probable:Aの3項目+Bの1項目以上+Cの2項目以上を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、又は精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通に出来る。</p> <p>○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来る。あるいは適切に出来る。</p> <p>○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</p>
2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。</p> <p>○「1」に記載のことが自発的あるいはおおむね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や</p>

	悪化が起きにくい。金銭管理はおおむね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことがおおむね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の回りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</p>

※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。

311 先天性三尖弁狭窄症

○ 概要

1. 概要

三尖弁の狭窄によって右房から右室への血液流入に支障を来す疾患。心房流入血流の全てを右室へ通過させることができないため心房間では右左短絡を生じ、低酸素血症となる。手術を含め根治的治療法はない。持続する低酸素血症による多臓器障害を来す。肺血管低形成、高度な三尖弁閉鎖不全を併発することも多い。チアノーゼを改善するために心・肺の状態が許せばフォンタン型の手術が行われるが、根治的な治療ではなく遠隔期に循環破綻を生じ死亡することが多い。

2. 原因

先天性であり、心臓発生異常の起因となる原因は不明である。

3. 症状

心不全、低酸素血症、右-左短絡、フォンタン型循環破綻に由来する。

1) 心不全に由来する症状

新生児・乳児期以降は、哺乳不良、体重増加不良、多呼吸、呼吸器感染症悪化など

成人期は、易疲労、動悸、食思不振など

2) 低酸素血症に由来する症状・合併症

新生児・乳児期以降は、多呼吸、チアノーゼ、バチ状指、易疲労

成人期は、易疲労、過粘稠度症候群による頭痛、吐き気、チアノーゼ性腎症、ネフローゼ症候群、腎不全、咯血、易出血、血栓症、胆石、胆嚢炎、肥厚性関節炎

3) 右左短絡による合併症

脳梗塞、脳膿瘍

4) フォンタン循環破綻に由来する症状・合併症

心不全、低酸素血症、房室弁逆流、蛋白漏出性胃腸症、鋳型気管支炎、肝腫大、肺高血圧など

4. 治療法

一定基準(正常肺動脈圧、肺血管抵抗値 <2.0 Wood 単位 $\cdot m^2$ 、心室機能正常、極軽度の房室逆流という全ての条件を満たすこと)を満たせばフォンタン型手術(上下大静脈からの静脈血を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)を施行する。ただ、フォンタン型手術は、順調なフォンタン循環でも中心静脈(肺動脈)平均圧が $12\sim 14$ mmHgである。正常心における中心静脈圧は $4\sim 8$ mmHgであり、 $12\sim 14$ mmHgは正常構造の心臓をもつヒトでは慢性うっ血性心不全の状態と等しく、根治的治療にはならない。

なお、三尖弁狭窄の程度が加齢で変化することはあまりないが、治療介入が必要となる年齢は、狭窄の程度により異なる。また、フォンタン術後の合併症発生頻度や予後は、加齢とともに悪化することが多い。

5. 予後

フォンタン型手術が不能であればチアノーゼが残存することとなる。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。

フォンタン型手術を施行し得た場合でも、上述のようにさまざまな合併症のリスクがある。一般にフォンタン型手術後の生命予後は術後 10 年で概ね 80%を超える程度である。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明(先天性で、発病の機構は不明)
3. 効果的な治療方法
未確立(手術も含め対症療法のみである。)
4. 長期の療養
必要(生涯症状は持続する。)
5. 診断基準
あり(学会が作成、承認した診断基準)
6. 重症度分類
New York Heart Association 分類を用いてⅡ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「内臓錯位症候群研究班」

研究代表者:東京女子医科大学 循環器小児科 中西敏雄

日本小児科学会、日本小児循環器学会

当該疾病担当者:国立成育医療研究センター 院長 賀藤均

長野県立こども病院 循環器科 部長 安河内聡

東京女子医科大学循環器小児科 中西敏雄

日本循環器学会

当該疾病担当者:富山大学医学部小児科学教室 准教授 市田路子

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 症状

1. 心不全に由来する症状

新生児・乳児期以降は、哺乳不良、体重増加不良、多呼吸、呼吸器感染重症悪化、成人期は、易疲労性、動悸、食思不振を認める。

2. 低酸素血症に由来する症状

新生児・乳児期以降は、多呼吸、チアノーゼ、バチ状指、易疲労性、成人期は、易疲労性、過粘稠度症候群による頭痛、吐き気、チアノーゼ性腎症、喀血、易出血、血栓症、胆石、胆嚢炎、肥厚性関節炎を認める。

3. フォンタン循環破綻に由来する症状・合併症

蛋白漏出性胃腸症、鑄型気管支炎、肝腫大を認める。

4. 拡張期ランブルを聴取する。

フォンタン型手術未施行例のみに適応する。

B. 検査所見

心臓超音波検査で三尖弁のドーム形成と弁口の狭小化を認める。右室流入血流は加速し、右房は拡大する。

C. 後天性三尖弁狭窄は除外する。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの1～3のいずれか＋BとCを満たすもの

※フォンタン型手術未施行例

Definite: Aの1～3のいずれか＋Aの4＋BとCを満たすもの

〔診断のための参考意見〕

1. 身体所見

聴診にて拡張期ランブルと三尖弁開放音を聴取する。吸気で増強する。フォンタン型手術後の場合は、運動能力の低下を認める。

2. 胸部 X 線

右房拡大を認める。

3. 心電図

右房拡大所見を認める。

4. 心臓超音波検査

三尖弁のドーム形成と弁口の狭小化を認める。弁肥厚・石灰化などを認めることもある。右室流入血流は加速し、右房は拡大する。心房中隔の欠損孔がある場合は、右-左短絡を認める。

5. 心臓カテーテル検査

右房圧は上昇し、著明な a 波を認める。拡張期に右房-右室圧較差を認め、平均圧較差が2mmHg を超

えると三尖弁狭窄症と診断される。右房造影にて右房の拡大を認める。

<重症度分類>

New York Heart Association (NYHA) 分類を用いて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 ₂)
I	6METs 以上	基準値の 80%以上
Ⅱ	3.5～5.9METs	基準値の 60～80%
Ⅲ	2～3.4METs	基準値の 40～60%
Ⅳ	1～1.9METs 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。

312 先天性僧帽弁狭窄症

○ 概要

1. 概要

僧帽弁の狭窄により左房から左室への血液流入に支障を来す先天性心疾患。先天性な弁輪の低形成、弁上狭窄輪、弁又は弁下組織の構造異常などに起因する。単独で発症することもあるし、他の左心系閉塞疾患（大動脈弁狭窄、大動脈縮窄など）との合併例もある。新生児期、乳児期より症状を呈する場合には早期からの治療介入が必要で、予後不良であることが少なくない。治療は、カテーテル治療か手術を行う。カテーテル治療は困難なことが多い。

2. 原因

原因不明。先天性に僧帽弁輪や、乳頭筋、腱索の構造異常がある。

3. 症状

肺静脈うっ血による肺水腫、肺高血圧を来し、体重増加不良、頻回の呼吸器感染症といった症状を呈する。進行すると心拍出量低下、浮腫などの右心不全症状が現れる。心房細動をはじめとする不整脈を呈することもある。

4. 治療法

肺うっ血に対して利尿薬などの薬物療法が行われる。高度の狭窄に対してはカテーテル治療か手術が行われる。先天性な構造異常に起因する場合、弁形成が困難で弁置換が選択されるが、体格が小さい場合には適したサイズの人工弁がないため置換術も困難である。根治的な治療はなく、成人期以降についても、継続的に利尿薬、末梢血管拡張薬を服用し、経過観察が必要である。

5. 予後

幼少児期より症状を呈する重症例では予後不良である。弁輪狭小で、生涯、肺高血圧が持続することがあり、症状は小児から成人まで持続する。

○ 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）
100 人未満
2. 発病の機構
不明（先天性で、発病の機構は不明）
3. 効果的な治療方法
未確立
4. 長期の療養
必要（生涯にわたる治療・管理が必要）
5. 診断基準
あり（学会が作成、承認した診断基準）

6. 重症度分類

New York Heart Association 分類を用いてⅡ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

日本小児科学会、日本小児循環器学会

当該疾病担当者: 国立成育医療研究センター 院長 賀藤均

長野県立こども病院 循環器科 部長 安河内聡

東京女子医科大学循環器小児科 中西敏雄

日本循環器学会

当該疾病担当者: 富山大学医学部小児科学教室 准教授 市田蒔子

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 症状

心不全に由来する症状

新生児・乳児期以降は、哺乳不良、体重増加不良、多呼吸、呼吸器感染重症化、成人期は、易疲労性、動悸、食思不振。肺高血圧を合併すると、右心不全として、浮腫、肝腫大を認める。

B. 検査項目

心エコーまたは心臓カテーテル検査で僧帽弁輪径が正常の 50% 以下である。

C. 鑑別診断

後天性僧帽弁狭窄(弁形成術後、弁置換術後含む。)は除外する。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのいずれか+BとCを満たすもの

[診断のための参考所見]

1. 身体所見

フォンタン型手術が未施行の場合、僧帽弁狭窄に伴い左房圧・肺静脈圧の上昇を来し、肺うっ血による左心不全症状が出現する。心拍出量の低下も伴い、運動能力の低下が起こる。肺高血圧も狭窄が軽度の時期から合併することがある。なお、心房中隔の欠損孔がある場合は、左-右短絡により心拍出量低下を呈することがある。その場合、右心不全は重症化しやすい。

2. 胸部 X 線

左房拡大(気管分岐角度の開大、側面像で左房陰影の後方への突出)、肺動脈拡大、右室拡大及び肺静脈うっ血像を認める。

3. 心電図

左房負荷所見を呈する。

肺高血圧を反映し右室、右房負荷を認めることがある。

QRS 軸は右軸を呈する。

4. 心エコー図

僧帽弁の開放は不良で、左房拡大を認める。肺高血圧を反映して右室圧の上昇を認める。

ドプラエコーで左室流入波形の E 波減速時間は延長する。

連続波ドプラを用いて弁口面積の算出が可能である。

5. 心臓カテーテル・造影所見

左房圧、肺動脈楔入圧、肺動脈圧は上昇する。左室圧と左房圧(又は肺動脈楔入圧)の同時計測により弁口面積が算出可能である。肺水腫が強い場合には動脈血酸素飽和度の低下および二酸化炭素分圧の上昇を認める。

<重症度分類>

New York Heart Association (NYHA) 分類を用いて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 ₂)
I	6METs 以上	基準値の 80%以上
Ⅱ	3.5～5.9METs	基準値の 60～80%
Ⅲ	2～3.4METs	基準値の 40～60%
Ⅳ	1～1.9METs 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。

313 先天性肺静脈狭窄症

○ 概要

1. 概要

肺静脈が先天性に狭窄している疾患である。狭窄が重症化して閉鎖となっていることもある。共通肺静脈腔の左房への吸収過程における異常とされ、肺外の肺静脈が主な病変である。その発生異常の原因は不明である。多くは片側のみの肺静脈狭窄・閉鎖であり、約9割は左側である。難治性で、予後不良の疾患。4本の肺静脈の内、3本以上狭窄があれば、肺高血圧、右心不全を合併し、非常に予後不良である。治療は、カテーテル治療か、手術であるが、再狭窄の頻度は高い。

2. 原因

病因は不明である。

3. 症状

多呼吸、チアノーゼ、呼吸困難、体重増加不良を認める。重症化すると右心不全となる。時に肺高血圧、喀血をみる。症状が生後早期から出現する場合は、肺うつ血に伴う重度のチアノーゼと多呼吸を認め、生後早期に死亡することが多い。肺静脈狭窄が1～2本に限定すれば、多呼吸、体重増加不良などの症状は軽いことがある。

4. 治療法

治療は、カテーテル治療（バルーン拡大術又はステント拡大術）か外科手術。ただし再狭窄の頻度は高く、末梢の肺静脈の低形成を伴うものは治療が困難となる。

5. 予後

非常に予後不良である。2本以上の肺静脈が狭窄または閉鎖している場合は、成人期では肺高血圧、右心不全、呼吸不全を合併している。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(手術も含め対症療法のみである。)
4. 長期の療養
必要(継続的治療が必要。)
5. 診断基準
あり(学会が作成、承認した診断基準)
6. 重症度分類
New York Heart Association 分類を用いⅡ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

日本小児科学会、日本小児循環器学会

当該疾病担当者: 国立成育医療研究センター 院長 賀藤均

長野県立こども病院 循環器科 部長 安河内聡

東京女子医科大学循環器小児科 中西敏雄

日本循環器学会

当該疾病担当者: 富山大学医学部小児科学教室 准教授 市田落子

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 身体所見

多呼吸、鼻翼呼吸、易疲労感、喀血のいずれかを有する。

B. 検査所見

大項目

1. 心エコー、CT、又は MRI で、肺静脈の形態的狭窄(狭窄率 50%以上)又は閉塞を認める。
2. 肺静脈血流速度の増大($>2\text{m/s}$)と連続性血流波形を認める。

小項目

1. 肺高血圧
2. 右室肥大

C. 鑑別診断(除外しなければならない疾患)

1. 呼吸窮迫症候群(RDS)
2. 新生児遷延性肺高血圧症(PPHN)
3. 間質性肺炎などの肺疾患
4. 総肺静脈還流異常症などの心臓疾患の術後

<診断のカテゴリー>

Definite:

- (1) Aを満たし+Bの大項目2項目を満たし+Cを除外したもの
- (2) Aを満たし+Bの大項目1項目かつ小項目2項目を満たし+Cを除外したもの

[診断のための参考所見]

1. 身体所見

肺静脈狭窄が重度で4本のうち2本以上に存在する場合は、易疲労感、多呼吸となる。時に鼻翼呼吸をみる。また、肺高血圧を合併することが多い。時に、喀血をみる。

2. 胸部 X 線

肺静脈閉塞の強い場合には、心拡大を伴わずに肺うっ血が著明となり、肺野はびまん性のスリガラス状陰影となる。症状の悪化に伴い心陰影は次第に不鮮明となる。

3. 心電図

右房・右室負荷所見を示す。

4. 心エコー図

肺静脈血流速度の増大($>2.0\text{m/s}$)と連続性血流波形を認める。肺静脈狭窄による肺うっ血の程度に伴い肺高血圧の所見を認める。

5. 心臓カテーテル・造影所見

肺静脈が閉塞していれば、肺動脈造影で、造影剤は末梢に流れていかない。肺静脈狭窄の場合、造影検査で、肺動脈造影により肺静脈への造影剤の還流遅延を認める。本症に対する心臓カテーテル検査、特に肺動脈造影は侵襲が大きく、4本の肺静脈のうち、4本とも狭窄ないし閉鎖があれば、患児の状態を急速に悪化させることがあるため注意を要する。平均肺動脈圧が 25mmHg 以上であれば肺高血圧とする。

6. CT

CT で肺静脈の狭窄ないし閉鎖を認める。

7. 鑑別

先天性の心臓病によるものでは肺うつ血を来す先天性心疾患、例えば共通肺静脈閉鎖、三心房心、僧帽弁狭窄などが鑑別となる。心臓病以外の疾患としては、呼吸窮迫症候群(RDS)、新生児遷延性肺高血圧症(PPHN)、胎便吸引症候群(MAS)、間質性肺炎などの肺疾患との鑑別が必要となる。

<重症度分類>

New York Heart Association(NYHA)分類を用いて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 ₂)
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。

315 ネイルパテラ症候群(爪膝蓋骨症候群)／*LMX1B* 関連腎症

○ 概要

1. 概要

ネイルパテラ症候群(爪膝蓋骨症候群)／*LMX1B* 関連腎症は、爪形成不全、膝蓋骨の低形成あるいは無形成、腸骨の角状突起 (iliac horn)、肘関節の異形成を4主徴とする遺伝性疾患である。しばしば腎症を発症し、一部は末期腎不全に進行する。原因は *LMX1B* 遺伝子変異である。

爪、膝蓋骨、腸骨などの変化を伴わず、腎症だけを呈するネイルパテラ症候群様腎症 (nail-patella-like renal disease: NPLRD) や巣状分節性糸球体硬化症患者にも、*LMX1B* 遺伝子変異を原因とする例が存在する。これら一連の疾患群は *LMX1B* 関連腎症と呼ばれる。

2. 原因

ネイルパテラ症候群の原因は *LMX1B* の遺伝子変異である。本症候群の大部分(9割近く)において *LMX1B* 遺伝子変異が同定され、これまでに 130 種類以上の変異が報告されている。

また NPLRD の一部の症例で *LMX1B* 遺伝子変異が同定されている。さらに次世代シーケンス技術の進歩により、巣状分節性糸球体硬化症患者やステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者においても *LMX1B* 変異が見いだされる場合がある。

腎症発症メカニズムとしてはこれらの症例はいずれも *LMX1B* 変異による腎糸球体上皮細胞機能障害が推定される。

3. 症状

(1) ネイルパテラ症候群(爪膝蓋骨症候群)

爪形成不全、膝蓋骨の低形成あるいは無形成、腸骨の角状突起 (iliac horn)、肘関節の異形成がみられるが、このうちの1つあるいは複数の症状のみを呈する場合がある。また緑内障・眼圧亢進が一般集団より高頻度に、より若年でみられる。

約半数に腎症を合併する。症状としては無症候性の蛋白尿や血尿がみられるが、高度蛋白尿やネフローゼ症候群を呈することがある。腎予後については高齢まで比較的保たれる場合が多いとされるものの、若年から腎機能低下を来し、腎不全に至る症例が一部存在する。腎機能低下は高度な蛋白尿を呈する症例に顕著である。

組織学的には光学顕微鏡レベルでは特異的な所見はないが、特徴的な所見としては電子顕微鏡所見では糸球体基底膜が不規則に肥厚し、またその緻密層に虫食い像 (moth-eaten appearance) や III 型コラーゲンの沈着を認める。

(2) *LMX1B* 関連腎症

腎外合併症はなく、腎症(蛋白尿あるいは血尿)、腎機能障害を呈する。ネイルパテラ症候群の腎組織像と同様の電子顕微鏡所見を示す場合と、示さない場合がある。一部の症例では電子顕微鏡所見としてファブリー病でみられるミエリン様構造物(myelin figures)やゼブラ小体(zebra bodies)を認めることがある。小児期から中年期にかけて腎機能が低下し、一部の症例では末期腎不全に至る。

4. 治療法

ネイルパテラ症候群における爪、膝、肘関節の異常に対しては効果的な治療法はない。一部の患者で関節症状や緑内障に対して手術療法が必要になる場合がある。

腎症に対しては特異的な治療法は存在しないが、腎機能に応じた慢性腎疾患の治療を行う。慢性的な糸球体(特に上皮細胞)障害に対し、アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬などの腎不全予防治療が一定の効果を有すると考えられている。末期腎不全に至った場合には維持透析あるいは腎移植を要する。

5. 予後

腎症が生命予後を規定する。3～5割に腎症を合併する。小児期に発症することもあり。そのうち1～3割で末期腎不全へと進行する。重度の蛋白尿を呈する症例は腎機能が低下しやすい。また腎機能低下症例では LMX1B の LIM ドメインの N 末端あるいはホメオドメインに変異を有する症例が多い。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明(LMX1B 遺伝子異常によることが明らかになっているが、発病の機構は不明。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養
必要(腎不全に対する治療や腎代替療法が必要となる場合がある。)
5. 診断基準
あり(日本腎臓学会と研究班が共同で作成した診断基準)
6. 重症度分類
慢性腎臓病重症度分類で重症に該当するもの(下図赤)あるいはいずれの腎機能であっても尿蛋白／クレアチニン比 0.5g/gCr 以上のものを、重症として対象とする。

○ 情報提供元

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業

「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展」研究班

研究代表者 北里大学医学部小児科学 教授 石倉健司

日本腎臓学会

当該疾病担当者 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 教授 横尾隆

日本小児科学会

当該疾病担当者 東京大学医学部小児科 准教授 張田豊

日本小児腎臓病学会

当該疾病担当者 北里大学医学部小児科学 教授 石倉健司

<診断基準>

(1) ネイルパテラ症候群の診断基準

Definite を対象とする。

A. 主項目

爪の低形成あるいは異形成

(手指に多く、特に母指側に強い。足趾にある場合は小指側が強い。程度は完全欠損から低形成まで様々である。三角状の爪半月のみを呈する場合や、縦走する隆起やさじ状爪、変色、割裂等がみられることもある。生下時から認められることが多いが、軽症であると気づかれにくい。)

B. 副項目

1. 膝蓋骨形成不全
2. 肘関節異常
3. 腸骨の角状突起

C. 遺伝学的検査

LMX1B 遺伝子のヘテロ接合体変異

D. 鑑別診断

1. Meier-Gorlin 症候群 (OMIM224690)
2. Genitopatellar 症候群 (OMIM606170)
3. DOOR 症候群 (OMIM220500)
4. 8トリソミーモザイク症候群
5. Coffin-Siris 症候群 (OMIM135900) / BOD 症候群 (OMIM113477)
6. RAPADILINO 症候群 (OMIM266280)

E. 参考項目

1. ネイルパテラ症候群の家族歴
2. 腎障害(血尿、蛋白尿あるいは腎機能障害)
3. 腎糸球体基底膜の特徴的電顕所見

(腎障害があった場合に腎生検を検討するが、本症の診断上は必須ではない。病理像としては腎糸球体基底膜の肥厚と虫食い像(moth-eaten appearance)が特徴的である。肥厚した糸球体基底膜中央の緻密層やメサンギウム基質内にⅢ型コラーゲン線維の沈着が見られる。これらの線維成分はリンタンゲステン酸染色あるいはタンニン酸染色で染色される。)

<診断のカテゴリー>

Definite: Aを満たし+Bの1項目以上あるいはCを満たし+Dを除外したもの

(2) *LMX1B* 関連腎症の診断基準

Definite を対象とする。

A. 主項目

1. 腎障害（血尿（定性で1＋以上）、蛋白尿（尿蛋白 0.15g/gCr 以上）又は腎機能障害（ $\text{eGFR} < 90 \text{ mL/分} / 1.73 \text{ m}^2$ 以下））
2. ネイルパテラ症候群の診断基準を満たさない。

B. 副項目

腎糸球体基底膜の特徴的電顕所見

（腎生検病理において、腎糸球体基底膜の肥厚と虫食い像（moth-eaten appearance）を認め、さらにリンタングステン酸染色あるいはタンニン酸染色により基底膜内に線維成分が染色される。糸球体上皮細胞を中心にファブリー病でみられるミエリン様構造物（myelin figures）やゼブラ小体（zebra bodies）を認める場合がある。）

C. 遺伝学的検査

LMX1B 遺伝子のヘテロ接合体変異

注. 尿所見異常あるいは腎機能障害があり、腎生検所見で腎糸球体基底膜の特徴的電顕所見が有った場合あるいは常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式を示す家族歴を有する場合に *LMX1B* 遺伝子検査を考慮する。

< 診断のカテゴリー >

Definite: Aの2項目＋BあるいはCの少なくとも1項目を満たすもの

ただし、腎障害を来す他の原因（腎の形態異常や *LMX1B* 以外の腎疾患の原因となる既知の遺伝子異常）を有するものは除外する。

<重症度分類>

慢性腎臓病重症度分類で重症に該当するもの(下図赤)あるいはいずれの腎機能であっても尿蛋白／クレアチニン比 0.5g/gCr 以上のものを、重症として対象とする。

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 ²)	G1	正常または高 値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽 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

重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKDの重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑のステージを基準に、黄、オレンジ、赤の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する

※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。

316 カルニチン回路異常症

○ 概要

1. 概要

カルニチンサイクルを構成する酵素である、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ1 (CPT1)、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2 (CPT2)、カルニチン/アシルカルニチントランスロカーゼ (CACT) 及びカルニチンをミトコンドリア内に輸送するカルニチントランスポーター (OCTN2) の先天性な欠損により、長鎖脂肪酸のミトコンドリア内への転送が障害される。その結果、脂肪酸代謝が十分行われなくなり、エネルギー産生の低下を引き起こす。臨床病型として、新生児期発症型、乳幼児期発症型、遅発型に分類される。

2. 原因

CPT1 欠損症は、*CPT1A* 遺伝子、CPT2 欠損症は *CPT2* 遺伝子、CACT 欠損症は *SLC25A20* 遺伝子、OCTN2 異常症は *SLC22A5* 遺伝子の変異によって生じるが、同じ遺伝子変異でも未発症例や重症例があることなど、病態が未解明である部分が多い。

3. 症状

カルニチン回路異常症の共通した症状として、意識障害・痙攣、嘔吐、横紋筋融解、体重増加不良、代謝性アシドーシス、肝機能障害に加え、各臓器への脂肪蓄積、肝機能不全に伴う脳症・低ケトン性低血糖・高アンモニア血症、筋力低下、心筋症など症状は多岐にわたる。

本症はタンデムマスを用いた新生児マススクリーニングにおいて、症状が出る前(発症前)に発見されることもある。

4. 治療法

根治的な治療法は確立しておらず、対症的な治療にとどまる。

マススクリーニングで見つかった際には食事間隔の指導、中鎖脂肪酸トリグリセリドの使用、L-カルニチンの投与などによる急性発作予防が主である。

急性期の治療: ブドウ糖を中心とした輸液、L-カルニチンの投与 (OCTN2 欠損症では必須であり大量投与を行い、その他は低カルニチン血症の場合に考慮)、高アンモニア血症の治療 (アルギニン、フェニル酪酸ナトリウム、安息香酸ナトリウムなど)、各種ビタミン剤、ベザフィブラート (CPT2 欠損症などで報告例あり) などの投与を行う。

慢性期の治療: L-カルニチン内服 (OCTN2 欠損症では必須であり大量投与を行う)、許容空腹時間の厳守、血糖モニタリング、栄養管理 (高炭水化物、低脂肪食)、中鎖脂肪酸の摂取、シックデイの際の早期医療介入、運動制限など継続的な管理が必要である。

成人期の治療: 成人期も基本的な病態の変化はなく、L-カルニチンの内服 (OCTN2 欠損症では必須であり大量投与を行う)、定期的な通院、運動制限、シックデイの際の早期医療介入、妊娠時期の血糖や肝機能のコントロールなどを行う必要がある。

5. 予後

本疾患の自然歴は明らかでない部分が多く、定見は得られていない。最重症例の予後は不良である。乳

幼児期発症例についても迅速に適切な治療が行われない場合は生命予後・神経学的予後ともに不良である。学童期以降になると急性代謝不全によって死亡することは少なくなると推測されるが、筋症状などのコントロールは容易ではない。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明(*CPT1A* 遺伝子、*CPT2* 遺伝子、*SLC25A20* 遺伝子、*SLC22A5* 遺伝子が発症に関与するが、病態は未解明である。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対処療法のみで根治療法は確立していない。)
4. 長期の療養
必要(臨床的に安定していても酵素異常は継続しており、疾病が潜在しているので生涯にわたり経過観察、検査、食事療法を必要とする。また、重大な障害を残すこともある。)
5. 診断基準
あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準)
6. 重症度分類
日本先天代謝異常学会による先天性代謝異常症の重症度評価を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

- ・ 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)「新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における生涯にわたる診療体制の整備に関する研究」班
研究代表者 熊本大学大学院 教授 中村公俊
- ・ 新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

A. 臨床症状

1. 意識障害、けいれん

新生児期発症型、乳幼児期発症型でみられる。急激な発症形態から急性脳症、ライ様症候群と診断される場合も多い。

2. 骨格筋症状

主に遅発型でみられる。横紋筋融解症やミオパチー、筋痛、易疲労性を呈する。感染や飢餓、運動、飲酒などを契機に発症することが多く、症状が反復することも特徴である。また一部には妊娠中に易疲労性などがみられる症例もある。

3. 心筋症状

新生児期発症型で、心不全、致死的な不整脈などがみられることがある。また、一部は成人期にも発症が報告されており、肥大型、拡張型のいずれの病像も呈しうる。

4. 呼吸器症状

新生児期発症型を中心として多呼吸、無呼吸、努力呼吸などの多彩な表現型を呈する。

5. 消化器症状

特に乳幼児期発症型において、嘔吐を主訴に発症することがある。

6. 肝腫大

新生児期発症型、乳幼児期発症型で多くみられる。病勢の増悪時には著しい腫大を認めることもあるが、間欠期には明らかでないことも多い。

7. その他

新生児期発症型の一部の症例では先天奇形(小頭症、耳介変形などの外表奇形、多嚢胞腎、肝石灰化、多小脳回)などを呈する場合もある。

B. 検査所見

1. 一般血液・生化学的検査所見

低～非ケトン性低血糖、肝逸脱酵素上昇、高 CK 血症、高アンモニア血症

ただし、低ケトンとはケトン体値が正常や軽度上昇という意味ではなく、低血糖、全身状態の程度から予想される範囲を下回ると考えるべきである。強い低血糖の際に尿ケトン体定性で±～1+程度、血中ケトン体が 1,000μmol/L 程度であれば、低ケトン性低血糖と考える。血中ケトン体分画と同時に血中遊離脂肪酸を測定し、遊離脂肪酸／総ケトン体モル比>2.5、遊離脂肪酸/3 ヒドロキシ酪酸モル比>3.0 であれば脂肪酸β酸化異常が疑われる。

2. カルニチン分画(血清)

CPT1 欠損症:遊離カルニチンが高値(70μmol/L 以上)

CPT2 欠損症・CACT 欠損症:アシルカルニチンが高値(20μmol/L 以上)

OCTN2 異常症:遊離カルニチンが低値(20μmol/L 以下)

3. アシルカルニチン分析(ろ紙、血清)

CPT1 欠損症以外のカルニチンサイクル異常症を疑った場合、ろ紙血アシルカルニチン分析ではなく、血

清アシルカルニチン分析を優先して行う。CPT1 欠損症では、ろ紙血でのアシルカルニチン分析を優先する。

CPT1 欠損症:ろ紙血アシルカルニチン分析で、遊離カルニチン(C0)の上昇と長鎖アシルカルニチン(C16, C18)の低下。

CPT2 欠損症・CACT 欠損症:血清アシルカルニチン分析で長鎖アシルカルニチン(C16, C18, C18:1)の上昇と(C16+C18:1)/C2 比の高値、C14/C3 比の高値。

OCTN2 異常症:血清アシルカルニチン分析で遊離カルニチン(C0)の低値。

4. 末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などを用いた酵素活性測定や機能解析

酵素活性の低下やウェスタンブロット法での蛋白量の低下を認める。また、培養リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いた in vitro probe assay では、培養上清のアシルカルニチンを分析することによって、細胞の脂肪酸代謝能を評価する。in vitro probe assay では疾患特異的なアシルカルニチンプロファイルを確認でき、診断意義は酵素活性に準じる。

5. 尿中遊離カルニチン分画排泄率

OCTN2 異常症と二次性カルニチン欠乏症との鑑別には尿中遊離カルニチン排泄率が有用であり、同時期に採取した血清及び尿を用いる。本疾患では、尿中遊離カルニチン排泄率が2-10%をこえる。保因者の一部は罹患者とオーバーラップすることもある。この検査はカルニチン内服下や Fanconi 症候群に代表される尿細管障害を有する病態では評価ができないので注意が必要である。

尿中遊離カルニチン排泄率:

尿中遊離カルニチン×血清クレアチニン/血清遊離カルニチン×尿中クレアチニン

C. 鑑別診断

神経筋疾患:筋ジストロフィー、皮膚筋炎、ミトコンドリア病など

中枢神経疾患:急性脳炎/脳症(インフルエンザ脳症含む)など

肝疾患:急性肝炎など

内分泌疾患:高インスリン血症

D. 遺伝学的検査

CPT1 欠損症: *CPT1A* 遺伝子(11q13.3 に局在)の変異を認める。

CPT2 欠損症: *CPT2* 遺伝子(1p32.3 に局在)の変異を認める。

CACT 欠損症: *SLC25A20* 遺伝子(3p21.31 に局在)の変異を認める。

OCTN2 異常症: *SLC22A5* 遺伝子(5q31.1 に局在)の変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite:

(1) 発症前型以外ではAのうち1つ以上+Bの4又はDのうち1つ以上

(2) 新生児マススクリーニング等による発症前型においては、Bの4又はDのうち1つ以上

なお、OCTN2異常症ではBの4の代わりに、Bの5で明らかな異常所見を認めた場合にも診断確定してよ

い。

Probable:

- (1) 発症前型以外ではAのうち1つ以上+Bの2又は3のうち1つ以上
- (2) 新生児マススクリーニング等による発症前型においては、Bの2又は3のうち1つ以上

Possible:

- (1) 発症前型以外ではAのうち1つ以上+Bの1のみ認めるもの
- (2) 新生児マススクリーニング等による発症前型においては、Bの1のみ認めるもの

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)を用いて中等症以上を対象とする。

		点数
I	薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	治療を要しない	0
b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	食事制限など特に必要がない	0
b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e	経管栄養が必要である	4
III	酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	特に異常を認めない	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	異常を認めない	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- | | | |
|---|---|---|
| d | 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である
(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) | 4 |
|---|---|---|

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

- | | | |
|---|---------------|---|
| a | 自立した生活が可能 | 0 |
| b | 何らかの介助が必要 | 1 |
| c | 日常生活の多くで介助が必要 | 2 |
| d | 生命維持医療が必要 | 4 |

総合評価

I から VI までの各評価及び総点数をもとに最終評価を決定する。

- | | |
|---------------------------------|-----|
| (1)4点の項目が1つでもある場合 | 重症 |
| (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 | 重症 |
| (3)加点した総点数が3～6点の場合 | 中等症 |
| (4)加点した総点数が0～2点の場合 | 軽症 |

注意

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※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。

317 三頭酵素欠損症

○ 概要

1. 概要

ミトコンドリアの β 酸化系のうち、ミトコンドリア内膜に結合した長鎖脂肪酸の β 酸化回路を形成する2酵素の1つで、長鎖脂肪酸 β 酸化回路の第2の酵素エノイル CoA ヒドラターゼ (enoyl-CoA hydratase: LCEH)、第3の酵素 3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素 (3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase: LCHAD)、第4の酵素 3-ケトアシル CoA チオラーゼ (3-ketoacyl-CoA thiolase: LCKT) の3つの機能を持った三頭酵素の欠損症で、常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)性疾患である。欧米では、LCHAD 活性が特異的に欠損する Isolated LCHAD 欠損症も多いが、わが国では報告はない。両者は臨床的には軽微な差があるが生化学的には区別できない。発症時期より、新生児期発症型、乳幼児期発症型、幼児期以降に発症し骨格筋症状を主体とする遅発型に分類される。新生児マススクリーニングで診断された、又は家族検索で発見された無症状の症例はどの病型かに分類されるまで、発症前型と暫定的に分類する。

2. 原因

三頭酵素の2つの遺伝子 *HADHA*、*HADHB* のどちらかの変異による。

3. 症状

新生児期にけいれん、意識障害、呼吸障害、心不全などで急性発症し、致死率が高い新生児期発症型、乳幼児期に Reye 様症候群で発症する乳幼児期発症型、幼児期から成人期に横紋筋融解症などの筋症状を主体として発症する遅発型まで、臨床像は幅広い。本症では長期経過のなかで末梢神経障害(80%)、網膜障害(5~13%)、副甲状腺機能低下症をきたす症例がある。また、急性発作の後遺症などで発達遅滞を認める場合もある。

本症はタンデムマスを用いた新生児マススクリーニングの対象疾患であり、症状が出る前(発症前)に、新生児マススクリーニングで発見されることがある。

なお、胎児が本疾病に罹患していると、ヘテロ保因者である母親が妊娠中に HELLP 症候群※をきたすことがある。

※溶血・肝酵素上昇・血小板減少を三徴とし、多臓器不全を呈しうる重篤な妊産婦合併症

4. 治療法

本疾患の治療原則は食事指導・生活指導により異化亢進のエピソードを回避すること、骨格筋、心筋への過度の負荷を避けることにある。食事間隔をあけないよう指導する。また、長鎖脂肪酸を制限し、MCT ミルク／オイルを使用する。発熱や嘔吐・下痢などの sick day 時は代謝不全をきたすリスクが高いため、原則入院し十分なブドウ糖輸液を行う。急性発作時は、十分量のブドウ糖を供給し、早期に異化亢進の状態を脱することが重要である。過剰な運動は横紋筋融解を引き起こすので避けることが望ましい。

5. 予後

新生児期発症型は、通常生後1週以内に発症し、致死率が高い。乳幼児期発症型では、Reye 様症候

群として発症した場合に低血糖発作の後遺症として発達障害をきたすことも多い。長期経過のなかで末梢神経障害、網膜障害、副甲状腺機能低下症などをきたす症例もあり、これらはスクリーニング検査による早期発見、早期治療においても防ぐことができない場合がある。

○ 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)
100人未満
2. 発病の機構
不明(*HADHA* あるいは *HADHB* 遺伝子異常が原因であるが、同じ遺伝子変異でも未発症例や重症例があることなど、発病の機構、病態が未解明である部分が多い。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法である飢餓予防を行っても急性発症することが多く、根本治療法が確立していない。)
4. 長期の療養
必要(心筋、骨格筋の障害は継続しており、末梢神経障害、網膜障害の合併もあり十分な経過観察を必要とする。また、臨床的に安定していても酵素異常は継続しており、疾病が潜在しているので生涯にわたる経過観察、検査、食事療法、*sick day* の対応を必要とする。また、重大な障害を残すこともある。)
5. 診断基準
あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準)
6. 重症度分類
日本先天代謝異常学会による先天性代謝異常症の重症度評価を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

- ・ 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)「新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における生涯にわたる診療体制の整備に関する研究」班
研究代表者 熊本大学大学院 教授 中村公俊
- ・ 新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019

<診断基準>

Definite を対象とする。

三頭酵素欠損症の診断基準

A. 臨床症状

各病型で高頻度に認められる急性期の所見は以下の症状があげられる。

1. 意識障害、けいれん
急激な発症形態から急性脳症、肝機能障害を伴う場合は Reye 様症候群と診断される場合も多い。
2. 骨格筋症状
主に遅発型でみられる。横紋筋融解症や筋力低下、筋痛、易疲労性、運動不耐性を呈する。感染や飢餓、運動、飲酒などを契機に発症することが多く、症状が反復することも特徴である。

3. 心筋症状

新生児期発症型、乳幼児期発症型、遅発型にもみられる。心筋症や心不全、不整脈などがみられる。

4. 呼吸器症状

新生児期発症型を中心として多呼吸、無呼吸、努力呼吸などの多彩な表現型を呈する。

5. 消化器症状

特に乳幼児期発症型において、嘔吐を主訴に発症することがある。

6. 肝腫大

急性発作時には著しい腫大を認めることもあるが、非発作時には明らかでないことも多い。

B. 検査所見

1. 非～低ケトン性低血糖

低血糖の際に血中や尿中ケトン体が低値となる。ただし、低ケトンとはケトン体値が低値という意味ではなく、低血糖、全身状態の程度から予想される範囲を下回ると考えるべきである。強い低血糖の際に尿ケトン体定性で±～1+程度、血中ケトン体が 1,000 μ mol/L 程度であれば、低ケトン性低血糖と考える。血中ケトン体分画と同時に血中遊離脂肪酸を測定し、遊離脂肪酸／総ケトン体モル比>2.5、遊離脂肪酸/3 ヒドロキシ酪酸モル比>3.0 であれば脂肪酸 β 酸化異常が疑われる。

2. 肝逸脱酵素上昇

急性発作時に種々の程度で肝逸脱酵素の上昇を認める。非発作時には正常な場合もある。脂肪肝を合併していることが多く、画像診断も参考になる。

3. 高クレアチンキナーゼ(CK)血症

非発作時に軽度高値でも、急性発作時には著明高値(>10,000 IU/L)になることが多い。

4. 高アンモニア血症

急性発作時に高値となることがあるが、輸液のみで改善することが多い。

5. 筋生検

脂肪酸代謝異常症で見られる筋生検の組織学的所見(赤色ぼろ線維や Oil red O 染色での強反応等)を認めることがある。

C. 診断の根拠となる特殊検査

1. 血中アシルカルニチン分析

長鎖アシルカルニチン、C16、C16:1、C18、C18:1 とそのヒドロキシ体 C16-OH、C18:1-OH 等の上昇が特徴である。新生児マススクリーニングでの診断指標は、ろ紙血において C16-OH 上昇かつ C18:1-OH 上昇である。本疾患では血清での検査の方がろ紙での検査よりも感度が高いため、血清での精密検査を行うべきである。遅発型の一部では非発作時の血清アシルカルニチン分析においても生化学的異常が乏しいことに注意が必要である。

2. 酵素学的診断

培養皮膚線維芽細胞などを用いた LCHAD 活性、チオラーゼ活性測定がなされる。

3. 脂肪酸代謝能検査(*in vitro* プローブアッセイ)

培養リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いた *in vitro* プローブアッセイでは、培養上清のアシルカルニチンを分析することによって、細胞の脂肪酸代謝能を評価する。疾患特異的なアシルカルニチンプロファイル

ルを確認できる。

4. イムノブロットニング

酵素に対する抗体を用いたイムノブロットニングでタンパクの欠損や明らかなタンパク量の減少により診断する。

D. 遺伝子解析

本疾患の責任遺伝子である *HADHA*、*HADHB* 遺伝子の解析を行う。わが国では本疾病について、*HADHA* 遺伝子変異、*HADHB* 遺伝子変異ともに報告されている。いずれの遺伝子変異であっても臨床症状に明らかな違いは見られないとされる。白人の LCHAD 欠損症では *HADHA* 遺伝子の c.1528G>C の変異が多く報告されている。本疾患の遺伝子解析は保険適用となっている。

<診断のカテゴリー>

Definite

- (1) 発症前型以外については、①及び②を満たすとき
 - ① A又はBの1項目以上を認め、かつCの1を認める
 - ② Cの2～4のうち1項目以上、又はDを認める
- (2) 発症前型については、①及び②を満たすとき
 - ① Cの1を認める
 - ② Cの2～4のうち1項目以上、又はDを認める

Probable

- (1) 発症前型以外については、A 又はBの1項目以上を満たし、かつCの1を満たすとき
- (2) 発症前型については、Cの1を満たすとき

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)を用いて中等症以上を対象とする。

		点数
I	薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	治療を要しない	0
b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	食事制限など特に必要がない	0
b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e	経管栄養が必要である	4
III	酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	特に異常を認めない	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	異常を認めない	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- | | | |
|---|---|---|
| d | 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である
(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) | 4 |
|---|---|---|

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

- | | | |
|---|---------------|---|
| a | 自立した生活が可能 | 0 |
| b | 何らかの介助が必要 | 1 |
| c | 日常生活の多くで介助が必要 | 2 |
| d | 生命維持医療が必要 | 4 |

総合評価

I からVIまでの各評価及び総点数をもとに最終評価を決定する。

- | | |
|---------------------------------|-----|
| (1)4点の項目が1つでもある場合 | 重症 |
| (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 | 重症 |
| (3)加点した総点数が3～6点の場合 | 中等症 |
| (4)加点した総点数が0～2点の場合 | 軽症 |

注意

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※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。

319 セピアプテリン還元酵素(SR)欠損症

○ 概要

1. 概要

セピアプテリン還元酵素(SR)欠損症は3種の芳香族アミノ酸水酸化酵素の補酵素テトラヒドロbioプテリン(BH₄)の生合成に関わるSRをコードする遺伝子の異常により、BH₄の欠乏を来す遺伝性の先天代謝異常症で常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式を取る。肝臓ではSR以外の還元酵素の働きでBH₄が合成されるため、高フェニルアラニン血症は来さないが、脳ではSR以外の還元酵素の働きが弱く必要なBH₄は合成されないため、カテコールアミン及びセロトニンの合成障害が引き起こされる。その結果、BH₄欠損症と同様の中樞神経症状を発症するが、高フェニルアラニン血症を来さないため新生児マス・スクリーニングでは発見できず、診断と治療が遅れることが問題となる。

患者数は、世界でも50例程度の極めてまれな疾患であるが、本邦においても、症例が報告されつつある。

2. 原因

発病の機構は、培養皮膚線維芽細胞の分析により、SR活性の低下が明らかにされ、2p14-p12に位置する*SPR*遺伝子異常が病因として解明された。

SR活性の低下は髄液中のホモバニリン酸(HVA)と5-ヒドロキシインドール酢酸(5-HIAA)を低下させる。また、プテリジン分析では、髄液中のbioプテリン値は上昇しているが活性型のBH₄は低下しているのが特徴的である。確定診断には*SPR*遺伝子解析で両方のアレルに変異を認め、培養皮膚線維芽細胞でSR活性の低下を明らかにする。

3. 症状

乳児期からの運動発達遅滞と言語発達遅滞を含む認知機能発達遅滞を示し、日内変動を伴う運動障害や早期からの眼球回転発作を示し、初期に低緊張を伴うジストニア、パーキンソン様の振戦が認められる。乳児期には躯幹の筋緊張低下を示し、乳児期後半から幼児期には舞踏運動や球麻痺症状を認めることもある。睡眠により一部の運動障害の改善が見られ、眼球回転発作の消失を見ることもある。

4. 治療法

効果的な治療法として、神経伝達物質の前駆物質であるL-ドーパ(L-DOPA)と5-ヒドロキシトリプトファン(5-HTP)補充療法が必要で、運動症状には脱炭酸酵素阻害剤(カルビドーパ)を含むL-ドーパ製剤が著効を呈する。5-HTPは乳幼児期の治療としては必須であるが、国内では薬剤として入手できないため、成人期にはL-DOPA単独での治療が行われている。L-DOPAの内服を中止すると数日以内に症状が再発するため、長期の療養は、生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

5. 予後

早期に発見し治療を行えば予後は良好と考えられるが、実際には治療の時期により予後は様々である。治療によく反応するため治療を開始すれば長期的予後は著明に改善すると考えられるが、治療を中止すると数日以内に症状が再発するため、生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明(*SPR* 遺伝子異常が原因であるが、高フェニルアラニン血症にならない機構が不明である点など、発病の機構、病態が未解明である部分が多い。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみであり、L-DOPA と 5-ヒドロキシトリプトファン(5-HTP)の2剤で治療が可能であるが、治療開始年齢により効果が異なる可能性がある。)
4. 長期の療養
必要(治療の開始時期と症状の進行の程度により予後は様々であるが、治療の開始が遅れると予後不良で進行性である。)
5. 診断基準
あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準)
6. 重症度分類
日本先天代謝異常学会による先天性代謝異常症の重症度評価を用いて中等度以上を対象とする。

○ 情報提供元

日本小児科学会、日本先天代謝異常学会

当該疾病担当者 大阪市立大学大学院 医学研究科発達小児医学 教授 濱崎考史

厚生労働省難治性疾患政策事業「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」

研究代表者 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 教授 中村公俊

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

セピアテリン還元酵素(SR)欠損症の診断基準

A. 症状

1. 認知機能発達遅滞が認められる。
2. 日内変動を伴う運動障害や早期からの眼球回転発作が認められる。
3. 初期に低緊張を伴うジストニア、パーキンソン様の振戦が認められる。
4. 乳児期には躯幹の筋緊張低下を示し、乳児期後半から幼児期には舞踏運動や球麻痺症状を認めることもある。
5. 睡眠により一部の運動障害の改善が見られ、眼球回転発作の消失を見ることもある。

B. 検査所見

1. 髄液ホモバニリン酸(homovanillic acid:HVA)・5 ヒドロキシ酢酸(5-hydroxy indole acetic acid:5-HIAA)値は低値(正常下限以下、表1参照)である。
2. 髄液プテリジン分析では、ビオプテリンが高値(正常上限以上、表1参照)である。
3. 赤血球ではなく培養皮膚線維芽細胞で SR 活性の低下を明らかにする。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

BH₄ 欠損症、瀬川病、若年性パーキンソン病、芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症

D. 遺伝学的検査

SR 欠損症の原因遺伝子と考えられている *SPR* の遺伝子解析を行い、2つのアレルに病因となる変異が同定されること。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1項目以上+Bのうち1項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: Aのうち1項目以上+Bのうち1項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

<添付資料>

表1. 髄液中のプテリジン分析、5-HIAA と HVA の正常範囲

Age	N*	B*	HVA	5-HIAA	HVA	5-HIAA
	nM	nM	nmol/L	nmol/L	ng/mL	ng/mL
新生児	15～35	20～70	300～1000	144～800	57.3～191.2	26.4～146.5
1mo～1yr	12～30	15～40	295～932	114～336	56.4～178.2	20.9～61.5
2～4yr	9～20	10～30	211～871	105～299	40.3～166.5	19.2～54.8
5～10yr	9～20	10～30	144～801	88～178	27.3～153.1	16.1～32.6
11～16yr	9～20	10～30	133～551	74～163	25.4～105.3	13.6～29.9
≥17yr	9～20	10～30	115～488	66～141	22.0～93.3	12.1～25.8

* N: ネオプテリン、B: ビオプテリン

Blau N et. al. Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases; 2014. p. 3-21.

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)を用いて中等症以上を対象とする。

		点数
I	薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
	a 治療を要しない	0
	b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c 疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
	a 食事制限など特に必要がない	0
	b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c 特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
	e 経管栄養が必要である	4
III	酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)	
	a 特に異常を認めない	0
	b 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
	c 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
	d 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
	a 異常を認めない	0
	b 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
	c 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
	d 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
	a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
	c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- | | | |
|---|---|---|
| d | 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である
(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) | 4 |
|---|---|---|

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

- | | | |
|---|---------------|---|
| a | 自立した生活が可能 | 0 |
| b | 何らかの介助が必要 | 1 |
| c | 日常生活の多くで介助が必要 | 2 |
| d | 生命維持医療が必要 | 4 |

総合評価

I からVIまでの各評価及び総点数をもとに最終評価を決定する。

- | | |
|---------------------------------|-----|
| (1)4点の項目が1つでもある場合 | 重症 |
| (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 | 重症 |
| (3)加点した総点数が3～6点の場合 | 中等症 |
| (4)加点した総点数が0～2点の場合 | 軽症 |

注意

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※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。

320 先天性グリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)欠損症

○ 概要

1. 概要

糖脂質からなる GPI アンカーは、ほ乳類の細胞においては 150 種以上の蛋白質の膜結合に用いられている。GPI が欠損するとこれらの全ての蛋白質が細胞表面に発現できない。現在までに 27 個の遺伝子が GPI アンカー型蛋白質の生合成や、修飾に必要であることがわかっている。最近、これらの遺伝子の変異による先天性グリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)欠損症(Inherited GPI deficiency:IGD)が次々と見つかり、現在までに 23 種類の遺伝子による IGD が報告されている。従来 Mabry 症候群として知られていた、高アルカリホスファターゼ(ALP)血症、精神運動発達遅滞・てんかんを呈する疾患が IGD であることが明らかになっているが、今後もオーバーラップする疾患が見つかると考えられる。

2. 原因

GPI が欠損すると 150 種以上の GPI アンカー型蛋白質が細胞表面に発現できないので、GPI 生合成遺伝子の完全欠損は胎生致死になる。IGD は、27 個の GPI 生合成や修飾に関わる遺伝子のうちのどれかが様々な程度に活性が低下した部分欠損症である。症状は細胞膜上の GPI アンカー型蛋白質の発現低下や構造異常によって起こり、変異遺伝子やその活性低下の程度により多様な症状を示す。症状のうち、てんかんの原因の一つとして GPI アンカー型蛋白質である ALP の発現低下が挙げられる。

3. 症状

必須症状は、精神・運動発達の遅れで、多くはてんかんを伴う。大田原症候群・ウエスト症候群など乳児早期発症の難治性てんかと診断された患者のなかにも見つかり、他によく見られる特徴として顔貌異常(両眼解離、テント状の口)、手指・足趾の異常(末節骨の短縮、爪の欠損等)、難聴、その他の奇形(肛門・直腸の異常、ヒルシュスプルング病、水腎症等)等がある。一部の患者では高 ALP 血症がみられるので、診断の良い指標となっている。末梢血顆粒球のフローサイトメトリー検査で GPI アンカー型タンパク質である CD16 の発現低下があることで診断されるが、診断確定のためにはターゲットエクソームあるいは全エクソーム解析による遺伝子解析を必要とする。

4. 治療法

IGD にみられるてんかんの原因の1つとして、神経細胞表面に発現する ALP の発現低下によりビタミン B₆の脱リン酸化がおこらないため、細胞内に取り込めないことがあげられる。細胞内のビタミン B₆が欠乏すると、神経細胞の興奮を押さえる GABA 合成が低下するので痙攣発作がおこる。リン酸化のないビタミン B₆(ピリドキシン)の投与がてんかん発作に有効な症例がある。その他にも有効な補充療法の開発にむけて研究が行われている。

5. 予後

遺伝子異常による疾患で、発生初期からの発達異常を伴うので根本治療は今のところない。症状の程度は軽度の知的障害等から、最重度は多臓器の奇形や難治性てんかん、重度の精神・運動発達の遅れを呈して新生児・乳児期に死亡する。また胎内死亡の症例も報告されている。最重度の症例以外の多くは成人まで生存し、痙攣のコントロール等の対症療法を中心とする長期の療養を要する。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
未解明(遺伝子異常による疾患であるが病態については未解明。)
3. 効果的な治療方法
未確立(根本的な治療法はない。種々の対症療法。ピリドキシンの補充療法が有効な症例がある。)
4. 長期の療養
必要(発症後、生涯にわたって治療の継続を要する。)
5. 診断基準
あり(学会承認の診断基準)
6. 重症度分類
Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「先天性 GPI 欠損症の症例登録システムの構築と実態調査及び早期診断法の確立」

代表者 大阪大学微生物病研究所 教授 村上良子

「先天性 GPI 欠損症の診療ガイドラインの整備と病態解析及び治療法の開発」

代表者 大阪大学微生物病研究所 教授 村上良子

<診断基準>

Definite、Probableを対象とする。

A. 症状

1. 主症状

周産期異常を伴わない知的障害があり、多くは運動発達の遅れ、てんかんを伴い時に家族性に見られる。

2. 他に頻度の高い症状として以下の症状がある。

- ①新生児期、乳児期早期発症の難治性てんかん
- ②顔貌異常：両眼解離、幅の広い鼻梁、長い眼裂・テント状の口、口唇・口蓋裂、耳介の形態異常
- ③手指、足趾の異常：末節骨の短縮、爪の欠損・低形成
- ④その他の奇形：肛門・直腸の異常、無ガングリオン性巨大結腸、水腎症、心奇形など
- ⑤難聴、眼・視力の異常
- ⑥皮膚の異常：魚鱗癬など
- ⑦筋緊張低下、関節拘縮、四肢の短縮
- ⑧高アルカリホスファターゼ(ALP)血症

B. 検査所見

1. 多くは末梢血顆粒球のフローサイトメーター解析によりCD16の発現低下を示す。

2. 以下の検査所見が見られることがある。

- ①高アルカリホスファターゼ(ALP)血症(年齢別正常値の上限を超える。)
- ②手指・足趾のX線写真で末節骨欠損
- ③聴性脳幹反応(ABR)の異常
- ④脳MRIの拡散強調画像(DWI)にて基底核に高信号、進行性の小脳萎縮、髄鞘化の遅延

C. 遺伝学的検査

GPIアンカー型タンパク質の生合成及び発現・修飾・輸送に関与する遺伝子(*PIGA*、*PIGY*、*PIGQ*、*PIGH*、*PIGC*、*PIGP*、*PIGL*、*PIGW*、*PIGM*、*PIGX*、*PIGV*、*PIGN*、*PIGB*、*PIGO*、*PIGF*、*PIGG*、*PIGZ*、*PIGK*、*PIGT*、*PIGS*、*GPAA1*、*PIGU*、*PGAP1*、*PGAP2*、*PGAP3*、*PGAP5*、*PGAP6* 等のいずれかに変異を認める。)

D. 鑑別診断

先天性GPI欠損症が原因でない大田原症候群、ウエスト症候群、ヒルシュスプルング病

<診断のカテゴリー>

Definite:

(1) Aの1+Bの1+Cを満たすもの

(2) Bの1を満たさないが、Aの1+Aの2のうち1項目以上+Cを満たすもの*

Probable: Aの1+Bの1を満たすもの

*備考: 病型によっては(PGAP1、PGAP3、PIGG 欠損症など)Bの1を満たさないものがあるので、

Aの1に加え、Aの2のうち1項目以上を満たしていれば遺伝子診断を行う。

確定診断のためには遺伝子解析が必須である。

<重症度分類>

Barthel Index で 85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(例えば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(歩行自立も含む)	15
	軽度の部分介助又は監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助又は不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助又は不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助又は不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助又は不可能	0
6 歩行	45m以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助又は監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

※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。

325 遺伝性自己炎症疾患

○ 概要

1. 概要

遺伝性自己炎症疾患は、自然免疫系に関わる遺伝子異常を原因とし、生涯にわたり持続する炎症を特徴とする疾患群である。ここでは、成人患者が確認されている疾病のうち、既に指定難病に指定されている、クリオピリン関連周期熱症候群、TNF 受容体関連周期性症候群、ブラウ症候群、家族性地中海熱、高IgD 症候群、中條・西村症候群、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群を除いた、NLRC4異常症、ADA2 (Adenosine deaminase 2) 欠損症、エカルディ・グティエール症候群 (Aicardi-Goutières Syndrome: AGS)、A20 ハプロ不全症を対象とする。

NLRC4異常症では IL-1 β と IL-18 が過剰産生され、発熱、寒冷蕁麻疹、関節痛、乳児期発症腸炎、マクロファージ活性化症候群様症状など幅広い症状を呈する。ADA2欠損症では、主に中動脈に炎症が起こり、結節性多発動脈炎に類似した多彩な症状を呈する。エカルディ・グティエール症候群は重度心身障害をきたす早期発症型の脳症であり、頭蓋内石灰化病変と慢性的な髄液細胞数・髄液インターフェロン- α 髄液ネオプテリンの増加を特徴とする。A20 ハプロ不全症はタンパク質 A20 の機能異常により、炎症性サイトカインである TNF- α IL-6、IL-1 β 等が過剰産生され、反復性口腔内アフタ、発熱、関節痛、消化管潰瘍等のベーチェット病類似症状を若年で発症する。

2. 原因

NLRC4異常症は NLRC4分子の機能獲得変異により発症する。NLRC4は自然免疫に関わるインフラソームの構成分子であるが、その機能獲得型変異によりカスパーゼ-1の恒常活性化が起こり、IL-1 β と IL-18 が過剰産生され炎症が惹起される。ADA2欠損症は ADA2分子をコードする *CECR1* 遺伝子変異により発症する常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)疾患である。患者では血漿中 ADA2の濃度が低く、細胞外アデノシン濃度の慢性的な上昇が血管炎症を促進する可能性が推測されている。一方、ADA2には成長因子としての作用もあり、出血性脳梗塞の発症には成長因子作用の障害による血管内皮の統合性の低下も影響していると推測されている。エカルディ・グティエール症候群の責任遺伝子としては *TREX1*、*RNASEH2A*、*RNASEH2B*、*RNASEH2C*、*SAMHD1*、*ADAR*、*IFIH1* の7つが報告されている。いずれも核酸の代謝や細胞質内の核酸認識に関与する遺伝子であり、I 型インターフェロンの過剰産生により炎症が持続する。A20 ハプロ不全症は *TNFAIP3* 遺伝子がコードする A20 の機能低下変異(ハプロ不全)により常染色体顕性遺伝(優性遺伝)形式で発症する。A20 は TNF- α の細胞内シグナル伝達経路上に存在し、このシグナル伝達を抑制的に制御している分子である。A20 ハプロ不全症においては *TNFAIP3* 遺伝子のヘテロ接合性変異により A20 の半量不全が生じ、TNF- α シグナル伝達の異常が起こり、種々の炎症性サイトカインが過剰産生され炎症が惹起される。

3. 症状

NLRC4異常症では、長期にわたって継続する周期熱、寒冷蕁麻疹、関節痛、乳児期発症腸炎、脾腫・血球減少・凝固障害といったマクロファージ活性化症候群様兆候など、多彩な症状を呈する。ADA2欠損症では、繰り返す発熱、蔓状皮斑やレイノー症状等の皮膚症状、血管炎による麻痺や痺れなどの神経症状、眼症状(中心静脈閉塞や視神経萎縮、第3脳神経麻痺など)、胃腸炎症状、筋肉痛や関節痛、高血圧、腎障

害等が認められ、長期にわたって継続する。エカルディ・グティエール症候群では、神経学的異常、肝脾腫、肝逸脱酵素の上昇、血小板減少といった先天感染症(TORCH 症候群)類似の症状の他、易刺激性、間欠的な無菌性発熱、てんかんや発達退行を中心とした進行性重症脳症の臨床像を呈する。血小板減少、肝脾腫、肝逸脱酵素上昇、間欠的発熱などから不明熱として精査を受けることも多く、手指・足趾・耳などの凍瘡様皮膚病変や全身性エリテマトーデスに類似した自己免疫疾患の合併も認められる。いずれの疾患も生涯にわたり炎症が持続するため、高齢になるほど臓器障害が進行して重症となる。A20 ハプロ不全症は、新生児期から 20 歳頃までの若年期に発症する。重症度は症例ごとに異なるが、周期性発熱あるいは遷延性の発熱、反復性口腔内アフタ、皮疹、関節痛に加え、外陰部潰瘍、消化管潰瘍、ぶどう膜炎といったベーチェット病様の症状を呈する。生涯にわたり炎症が持続し、臓器障害が進行する。また、橋本病や全身性エリテマトーデス、自己免疫性肝炎等の自己免疫疾患の併発もみられる。

4. 治療法

いずれの疾患に対しても現時点で確立された治療法はないが、IL-1 β や IL-18 の過剰産生が推定されている NLRC4異常症では抗 IL-1 製剤の有効性が報告されている。ADA2欠損症に対しては、抗 TNF 療法の有効性を示す報告が増えている。また、骨髄移植による根治が期待され、実際に有効であった症例も報告されている。エカルディ・グティエール症候群に対しては JAK 阻害薬であるバリシチニブによる症状と検査値の改善、逆転写酵素阻害薬による血液・髄液検査所見の改善が報告されている。A20 ハプロ不全症は副腎皮質ステロイド全身投与、コルヒチン、抗 TNF 製剤などの使用が報告されているが、有効性は確立していない。一部の症例で、抗 IL-1 製剤、抗 IL-6 製剤、JAK 阻害薬、治療抵抗性腸管炎症に対する外科的切除術、難治性自己免疫疾患に対する造血細胞移植の有効性が報告されている。

5. 予後

NLRC4異常症では、関節炎や炎症性腸炎に加え、繰り返すマクロファージ活性化症候群を合併し生命の危険を伴う。ADA2欠損症では、血管炎症による脳梗塞や神経障害、視力障害、臓器梗塞による腎症などの病変を合併し予後不良である。エカルディ・グティエール症候群では、早発性脳症、てんかん、重症凍瘡様皮疹のため予後不良である。いずれの疾患も慢性の炎症が持続し、進行性の臓器障害を併発するため高齢になるほど症状が悪化する。A20 ハプロ不全症は生涯にわたる全身炎症のために患者の生活の質は阻害される。治療抵抗例では眼症状による視力障害、自己免疫疾患による多臓器障害、が進行する。また、消化管出血による致死例などが報告されている。ただし、いずれの疾患も責任遺伝子の報告や疾患概念の確立から間がなく、長期的な予後には不明な部分が存在する。

○ 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)
100 人未満(すべて成人症例が存在する。)
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(いずれも対症療法のみ)
4. 長期の療養
必要(遺伝性疾患であり、進行性の臓器障害を来すため。)

5. 診断基準

あり(学会によって承認された診断基準あり。)

6. 重症度分類(重症例を助成対象とする。)

Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、移行医療体制の構築、診療ガイドライン確立に関する研究」

研究代表者 久留米大学小児科 教授 西小森隆太

日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会

当該疾病担当者 久留米大学小児科 教授 西小森隆太

<診断基準>

1) NLRC4 異常症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

- ①紅斑、蕁麻疹様発疹
- ②発熱
- ③持続する下痢等の腸炎症状

B. 検査所見

- ①炎症所見陽性
- ②血清 IL-18 高値
- ③マクロファージ活性化症候群

C. 遺伝学的検査

NLRC4 遺伝子に疾患関連変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの2項目 + Bの2項目 + Cを満たすもの

Probable:

- (1) Aの2項目 + Bの1項目 + Cを満たすもの
- (2) Aの1項目 + Bの2項目 + Cを満たすもの
- (3) Aの1項目 + Bの1項目 + Cを満たすもの

<参考所見>

鑑別診断

他の自己炎症性疾患、全身型若年性特発性関節炎、慢性感染症、炎症性腸疾患、リウマチ・膠原病疾患、家族性血球貪食性リンパ組織球症、X 連鎖性リンパ増殖症を除外する。

2) ADA2欠損症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

- ①繰り返す発熱
- ②蔓状皮斑やレイノー症状などの皮膚症状
- ③麻痺や痺れなどの神経症状

B. 検査所見

- ①画像検査: 虚血性(時に出血性)梗塞や動脈瘤の存在
- ②組織検査: 血管炎の存在
- ③ADA2 活性検査: 血漿中 ADA2 酵素活性の明らかな低下

C. 遺伝学的検査

CECR1 遺伝子に機能喪失型変異をホモ接合又は複合型ヘテロ接合で認める。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの1項目+B①またはB②+B③またはCのいずれかを満たすもの

Probable: Aの1項目+B③またはCのいずれかを満たすもの

<参考所見>

鑑別診断

他の自己炎症性疾患、全身型若年性特発性関節炎、慢性感染症及びベーチェット病・高安動脈炎などの非遺伝性血管炎症候群を除外する。

3) エカルディ・グティエール症候群の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

- ①神経症状(早発性脳症、発達遅滞、進行性の小頭症、痙攣)
- ②神経外症状(不明熱、肝脾腫、凍瘡様皮疹)

B. 検査所見

- ①髄液検査異常(ア～ウの1項目以上)
 - ア)髄液細胞数増多($WBC \geq 5/mm^3$ 、通常はリンパ球優位)
 - イ)髄液中インターフェロン α 上昇($>6IU/mL$)
 - ウ)髄液中ネオプテリン増加(年齢によりカットオフ値は異なる)
- ②画像検査所見:頭蓋内石灰化(加齢による生理的変化を除く)

C. 遺伝学的検査

TREX1、*RNASEH2B*、*RNASEH2C*、*RNASEH2A*、*SAMHD1*、*ADAR*、*IFIH1*等の疾患原因遺伝子のいずれかに疾患関連変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの①+B①およびB②+Cのいずれか を満たすもの

Probable:

- (1) Aの1項目+B②+Cのいずれか を満たすもの
- (2) Aの①+B①および B② を満たすもの

<参考所見>

鑑別診断

他の自己炎症性疾患、全身型若年性特発性関節炎、慢性感染症、リウマチ・膠原病疾患、CMV・風疹・トキソプラズマ・単純ヘルペス・HIVを含む出生前／周産期感染症、既知の先天代謝性疾患・脳内石灰化症・神経変性疾患を除外する。

4) A20 ハプロ不全症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

- ①反復性発熱
- ②反復性口腔内アフタ
- ③下痢、血便等の消化管症状
- ④外陰部潰瘍
- ⑤関節炎
- ⑥皮疹(毛嚢炎様皮疹、痤瘡様皮疹、結節性紅斑様皮疹など)
- ⑦眼症状(虹彩毛様体炎、網膜ぶどう膜炎など)
- ⑧自己免疫疾患症状(自己免疫性甲状腺炎、自己免疫性肝炎など)

B. 検査所見

- ①炎症所見陽性
- ②便潜血陽性
- ③針反応試験陽性

C. 遺伝学的検査

TNFAIP3 遺伝子に疾患関連変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの2項目 + Bの1項目 + Cを満たすもの

Probable: Aの1項目 + Cを満たすもの

<参考所見>

鑑別診断

他の自己炎症性疾患(家族性地中海熱、クリオピリン関連周期熱症候群、TNF 受容体関連周期性症候群、中條-西村症候群、PAPA 症候群、Blau 症候群/若年発症サルコイドーシス、高 IgD 症候群/メバロン酸キナーゼ欠損症、PFAPA 症候群)、若年性特発性関節炎、慢性感染症、炎症性腸疾患、悪性新生物、リウマチ・膠原病疾患、ベーチェット病

<重症度分類>

機能的評価:Barthel Index 85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(歩行自立も含む)	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助または不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助または不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助または不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助または不可能	0
6 歩行	45m以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助または監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

※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ヵ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者については、医療費助成の対象とする。

○ 概要

1. 概要

大理石骨病は、破骨細胞の機能不全による骨吸収障害により、びまん性の骨硬化を呈する症候群である。破骨細胞機能不全をもたらす原因は多相であるため、遺伝的異質性の高い疾患であり、症状も早期に発症する重症の新生児型／乳児型、中等度の中間型、軽症の遅発型まで多様である。未熟骨（一次骨梁）の成熟骨（緻密骨）への置換が障害される結果、未熟骨で覆い尽くされた骨は硬化しているにもかかわらず脆い。また、過剰な未熟骨は骨髓腔の狭小化をもたらし、骨髓機能不全（貧血、易感染性、出血傾向、肝脾腫など）を引き起こす。頭蓋底の骨肥厚による脳神経症状（難聴、視力障害、顔面神経麻痺）を呈することもある。

2. 原因

破骨細胞の形成や機能に関連する複数の遺伝子異常（*TCIRG1*、*CLCN7*、*OSTM1*、*TNFSF11*（*RANKL*）、*TNFRSF11A*（*RANK*）、*PLEKHM1*、*CA2*、*LRP5*、*IKBKG*（*NEMO*）、*FERMT3*（*KIND3*）、*RASGRP2*（*CalDAG-GEF1*）、*SNX10*）が報告されている。新生児型／乳児型及び中間型は常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）、遅発型は常染色体顕性遺伝（優性遺伝）である。

3. 症状

新生児型／乳児型は早期より重度の骨髓機能不全、脳神経症状、水頭症、低カルシウム血症、成長障害などを呈する。汎血球減少となるため感染や出血を生じやすく、幼児期までの死亡率は高い。中間型は小児期に発症して骨折、骨髓炎、難聴、低身長、歯牙の異常など種々の症状を呈するが、骨髓機能不全は重篤ではない。遅発型では骨髓機能不全は認められず、病的骨折、下顎の骨髓炎、顔面神経麻痺などで診断されることが多い。このタイプでは他の理由で施行されたレントゲン検査によって偶然発見されることもある。X線所見としては、頭蓋底や眼窩縁の骨硬化像、長管骨骨幹端の undermodeling（Erlenmeyer フラスコ状変形）、椎体終板の硬化像（サンドイッチ椎体、ラガージャージ椎体）などを共通とする。

4. 治療法

重症の新生児／乳児型では骨髓移植、造血幹細胞移植などが試みられているが、確立されたものはない。種々の症状に応じた対症療法が中心となるが、骨折に関しては著しい骨硬化により手術による固定材の刺入が極めて困難であり、また骨癒合も遷延化するため難治性となることが多い。特に成人期以降の骨折治療は極めて難渋する。骨髓炎は遷延化することが多く、長期にわたる薬物治療を要する。進行性の難聴に対しては補聴器が必要となる。

5. 予後

新生児／乳児型では重度の貧血、出血、肺炎、敗血症などにより乳幼児期に死亡するものがある。中間型の長期予後に関しては不明な点が多い。遅発型の生命予後は良い。成人期以降では骨折の遷延治療や偽関節、骨髓炎、進行性の難聴などが日常生活における問題となり、長期にわたる治療が必要となることがある。

○ 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)
100人未満
2. 発病の機構
不明(破骨細胞の機能不全が関与しており、複数の責任遺伝子が同定されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(骨髄移植、造血幹細胞移植、インターフェロンやプレドニンによる薬物療法などが試みられている。)
4. 長期の療養
必要(新生児／乳児型は生命維持のための治療が必要である。軽症型でも骨折、骨髄炎、視力、聴力障害の危険性が生涯にわたり潜在する。)
5. 診断基準
あり(日本整形外科学会作成)
6. 重症度分類
新生児／乳児型では生命維持が問題となる。中間型及び遅発型では骨折、視力・聴力障害、骨髄炎などにより重症度が変化するため modified Rankin Scale (mRS) を用いて3以上を対象とする。

○ 情報提供元

日本整形外科学会(小児整形外科委員会)

当該疾病担当者 名古屋大学整形外科 准教授 鬼頭浩史

日本小児科学会

当該疾病担当者 東京大学医学部附属病院リハビリテーション科 教授 芳賀信彦

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

大理石骨病の診断基準

A. 症状

1. 病的骨折
2. 肝脾腫
3. 脳神経症状(視力・聴力障害、顔面神経麻痺など)
4. 骨髄炎
5. 歯牙形成不全

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見
 - ①貧血(11.0g/dL 以下)
 - ②白血球減少(3,000/ μ L 以下)
 - ③血小板減少(10 万/ μ L 以下)
 - ④低カルシウム血症(総血漿カルシウム濃度 8.0mg/dL 以下)
2. 画像検査所見
 - ①びまん性骨硬化像
 - ②頭蓋底や眼窩縁の骨硬化像
 - ③長管骨骨幹端の Erlenmeyer フラスコ状変形
 - ④サンドイッチ椎体・ラガージャージ椎体

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

濃化異骨症、骨斑紋症、流蝕骨症、骨線状症、カムラティ・エンゲルマン症候群(骨幹異形成症)、異骨性骨硬化症

D. 遺伝学的検査

TCIRG1、*CLCN7*、*OSTM1*、*TNFSF11* (*RANKL*)、*TNFRSF11A* (*RANK*)、*PLEKHM1*、*CA2*、*LRP5*、*IKBKG* (*NEMO*)、*FERMT3* (*KIND3*)、*RASGRP2* (*Ca/DAG-GEF1*)、*SNX10* いずれかの遺伝子変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite:

- (1) Aのうち3項目以上+Bのうち4項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの
- (2) Aのうち1項目以上+Bのうち3項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: Aのうち2項目以上+Bのうち3項目以上(ただし、Bの2のいずれかを含む。)を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS) の評価スケールを用いて、3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6	死亡	

※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。

329 無虹彩症

○ 概要

1. 概要

無虹彩症は虹彩が完全または不完全に欠損していることで見出される遺伝性疾病で、常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式を示す。責任遺伝子は *PAX6* 遺伝子である。本疾患は出生時から両眼性の強い視力不良を認め、大半が視覚障害児となる。本疾病の発症頻度は 10 万人に 1 人とされ、まれな疾患である。性差はない。患者の 8 割程度が家族性に発症しており、残る 2 割は散発性に発症する。

2. 原因

責任遺伝子は *PAX6* 遺伝子であることが既に解明されており、この遺伝子の片アレルの機能喪失によって機能遺伝子量が半減（ハプロ不全）することで生じるとされ、両アレルが異常の場合には胎生致死となる。*PAX6* 遺伝子の機能遺伝子量の半減によってどのようにして発症するのかは不明である。

3. 症状

幼少時より網膜の黄斑低形成のために視力は不良であり、また虹彩がほとんどないために羞明を訴える。また、眼振を併発することが多く、斜視も高率に併発する。半数以上の症例で白内障、水晶体脱臼を併発する。角膜は幼少時には正常であるが、成長につれ角膜輪部機能不全となり、最終的には結膜組織が角膜に侵入して（角膜パックス）視力をより低下させる。また、重篤な例では出生時に緑内障が併発しており、さらに成人以降に緑内障の合併が高率に見られ、適切な治療がなされないと失明を起こしうる。

4. 治療法

羞明に対して遮光眼鏡あるいは虹彩付きコンタクトレンズの装用がなされる。また乳児期の緑内障に対しては緑内障手術を、成人期以降の緑内障に対しては抗緑内障薬の点眼や緑内障手術を行う。白内障や水晶体脱臼に対しては適切な時期に手術治療を行う。角膜パックスにより視力がより低下した場合には角膜移植術（表層角膜切除ないし表層角膜移植術および輪部移植術の併設）の適応となる。斜視に対しては整容的に意義があれば斜視の矯正手術を行う。黄斑低形成に対しての確立した治療法はない。

5. 予後

本疾患は幼少時より両眼性の中等度から高度の視力低下を認め、大半が視覚障害児となる。眼振や斜視、そして、黄斑低形成は停止性で進行はみられないが、角膜輪部機能不全や緑内障については進行性であり、適切な治療がなされない場合には失明の転帰をたどることもある。適切な時期に角膜手術を行い、また緑内障については生涯にわたって治療を継続する必要がある。

○ 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)

100 人未満

2. 発病の機構

不明(責任遺伝子については解明済みであるが、*PAX6* 遺伝子のハプロ不全がどのようなメカニズムで疾病発症に至るかについては不明である。)

3. 効果的な治療方法

未確立(無虹彩や黄斑低形成については治療法が存在しない。角膜パンヌスによる視力低下については輪部移植術や表層角膜移植術を状況に応じて行うが、拒絶された場合には輪部疲弊症となり再度輪部移植術が必要となる。)

4. 長期の療養

必要(角膜輪部機能不全や緑内障については進行性であり、適切な治療がなされない場合には失明の転帰をたどることもある。適切な時期に角膜移植を行い、適宜拒絶反応に対する治療や緑内障治療を行う必要がある。生涯にわたる管理と治療が必要となる。)

5. 診断基準

あり(希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班で作成、日本眼科学会にて承認)

6. 重症度分類

無虹彩症の重症度評価(日本眼科学会)を用いていずれかに該当する場合を対象とする

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「角膜難病の標準的診断法および治療法の確立を目指した調査研究班」

研究代表者 大阪大学 眼科 教授 西田幸二

難治性疾患政策研究事業「マイクロアレイ染色体検査でみつかる染色体微細構造異常症候群の診療ガイドラインの確立」研究班

研究代表者 藤田保健衛生大学 教授 倉橋 浩樹

「日本眼科学会」

理事長 筑波大学 教授 大鹿 哲郎

「日本角膜学会」

理事長 筑波大学 教授 大鹿 哲郎

「日本小児眼科学会」

理事長 国立成育医療研究センター 医長 東 範行

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

1. 両眼性の視力障害(注1)
2. 羞明(注2)

B. 検査所見

1. 細隙燈顕微鏡検査で、部分的虹彩萎縮から完全虹彩欠損まで様々な程度の虹彩の形成異常を認める。
(注3)
2. 眼底検査、OCT 検査等で、黄斑低形成を認める。(注4)
3. 細隙燈顕微鏡検査で、角膜輪部疲弊症や角膜混濁などの角膜病変を認める。(注5)
4. 細隙燈顕微鏡検査で、白内障を認める。(注6)
5. 超音波検査、MRI、CT で、小眼球を認める。
6. 眼球振盪症を認める。
7. 眼圧検査等で、緑内障を認める。(注7)

C. 鑑別診断

1. ヘルペスウイルス科の既感染による虹彩萎縮
2. 外傷後または眼内手術後虹彩欠損
3. 眼杯裂閉鎖不全に伴う虹彩コロボーマ
4. リーガー異常
5. 虹彩角膜内皮(irisocorneal endothelial:ICE)症候群

D. 眼外合併症

PAX6 遺伝子変異に伴う異常(注8)

E. 遺伝学的検査

PAX6 遺伝子の病的遺伝子変異もしくは 11p13 領域の欠失を認める。

F. その他の所見

家族内発症が認められる。(注9)

<診断のカテゴリー>

Definite:

Aのいずれか+B1+Eを満たし、Cを除外したもの

Probable:

(1)Aのいずれか+B1+Fを満たし、Cを除外したもの

(2)Aのいずれか+B1およびB2を満たし、Cを除外したもの

(3) Aのいずれか+B1およびB3を満たし、Cを除外したもの

Possible: Aのいずれか+B1を満たし、Cを完全には除外できない

注1. 黄斑低形成、白内障、緑内障、角膜輪部疲弊症などの眼合併症により視力低下を来す。

注2. 虹彩欠損の程度により羞明を訴える。

注3. 60～90%が両眼性。

注4. 黄斑部の黄斑色素、中心窩陥凹、中心窩無血管領域が不明瞭となる。

注5. 病期により、palisades of Vogt の形成不全から、血管を伴った結膜組織の侵入、上皮の角化まで様々な程度の角膜病変をとりうる。

注6. 約 80%に合併する。

注7. 隅角の形成不全により 50～75%に合併する。

注8. *PAX6* 遺伝子は眼組織の他、中枢神経、膵臓ランゲルハンス島、嗅上皮にも発現しており、これらの組織の低形成により、脳梁欠損、てんかん、高次脳機能障害、無嗅覚症、グルコース不耐性など様々な眼外合併症を伴うことがある。

注9. 家族性(常染色体顕性遺伝(優性遺伝))が 2/3 で残りは孤発例である。

<重症度分類>

1)～3)のいずれかに該当するものを対象とする。

1)以下でⅢ度以上の者を対象とする。

Ⅰ度：罹患眼が片眼で、僚眼(もう片方の眼)が健常なもの

Ⅱ度：罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力 0.3 以上

Ⅲ度：罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力 0.1 以上、0.3 未満

Ⅳ度：罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力 0.1 未満

注1: 健常とは矯正視力が 1.0 以上であり、視野異常が認められず、また眼球に器質的な異常を認めない状況である。

注2:Ⅰ～Ⅲ度の例で続発性の緑内障等で良好な方の眼の視野狭窄を伴った場合には、1段階上の重症度分類に移行する。

注3: 視野狭窄ありとは、中心の残存視野がゴールドマンⅠ/4 視標で 20 度以内とする。

2)modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

3) CKD重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合を対象とする。

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 ²)	G1	正常または高 値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽 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

重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKDの重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑のステージを基準に、黄、オレンジ、赤の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する

※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、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者については、医療費助成の対象とする。