資料１－１

指定難病に係る検討結果について

平成２６年１０月８日
厚生科学審議会疾病対策部会
指定難病検討委員会

１．はじめに

○　難病の患者に対する医療等に関する法律（以下「法」という。）の規定に基づき、厚生労働大臣が厚生科学審議会の意見を聴いて指定難病（法第５条第１項に規定する指定難病をいう。以下同じ。）を指定するに当たり、指定難病とすべき疾病の案及び当該指定難病に係る医療費助成（法第５条第１項に規定する特定医療費の支給をいう。以下同じ。）の支給認定に係る基準（指定難病の診断に関する客観的な指標による一定の基準及び法第７条第１項に規定する病状の程度。以下「支給認定に係る基準」という。）の案を以下のとおり取りまとめた。

２．指定難病に係る検討の進め方

○　指定難病に係る検討に当たっては、他の施策体系が確立されていない疾病を検討の対象とする。

○　なお、指定難病の指定から当該指定難病に係る医療費助成を実施するまでには、一定の準備期間が必要である。このため、平成２７年１月から医療費助成を開始する第一次実施分の指定難病については、これまでの特定疾患治療研究事業の対象疾病に加えて、当該疾病と同時に検討することが可能な疾病及び小児慢性特定疾病として新たに追加されることが検討されている疾病のうち、指定に係る要件を満たすことについて判断するための資料等が整ったものを検討対象とした。

○　指定に係る要件等に関する学術的な整理や情報収集が不十分な疾病など、現時点で検討に時間を要する疾病については、第二次実施分（平成２７年夏から実施を予定）の指定難病に係る検討に向けて基礎的資料の収集・整理を行った上で、今秋以降に本委員会で議論することとする。

３．指定難病に係る指定の要件について

○　指定難病に係る指定の要件は、法に規定されているが、さらに具体的な考え方の整理を行うとともに、支給認定に係る基準については、法において審議会の意見を聴いて定めることとされていることから、本委員会では、これらについて具体的な考え方を別添１のとおり取りまとめた。

○　これらの考え方に基づき、個別の疾病が指定難病の指定の要件を満たすかどうかについて、また、指定難病の要件を満たすと考えられる疾病の支給認定に係る基準について、それぞれ検討を行った。

○　この検討に当たっては、難治性疾患克服研究事業の研究班から集めた情報を活用した。

４．指定難病とすべき疾病の案及び支給認定に係る基準の案

○　本委員会では１１３の疾病を検討の対象とした。その中で、

① １疾病は、特定の薬剤により発症することが明確であり、当該薬剤の使用が禁止されている現状において、新規患者が生じる蓋然性はほぼないことを確認した。

② ２疾病は「長期の療養を必要とする」という要件に合致しないと判断した。

その結果、医療費助成の第一次実施分としては、これら３疾病を除き、別添２のとおり１１０疾病を指定難病とすべきことを本委員会の結論とした。

○ また、指定難病の患者の病状の程度については、「個々の指定難病の特性に応じ、日常生活又は社会生活に支障があると医学的に判断される程度」とした。具体的な個々の疾病の支給認定に係る基準は、別添３のとおりとした。

５．今後の検討の進め方

○　平成２７年夏に向けて、第二次実施分として改めて指定難病の検討を行うことが予定されており、今後も継続的に委員会を開催する。その際には、難病や指定難病の要件の考え方をさらに整理するとともに、他の施策体系との整合性についても検討を行い、指定難病の指定や支給認定に係る基準の検討及び見直しを行っていくこととする。

○　指定難病とすべき疾病の案や、支給認定に係る基準の案は、難治性疾患克服研究事業等の研究班からの情報提供や研究成果を活用し、検討時点において適切と考えられる内容を設定することとなるが、いずれも医学の進歩に合わせ、必要に応じて適宜見直しを行うこととする。

別添１

指定難病の要件について

平成２６年１０月８日

難病の定義

難 病

○発病の機構が明らかでなく
○治療方法が確立していない
○希少な疾病であって
○長期の療養を必要とするもの

患者数等による限定は行わず、他の施策体系が樹立されていない疾病を幅広く対象とし、調査研究・患者支援を推進

例：悪性腫瘍は、がん対策基本法において体系的な施策の対象となっている

指定難病

医療費助成の対象

難病のうち、以下の要件の全てを満たすものを、
患者の置かれている状況からみて
良質かつ適切な医療の確保を図る必要性が高いものとして、
厚生科学審議会の意見を聴いて厚生労働大臣が指定

○患者数が本邦において一定の人数(注)に達しないこと

○客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立していること

（注）人口の0.1%程度以下であることを厚生労働省令において規定する予定。

指定難病の要件について＜1＞

（1）「発病の機構が明らかでない」ことについて

○ 以下のように整理する。

① 原因が不明または病態が未解明な疾病が該当するものとする。

② 原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は、①に該当するものとする。

③ 外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能な場合は①に該当しないものとする。

④ ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病については、原則として①に該当しないものとする。ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行うものとする。

⑤ 何らかの疾病（原疾患）によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病は、原則として①に該当しないものとして、原疾患によってそれぞれ判断を行うものとする。

指定難病の要件について＜2＞

（2）「治療方法が確立していない」ことについて

○　以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。

① 治療方法が全くない。

② 対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。

③ 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。

○　治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では完治することが可能な治療方法には含めないこととする。

指定難病の要件について＜3＞

（3）「長期の療養を必要とする」ことについて

○　以下のように整理する。

① 疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続もしくは潜在する場合を該当するものとする。

② ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないようなもの（急性疾患等）は該当しないものとする。

③ 症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾患については、該当しないものとする。

指定難病の要件について＜4＞

（4）「患者数が本邦において一定の人数に達しないこと」について

○ 「一定の人数」として示されている「人口の0.1%程度以下」について、以下のように整理する。

① 本検討会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて、計算する。

※本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人（「人口推計」（平成26年1月確定値）（総務省統計局）より）

② 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人（0.142%）未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする。

③ この基準の適用に当たっては、上記を参考にしつつ、個別具体的に判断を行うものとする。

○ 患者数の取扱いについては、以下のよう整理する。

① 希少疾患の患者数をより正確に把握するためには、(a)一定の診断基準に基づいて診断された当該疾患の(b)全国規模の(c)全数調査という3つの要件を満たす調査が望ましいものとする。

② 医療費助成の対象疾患については、上記3つの要件を最も満たし得る調査として、難病患者データベース（仮称）に登録された患者数（※）をもって判断するものとする。

※　医療受給者証保持者数と、医療費助成の対象外だが登録されている者の数の合計

③ 医療費助成の対象疾患ではない場合などは、研究班や学会が収集した各種データを用いて総合的に判断する。当該疾患が指定難病として指定された場合などには、その後、難病患者データベースの登録状況を踏まえ、本要件を満たすかどうか、改めて判断するものとする。

指定難病の要件について＜5＞

（5）「診断に関し客観的な指標による一定の基準が定まっていること」について

○　以下のように整理する。

① 血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標とする。

②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。

i.　関連学会等（国際的な専門家の会合を含む）による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。

ii.　ｉには該当しないものの、専門家の間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなもので、ｉの合意を得ることを目指しているなどｉに相当すると認められるもの。この場合、関連学会等のとりまとめ状況を適宜把握する。

認定基準についての考え方＜1＞

○ 医療費助成の対象患者の認定基準については、確立された対象疾患の診断基準とそれぞれの疾患の特性に応じた重症度分類等を組み込んで作成し、個々の疾患ごとに設定する。

○ これらの認定基準については、検討時点において適切と考えられる基準を設定するとともに、医学の進歩に合わせて、必要に応じて適宜見直しを行う。

○ 診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する。

① 必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。

② 複数の検査や症状の組み合わせを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。

③ 診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。

認定基準についての考え方＜2＞

○ 重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する。

- 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定める。

- 治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾患については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定する。

- 疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いる。

- 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活又は社会生活への支障の程度が明らかではない場合、または、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。

  ① 臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。

  ※例：心、肺、肝、腎、視力、聴力、ADL等

  ② 段階的な重症度分類等の定めはないが、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ような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。

  ※例：家族性高コレステロール血症（ホモ接合体）

別添２

指定難病とすべき疾病（検討結果）

○指定難病とすべき疾病（１１０疾病）

番号	病名	患者数	備考
1	球脊髄性筋萎縮症	960	特定疾患
2	筋萎縮性側索硬化症	9,096	特定疾患
3	脊髄性筋萎縮症	712	特定疾患
4	原発性側索硬化症	175	
5	進行性核上性麻痺	8,100	特定疾患
6	パーキンソン病	108,803	特定疾患
7	大脳皮質基底核変性症	3,500	特定疾患
8	ハンチントン病	851	特定疾患
9	神経有棘赤血球症	100未満	
10	シャルコー・マリー・トゥース病	6,250	
11	重症筋無力症	19,670	特定疾患
12	先天性筋無力症候群	100未満	
13	多発性硬化症／視神経脊髄炎	17,073	特定疾患
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	3,423	特定疾患
15	封入体筋炎	1,000	
16	クロウ・深瀬症候群	340	
17	多系統萎縮症	11,733	特定疾患
18	脊髄小脳変性症(多系統萎縮症を除く)	25,447	特定疾患
19	ライソゾーム病	911	特定疾患
20	副腎白質ジストロフィー	193	特定疾患
21	ミトコンドリア病	1,087	特定疾患
22	もやもや病	15,177	特定疾患
23	プリオン病	475	特定疾患
24	亜急性硬化性全脳炎	83	特定疾患
25	進行性多巣性白質脳症	100未満	
26	HTLV-1関連脊髄症	3,000	
27	特発性基底核石灰化症	200	
28	全身性アミロイドーシス	1,802	特定疾患
29	ウルリッヒ病	300	
30	遠位型ミオパチー	400	

注）「患者数」は平成24年度医療受給者証保持者数や、研究班による推計。

○指定難病とすべき疾病（110疾病、つづき）

番号	病名	患者数	備考
31	ベスレムミオパチー	100	
32	自己貪食空胞性ミオパチー	100未満	
33	シュワルツ・ヤンペル症候群	100未満	
35	神経線維腫症	3,588	特定疾患
36	天疱瘡	5,279	特定疾患
37	表皮水疱症	347	特定疾患
38	膿疱性乾癬（汎発型）	1,843	特定疾患
39	スティーヴンス・ジョンソン症候群	59	特定疾患
40	中毒性表皮壊死症		特定疾患
41	高安動脈炎	5,881	特定疾患
42	巨細胞性動脈炎	700	
43	結節性多発動脈炎	9,610	特定疾患
44	顕微鏡的多発血管炎		特定疾患
45	多発血管炎性肉芽腫症	1,942	特定疾患
46	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	1,800	
47	悪性関節リウマチ	6,255	特定疾患
48	バージャー病	7,109	特定疾患
49	原発性抗リン脂質抗体症候群	10,000	
50	全身性エリテマトーデス	60,122	特定疾患
51	皮膚筋炎／多発性筋炎	19,500	特定疾患
52	全身性強皮症	27,800	特定疾患
53	混合性結合組織病	10,146	特定疾患
54	シェーグレン症候群	66,300	
55	成人スチル病	4,800	
56	再発性多発軟骨炎	500	
57	ベーチェット病	18,636	特定疾患
58	特発性拡張型心筋症	25,233	特定疾患
59	肥大型心筋症	3,144	特定疾患
60	拘束型心筋症	24	特定疾患
61	再生不良性貧血	10,287	特定疾患
62	自己免疫性溶血性貧血	2,600	
63	発作性夜間ヘモグロビン尿症	400	
64	特発性血小板減少性紫斑病	24,100	特定疾患
65	血栓性血小板減少性紫斑病	1,100	
66	原発性免疫不全症候群	1,383	特定疾患

注）「患者数」は平成24年度医療受給者証保持者数や、研究班による推計。

○指定難病とすべき疾病（110疾病、つづき）

番号	病名	患者数	備考
67	IgA 腎症	33,000	
68	多発性嚢胞腎	29,000	
69	黄色靭帯骨化症	2,360	特定疾患
70	後縦靭帯骨化症	33,346	特定疾患
71	広範脊柱管狭窄症	5,147	特定疾患
72	特発性大腿骨頭壊死症	15,388	特定疾患
73	下垂体性ADH分泌異常症	1,900	特定疾患
74	下垂体性TSH分泌亢進症	200	特定疾患
75	下垂体性PRL分泌亢進症	2,600	特定疾患
76	クッシング病	600	特定疾患
77	下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進症	400	特定疾患
78	下垂体性成長ホルモン分泌亢進症	3,000	特定疾患
79	下垂体前葉機能低下症	8,400	特定疾患
80	家族性高コレステロール血症（ホモ接合体）	140	特定疾患
81	甲状腺ホルモン不応症	3,000	
82	先天性副腎皮質酵素欠損症	1,800	
83	先天性副腎低形成症	1,000	
84	アジソン病	1,000	
85	サルコイドーシス	23,088	特定疾患
86	特発性間質性肺炎	7,367	特定疾患
87	肺動脈性肺高血圧症	2,299	特定疾患
88	肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症	100	特定疾患
89	慢性血栓塞栓性肺高血圧症	1,810	特定疾患
90	リンパ脈管筋腫症	526	特定疾患
91	網膜色素変性症	27,158	特定疾患
92	バッド・キアリ症候群	252	特定疾患
93	特発性門脈圧亢進症	900	
94	原発性胆汁性肝硬変	19,701	特定疾患
95	原発性硬化性胆管炎	400	
96	自己免疫性肝炎	10,000	
99	クローン病	36,418	特定疾患
100	潰瘍性大腸炎	143,733	特定疾患
101	好酸球性消化管疾患	5,000	
102	慢性特発性偽性腸閉塞症	1,400	
103	巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症	100未満	

注）「患者数」は平成24年度医療受給者証保持者数や、研究班による推計。

○指定難病とすべき疾病（110疾病、つづき）

番号	病名	患者数	備考
104	腸管神経節細胞僅少症	100	
105	ルビンシュタイン・テイビ症候群	200	
106	CFC症候群	200	
107	コステロ症候群	100	
108	チャージ症候群	5,000	
109	クリオピリン関連周期熱症候群	100	
110	全身型若年性特発性関節炎	5,400	
111	TNF受容体関連周期性症候群	100未満	
112	非典型溶血性尿毒症症候群	100未満	
113	ブラウ症候群	100未満	

○指定難病の要件を満たさない疾病（3疾患）

34	スモン	1,524	特定疾患
97	難治性肝炎のうち劇症肝炎	266	特定疾患
98	重症急性膵炎	1,664	特定疾患

注）「患者数」は平成24年度医療受給者証保持者数や、研究班による推計。

以上

別添３

指定難病とすべき疾病の
支給認定にかかる基準
（個票全体）

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。四肢の筋力低下および筋萎縮、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 歳ごろで、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 の繰り返しが、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、Brugada 症候群を合併することがある。

4. 治療法

根治治療は確立していない。症状の進行に応じた運動療法とともに、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。男性ホルモン抑制療法について臨床試験が進められている。

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（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

960 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（根治治療は確立していない）

４. 長期の療養

必要（緩徐進行性である）

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）

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

『神経変性疾患領域における基盤的調査研究』班

研究代表者　鳥取大学脳神経内科　教授　中島健二

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜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

＜診断の判定＞

上記のA. B. C.　をすべてみたすもの、またはA. とD. の両方をみ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_	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。

※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。

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

筋萎縮側索硬化症(ALS)のうち約 5%は家族歴を伴い、家族性筋萎縮側索硬化症（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などに異常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(普通型)、(2)言語障害、嚥下障害 など球症状が主体となる球型(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、認知症を伴う例など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 年より本邦でも認可された。リルゾールのほかにも、近年、病勢の進行を遅らせる目的で数種類の薬剤が開発され、治験進行中ないし、治験計画中である。筋力低下や痙縮に伴って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。嚥下障害の進行した場合、胃瘻形成術、経鼻経管栄養、経静脈栄養などを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、早めに新たなコミュニケーション手段の習得を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、適切なコンピューター・マルチメディア、意思伝達装置および入力スイッチの選択により、コミュニケーションが可能となることが多い。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予め、どのような治療法を選択するかの話し合いを早めに、十分に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、発症から死亡までの平均期間は約 3.5 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。進行は球麻痺型が最も速いとされ、発症から3か月以内に死亡する例もある。

一方では、進行が遅く、呼吸補助無しで 10 数年の経過を取る例もあり、症例ごとに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（平成 24 年度医療受給者証保持者数）
   9,096 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（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準）
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

『神経変性疾患領域における基盤的調査研究』班
研究代表者　鳥取大学脳神経内科　教授　中島健二

○ 付属資料

診断基準（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準）
重症度分類（神経変性疾患調査研究班による ALS 重症度分類）

＜診断基準＞

1 主要項目

(1) 以下の①－④のすべてを満たすものを，筋萎縮性側索硬化症と診断する。

① 成人発症である。

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，c.体幹領域（胸髄領域），d.腰部・下肢領域の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みとめ，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. SOD1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領域以上に上位およ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：線維性収縮電位，陽性鋭波など。

② 慢性脱神経所見：長持続時間，多相性電位，高振幅の大運動単位電位など。

(3) 鑑別診断

① 脳幹・脊髄疾患：腫瘍，多発性硬化症，頸椎症，後縦靭帯骨化症など。

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) SOD1遺伝子異常例以外にも遺伝性を示す例がある。

(2) 稀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・下位ニューロン徴候は以下のようである。

	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 口尖らし反射亢進 偽性球麻痺 強制泣き・笑い	上肢腱反射亢進 ホフマン反射亢進 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 下肢痙縮 バビンスキー徴候 萎縮筋の腱反射残存
下位運動ニューロン徴候	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. 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

※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。

3 脊髄性筋萎縮症

○ 概要

1. 概要

脊髄性筋萎縮症(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 SMN 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 SMN 遺伝子変異を認める。

2. 原因

原因遺伝子は、1995 年、SMN 遺伝子として同定された。Ⅰ、Ⅱ型の SMA においては、SMN 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, SMN 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。Ⅲ、Ⅳ型においては、SMN 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、ウェルドニッヒ・ホフマン(Werdnig-Hoffmann)病

発症は出生直後から生後6ヶ月まで。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カ月である。

Ⅱ型：中間型、慢性乳児型、デュボビッツ(Dubowitz)病

発症は1歳6ヶ月まで。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ヶ月以降。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 型と同様に側弯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 SMN 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

根治治療はいまだ確立していない。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(=鼻マスク陽圧換気療法: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ため、手動より電動車椅子の使用によって活動の幅が広くなる。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きたす。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(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

712 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(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)

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

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究」

研究代表者 鳥取大学脳神経内科 教授 中島健二

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜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

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、躯幹および四肢）
　筋萎縮
　舌、手指の筋線維束性収縮
　腱反射減弱から消失
（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。
B. 臨床検査所見
　血清 creatine kinase (CK)値が正常上限の 10 倍以下である
　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
　運動神経伝導速度が正常下限の 70%以上である
C.　以下を含み、鑑別診断が出来ている
　（1）筋萎縮性側索硬化症
　（2）球脊髄性筋萎縮症
　（3）脳腫瘍・脊髄疾患
　（4）頸椎症、椎間板ヘルニア、脳および脊髄腫瘍、脊髄空洞症など
　（5）末梢神経疾患
　（6）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
　（7）筋疾患
　　筋ジストロフィー、多発筋炎など
　（8）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
　（9）傍腫瘍症候群
　（10）先天性多発性関節拘縮症
　（11）神経筋接合部疾患

＜診断の判定＞
A および B を満たし、C の鑑別診断ができているものを脊髄性筋萎縮症と診断する。
B を満たし、C のいずれでもないものを脊髄性筋萎縮症と診断する。

＜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。

※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。

4 原発性側索硬化症

○ 概要

1. 概要

運動ニューロン疾患のうちで一次（上位）運動ニューロンのみが選択的、進行性に障害され、二次（下位）運動ニューロンは保たれる原因不明の疾患である。若年から中年以降にわたって幅広い年齢層に発症する。原発性側索硬化症（PLS）は、一次運動ニューロン障害が前面に出た筋萎縮性側索硬化症(ALS)との鑑別が困難な場合があり、前頭側頭葉変性症との関連を指摘する意見もある。しかしながら、数はすくないものの PLS の剖検例は ALS や前頭側頭葉変性症とは異なる病理像を示しており、これらとは異なる疾患と考えられる。一方、臨床的には家族歴の明らかでない遺伝性痙性対麻痺との鑑別は困難であり、この点に留意する必要がある。

運動ニューロン疾患のうち約 1.6-4.4%が PLS と診断されている。わが国で 2005 年から 2006 年にかけて全国アンケート調査を実施したところ、日本での有病率は、筋萎縮性側索硬化症症例の 2%という結果であった。

2. 原因

本疾患の診断基準では家族歴がないということになっており、この基準をみたすものの原因については全く不明という現状である。なお常染色体劣性遺伝を示す家族性筋萎縮性側索硬化症の原因遺伝子(ALS2)として同定された alsin が、その後若年型 PLS、家族性痙性対麻痺の原因遺伝子であるという報告もある。

3. 症状

通常 50 才以降に下肢の痙性対麻痺で発症する例が多いが、なかには上肢、まれではあるが嚥下・構音障害等の仮性球麻痺症状で初発する例も報告されている。進行性だが、一般的に筋萎縮性側索硬化症に比べて進行は緩徐とされている。

筋萎縮や線維束性収縮は通常認められず、筋電図でも二次運動ニューロン障害を示す所見はないとされるが、罹病期間が長くなると軽度の二次運動ニューロン障害を示した症例も報告されている。

頭部画像では、萎縮が確認できない症例から中心前回に限局性した萎縮、前頭葉に広範な萎縮を認めた症例も報告されている。

4. 治療法

根治的な治療はないが、痙縮に対して内服治療やリハビリテーションが行われる。

5. 予後

筋萎縮性側索硬化症に比べて進行は緩徐といわれている。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

175 人（研究班による）

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（研究班による診断基準等あり）

6．重症度分類

研究班による ALS 重症度分類で2以上を医療費助成の対象とする。

○　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　鳥取大学脳神経内科　教授　中島健二

○　付属資料

診断基準

重症度分類（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 ALS 重症度分類）

＜診断基準＞

「確実例」及び「ほぼ確実例」を対象とする。

A：臨床像

1. 緩徐に発症する痙性対麻痺．通常は下肢発症だが、偽性球麻痺や上肢発症もある
2. 成人発症．通常は40歳代以降
3. 孤発性（注：血族婚のある症例は孤発例であっても原発性側索硬化症には含めない）
4. 緩徐進行性の経過
5. 3年以上の経過を有する
6. 神経症候はほぼ左右対称性で、錐体路（皮質脊髄路と皮質延髄路）の障害で生じる症候（痙縮、腱反射亢進、Babinsiki 徴候、痙性構音障害＝偽性球麻痺）のみを呈する

B：検査所見（他疾患の除外）

1. 血清生化学（含 vitamin B12）が正常
2. 血清梅毒反応と抗 HTLV-1 抗体陰性（流行地域では抗ボレリア・ブルグドルフェリ抗体（Lyme 病）も陰性であること）
3. 髄液所見が正常
4. 針筋電図で脱神経所見がないか、少数の筋で筋線維収縮や insertional activity が時に見られる程度であること
5. MRI で頸椎と大後頭孔領域で脊髄の圧迫性病変がみられない
6. MRI で脳脊髄の高信号病変がみられない

C：原発性側索硬化症を示唆する他の所見

1. 膀胱機能が保たれている
2. 末梢神経の複合筋活動電位が正常で、かつ中枢運動伝導時間（CMCT）が測れないか高度に延長している
3. MRI で中心前回に限局した萎縮がみられる
4. PET で中心溝近傍でのブドウ糖消費が減少している

D：次の疾患が否定できる（鑑別すべき疾患）

筋萎縮性側索硬化症

家族性痙性対麻痺

脊髄腫瘍

HAM

多発性硬化症

連合性脊髄変性症（ビタミンB12欠乏性脊髄障害）

その他（アルコール性ミエロパチー、肝性ミエロパチー、副腎白質ジストロフィー、fronto-temporal dementia with Parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP17)、
Gerstmann-Straussler-Scheinker 症候群、遺伝性成人発症アレキサンダー病等）

診断：

・臨床的にほぼ確実例（probable）：

A：臨床像の 1～6 と、B：検査所見の 1～6 のすべてを充たし、Dの疾患が否定できること

・確実例（definite）：

臨床的に「ほぼ確実例」の条件を充たし、かつ脳の病理学的検査で、中心前回にほぼ限局した変性を示すこと（Betz 巨細胞などの中心前回錐体細胞の高度脱落を呈し、下位運動ニューロンに変性を認めない）

＜重症度分類＞
以下の重症度分類において、2以上を医療費助成の対象とする。

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. 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

※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（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およびグリア細胞内に蓄積する疾患である。病理学的にはアストロサイト内の tuft of abnormal fibers(tufted astrocytes)が PSP に特異的な所見とされている。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。男性に多く発症する。

初発症状はパーキンソン病に似るが、安静時振戦は稀で、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。

2. 原因

現在は不明である。パーキンソン病のような発症の危険因子に関する研究はまだ行われていない。

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。周囲にお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。固縮は四肢よりも頚部や体幹に強い。初期には頚部、四肢ともに全く固縮を認めず、むしろ筋トーヌスが低下していることがある。初期には姿勢がよく、頚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。進行すると頚部が後屈する。

認知症を合併するが程度は軽く、見当識障害や記銘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、使用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）などもよくみられる。

さまざま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。抗うつ薬で

ある塩酸アミトリプチリン、コハク酸タンドスピロンが奏功する場合もある。頚部・体幹のストレッチ運動、バランス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、わ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。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（平成 24 年度医療受給者証保持者数から推計）

約 8,100 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

『神経変性疾患領域における基盤的調査研究』班

研究代表者　鳥取大学脳神経内科　教授　中島健二

○ 付属資料

診断基準

重症度基準（Barthel Index）

＜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（概ね 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) 判定

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側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、安静時振戦は稀で、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。

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。

非定型例として「パーキンソン病型」、「純粋無動症」、「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。「純粋無動症型」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＞

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。

※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。

6 パーキンソン病

○ 概要

1. 概要

黒質のドパミン神経細胞の変性を主体とする進行性変成疾患である。4大症状として(1)安静時振戦、(2)筋強剛(筋固縮)、(3)無動・寡動、(4)姿勢反射障害を特徴とする。このほか(5)同時に二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された症例も含まれる。

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、次に動作の拙劣さが続く。中には痛みで発症する症例もあり、五十肩だと思って治療していたが良くならず、そのうち振戦が出現して診断がつくことも稀でない。しかし、姿勢反射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)、言葉は単調で低くなり、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、幻視、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 睡眠行動異常など)、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、浮腫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8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て服薬する。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、L-dopa による運動合併症が起こりやすい若年者は、ドパミンアゴニストで治療開始すべきである。一方高齢者(一つの目安として 70～75 歳以上)および認知症を合併している患者は、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 で治療開始して良い。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

手術は定位脳手術によって行われる。定位脳手術とは頭蓋骨に固定したフレームと、脳深部の目評点の位置関係を三次元化して、外から見ることのできない脳深部の目標点に正確に到達する技術である。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が、服薬とは異なり持続的に治療効果を発現させることができる。

5. 予後

パーキンソン病自体は進行性の疾患である。患者によって進行の速さはそれぞれであるが、一般的に振戦が主症状だと進行は遅く、動作緩慢が主症状だと進行が速い。適切な治療を行えば、通常発症後 10 年程度は普通の生活が可能である。それ以後は個人差があり、介助が必要になることもある。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っ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（平成 24 年度医療受給者証保持者数から推計）

約 108,800 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 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

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究』

研究代表者 鳥取大学脳神経内科 教授 中島健二

○ 付属資料

診断基準

重症度基準（Hoehn&Yahr、生活機能障害度）

＜診断基準＞

以下の診断基準を満たすものを対象とする。（疑い症例は対象としない。）

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。

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（4～6Hz）がある。

（2）歯車様筋固縮，動作緩慢，姿勢反射障害のうち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受容体刺激薬又は 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	
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

※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。

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（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、神経細胞およ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、および (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 の臨床像はきわ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。神経細胞およ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）に含められている。

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、非対称性の筋強剛固縮と失行が進行する。錐体外路徴候の中では筋強剛がもっとも頻度が高い。

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。局所のミオクローヌスもしばしば振戦とともに観察される。進行すると姿勢保持障害や転倒が出現する。左右差のあるジストニアはほとんどの患者でみられ、上肢優位である。

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、認知症、行動異常などがみられる。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大脳萎縮（前頭葉、頭頂葉）が認められる。SPECT で大脳の集積低下、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、すべて対症療法である。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、パーキンソン病およ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、嚥下訓練がメニューとなる。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。死因は嚥下性肺炎また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（平成 24 年度医療受給者証保持者数から推計）

3,500 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（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準）

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

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究

研究代表者　鳥取大学脳神経内科　教授　中島健二

○ 付属資料

診断基準

重症度基準（Barthel Index）

＜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（局所症状を説明しうる限局性病変）

⑧ グラニュリン遺伝子変異ないし血漿プログラニュリン低下

⑨ TDP-43 および FUS 遺伝子変異

(5) 判定

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

大脳皮質基底核変性症（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わかっている。

(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・頭頂葉の徴候が見られる。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、一側優位性の大脳半球萎縮また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・頭頂葉に目立つ大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ーシスが認められる。ピック細胞と同様の腫大した神経細胞が大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_	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。

※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。

8 ハンチントン病

○ 概要

1. 概要

常染色体優性遺伝様式をとり、舞踏病運動を主体とする不随意運動と精神症状、認知症を主症状とする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一つで、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。浸透の高い遺伝病とされており、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表現促進現象が見られる。

主として成人に発症し、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見られる。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。

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小児発症者の遺伝子診断が、両親のどちらかにとっ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。罹病期間は一般に 10～20 年である。

臨床像では舞踏運動を主症状とする不随意運動と精神症状とがある。舞踏運動は早期には四肢遠位部に見られることが多いが、次第に全身性となり、ジストニアなど他の不随意運動が加わる。運動の持続障害があり，転倒，手の把持持続障害の要因となる。精神症状には人格障害と易刺激性、うつなどの感情障害と認知機能低下を認める。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

ハンチントン病はポリグルタミン病の一つである。臨床症状と huntingtin の CAG リピート数との間には、関連があり、リピート数が多いほうが若年に発症し、かつ重篤である。また、世代を経るごとにリピート数は増加する傾向があり（表現促進現象）、病因遺伝子が父親由来の際に著しい。この父親由来での繰り返し数の増大の要因として、精母細胞での繰り返し数がより不安定であることが推定されている。huntingtin は様々な組織で発現されているが、現時点では huntingtin の機能は不明である。

3. 症状

多くの症例で舞踏運動を中心とする不随意運動、運動の持続障害、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。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、随意運動も障害される。不随意運動はジストニアやアテトーゼ、ミオクローヌス、振戦であることもある。さらに進行すると構音、構語障害が目立つようになり、人格の障害や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。

4. 治療法

現時点では根治治療はない。舞踏運動など不随意運動およ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を使用する。その他、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。死因は低位栄養、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（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

851 人

2. 発病の機構

不明（ポリグルタミン病の一つであるが、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（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準）

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以上若しくは能力障害評価2以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究」

研究代表者 鳥取大学脳神経内科 教授 中島健二

○ 付属資料

診断基準

重症度基準：Barthel Index、障害者自立支援法の精神障害症状・能力評価

＜診断基準＞

1 遺伝性

常染色体優性遺伝の家族歴

2 神経所見

(1) 舞踏運動(chorea)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，筋固縮，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，攻撃性などの性格変化・精神症状

(3) 記銘力低下，判断力低下などの知的障害(認知症)

3 臨床検査所見

脳画像検査(CT，MRI)で尾状核萎縮を伴う両側の側脳室拡大

4 遺伝子診断

DNA 解析によりハンチントン病遺伝子に CAG リピートの伸長がある。

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，脂質症

(4) 他の神経変性疾患

歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症

有棘赤血球症を伴う舞踏病

6 診断の判定

次の①～⑤のすべてを満たすもの，あるいは③及び⑥を満たすものを，ハンチントン病と診断する。

① 経過が進行性である。

② 常染色体優性遺伝の家族歴がある。

③ 神経所見で，(1)～(3)のいずれか1つ以上がみられる。

④ 臨床検査所見で，上記の所見がみられる。

⑤ 鑑別診断で，上記のいずれでもない。

⑥ 遺伝子診断で，上記の所見がみられる。

7 参考事項

(1) 遺伝子検査を行う場合の注意

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) 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) 本人又は保護者が，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) 本人の自発的な申し出がある。

(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＞

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（非行自立も含む）	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

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以上若しくは能力障害評価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がある。
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	**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。** ○　適切な食事摂取、身辺の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身辺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、日常生活また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概ね出来るが、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。
3	**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。** ○　「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。 ○　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たしやすい。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。
4	**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。** ○　「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○　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たしやすい。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。
5	**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。** ○　「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○　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辺の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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。

9 神経有棘赤血球症

○ 概要

1. 概要

神経有棘赤血球症には、数疾患が含まれている。代表は有棘赤血球舞踏病とMcLeod症候群である。その他、ハンチントン病類症型 Huntington disease-like2 や PKAN:Pahtothenate kinase associated neurodegeneration (Hallervorden Spatz syndrome)などもこの群に含まれる。いずれも末梢血に有棘赤血球を認め、神経学的には舞踏運動を中心とする不随意運動を認める。わ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うち、代表疾患である有棘赤血球舞踏病およびMcLeod症候群に関しては、病気の原因となる遺伝子が明らかにされており、診断基準も明確なものとなっている。他方、その他様々なタイプについては、疾患概念等更なる調査を要する。

3. 症状

口の周りにみられる不随意運動が多い。舞踏運動(コレア)として、自分の意志とは無関係に生ずる顔面・四肢のすばやい動きを認め、ハンチントン病よりも口のまわり、特に舌の不随意運動が目立つ傾向があり、口の周りや舌を噛んでしまい、変形してしまうことが多い。手足の不随意運動としては、上肢では顔の周りをなでるような運動が多く、歩行の際には腰を折るような運動が加わることが多く見られる。認知障害は比較的軽く、むしろある事柄にこだわりを持つというような強迫症状や固執性を示すことが多い。

4. 治療法

原因遺伝子の機能に関しては、いまだ不明な点が多く、根治療法は開発されていない。対症療法として舞踏運動に対しては抗精神病薬が使用され、てんかんに対しては抗てんかん薬を用いる。

5. 予後

進行性疾患で予後不良である。本症の自然歴には不明な点が多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満(研究班による)

2. 発病の機構

不明(遺伝子の変異が示唆されている)

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（学会関与の診断基準あり）

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以上若しくは能力障害評価2以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究」

研究代表者 鳥取大学脳神経内科 教授 中島健二

○ 付属資料

診断基準

重症度分類

＜診断基準＞

「有棘赤血球舞踏病」、「Mcleod 症候群」の確定診断例を対象とする。

1） 有棘赤血球舞踏病

A：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） 常染色体劣性遺伝が基本である。優性遺伝形式に見えることもある。

3） 口周囲（口、舌、顔面、頬部など）の不随意運動が目立ち、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。

4） 口舌不随意運動により、構音障害、嚥下障害を来たす。

5） 体幹四肢にみ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。

6） てんかんがみられることがある。

7） 脱抑制、強迫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。

8） 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・消失をきたす。

B：検査所見

1） 末梢血で有棘赤血球の増加をみる。

2） βリポタンパクは正常である。

3） 血清 CK 値の上昇を認めることが多い。

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。

C：確定診断

VPS13A 遺伝子の遺伝子変異の検出による。

2）Mcleod 症候群

A：臨床所見

1） 伴性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口周囲、四肢体幹に認め、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） 筋障害（四肢筋）を認める。

6） てんかんがみられることがある。

7） 統合失調症様精神病症状などの神経精神症状や認知障害をしばしば認める。

8） 心筋症や溶血性貧血、肝脾腫をしばしば認める。

B：検査所見

1） 末梢血で有棘赤血球の増加をみる。

2） βリポタンパクの欠如がない。

3） 血清 CK 値の上昇を認める。

4） 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。

5）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。

6）赤血球膜表面にある Kx 蛋白質の欠損と Kell 抗原の発現が著減している。

C：確定診断

XK 遺伝子異常の検出による。

＜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（非行自立も含む）	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

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以上若

しくは能力障害評価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がある。
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	**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。** ○　適切な食事摂取、身辺の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身辺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、日常生活また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概ね出来るが、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。
3	**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。** ○　「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。 ○　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たしやすい。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。
4	**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。** ○　「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○　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たしやすい。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。
5	**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。** ○　「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○　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辺の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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。

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（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または軽度低下を示し、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 40 種類の 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。わが国では 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。遺伝子異常をしめす CMT の割合はそれほど高くなく、今後、わ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ともな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ている。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 の治療には、理学療法、手術療法、薬物治療がある。治療薬の開発に関しては、（1）神経栄養因子、（2）プロゲステロン阻害薬および刺激薬、（3）クルクミンなどの研究が進められている。ロボットスーツ「HAL®」を含むロボット工学の応用も進行中である。

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、呼吸不全を来たし、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

6,250 人（研究班による）

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

Barthel Index を用いて、85点以下を対象とする。

○ 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 」（研究代表者 中川正法）

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究」（研究代表者 中島健二）

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

確実例、疑い例を対象とする。

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）家族歴がある

（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を認める場合もある

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 (EGR2), 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), dynamin 2 (DNM2), tyrosyl-ARS (YARS), alanyl-ARS (AARS), lysyl-ARS (KARS), aprataxin (APTX), senataxin (SETX), tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 (TDP1), desert hedgehog (DHH), gigaxonin 1 (GAN1), K-Cl cotransporter family 3 (KCC3) など。

①、②を満たすものを疑い例とする。

疑い例のうち③を満たすものを確定例とする。

＜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（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（非行自立も含む）	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

※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。

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。その標的分子の大部分受容体であるが、筋特異的受容体型チロシンキナーゼ（MuSK）や 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。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)、夕方に症状が憎悪する(日内変動)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、重症例では呼吸障害である。

2. 原因

神経筋接合部のシナプス後膜に存在する分子、特にニコチン性アセチルコリン受容体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。本症患者の 85%に血清中の抗アセチルコリン受容体抗体が陽性となるが、抗アセチルコリン受容体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抗アセチルコリン受容体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みられる。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みとめる。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。多様な症状がみとめられるが、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、拡大胸腺摘除術を施行する。一方、胸腺腫や癌以外の胸腺組織（過形成胸腺、退縮胸腺）の場合は、胸腺摘除術は治療の第一選択にはならない。特にMuSK抗体陽性MGや高齢者では推奨されていない。胸腺摘除術は術式に関わらず、その適応を十分考慮し、患者への説明と同意の下に行われる治療である。

(2) 眼筋（外眼筋、外輪筋、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療法が選択される。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。

(3) 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や、免疫抑制薬の併用がなされる。ステロイド薬は初期に大量に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もしくは連日投与が選択される。免疫抑制

薬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、ステロイド投与量の減少、ステロイドの副作用軽減が期待できる。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。

(4) 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、病期を短縮する目的で病初期から使うことも行われている。

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、社会生活に困難をきた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（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

19,670 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・筋疾患調査研究班(免疫性神経疾患)「免疫性神経疾患に関する調査研究班」

研究代表者 近畿大学医学部神経内科 教授 楠 進

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

確実例を対象とする

1 自覚症状

(a) 眼瞼下垂　(b) 複視　(c) 四肢筋力低下　(d) 嚥下困難　(e) 言語障害

(f) 呼吸困難　(g) 易疲労性　(h) 症状の日内変動

2 理学所見

(a) 眼瞼下垂　(b) 眼球運動障害　(c) 顔面筋筋力低下　(d) 頸筋筋力低下

(e) 四肢・体幹筋力低下　(f) 嚥下障害　(g) 構音障害　(h) 呼吸困難

(i) 反復運動による症状増悪（易疲労性），休息で一時的に回復

(j) 症状の日内変動（朝が夕方より軽い）

3 検査所見

(a) エドロホニウム（テンシロン）試験陽性（症状軽快）

(b) Harvey-Masland試験陽性（waning現象）

(c) 血中抗アセチルコリンレセプター抗体陽性

4 鑑別診断

眼筋麻痺，四肢筋力低下，嚥下・呼吸障害をきたす疾患はすべて鑑別の対象になる。

Eaton-Lambert 症候群，筋ジストロフィー（Becker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，ミトコンドリアミオパチー，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，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，急性播種性脳脊髄炎，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，ミオトニー，眼瞼痙攣，開眼失行

5 診断の判定

確実例：　1 自覚症状の1つ以上，　2 理学所見(a)～(h)の1つ以上と(i)，(j)，3 検査所見(a)，(b)，(c)の1つ以上が陽性の場合

疑い例：　1 自覚症状の1つ以上，　2 理学所見(a)～(h)の1つ以上と(i)，(j)，　3 検査所見(a)，(b)，(c)が陰性の場合

＜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　挿管、人工呼吸器の有無は問わない
　　眼の症状の程度は問わない
　　（通常の術後管理は除く。経管栄養のみで挿管されていない場合はIVbに含む）

12 先天性筋無力症候群

○ 概要

1. 概要

神経筋接合部分子の先天的な欠損ならびに機能異常により、筋力低下や易疲労性を来す疾患である。アセチルコリン受容体が欠損をする「終板アセチルコリン受容体欠損症」、アセチルコリン受容体のイオンチャンネルの開口時間が異常延長する「スローチャンネル症候群」、異常短縮する「ファーストチャンネル症候群」、骨格筋ナトリウムチャンネルの開口不全を起こす「ナトリウムチャンネル筋無力症」、アセチルコリン分解酵素が欠損をする「終板アセチルコリンエステラーゼ欠損症」、神経終末のアセチルコリン再合成酵素が欠損をする「発作性無呼吸を伴う先天性筋無力症」に分類される。

2. 原因

神経筋接合部で機能をする多数の分子のうちのひとつの分子をコードする遺伝子の配列が正常者と異なることによって、十分な量の分子を作ることができない、あるいはその分子が本来持つ機能を果たせなくなることが原因である。原因となる欠損分子には、19 種類(*CHRNA1, CHRNB1, CHRND, CHRNE, COLQ, AGRN, LRP4, MUSK, LABM2, RAPSN, DOK7, CHAT, SCN4A, GFPT1, DPAGT1, ALG2, ALG14, PLEC, PREPL*)が知られている。スローチャンネル症候群のみが常染色体優性遺伝形式で、他は常染色体劣性遺伝である。

3. 症状

多くの例において、出生直後に泣く力が弱かったり、母乳を吸う力が弱かったりという軽度の筋力低下から、呼吸困難のために人工呼吸器が必要になるという重度の筋力低下まで認められる。出生直後のこれらの症状が一旦軽快し、幼少児期に再度、持続的な筋力低下や、運動するにつれて筋力が弱くなる筋無力症状が出る。筋無力症状による筋力低下の日内変動(午前中は筋力が強いが午後になると筋力がなくなる)が明らかではなく、むしろ日ごとに筋力が異なる日差変動が認められることも多い。

眼球運動障害は有ることも無いこともある。出生直後の一時的な筋力低下を含めて 2 歳以下に何らかの筋無力症状を発症することが多いが、スローチャンネル症候群においては成人発症のことも多い。また、口蓋の位置が高かったり、両耳の付け根が高かったりという顔面小奇形や、四肢の筋萎縮を認めることも多い。

4. 治療法

病態に応じて有効な薬剤が存在するものがある。終板アセチルコリン受容体欠損症やファーストチャンネル症候群に対して抗コリンエステラーゼ剤や 3,4-ジアミノピリジンを使用、終板アセチルコリンエステラーゼ欠損症と Dok7 筋無力症に対してエフェドリン使用する。また、スローチャンネル症候群に対してキニジンやフルオキセチン、ナトリウムチャンネル筋無力症に対してアセタゾラミドを使用する。

5. 予後

進行性はないが症状は継続する。呼吸筋の筋力低下や易疲労性に伴う呼吸困難を認めることがあり、特に「発作性無呼吸を伴う先天性筋無力症」は乳児突然死症候群の原因となるため睡眠時呼吸モニターが必須である。嚥下障害による誤嚥性肺炎に注意が必要である。脊柱筋の脱力による脊柱側湾があり、必要に応じて手術による矯正が必要である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
   100 人未満（研究班による）
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（根本的治療法なし）
4. 長期の療養
   必要（呼吸困難、誤嚥性肺炎などを呈し長期療養を要する）
5. 診断基準
   あり（研究班の診断基準等あり）
6. 重症度分類
   Barthel Indexを用いて、85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「先天性筋無力症候群の診断・病態・治療法開発研究班」
研究代表者 名古屋大学大学院医学系研究科・神経遺伝情報学 教授 大野 欽司

○ 付属資料

診断基準
重症度基準

＜診断基準＞

２歳以下発症の骨格筋易疲労性・骨格筋低形成、ならびに反復神経刺激による複合筋活動電位の異常減衰により本症を疑い、遺伝子異常により診断する。

肋間筋生検の電気生理学的な解析、もしくは 19 種類の遺伝子を対象とした遺伝子診断が確定診断には必要である。肋間筋生検の電気静学的な検査は本邦では行われていない。19 種類(*CHRNA1, CHRNB1, CHRND, CHRNE, COLQ, AGRN, LRP4, MUSK, LABM2, RAPSN, DOK7, CHAT, SCN4A, GFPT1, DPAGT1, ALG2, ALG14, PLEC, PREPL*)の遺伝子を対象とした遺伝子診断はエキソームシークエンシング解析にて診断が可能である。

臨床補助診断としては、重症筋無力症において認められる抗体(抗アセチルコリン受容体抗体・抗 MuSK 抗体・抗 LRP4 抗体)が陰性であることに加えて、反復神経刺激による異常な筋複合活動電位の減衰が必要条件である。

＜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（非行自立も含む）	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

※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。

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患者の中には視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）の病態を有する患者が含まれている。NMO は、元来、視神経と脊髄を比較的短期間に強く障害する炎症性の病態を背景にした、再発しない疾患として知られていたが、近年再発性の病態が一般的であることが明らかにされ、血清中に存在する抗アクアポリン4（AQP4）抗体の病態形成への関与が解明されつつある。MS と NMO は、現時点では、一つの疾患群としてとらえられている。

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。NMO については、抗 AQP4 抗体の関与が明らかになりつつある。

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。このほか 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。NMO 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 の治療は急性憎悪期の治療、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、血液浄化療法を施行する。特に抗 AQP4 抗体陽性 NMO では血液浄化療法が有用なことが多い。

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（ベタフェロンおよびアボネックス）、フィンゴリモド（イムセラまたはジレニア）、ナタリズマブ（タイサブリ）がある。MS の再発を促進する因子として知られるストレス、過労、感染症などを回避するよう患者

の指導に努めることも重要である。MS、NMO 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。NMO 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（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

17,073 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（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準から 2014 年版へ変更）

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、または、網膜色素変性症の重症度分類においてⅡ、Ⅲ、Ⅳ度の者を対象とする

○ 情報提供元

神経・筋疾患調査研究班（免疫性神経疾患）「免疫性神経疾患に関する調査研究班」

研究代表者　近畿大学医学部神経内科　教授　楠　進

「エビデンスに基づく神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立研究班」

研究代表者　金沢医科大学医学部神経内科学　教授　松井　真

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

多発性硬化症／視神経脊髄炎

1. 多発性硬化症　MS (Multiple Sclerosis)

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1）あるいは2）を満たすこととする。

1）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。

2）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。脳幹あるいは脊髄症候を呈する患者では、それらの症候の責任病巣は除外する。）

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侯性の 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 ヵ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 2）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の観察で判断する)及び

以下の 3 つの基準のうち 2 つ以上を満たす。1)と 2)の MRI 所見は造影病変である必要はない。脳幹あるいは脊髄症候を呈する患者では、それらの症候の責任病巣は除外する。

1）脳に空間的多発の証拠がある(MS に特徴的な脳室周囲、皮質直下、あるいはテント下に 1 個以上の T2 病変がある)

2）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)

3）髄液の異常所見(等電点電気泳動法によるオリゴクローナルバンド及び/あるいは IgG インデックスの上昇)
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 NMO (Neuromyelitis Optica)
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 NMO に特異的な自己抗体であり、半数以上の症例で陽性である。
NMO の診断基準として 2006 年の Wingerchuk らの基準が広く用いられている。

Definite NMO の診断基準(Wingerchuk ら, 2006)

視神経炎
急性脊髄炎
3 つの支持基準のうち少なくとも 2 つ
1. 3 椎体以上に及ぶ連続的な脊髄 MRI 病変
2. MS のための脳 MRI の基準（＊）を満たさない
3. NMO-IgG（AQP4 抗体）陽性

＊脳 MRI 基準は Paty の基準(4 個以上の病変、あるいは 3 個の病変がありそのうち 1 個は脳室周囲にある)とする

しかし AQP4 抗体陽性症例には、上記の Wingerchuk の基準を満たす視神経炎と横断性脊髄炎の両者を有する症例だけではなく、視神経炎あるいは脊髄炎のいずれか一方のみを呈する症例もある。また種々の症候性あるいは無症候性脳病変を呈することもまれではない。そこで AQP4 抗体陽性で急性炎症性中枢性病変をともなう場合は、他の疾患が除外されれば、NMO の範疇(NMO Spectrum Disorders, NMOSD)に加える。NMO ではオリゴクローナル IgG バンドはしばしば陰性である。
NMO の再発の定義は MS に準ずる。

3. Baló 病(バロー同心円硬化症)
病理または MRI にて同心円状病巣が確認できるものをいう。

＜重症度分類＞

＜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																				
	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										
ADL																				
歩行可動域（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きり		
補助なし・休まず							>500m	500m	300m	200m	100m	補助具必要								
												100m（片側）	100m（両側）	一人で出来る	助け必要な時あり	ベッド外	ベッド内			
終日の十分な活動																身の回りのこと		意思伝達・飲食		
出来る																				
								自分で出来る	最小限の補助が必要	特別な設備が必要	出来ない			補助あっても5m以上歩けず	2、3歩以上歩けず	多くの事が出来る	ある程度出来る	出来る	出来ない	
EDSSとFS組合わせ																				
FS0	8コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ	4～5コ	5～6コ	6コ	3コ	7コ	8コ組合わせ（3.5越↑）	7コ	8コ組合わせ（4.0越↑）	7コ	8コ組合わせ（4.0越↑）	7コ	8コ組合わせ（4.0越↑）		FS0
FS1	*	1コ*	2コ*																	FS1
FS2				1コ	2コ		3～4コ	1～2コ		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
												↓3コ以上組合わせ	↓3コ以上組合わせ	**↓2コ以上組合わせ	↓2コ以上組合わせ	↓数コ組合わせ	↓数コ組合わせ	↓ほとんど組合わせ	↓ほとんどすべて組合わせ	

*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。

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

網膜色素変性症の重症度分類

FS	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 3～4 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	中等度の躯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 3～4 肢	中等度の触・痛・位置覚の低下 完全な振動覚の低下 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 2 肢以上 3 肢以上	高度の触・痛覚の低下 固有覚の消失（単独 or 合併） 中等度の触・痛覚の低下 高度の固有覚の消失	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 顎以下	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	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	全感覚消失	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。					

重症度分類のⅡ、Ⅲ、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。

※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。

14 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー/多巣性運動性ニューロパチー

○ 概要

1. 概要

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー/多巣性運動性ニューロパチーは2ヶ月以上にわたる慢性進行性あるいは階段性、再発性の左右対称性の四肢の遠位、近位筋の筋力低下・感覚障害を主徴した原因不明の末梢神経疾患である。病因は末梢神経ミエリンの構成成分に対する免疫異常により生ずる自己免疫性疾患と考えられているが、詳細は不明である。

2. 原因

末梢神経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。多発性硬化症の合併がみられ、末梢神経での類似の発症機序が想定されている。

3. 症状

臨床症候は四肢の運動障害（手足の脱力、筋力低下）、ときに感覚障害（手足のしびれ、痛み）を認め、時に脳神経障害、自律神経も 障害されることもある。明確な病型分類はないが、亜急性または慢性（2ヶ月から数ヶ月以上）に進行する型（慢性進行型）、再発と寛解を繰り返す型（再発寛解型）がある。四肢の腱反射は低下あるいは消失する。脳脊髄液検査では蛋白細胞解離を認める。またステロイド療法、血液浄化療法、免疫グロブリン静注療法などの免疫療法後の臨床症状の改善は診断を支持するものである。

4. 治療法

ステロイド療法、血液浄化療法、免疫グロブリン静注療法などの免疫療法。根治治療はない。

5. 予後

慢性進行性や再発性の経過をとることが多く、筋萎縮や重度の身体障害に陥ることが多い。呼吸障害や褥瘡よりの感染により死亡する例も稀ではない。自然寛解もときに見られる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

3,423 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（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準）

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

「免疫性神経疾患に関する調査研究班」

研究代表者 近畿大学医学部神経内科 教授 楠 進

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

1．主要項目

（1）発症と経過

①2 ヶ月以上の経過の、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1

②脳脊髄液検査で、蛋白増加をみとめ、細胞数は 10/mm^3 未満である。

③免疫グロブリン大量療法、副腎皮質ステロイド薬、血液浄化療法、その他の免疫療法などにより改善を示した病歴がある。

④MRI で神経根あるいは馬尾の肥厚または造影所見がある。

⑤末梢神経生検で脱髄を示唆する所見がある。

2．鑑別診断

（1）全身性疾患等による末梢神経障害

糖尿病、アミロイドーシス、膠原病、血管炎、悪性腫瘍、多発性骨髄腫、

中枢神経系脱髄疾患、HIV 感染症、サルコイドーシス

（2）末梢神経障害を起こす薬物への暴露

（3）末梢神経障害を起こす毒物への暴露

（4）末梢神経障害を起こす遺伝性疾患

3．診断の判定

（1）①②ならびに（2）①のすべてを満たし、（2）②から⑤のうちいずれか1つを満たすもの。

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伝導ブロックまたは時間的分散の存在、③遠位潜時の延長、④F 波欠如または最短潜時の延長の少なくともひとつ）がみられることを記載した神経伝導検査レポートまた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（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（非行自立も含む）	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

※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。

15 封入体筋炎

○ 概要

1. 概要

臨床的には中高年以降に緩徐進行性の経過で四肢、特に大腿部や手指・手首屈筋をおかし、副腎皮質ステロイドによる効果はないかあっても一時的である。筋への炎症性細胞浸潤、特に非壊死線維への浸潤が特徴とされる。筋線維の縁取り空胞と併せて筋病理学的に診断される。

2. 原因

封入体筋炎という病名が初めて使われたのは 1971 年でその後、筋線維内にアミロイドが存在すること、封入体にはアミロイド前駆蛋白やリン酸化タウが証明できることなど、アルツハイマー病との相同性が指摘されるようになっている。蛋白分解経路の異常の病態への関与が示唆される。

3. 症状

初発症状は下肢とくに立ち上がり動作や階段昇降困難、上肢とくに手指・手首屈筋の筋力低下、嚥下困難である。左右差がめだつ症例も多い。下肢は大腿屈筋群の障害に比して大腿四頭筋の障害が目立つ。四肢の筋力低下や嚥下障害は進行性である。

4. 治療法

現時点で有効な治療法は確立されていない。本症では、副腎皮質ステロイドによる効果はないかあっても一時的で、副作用による悪化を認める場合があるため、大量の副腎皮質ステロイドを長期に渡って使用することを避けるべきである。免疫グロブリン大量療法の報告があるが、有効性は限られる。

5. 予後

他の免疫疾患合併の報告はあるが、悪性腫瘍の合併については皮膚筋炎や多発筋炎のような関連はないと考えられている。多くの症例では四肢・体幹筋の筋力低下や嚥下障害の進行により、寝たきりとなり、最終的には肺炎などにより死亡する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

1,000 人（研究班による）

2. 発病の機構

不明（炎症性機序に加え蛋白分解経路の異常の関与などが示唆される）

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（多くの症例では四肢・体幹筋の筋力低下や嚥下障害の進行により、寝たきりとなる）

5. 診断基準

あり（研究班の診断基準等あり）

6. 重症度分類

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

「エビデンスに基づく神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立研究班」

研究代表者 金沢医科大学医学部神経内科学 教授 松井 真

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

Definite、Probableを対象とする。

●診断に有用な特徴

A. 臨床的特徴

a. 他の部位に比して大腿四頭筋または手指屈筋（特に深指屈筋）が侵される進行性の筋力低下および筋萎縮

b. 筋力低下は数ヶ月以上の経過で緩徐に進行する

＊多くは発症後5年前後で日常生活に支障をきたす。数週間で歩行不能などの急性の経過はとらない。

c. 発症年齢は40歳以上

d. 安静時の血清CK値は2,000 IU/Lを越えない

（以下は参考所見）

・嚥下障害が見られる

・針筋電図では随意収縮時の早期動員（急速動員）、線維自発電位/陽性鋭波/（複合反復放電）の存在などの筋原性変化

（注：高振幅長持続時間多相性の神経原性を思わせる運動単位電位が高頻度に見られることに注意）

B. 筋生検所見

筋内鞘への単核球浸潤を伴っており、かつ以下の所見を認める

a. 縁取り空胞を伴う筋線維

b. 非壊死線維への単核球の侵入や単核球による包囲

（以下は参考所見）

・筋線維の壊死・再生

・免疫染色が可能なら非壊死線維への単核細胞浸潤は主にCD8陽性T細胞

・形態学的に正常な筋線維におけるMHC class Ⅰ発現

・筋線維内のユビキチン陽性封入体とアミロイド沈着

・ COX染色陰性の筋線維：年齢に比して高頻度

・(電子顕微鏡にて)核や細胞質における16-20 nmのフィラメント状封入体の存在

●合併しうる病態

HIV,HTLV-I, C型肝炎ウイルス感染症

●除外すべき疾患

・縁取り空胞を伴う筋疾患*（眼咽頭型筋ジストロフィー・縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー・多発筋炎を含む）

・他の炎症性筋疾患（多発筋炎・皮膚筋炎）

・筋萎縮性側索硬化症などの運動ニューロン病

＊ Myofibrillar myopathy(FHL1, Desmin, Filamin-C, Myotilin, BAG3, ZASP, Plectin 変異例)や Becker 型筋ジストロフィーも縁取り空胞が出現しうるので鑑別として念頭に入れる。 特に家族性の場合は検討を要する。

●診断カテゴリー：診断には筋生検の施行が必須である

Definite：AのA-dおよびBのa,bの全てを満たすもの

Probable：AのA-dおよびBのa,bのうち、いずれか5項目を満たすもの

Possible：AのA-dのみ満たすもの（筋生検でBのa,bのいずれもみられないもの）

＜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（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（非行自立も含む）	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

※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。

16 クロウ・深瀬症候群

○ 概要

1. 概要

これまで Crow-Fukase 症候群、POEMS 症候群、高月病、PEP 症候群などの名称で呼ばれているが、これらはすべて同一の疾患である。現在本邦においてはクロウ・深瀬症候群（Crow-Fukase 症候群）、欧米では 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、深瀬らの報告以来、我が国において多くの報告がある。発症に地域特異性はなく、全国に広く分布している。また 1995 年に高月は、発症は 20 歳代から 80 歳代と広く分布していることを報告した。平均発症年齢は男女ともに 48 歳であり、多発性骨髄腫に比較して約 10 歳若かった。2004 年の厚生労働省難治性疾患克服研究事業「免疫性神経疾患に関する調査研究班」による全国調査では、国内に約 340 名の患者がいることが推定された。欧米からの報告は少なく、日本においてより頻度の高い疾患であるとされている。

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、おそ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

標準的治療法は確立されていない。現状では以下のような治療が行われており、新規治療も試みられている。少なくとも形質細胞腫が存在する症例では、病変を切除するか、あるいは化学療法にて形質細胞の増殖を阻止すると症状の改善をみること、血清 VEGF 値も減少することから、形質細胞腫とそれに伴う高 VEGF 血症が治療のターゲットとなる。

(1)孤発性の形質細胞腫が存在する場合は、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、局所療法後には慎重に臨床症状と VEGF

のモニターが必要である。

(2)明らかな形質細胞腫の存在が不明な場合、又は多発性骨病変が存在する場合は全身投与の化学療法を行う。同じ形質細胞の増殖性疾患である多発性骨髄腫の治療が、古典的なメルファラン療法に加えて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、あるいはボルテゾミブ(プロテアソーム阻害剤)などによる分子標的療法に移行していることに準じて、本症候群でも移植療法、サリドマイド療法が試みられている。副腎皮質ステロイド単独の治療は一時的に症状を改善させるが、減量により再発した際には効果がみられないことが多く推奨されない。

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、胸水による呼吸不善、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の中期(治療後数年)予後は良く長期寛解が期待されているが、移植後5年以上経過すると一定の頻度で再発がみられ、長期予後については今後の検討が必要である。本邦から 9 症例におけるサリドマイド療法の有効性を示す報告がなされている、現在サリドマイド療法に関する多施設共同ランダム化群間比較の医師主導治験が進行中である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
   340 人(研究班による)
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(学会関与の診断基準等あり)
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

エビデンスに基づく神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立研究班
研究代表者 金沢医科大学医学部神経内科学 教授 松井 真
研究分担者 千葉大学医学部神経内科 教授 桑原 聡

○ 付属資料

診断基準
重症度基準

＜診断基準＞

Crow-Fukase （POEMS）症候群

DefiniteとProbableを対象とする。ただし、多発性骨髄腫の診断基準に合致するものは除く。

診断基準

Definite	大基準を3 項目とも満たしかつ小基準を1 項目以上満たす者
Probable	大基準のうち末梢神経障害（多発ニューロパチー）と血清 VEGF 上昇を満たし、かつ小基準を1 項目以上満たす者
Possible	大基準のうち末梢神経障害（多発ニューロパチー）を満たし、 かつ小基準を2 項目以上満たす者

大基準 ： 多発ニューロパチー（必須項目）

血清VEGF上昇（1000 pg/ml 以上）

M蛋白（血清または尿中M蛋白陽性［免疫固定法により確認］）

小基準 ：骨硬化性病変、キャッスルマン病、臓器腫大、浮腫、胸水、腹水、心嚢水、内分泌異常（副腎、甲状腺、下垂体、性腺、副甲状腺、膵臓機能）、皮膚異常（色素沈着、剛毛、血管腫、チアノーゼ、爪床蒼白）、乳頭浮腫、血小板増多

※ただし、 甲状腺機能異常、膵臓機能異常については有病率が高いため単独の異常では小基準の1 項目として採用しない。

＜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（非行自立も含む）	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

※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。

17 多系統萎縮症

○ 概要

1. 概要

多系統萎縮症(multiple system atrophy: MSA)は成年期(30 歳以降、多くは 40 歳以降)に発症し、組織学的には神経細胞とオリゴデンドログリアに不溶化したαシヌクレインが蓄積し、進行性の細胞変性脱落をきたす疾患である。初発から病初期の症候が小脳性運動失調であるものはオリーブ橋小脳萎縮症(olivopontocerebellar atrophy: OPCA)、パーキンソニズムであるものは線条体黒質変性症、そして特に起立性低血圧など自律神経障害の顕著であるものは各々の原著に従いシャイ・ドレーカー症候群と称されてきた。いずれも進行するとこれら三大症候は重複してくること、画像診断でも脳幹と小脳の萎縮や線条体の異常等の所見が認められ、かつ組織病理も共通していることから多系統萎縮症と総称されるようになった。

2. 原因

MSA は小脳皮質、橋核、オリーブ核、線条体、黒質、脳幹や脊髄の自律神経核に加えて大脳皮質運動野などの神経細胞の変性、オリゴデンドログリア細胞質内の不溶化したαシヌクレインからなる封入体(グリア細胞質内封入体:GCI)を特徴とするが、神経細胞質内やグリア・神経細胞核内にも封入体が見られる。殆どは孤発例であるが、ごく希に家族内発症がみられ、その一部では遺伝子変異が同定されている。現在、発症機序について封入体や遺伝要因を手がかりに研究が進められているが、まだ十分には解明されていない。

3. 症状

わが国で最も頻度の高い病型は OPCA である。OPCA は中年以降に起立歩行時のふらつきなどの小脳性運動失調で初発し主要症候となる。初期には皮質性小脳萎縮症との区別が付きにくく二次性小脳失調症との鑑別が重要である。線条体黒質変性症は筋固縮、無動、姿勢反射障害などの症候が初発時よりみられるのでパーキンソン病との鑑別を要する。パーキンソン病と比べて、安静時振戦が少なく、進行は早く、抗パーキンソン病薬の反応に乏しい。起立性低血圧や排尿障害など自律神経症候で初発するものは、シャイ・ドレーガー症候群とよばれる。その他、頻度の高い自律神経症候としては、勃起障害(男性)、呼吸障害、発汗障害などがある。注意すべきは睡眠時の喘鳴や無呼吸などの呼吸障害であり、早期から単独で認められることがある。呼吸障害の原因として声帯外転障害が知られているが、呼吸中枢の障害によるものもあるので気管切開しても突然死があり得ることに注意して説明が必要である。何れの病型においても、経過と共に小脳症候、パーキンソニズム、自律神経障害は重複し、さらに錐体路徴候を伴うことが多い。自律神経障害で発症して数年を経過しても、小脳症候やパーキンソニズムなど他の系統障害の症候を欠く場合は、他の疾患との鑑別を要する。

多系統萎縮症は頭部のX線CTや MRI で，小脳，橋(特に底部)の萎縮を比較的早期から認める。この変化をとらえるには T1 強調画像矢状断が有用である。また、T2 強調画像水平断にて，比較的早期から橋中部に十字状の高信号(十字サイン)、中小脳脚の高信号化が認められる。これらの所見は診断的価値が高い。被殻の萎縮や鉄沈着による被殻外側部の直線状の T2 高信号、被殻後部の低信号化などもよく認めら

れる。

4. 治療法

パーキンソン症候があった場合は、抗パーキンソン病薬は、初期にはある程度は有効であるので治療を試みる価値はある。また、自律神経症状や小脳失調症が加わってきたときには、それぞれの対症療法を行う。呼吸障害には非侵襲性陽圧換気法などの補助が有用で、気管切開を必要とする場合が在る。嚥下障害が高度なときは胃瘻が必要となることも多い。リハビリテーションは残っている運動機能の活用、維持に有効であり積極的に勧め、日常生活も工夫して寝たきりになることを少しでも遅らせることが大切である。

5. 予後

多系統萎縮症では線条体が変性するので、パーキンソン病に比べて抗パーキンソン病薬は効きが悪い。また、小脳症状や自律神経障害も加わってくるため全体として進行性に増悪することが多い。我が国での230 人の患者を対象とした研究結果では、それぞれ中央値として発症後平均約 5 年で車椅子使用、約 8 年で臥床状態となり、罹病期間は 9 年程度と報告されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

11,733 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立（根治的治療はない）

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・筋疾患調査研究班（運動失調症）「運動失調症の医療基盤に関する研究班」

研究代表者　国立精神・神経医療研究センター　病院長　水澤英洋

○ 付属資料

診断基準

重症度基準　＜診断基準＞

Probable MSA、Definite MSA を対象とする。

1.共通事項

成年期（＞30 歳)以降)に発症する。主要症候は小脳性運動失調、パーキンソニズム、自律神経障害である。発病初期から前半期にはいずれかの主要症候が中心となるが、進行期には重複してくる。殆どは孤発性であるが、ごく希に家族発症がみられることがある。

2.主要症候

①自律神経障害: 排尿障害、勃起障害(男性の場合)、起立性低血圧、発汗低下など。

②小脳性運動失調: 失調性歩行と構音障害、四肢の運動失調、もしくは小脳性眼球運動障害。

③パーキンソニズム: 動作緩慢、筋固縮、姿勢保持障害が主で振戦などの不随意運動は希である。特にパーキンソニズムは本態性パーキンソン病と比較してレボドパへの反応に乏しく、進行が早いのが特徴である。例えば、パーキンソニズムで発病して 3 年以内に姿勢保持障害、5 年以内に嚥下障害をきたす場合は MSA の可能性が高い。

④錐体路徴候:腱反射亢進とバビンスキー徴候・チャドック反射陽性。

3.画像検査所見

①MRI:小脳・橋の萎縮を認め※、橋に十字状の T2 高信号、中小脳脚の T2 高信号化を認める。被殻の萎縮と外縁の直線状の T2 高信号、鉄沈着による後部の低信号化を認めることがある。(※X 線 CT で認める小脳と脳幹萎縮も、同等の診断的意義があるが、信号変化をみられる MRI が望ましい)。

②PET/SPECT: 小脳・脳幹・基底核の脳血流・糖代謝低下を認める。黒質線条体系シナプス前ドパミン障害の所見を認めることがある。

4.病型分類

初発症状による分類(MSA の疾患概念が確立する以前の分類)

オリーブ橋小脳萎縮症: 小脳性運動失調で初発し、主要症候であるもの。

線条体黒質変性症:パーキンソニズムで初発し、主要症候であるもの。

シャイ・ドレーガー症候群:自律神経障害で初発し、主要症候であるもの。

国際的 Consensus criteria による分類

MSA-C: 診察時に小脳性運動失調が主体であるもの

MSA-P:診察時にパーキンソニズムが主体であるもの

5.診断確度の分類

①Possible MSA:パーキンソニズム、小脳症候に自律神経症候(②の基準に満たない程度の起立性低血圧や排尿障害、睡眠時喘鳴、睡眠時無呼吸、勃起不全)を伴い、かつ錐体路徴候が陽性であるか、もしくは画像検査所見(MRI、もしくは PET・SPECT)の基準を満たすもの。

②Probable MSA: レボドパに反応性の乏しいパーキンソニズム(運動緩慢と固縮)もしくは小脳症候の何れ

かに明瞭な自律神経障害を呈するもの(抑制困難な尿失禁、残尿などの排尿力低下、勃起障害、起立後3分以内において収縮期血圧が30mmHgもしくは拡張期血圧が15mmHg以上の下降、のうちの1つを認める)。

③Definite MSA: 剖検により病理学的に確定診断されたもの。

6.鑑別診断

皮質性小脳萎縮症、遺伝性脊髄小脳変性症、二次性小脳失調症、パーキンソン病、皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、レビー小体型認知症、2次性パーキンソニズム、純粋自律神経不全症、自律神経ニューロパチーなど。

＜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。

※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。

18 脊髄小脳変性症（多系統萎縮症を除く）

○ 概要

1. 概要

脊髄小脳変性症とは、運動失調を主症状とし、原因が、感染症、中毒、腫瘍、栄養素の欠乏、奇形、血管障害、自己免疫性疾患等によらない疾患の総称である。

臨床的には小脳性の運動失調症候を主体とする。遺伝性と孤発性に大別され、何れも小脳症状のみが目立つもの（純粋小脳型）と、小脳以外の病変、症状が目立つもの（多系統障害型）に大別される。劣性遺伝性の一部で後索性の運動失調症候を示すものがある。

2. 原因

平成 15 年の「運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究班」（研究代表者、辻省次）での解析結果では、脊髄小脳変性症の 67.2%が孤発性で、27%が常染色体優性遺伝性、1.8%が常染色体劣性遺伝性、残りが「その他」と「痙性対麻痺」であった。

孤発性のものの大多数は多系統萎縮症であり、その詳細は多系統萎縮症の項目を参照されたい。残りが小脳症候のみが目立つ皮質性小脳萎縮症であり、アルコール、薬物、腫瘍、炎症、血管障害などによる 2 次性の小脳失調症との鑑別が重要である。

遺伝性の場合は、多くは優性遺伝性である。少数の常染色体劣性遺伝性、希に X 染色体遺伝性のものが存在する。このうち、我が国で頻度が高い遺伝性脊髄小脳変性症は、SCA3（マシャド・ジョセフ病）、SCA6、SCA31、DRPLA である。

優性遺伝性の SCA1、2、3、6、7、17、DRPLA では、原因遺伝子の翻訳領域における CAG という3塩基の繰り返し配列が異常に伸長することにより発症する。CAG 繰り返し配列は、アミノ酸としてはグルタミンとなるため、本症は異常に伸長したグルタミン鎖が原因であると考えられる。他に同様にグルタミン鎖の異常伸長を示す、ハンチントン病、球脊髄性筋萎縮症と併せて、ポリグルタミン病と総称される。

また、優性遺伝性の SCA8、10、31、36 は遺伝子の非翻訳領域にある 3～6 塩基繰り返し配列の異常な増大によっておこる。脆弱 X 関連振戦/運動失調症候群(FXTAS)も同様の機序でおきる疾患で、運動失調症を呈する。これらの疾患群は、「非翻訳リピート病」とも呼ばれ、繰り返し配列の部分が転写されて RNA として病態をおこすと考えられている。

一方、繰り返し配列ではなく、遺伝子の点変異や欠失などの静的変異でおきる疾患も多数解明された。優性遺伝性の SCA5、14、15、劣性遺伝性の「眼球運動失行と低アルブミン血症を伴う早発性運動失調症」などがその例である。この中に分類される疾患は多数あり、今後も増えることが予想される。

このほかに、発作性に運動失調症状を呈する疾患群がある。現在、脊髄小脳変性症の研究は進んでいるが発病や進行を阻止できる根治的治療法の開発につながる病態機序はまだ明らかになっていない。なお、ミトコンドリア病やプリオン病の患者で、脊髄小脳変性症として臨床診断されることがあるため注意を要する。

3. 症状

症候は失調症候を主体とするが、付随する周辺症候は病型毎に異なる。優性遺伝性の脊髄小脳変性症は、症候が小脳症候に限局する型（純粋小脳型）と、パーキンソニズム、末梢神経障害、錐体路症候などを合併する型(多系統障害型)に臨床的に大別される。孤発性の大部分は、前述したように多系統萎縮症であるが、残りが純粋小脳型の皮質性小脳萎縮症がある。劣性遺伝性の多くは多系統障害型であり、後索障害を伴う場合がある。一般的に小脳症候に限局する型の方が予後は良い。また SCA6や反復発作性失調症などで、症候の一過性の増悪と寛解を認める場合がある。SCA7は網膜黄斑変性を伴うことが多い。DRPLA の若年発症例は進行性ミオクローヌスてんかんの病像を呈する。家族歴のない症例に対し、遺伝子診断を行う場合は、優性遺伝性疾患の場合は本人の結果が未発症の血縁者にも影響を与えることから、特に十分な説明と同意が必要である。

4. 治療法

純粋小脳型では、小脳性運動失調に対しても、集中的なリハビリテーションの効果があることが示唆されている。バランス、歩行など、個々人の ADL に添ったリハビリテーションメニューを組む必要がある。リハビリテーションの効果は、終了後もしばらく持続する。

薬物療法としては、失調症状全般に甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンや甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導体が使われる。

疾患毎の症状に対して対症的に使われる薬剤がある。有痛性筋痙攣に対する塩酸メキシレチン、反復発作性の失調症状、めまい症状に対するアセタゾラミド等が挙げられる。

ポリグルタミン病に関しては、ポリグルタミン鎖、もしくはそれが影響を及ぼす蛋白質や細胞機能不全をターゲットとした治療薬の開発が試みられているが、現在の所、有効性があるものはない。

5. 予後

予後は、病型により大きく異なる。またポリグルタミン病は症例の遺伝子型の影響を受ける。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

25,447 人

2. 発病の機構

不明（遺伝的素因が示唆される）

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

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）

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・筋疾患調査研究班（運動失調症）　「運動失調症の医療基盤に関する研究班」

研究代表者　国立精神・神経医療研究センター　病院長　水澤英洋

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞
Definite、Probable を対象とする。

【主要項目】
脊髄小脳変性症は，運動失調を主要症候とする神経変性疾患の総称であり、
臨床，病理あるいは遺伝子的に異なるいくつかの病型が含まれる。臨床的には以下の特
徴を有する。

① 小脳性ないしは後索性の運動失調を主要症候とする。
② 徐々に発病し，経過は緩徐進行性である。
③ 病型によっては遺伝性を示す。その場合，常染色体優性遺伝性であることが多いが，常染色体劣性遺伝性の場合もある。
④ その他の症候として，錐体路症候，パーキンソニズム，自律神経症候，末梢神経症候，高次脳機能障害などを示すものがある。
⑤ 頭部の MRI や X 線 CT にて，小脳や脳幹の萎縮を認めることが多いが，病型や時期によっては大脳基底核病変や大脳皮質の萎縮などを認めることもある。
⑥ 以下の原因による 2 次性脊髄小脳失調症を鑑別する：脳血管障害，腫瘍，アルコール中毒，ビタミン B1,B12,葉酸欠乏，薬剤性（フェニトインなど），炎症[神経梅毒，多発性硬化症，傍腫瘍性，免疫介在性小脳炎（橋本脳症、グルテン失調症、抗 GAD 抗体小脳炎）]，甲状腺機能低下症など。

診断確度の分類

- Definite：脊髄小脳変性症に合致する症候と経過があり、遺伝子診断か神経病理学的診断がなされている場合。
- Probable：
  (1)脊髄小脳変性症に合致する症候があり、診断基準の主要項目①②⑤および⑥を満たす場合。
  または
  (2)当該患者本人に脊髄小脳変性症に合致する症状があり、かつその家系内の他の発症者と同一とみなされる場合。(遺伝子診断がなされていない場合も含む)
- Possible：脊髄小脳変性症に合致する症候があり、診断基準の主要項目①②⑤を満たすが、⑥が除外できない場合。

＜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_	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。

※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。

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もしく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（けいれん、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病、ゴーシェ病、ポンペ病、ムコ多糖（Ⅰ、Ⅱ、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（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

911 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もしく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（ファブリ病含む）に関する調査研究班」

研究代表者　東京慈恵会医科大学・遺伝病研究講座　教授　衛藤義勝

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜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、尿沈渣の異染性物質、骨髄中の Gaucher細胞や泡沫細胞（Niemann-Pick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、羊水細胞または繊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。更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。異染性白質ジストロフィーやKrabbe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) 診断基準

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、また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、Fabry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Gaucher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。

※ 別紙ライソゾーム病臨床調査個人票の臨床所見、検査所見、画像所見、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) Gaucher病
(2) Niemann-Pick病A、 B型
(3) Niemann-Pick病 C型
(4) GM1 ガングリオシドーシス
(5) GM2 ガングリノシドーシス
Tay-Sachs病、 Sandhoff病、 AB型
(6) Krabbe病
(7) 異染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) Farber病
(10) Hurler／Schei症候群
(11) Hunter症候群
(12) Sanfilippo症候群
(13) Morquio症候群
(14) Maroteaux-Lamy症候群
(15) Sly病
(16) 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) Schindler病／神崎病
(25) Pompe病
(26) Wolman病
(27) 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) 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Fabry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Gaucher 病、Niemann-Pick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＞

Stage 1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または運動（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または運動（知的）障害のため中等度の遅れを認める。（DQ＝35～50）

Stage4 ： 身体的障害または運動（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ーが必要

※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

（尚、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ーが必要

※2 症状：認知症・精神症状、痙性麻痺、 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

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（補助診断情報）
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	glucocerebroside 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 (Niemann-Pick 病)	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	Filipin 染色での cholesterol ester 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 (Tay-Sachs Sandhoff 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	クラッベ病 (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	異染性白質変性症	1.乳幼児型 2.若年型 3.成人型	arylsulfatese 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 sulfatese 欠損症)	1.新生児型 2.乳幼児型	arylsulfatese A,B,C の活性低下 1.あり 2.未実施 arylsulfatese A 活性値(　　) 正常値(　～　) arylsulfatese B 活性値(　　) 正常値(　～　) arylsulfatese C 活性値(　　) 正常値(　～　) その他の sulfatase（　　） 活性値（　　） 正常値（　～　）	SUMF1 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	ファーバー病 (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／シェイエ病 3.シェイエ病	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	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 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	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 (サンフィリポ病)	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-asetylglucosaminidase 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 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 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	1.A 型 重症型 (モルキオ病) 2.軽症型 3.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	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
14	ムコ多糖症 VI 型 (マロトー・ラミー病)	1.重症型 2.軽症型	arysulfatase B 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	DS 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
15	ムコ多糖症 VII 型 (スライ病)	1.新生児型 2.中間型 3.軽症型	β-glucuronidase 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	DS 2.HS 3.CS 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

番号	疾病名	病型	酵素活性の低下	遺伝子変異	中間代謝産物の蓄積	その他（補助診断情報）
16	ムコ多糖症IX型 (Hyaluronidase 欠損症)		hyaluronidase 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	関節周囲の軟組織性塊の蓄積 1.あり 2.なし 3.未実施	病理検査の異常 1.あり 2.なし 3.未実施
17	シアリドーシス	1.Ⅰ型 2.Ⅱ型	sialidase 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	尿中 sialyloligosaccharide 排泄異常 1.あり 2.なし 3.未実施	病理検査(リンパ球空胞)異常 1.あり 2.なし 3.未実施
18	ガラクトシアリドーシス	1.新生児及び早期乳児型 2.晩期乳児型 3.若年及び成人型	β-galactosidase の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施 sialidase の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施 cathepsin A の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施	保護蛋白質遺伝子 *CTSA* の変異 1.あり 2.なし 3.未実施	尿中 sialyloligosaccharide 排泄異常 1.あり 2.なし 3.未実施	病理検査(リンパ球空胞)異常 1.あり 2.なし 3.未実施
19	ムコリピドーシス	1.重症型（Ⅱ型，I-cell 病） 2.軽症型（Ⅲ型）	リンパ球βgalactosidase の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施 血漿中α-mannosidase の活性増加 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施 血漿中β-fucosidase の活性増加 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施	*GNPTAB* 遺伝子の変異 1.あり 2.なし 3.未実施 *GNPTG* 遺伝子の変異 1.あり 2.なし 3.未実施		病理検査の異常 (培養皮膚繊維芽細胞での空胞) 1.あり 2.なし 3.未実施
20	α-マンノシドーシス	1.乳児型 2.若年成人型	α-mannosidase の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.なし　正常値(　～　) 3.未実施	同左遺伝子の変異 1.あり 2.なし 3.未実施	oligosaccharide の尿中排泄異常 1.あり 2.なし 3.未実施	病理検査(肝臓，リンパ球)異常 1.あり 2.なし 3.未実施
21	β-マンノシドーシス		β-mannosidase 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	oligosaccharide の尿中排泄異常 1.あり 2.なし 3.未実施	病理検査(皮膚，骨髄)異常 1.あり 2.なし 3.未実施
22	フコシドージス	1.乳児型 2.軽症型	α-fucosidase 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	oligosaccharide の尿中排泄異常 1.あり 2.なし 3.未実施	病理検査(肝臓)異常 1.あり 2.なし 3.未実施
23	アスパルチルグルコサミン尿症		aspartylglucosaminidase 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	oligosaccharide の尿中排泄異常 (aspartylglucosamine) 1.あり 2.なし 3.未実施	病理検査(リンパ球)異常 1.あり 2.なし 3.未実施
24	シンドラー／神崎病 (Schindler／神崎病)	1.Ⅰ型 2.Ⅱ型 3.Ⅲ型	N-acetyl-α-galactosaminidase 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.oligosaccharide の尿中排泄異常 2.glycopeptide の尿中の排泄異常 1.あり 2.なし 3.未実施	病理検査異常 (皮膚，血管内皮，汗腺) 1.あり 2.なし 3.未実施
25	ポンペ病 (Pompe 病)	1.乳児型 2.小児型 3.成人型	α-glucosidase 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(筋生検)異常 1.あり 2.なし 3.未実施
26	酸性リパーゼ欠損症	1.乳児型（Wolman 病） 2.遅発型(ｺﾚｽﾃﾛｰﾙｴｽﾃﾙ蓄積症(CESD))	acid lipase 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.choresuterol ester の蓄積 2.triglyceride の蓄積 1.あり 2.なし 3.未実施	病理検査(肝臓)異常 1.あり 2.なし 3.未実施
27	ダノン病 (Danon 病)		Lamp-2 の免疫化学所見の異常 1.あり 2.なし 3.未実施	*Lamp-2* の遺伝子変異 1.あり 2.なし 3.未実施		病理検査(筋)，心電図異常 1.あり 2.なし 3.未実施
28	遊離シアル酸蓄積症	1.乳児型（重症型） 2.中間型 3.Salla 病（軽症型）	SIALIN の異常 1.あり 2.なし 3.未実施	*SLC17A5(SIALIN)* 遺伝子変異 1.あり 2.なし 3.未実施	尿中遊離シアル酸の上昇 1.あり 2.なし 3.未実施	病理検査(皮膚，角膜)異常 1.あり 2.なし 3.未実施
29	セロイドリポフスチノーシス	1.先天型 2. 乳児型 3.遅発乳児型 4.若年型 5.成人型 6.非定型型	PPT の異常 1.あり　活性値(　　) 2.未実施 tripeptidyl peptidase 1 の異常 1.あり　活性値(　　) 2.未実施	同左遺伝子（*CLN1*）の変異 1.あり 2.なし 3.未実施 同左遺伝子（*CLN2*）の変異 1.あり 2.なし 3.未実施 その他の *CLN* 遺伝子の変異		病理検査異常 (組織名：　　) 1.GROD 2.CV 3.FP 4.RL 1.あり 2.なし 3.未実施 (臨床診断，病理検査を重視)
30	ファブリ病	1.古典型 2.亜型 3.顕性ヘテロ接合体	α-galactosidase A の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2. なし（顕性ヘテロ接合体） 2.未実施	同左遺伝子の変異 1.あり 2.なし 3.未実施	Gb3 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）		*CTNS* 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:dematan sulfate　HS:heparan sulfate　KS:leratan sulfate　CS:chondroitin sulfate
GROD:granular osmioohilic deposits　RL:rectilinear complex　CV:curvilinear profiles　FP:gingerprint profiles
PPT:palmitoil protein thioesterase
lysosomal SAT:lysosomal sialic acid transporter
CTH:ceramide trihexoside

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、adrenomyeloneuropathy(AMN)、成人大脳型、小脳・脳幹型、Addison 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見られる。

2. 原因

病因遺伝子は *ABCD1* 遺伝子とされているが、*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(遺伝学的もしくは環境要因)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、排尿障害等をきたし、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、小脳失調, 痙性不全麻痺を主症状とする。

Addison 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。

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

4. 治療法

近年、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)は正常化するが、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、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の補充が行われる(ただしステロイド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 症例は緩徐進行からの経過をとり、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 Addison 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窺わ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 体制をとることが重要である。

そのためには、本症の発端者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対応などを、倫理面に十分な配慮をしながら進めていく必要がある。特に3歳から 12 歳の未発症男児に対しては、最低6ヶ月に 1 回の MRI、神経生理学的検査(視覚誘発電位および聴性脳幹反応)、6ヶ月から 1 年に 1 回の神経心理学検査（Wechsler 系知能検査ほか）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であろう。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

193 人

2. 発病の機構

不明（*ABCD1* 遺伝子の変異が示唆されている）

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（進行性である）

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）

6. 重症度分類

臨床経過による病型分類を用いて、すべての病型を対象とする。

○ 情報提供元

神経・筋疾患調査研究班（ライソゾーム病）

「ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究班」

研究代表者　東京慈恵会医科大学医学部　名誉教授　衞藤　義勝

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

1 主要症状及び臨床所見

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、精神病に類似した症状を呈する。

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、認知症、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、皮質性の盲などを呈する。

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 参考となる検査所見

(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、稀に前頭葉白質から脱髄が始まる例もある。

AMN 及び小脳・脳幹型では錐体路、小脳、脊髄小脳路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。末梢神経伝導速度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

ALD 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、グリオーシス、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、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

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

4 診断基準

(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。

確診例としては、 下記①~ ④のいずれかに該当する症例とする。

① 上記、 診断基準(1) ~ (3) の項目すべてを満たすもの（発症者）。

② 家族内に発症者又は保因者がおり、 診断基準(2) を満たす男児（発症前男性）。

③ 診断基準(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*ABCD1*遺伝子変異をヘテロ接合で有する場合（女性保因者）。

④*ABCD1*遺伝子変異が同定された男性

＜重症度分類＞

下表の病型分類を参照し、すべ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 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、認知症、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 Addison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。

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 100 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、実際はこれら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	ファンコニー症候群、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	感音性難聴
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いており、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、リポ酸など）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 の卒中様症状の軽減と予防を目的に L-アルギニンの臨床試験が行われたが、その結果は公表されていない。ミトコンドリア病患者の治療薬として薬効を科学的に証明する臨床試験に至った薬剤は我が国ではアルギニンが最初であり、今後もこのような臨床試験を進めてゆくことが肝要である

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（平成 24 年度医療受給者証保持者数）
   1,087 人
2. 発病の機構
   不明（遺伝子異常）
3. 効果的な治療方法
   なし（根治治療なし）
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（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準）
6. 重症度分類
   中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「ミトコンドリア病の診断と治療に関する調査研究班」

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

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞
確実例、疑い例を対象とする。

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、記銘力障害、痙攣、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、又は中等度以上の肝機能低下、凝固能低下などの肝症状を認める。
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、感音性難聴などの耳症状を認める。

（2）検査・画像所見
① 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。
② 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。
③ 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。
④ 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の病理異常を認める。
必要に応じて、以下の検査を行い、
⑤ 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。
⑥ 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。

2．参考事項
（ア）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野細胞・組織のミトコンドリア病理異常を認める。核の遺伝子変異の場合は、培養細胞などでミトファジーの変化や融合・分裂

の異常を確認する。

（イ）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。

（ウ）DNA 検査

特異度が高い。病因的と報告されている、もしくは証明されたミトコンドリア DNA の質的異常である欠失・重複、点変異（MITOMAP: http://www.mitomap.org/などを参照）や量的異常である欠乏状態（正常の 20%以下）があること、もしくは、ミトコンドリア関連分子をコードする核遺伝子の病的変異を認める。

（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、 拡張型心筋症様を呈する場合は左心室径拡大と駆出率低下を認める。肥大型心筋症様を呈する場合は左室肥大を認める。拘束型心筋症様を呈する場合は心房の拡大と心室拡張障害を認める。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/μl 以下、血小板 10 万/ μl 以下）を認める。

（キ）肝症状の参考所見

中等度以上の肝機能障害（AST,ALT が 200 U/L 以上）、血中アンモニア値上昇 （正常基準値以上）を認める。

（ク）糖尿病の参考所見

血糖値（空腹時≧126mg/dl、OGTT2 時間≧200mg/dl、随時≧200mg/dl のいずれか）と HbA1c （国際標準値）≧6.5% (hA1c(JDS 値)≧6.1%)

（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。

3. ミトコンドリア病の診断

確実例 （1）①～⑤のうち1項目以上あり、かつ（2）①～⑥のうち、2項目以上を満たすもの（計3項目必要）

疑い例　（1）①～⑤のうち１項目以上あり、かつ（2）①～⑥のうち、１項目以上を満たすもの（計2項目必要）

＜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

点数の平均をとり、

軽症：　平均が 2 以下

中等症：平均 2 以上

重症：　平均 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 位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、少なくとも二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、自分で食べることはできる
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、痙攣重積

セクション2：高次脳機能

A. 記銘力、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　以下（正常）

1　25～40dBHL（軽度難聴）

2　40～70dBHL（中等度難聴）

3　70～90dBHL（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って 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　＜50-90%

2　クレアチニンクリアランス　30-50%

3　クレアチニンクリアランス　10-30%

4　クレアチニンクリアランス　＜10%、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

※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。

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頚動脈終 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

もやもや病は、遺伝的背景に何らかの環境要因が作用して発症する多因子疾患と考えられてきた。2011 年には、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。RNF213 遺伝子上の一塩基多型(Single Nucleotide Polymorphism: SNP)が p.R4810K というミスセンス変異をもたらすが、現時点で RNF213 遺伝子変異単独では疾患の発症を説明できていない。一方、RNF213 は従来動脈硬化性病変とされていた頭蓋内動脈閉塞性病変にも高率に見られることが判明し、頭蓋内閉塞性変化を来す共通した素因があることが示唆される。。

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たす例が 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)小児例は大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%)。無症候型においても脳卒中リスクは存在し、年間 2～3%と考えられる。

(4)7%程度に頭痛型もやもや病があり、20-30%に頭痛を呈し、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及び複合血行再建術は脳出血再発予防効果があること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、知能低下をきたす。脳梗塞の部位により失語、全盲などにいたる場合もある。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良好である。

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脳卒中リスクは存在し、年間 2～3%と考えられる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

15,177 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（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準あり）

6. 重症度分類

1、小児例（18 才以下）

小児慢性疾患制度に準ずる

＊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、骨折また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。

2、成人例

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、指定医となります）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）

○ 情報提供元

「ウイリス動脈輪閉塞症の診断・治療に関する研究」

研究代表者　北海道大学病院病院長　医学研究科脳神経外科教授　寶金清博

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

もやもや病（ウィリス動脈輪閉塞症）の新診断基準

1　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

(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

2　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除外する

(1) 動脈硬化が原因と考えられる内頸動脈閉塞性病変

(2) 自己免疫疾患

(3) 髄膜炎

(4) 脳腫瘍

(5) ダウン症候群

(6) フォンレックリングハウゼン病

(7) 頭部外傷

(8) 頭部放射線照射の既往

(9) その他

【画像診断法】

1　もやもや病（ウィリス動脈輪閉塞症）の確定診断に脳血管造影は必須である。とく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うことが必須である。

2　ただし、MRI では、1.5T以上(3.0 テスラーではさらに有用)の静磁場強度の機種を用いた TOF（Time of Flight）法により、以下の所見を見た場合には、確定診断としてよい。

(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) MRA で大脳基底核部に異常血管網がみられる。

（注）MRI 上、大脳基底核部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。

表：MRI ・ MRA （magnetic resonance imaging ・ angiography）による画像診断のための指針

(1) 磁気共鳴画像（MRI）　と磁気共鳴血管画像（MRA）により，通常の脳血管撮影における診断基準に照らして，　下記のすべての項目を満たしうる場合は，通常の脳血管撮影は省いてもよい。

① 頭蓋内内頸動脈終末部，　前及び中大脳動脈近位部に狭窄又は閉塞がみられる。

② 大脳基底核部に異常血管網がみられる。

③ ①と②の所見が両側性にある。

(2) 撮像法及び判定

① 磁場強度は1.0tesla 以上の機種を用いることが望ましい。

② MRA 撮像法は特に規定しない。

③ 磁場強度 ・ 撮像法・ 造影剤の使用の有無などの情報をもやもや病臨床調査個人票に記入すること。

④ MRI 上、両側大脳基底核部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、異常血管網と判定してよい。

⑤ 撮像条件により病変の過大・過小評価が起こり疑陽性病変が得られる可能性があるので、確診例のみを提出すること。

(3) 成人例では他の疾患に伴う血管病変と紛らわしいことが多いので、 MRI ・ MRA のみでの診断は小児例を対象とすることが望ましい。

(4) MRI ・ MRA のみで診断した場合は、キーフィルムを審査のため提出すること。

＜重症度分類＞

1、小児例（18 才以下）

小児慢性疾患制度に準ずる

＊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、骨折また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。

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、指定医となります）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）

※＜手術適応について＞

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（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（非行自立も含む）	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

※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。

23 プリオン病

○ 概要

1. 概要

プリオン病は、正常プリオン蛋白が何らかの理由で伝播性を有する異常プリオン蛋白に変化し、主に中枢神経内に蓄積することにより急速に神経細胞変性をおこす稀な致死性疾患である。プリオン病の代表的なタイプである孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)は 1 年間に 100 万人に 1 人程度の割合で発症することが知られている。ヒトのプリオン病は病因により、原因不明の特発性(孤発性 CJD; sporadic CJD (sCJD))、プリオン蛋白遺伝子変異による遺伝性(家族性 CJD; Gerstman-Sträussler-Scheinker 病 (GSS); 致死性家族性不眠症 (fatal familial insomnia: FFI))、他からのプリオン感染による獲得性(environmentally acquired; クールー、医原性、変異型(variant: vCJD))の 3 種類に分類される。プリオン病は、人獣共通感染症であり、ヒト以外では、牛の牛海綿状脳症(BSE)などが知られている。

2. 原因

プリオン蛋白(PrP)は正常の人でも脳に発現しているが、その機能に関しては諸説があり、まだ解っていない。正常 PrP は PrP^{C} と称されており蛋白分解酵素で消化される。一方、プリオン病の脳内に見られる異常な PrP は PrP^{Sc} と呼ばれ、蛋白分解酵素で消化されにくい。PrP^{Sc} は PrP^{C} に比べアミノ酸配列は同一であるが立体構造が異なっており、β シート構造がより豊富なため不溶性となり、凝集しやすいというアミロイドの性質を有している。

獲得性プリオン病では PrP^{C} に外来の PrP^{Sc} が接触して PrP^{C} が PrP^{Sc} に変換する連鎖反応を介して、脳内に蓄積して発病すると考えられているが、変換の機序に関しては複数の説があり、機序の解明と感染性の不活化のための様々な研究が行われている。

遺伝性 CJD では、PrP 遺伝子の変異がアミノ酸配列に変異を起こし、PrP の高次構造が変化しやすいため、PrP^{Sc} が産生されやすいと考えられている。

3. 症状

CJD の臨床病期は一般に 3 期に分けられる。

(1) 第1期：倦怠感、ふらつき、めまい、日常生活の活動性の低下、視覚異常、抑鬱傾向、もの忘れ、失調症状等の非特異的症状。

(2) 第2期：認知症が急速に顕著となり、言葉が出にくくなり、意思の疎通ができなくなって、ミオクローヌスが出現する。歩行は徐々に困難となり、やがて寝たき りとなる。神経学的所見では腱反射の亢進、病的反射の出現、小脳失調、ふらつき歩行、筋固縮、ジストニア、抵抗症（gegenhalten）、驚愕反応（startle response）等が認められる。

(3) 第3期：無動無言状態からさらに除皮質硬直や屈曲拘縮に進展する。ミオクローヌスは消失。感染症で1～2年程度で死亡する。

4. 治療法

治療法は未確立である。

5. 予後

孤発性症例では進行が速く1～2年で死亡する。遺伝性 CJD や一部の孤発性 CJD は進行が遅く数年に及ぶものもある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

475 人

2. 発病の機構

不明（異常なプリオン蛋白が原因と考えられる）

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要（症状は進行性で1～2年から数年で死亡する）

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）

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

「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」

研究代表者　金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（神経内科学）　教授　山田　正仁

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

確実例、ほぼ確実例を対象とする。

プリオン病の分類

プリオン病はその発症機序から、1.原因不明の孤発性、2.プリオン蛋白遺伝子変異による遺伝性、3.異常プリオン蛋白の伝播による獲得性、の3つに大きく分類される。

1. 孤発性プリオン病

CJDの診断基準

1. 確実例（definite）：脳組織においてCJDに特徴的な病理所見を証明するか、またはウェスタンブロット法か免疫組織学的検査にて異常プリオン蛋白が検出されたもの。
2. ほぼ確実例（probable）：病理所見・異常プリオン蛋白の証明は得られていないが、進行性認知症を示し、さらに脳波上の周期性同期性放電を認める。さらに、ミオクローヌス、錐体路または錐体外路徴候、小脳症状（ふらつき歩行を含む） または視覚異常、無動無言状態のうち2項目以上を呈するもの。あるいは、「3. 疑い例」に該当する例で、髄液14-3-3 蛋白陽性で全臨床経過が2年未満であるもの。
3. 疑い例（possible）：ほぼ確実例と同様の臨床症状を呈するが、脳波上の周期性同期性放電を認めないもの。

2. 遺伝性プリオン病

(a) プリオン蛋白遺伝子変異V180Iによる家族性CJD

画像所見や臨床症状からV180Iを疑った場合の診断に最も重要なのはプリオン蛋白遺伝子の検索である。

(b) プリオン蛋白遺伝子変異P102LによるGSS（GSS102）

GSSの診断基準

1. 確実例（definite）： 進行性認知症、小脳症状、痙性対麻痺などを呈する。プリオン蛋白遺伝子の変異が認められ、脳組織においてGSSに特徴的な病理所見を証明するか、またはウェスタンブロット法か免疫組織学的検査にて異常プリオン蛋白が検出されたもの。
2. ほぼ確実例（probable）： 臨床症状とプリオン蛋白遺伝子の変異は確実例と同じであるが、病理所見・異常プリオン蛋白の証明が得られていないもの。
3. 疑い例（possible）： 家族歴があり、進行性認知症を呈し、小脳症状か痙性対麻痺を伴うが、プリオン蛋白遺伝子の変異や病理所見・異常プリオン蛋白の証明が得られていないもの。

(c) プリオン蛋白遺伝子変異E200Kによる家族性CJD

孤発性との鑑別にはプリオン蛋白遺伝子の検索が必要である。

(d) 致死性家族性不眠症（FFI）

FFIの診断基準

1. 確実例（definite）： 臨床的に進行性不眠、認知症、交感神経興奮状態、ミオクローヌス、小脳失調、錐体路徴候、無動無言状態などFFIとして矛盾しない症状を呈し、プリオン蛋白遺伝子のコドン178

の変異を有しコドン129がMet/Metである。
さらに脳組織においてFFIに特徴的な病理所見を証明するか、またはウェスタンブロット法か免疫組織学的検査にて異常プリオン蛋白が検出されたもの。

2. ほぼ確実例（probable）： 臨床的にFFIとして矛盾しない症状を呈し、プリオン蛋白遺伝子のコドン178の変異を有しコドン129がMet/Metであるが、病理所見・異常プリオン蛋白の証明が得られていないもの。
3. 疑い例（possible）： 臨床的にFFIとして矛盾しない症状を呈しているが、プリオン蛋白遺伝子変異や病理所見・異常プリオン蛋白の証明が得られていないもの。

（e）その他の遺伝性プリオン病

わが国に多い病型としてはM232R変異による家族性CJDがあげられる。M232RはV180Iと類似しており、我が国でのみ報告されていて家族内発症が確認された報告はなく、診断にはプリオン病遺伝子検索が必須である。平均発症年齢が66.6歳、平均罹病期間は1.3年であり、古典型孤発性CJDと同様の臨床経過、検査所見を呈する例が大半である。その他、多数の家族性CJDを来す遺伝子変異が知られているが希である。
また、GSSにもP102Lの他に痙性対麻痺を呈するP105L変異などが知られている。

3. 獲得性プリオン病

（a） ヒト由来乾燥硬膜移植によるCJD

診断基準

医原性CJDの診断基準は孤発性CJDのものに準じる。

（b） 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（variant Creutzfeldt-Jakob disease ： vCJD）

変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の診断基準

Ⅰ

A. 進行性精神・神経障害
B. 経過が6か月以上
C. 一般検査上、 他の疾患が除外できる。
D. 医原性の可能性がない。
E. 家族性プリオン病を否定できる。

Ⅱ

A. 発症初期の精神症状(a)
B. 遷延性の痛みを伴う感覚障害(b)
C. 失調
D. ミオクローヌスか、舞踏運動か、 ジストニア
E. 認知症

Ⅲ

A. 脳波で PSD 陰性(c)（または脳波が未施行）

B. MRIで両側対称性の視床枕の高信号(d)

Ⅳ

A. 蓋扁桃生検で異常プリオン陽性(e)

確 実 例: Ⅰ A と神経病理で確認したもの(f)

ほぼ確実例: Ⅰ＋Ⅱの4／5 項目＋ⅢA＋ⅢB

または Ⅰ＋ⅣA

疑 い 例: Ⅰ＋Ⅱの4／5 項目＋ⅢA

a: 抑鬱、不安、無関心、 自閉、錯乱

b: はっきりとした痛みや異常感覚

c: 約半数で全般性三相性周期性複合波

d: 大脳灰白質や深部灰白質と比較した場合

e: 口蓋扁桃生検をルーチンに施行したり、孤発性CJDに典型的な脳波所見を認める例に施行することは推奨されないが、臨床症状は矛盾しないが視床枕に高信号を認めないvCJD疑い例には有用である。

f: 大脳と小脳の全体にわたって海綿状変化と広範なプリオン蛋白陽性の花弁状クールー斑

＜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（非行自立も含む）	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

※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。

24 亜急性硬化性全脳炎

○ 概要

1. 概要

亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis; SSPE)は変異麻疹ウイルスによる中枢神経系への遅発性ウイルス感染である。

なお、遅発性ウイルス感染とは、通常のウイルス感染症の感染様式とは異なり、ウイルスに罹患後数年の長い潜伏期間をもって発症し、特定の臓器に限定し、亜急性の進行性の経過をとる特異な感染症である。ヒトでは、麻疹ウイルスによる亜急性硬化性全脳炎と JC ウイルスによる進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy; PML)が知られている。

2. 原因

SSPE の発症に関連する麻疹ウイルスは、ウイルスの構成蛋白のひとつであるエンベロープを内側から裏打ちする M 蛋白に構造的または機能的異常を有することが明らかにされた。これらのウイルス側の要因と宿主側の要因が関連して発症すると考えられるが、持続感染の機構については、脳では免疫応答が起こりにくいなど、いくつかの機序が考えられているが明確にされていない。

3. 症状

麻疹感染後数年の潜伏期間を経て発症する。1 歳以下の麻疹罹患であることが多い。ときに麻疹罹患の既往が明らかでない例、麻疹ワクチン接種後年単位の潜伏期間を経て発症する例が知られている。SSPE は比較的定型的な臨床的経過をとる。通常4期(Jabbour の分類)に分けられている。

1 期

性格変化、周囲への無関心、意欲の低下、成績の低下、軽度の知的低下などで気づかれる。ときに痙攣発作、失立発作を呈することもある。

2 期

周期的な四肢のミオクローヌスが認められるのが特徴的である。知的能力、精神活動は低下し、歩行障害など運動能力も低下する。

3 期

知的退行は著明となる。運動障害は進行し、座位もむずかしくなり、進行し臥位となる。経口の食事摂取も次第に困難となってくる。自律神経症状として異常な発汗、不規則な発熱、口腔内の分泌亢進が著明となる。また、ミオクローヌスの動きも激しくなる。

4 期

昏睡状態で、両上肢を屈曲し両下肢を進展した除皮質肢位、両上肢も伸展回内した除脳肢位をとる。ミオクローヌスは減弱ないしは消失する。

全経過は数年であるが、数ヶ月で4期にいたる急性型(約 10%)、数年以上の経過を示す慢性型(約 10%)が見られる。最近の治療により、改善を示す例、進行が遅くなる例が見られるようになった。

4. 治療法

現在、決定的な治療法は確立されていないが、イノシンプラノベクス（イソプリノシン）の経口投与、インターフェロンαあるいはインターフェロンβの髄注あるいは脳室内投与が行われている。最近ではリバビリンの髄注も試みられている。

5. 予後

上記の治療を行うことにより、症状の進行が抑えられたり、改善を示す例が見られるようになり、従来に比し死亡までの期間は平均 6 年くらいと著しく延長した。しかし、治癒することはまれであり、一般的には予後不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

83人

2. 発病の機構

不明（変異麻疹ウイルスが原因とされているが具体的な機序は不明である）

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）

6. 重症度分類

Jabbour の臨床病期分類を用いて、I 期以上のものを対象とする。

○ 情報提供元

「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」

研究代表者　金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（神経内科学）　教授　山田　正仁

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞
「ほぼ確実」、「確実」であるものを対象とする

1 診断基準
(1) 性格変化、知的退行、ミオクローヌス、痙攣発作、失立発作の出現
(2) 進行性経過
(3) 血清麻疹抗体価の上昇
(4) 髄液中に麻疹抗体を検出
(5) 髄液 IgG-index の上昇
(6) 脳波に周期性群発を認める

上記(1)～(6)項目について、(1)、(2)を満たし、(3)、(4)、(5)、(6)のうち 1 項目を満たせば SSPE の疑いがあり、2 項目を満たせばほぼ確実であり、3 項目を満たせば診断は確実である。

ただし(6)項は、初期には周期が長いために、脳波判読に際して周期性が分かり難い。

2 検査所見
(1) 血清麻疹抗体価の上昇（赤血球凝集抑制反応だけでなく補体結合反応によっても上昇がみられること）
(2) 髄液麻疹抗体の検出（赤血球凝集抑制反応だけでなく補体結合反応でも）
(3) 髄液 IgG-index（＝[髄液 IgG 濃度÷血清 IgG 濃度]÷[髄液アルブミン濃度÷血清アルブミン濃度]）の上昇
(4) 脳波の周期性群発（periodic burst）：数秒から十数秒の周期で出現する高振幅徐波群発で、Ⅱ期まで、病期の進行につれて周期が短縮
(5) X 線 CT、MRI で大脳白質の X 線低吸収域や MRI-T2 高信号域（Ⅱ期以後）、大脳皮質の萎縮（Ⅲ期以後）などの描出

以下、特殊な場合として、
(6) 脳生検組織で炎症所見、細胞核内封入体、電顕による SSPE ウイルスヌクレオカプシド、蛍光抗体法による SSPE ウイルス抗原の証明
(7) 脳からの SSPE ウイルスの分離
(8) ハイブリダイゼーション法による SSPE ウイルス・ゲノムの脳内における証明
（PCR 法では SSPE でない者の脳でもしばしば陽性となるので、SSPE の診断にはあまり役立たない）

3 鑑別診断
(1) 早期には、てんかん、心因反応、精神病
(2) 大脳灰白質変性症、特に広義の進行性ミオクローヌスてんかん
(3) 大脳白質変性症、特に副腎白質ジストロフィー
(4) その他の亜急性及び慢性脳炎

4 合併症
病期の進行とともに、重症心身障害に一般的にみられる合併症が加わる。

(1) 筋緊張亢進、関節拘縮

(2) 睡眠時閉塞性無呼吸及び分泌物過多による呼吸障害

(3) 胃食道逆流現象（嘔吐、吐血）

＜重症度分類＞
I 期以上のものを対象とする。

Jabbour の臨床病期分類

I 期:　性格変化（無関心、反抗的など）、行動異常、睡眠障害、記名力低下、学力低下等の、比較的軽微な精神神経症状が緩徐に進行する。

II 期:　全身強直発作、失立発作、複雑部分発作などの痙攣発作や運動機能低下、不随意運動といった運動徴候が出現する。特徴的な不随意運動としては、ミオクローヌスが挙げられる。

III 期:　意識障害が進行し、徐々に反応不良となり昏睡に至る。臥床状態で後弓反張、除脳硬直などの異常肢位をとるようになる。呼吸、循環、体温など自律神経機能も侵される。

IV 期:　ミオクローヌスはほとんど消失し、驚愕発作、Moro 様反射などの原始反射が出現する。最終的に無動性無言となる。

25 進行性多巣性白質脳症（PML）

○ 概要

1． 概要

多くの人に潜伏感染している JC ウイルスが、免疫力が低下した状況で再活性化して脳内に多発性の脱髄病巣をきたす疾患である。

本邦での PML の基礎疾患としては HIV 感染症や血液系悪性腫瘍が多く、膠原病/結合織病などが続く. 欧米ではPMLの基礎疾患の多くをHIV感染症が占めるが（約85%）、本邦ではその基礎疾患は比較的多岐にわたる結果である。

JC ウイルスの初感染は幼・小児期に起こり、成人の抗体保有率は全人口の 80%程度である。

2．原因

JC ウイルスの初感染は無症候で、その後、主に腎臓の集合管上皮に持続感染していると考えられており、健常人でも尿中に JC ウイルス 遺伝子 DNA を検出できる。また骨髄や末梢血 B 細胞中にもウイルス DNA が検出され、潜伏持続感染しているものと考えられている。これらの細胞に持続感染している JC ウイルスが宿主個体の免疫不全（特に細胞性免疫不全）により再活性化され、PML を発症すると考えられる。

3．症状

PML の臨床症状は病名である「多巣性」を反映して多彩であるが、よく見られる初発症状は片麻痺・四肢麻痺・認知機能障害・失語・視覚異常などである。その後、初発症状の増悪とともに四肢麻痺・構音障害・嚥下障害・不随意運動・脳神経麻痺・失語などが加わり、失外套状態に至る。

また、治療に伴う免疫再構築により中枢神経内の JC ウイルス排除の免疫反応が起こり、治療介入後に臨床症状（および画像所見）の増悪をみることがある（免疫再構築症候群；immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS）。

4．治療法

JCウイルスに対する特異的な治療はない。そのため、PMLの治療は基礎疾患に伴う免疫能低下を回復/正常化を目指すことが主体となる。つまり、HIV-PML では HAART 療法、非 HIV-PML では原因薬剤の中止や血漿交換による生物学的製剤の排除が行われる。DNA 合成阻害薬を中心とした抗ウイルス薬やインターフェロンなどは現時点でJCウイルスに明らかに効果があるとのエビデンスレベルの高い研究報告はない。近年、マラリアの治療薬であるメフロキンが有効だった報告もあり、多数例での検討が望まれる。

5．予後

一般に週単位から月単位で進行するが、治療効果や患者さんの免疫力の改善などにより進行が止まり、回復する場合もある。HIV を基礎疾患とした PML の中央生存期間は 1.8 年、その他の疾患を基礎疾患とした PML は中央生存期間が 3 ヶ月とされており、生命予後が非常に悪い疾患である。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

100 人未満（研究班による）

2．発病の機構

不明（JCウイルスの再活性化が示唆されている）

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（研究班の診断基準あり）

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

「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」

研究代表者　金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（神経内科学）　教授　山田　正仁

○　付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

DefinitePML、Probable と診断された PML を対象とする。

Definite PML：下記基準項目の 5 を満たす

Probable PML：下記基準項目の 1, 2, 3 および 4 を満たす

Possible PML：下記基準項目の 1, 2 および 3 を満たす

1. 成人発症の亜急性進行性の脳症(1)
2. 脳 MRI で、白質に脳浮腫を伴わない大小不同、融合性の病変が散在(2)
3. 白質脳症をきたす他疾患を臨床的に除外できる(3)
4. 脳脊髄液から PCR で JCV DNA が検出(4)
5. 剖検または生検で脳に特徴的病理所見(5)と JCV 感染(6)を証明

注

(1)免疫不全（AIDS、抗癌剤・免疫抑制剤投与など）の患者や生物学的製剤（ナタリズマブ、リツキシマブ等）を使用中の患者に後発し、小児期発症もある。発熱・髄液細胞増加などの炎症反応を欠き、初発症状として片麻痺/四肢麻痺、認知機能障害、失語、視力障害、脳神経麻痺、小脳症状など多彩な中枢神経症状を呈する。無治療の場合、数ヶ月で無動性無言状態に至る。

(2)病巣の検出には MRI が最も有用で、脳室周囲白質・半卵円中心・皮質下白質などの白質病変が主体である。病変は T1 強調画像で低信号、T2 強調画像および FLAIR 画像で高信号を呈する。拡散強調画像では新しい病変は高信号を呈し、古い病変は信号変化が乏しくなるため、リング状の高信号病変を呈することが多くなる. 造影剤増強効果は陰性を原則とするが、まれに病巣辺縁に弱く認めることもある。

(3)白質脳症としては副腎白質ジストロフィーなどの代謝疾患やヒト免疫不全ウイルス（HIV）脳症、サイトメガロウイルス（CMV）脳炎などがある。しかし AIDS など PML がよくみられる病態にはしばしば HIV 脳症や CMV 脳炎などが合併する。

(4)病初期には陰性のことがある。経過とともに陽性率が高くなるので、PML の疑いがあれば再検査する。

(5)脱髄巣、腫大核に封入体を有するグリア細胞の存在、アストログリアの反応、マクロファージ・ミクログリアの出現。

(6)JCV DNA、mRNA、タンパク質の証明もしくは電子顕微鏡によるウイルス粒子の同定。

＜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（非行自立も含む）	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

※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。

26 HTLV-1 関連脊髄症

○ 概要

1. 概要

HTLV-1 のキャリアにみられる慢性進行性の痙性脊髄麻痺を示す一群。

2. 原因

HTLV-1 感染が一義的に原因であるが、感染者のごく一部にのみ発症する機序はわかっていない。

3. 症状

初診時の主訴は下肢のつっぱり感による歩行障害（両下肢痙性不全麻痺）が多い。頻尿、排尿困難、尿失禁、あるいは慢性の便秘などの排尿排便障害を伴っていることが多い。感覚障害は運動障害に比して軽度にとどまる例が多く、しびれ感や痛みなど、自覚的なものが多い。その他、進行例では下半身の発汗障害や起立性低血圧によるめまい、インポテンツなど、自律神経症状もみられる。

通常、症状は緩徐進行性で慢性に経過するが、亜急性に進行し、数週間で歩行不能になる例もみられる。高齢での発症者で進行度が早い傾向があり、重症例では両下肢の完全麻痺と体幹部の筋力低下により座位が保てなくなり寝たきりとなる例もある。一方で、運動障害が軽度のまま長期にわたり症状の進行がみられない例も多い。上肢の完全麻痺や嚥下・発声障害などの球症状を来たす例はほとんどみられない。

4. 治療

炎症の活動期と判断される例では、過剰な免疫応答を調整する免疫療法や抗ウイルス療法が必要である。一方、炎症の活動性がほとんどないと考えられる例では、痙性や排尿障害に対する対症療法や、継続的なリハビリテーションが推奨される。

5. 予後

通常は緩徐進行性で慢性に経過するが、進行が早く数週間で歩行不能になる例もみられる。高齢での発症で進行度が早い傾向があり、重症例では両下肢の完全麻痺、体躯の筋力低下による座位障害で寝たきりとなる。一方で、運動障害が軽度のまま長期にわたり症状の進行がほとんどみられない患者も多い。上肢の完全麻痺や嚥下や発声障害などの球麻痺を来す例はほとんどなく、基本的に生命予後は良好である。

ただ、転倒による大腿骨頸部骨折、尿路感染の繰り返しや褥瘡は予後不良の因子として重要である。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

3,000 人 （研究班による）

2．発病の機構

不明（HTLV-1 感染が一義的に原因であるが、感染者の一部にのみ発症する機序はわかっていない）

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（進行性である）

5．診断基準

あり（研究班作成）

6．重症度分類

Barthel Index を用いて、85 点以下、または Osame の運動機能障害重症度で Grade5 以上を対象とする。

○　情報提供元

「免疫性神経疾患に関する調査研究」

研究代表者　近畿大学医学部神経内科　教授　楠　進

○　付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

＜HTLV-1 関連脊髄症（HAM)の診断ガイドライン＞

主要項目(診断基準）

下記の 1～3 を全て満たすものを HAM と診断する。

1. 膀胱直腸障害を伴う両下肢の痙性麻痺
2. 抗 HTLV-1 抗体が血清および髄液で陽性
3. 他の脊髄疾患を除外できる

（遺伝性痙性脊髄麻痺、他の脊髄炎、圧迫性脊髄障害、脊髄腫瘍、多発性硬化症、視神経脊髄炎、亜急性連合性脊髄変性症、脊髄小脳変性症、スモンなど）

診断の参考となる事項

- 通常、緩徐進行性の経過をとる。
- 感覚障害は軽度で、しびれ感や痛みなど自覚的な症状が主体となる。
- 膀胱直腸障害が初発症状のこともある。
- 下半身の発汗障害、インポテンツなどの自律神経障害をしばしば伴う。
- 神経症状・徴候は対称性で、左右差はあっても軽度にとどまる。
- 上肢の障害は通常見られないか軽微にとどまるが、しばしば深部腱反射は亢進し、病的反射が陽性である。

＜重症度分類＞

Osame の運動機能障害重症度で Grade5 以上を対象とする。

運動機能障害の重症度（Osame Grade）	
Grade	Disability
0	歩行・走行ともに異常を認めない
1	走るスピードが遅い
2	歩行異常（つまずき・膝のこわばり）
3	かけ足不能
4	階段昇降に手すり必要
5	片手によるつたい歩き
6	片手によるつたい歩き不能・両手なら10m以上可
7	両手によるつたい歩き5m以上, 10m以内可
8	両手によるつたい歩き5m以内可
9	両手によるつたい歩き不能, 四つんばい移動可
10	四つんばい移動不能, いざり等移動可
11	自力では移動不能, 寝返り可
12	寝返り不能
13	足の指も動かせない

※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

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（非行自立も含む）	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

※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。

27 特発性基底核石灰化症(従来の‘ファール病’)

○ 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、最近、海外では familial idiopathic basal ganglia calcification (FIBGC)、primary familial brain calcification (PFBC)などの名称が使われている。

当初孤発例と思われた症例もその後の臨床的検索から、家族例と判明した症例も存在し、下記の遺伝子異常が高頻度に見つかっている。今後さらなる原因遺伝子が判明していくものと思われる。

2. 原因

FIBGC 症例において、リン酸トランスポーターの一つである 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。さらに血小板由来成長因子(platelet-derived growth factor)のレセプターの subunit β を code する遺伝子 *PDGFRB* の変異も報告された。続いて、PDGF 受容体の重要な ligand の一つである PDGF-B を code する遺伝子 *PDGFB* の変異についても報告された。

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 choreoathetosis (PKC))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 DNTC(Diffuse neurofibrillary tangles with calcification＝小阪・柴山病) と鑑別に苦慮する症例も少なくない。DNTC は剖検では側頭葉、前頭葉に高度な脳葉萎縮をきたすが、典型的な IBGC でも前頭葉の血流低下を呈する症例が散見される。DNTC では頭部 CT 画像上の石灰化は点状から斑状のものまで報告されているが、IBGC で報告されているような際立った石灰化の報告、また家族例の報告はまだない。

4. 治療法

根本的な治療法はまだ見つかっていない。遺伝子変異を認めた患者の疾患特異的 iPS 細胞や PiT2、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、PKC 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きたしやすい。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

200 人（研究班による）

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

Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「特発性脳内石灰化症の遺伝子診断に基づいた分類と診療ガイドラインの確立に関する研究班」

研究代表者　岐阜薬科大学薬物治療学　教授　保住　功

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

下記1～4の全ての項目を満たすものとする。

1. 頭部 CT 上、両側基底核に明らかに病的な石灰化を認める。

加齢に伴う生理的石灰化と思われるものを除く（高齢者における淡蒼球の点状の石灰化など）

小脳歯状核などの石灰化の有無は問わない。

注1　原因によらず、大脳基底核、特に淡蒼球内節は最も石灰化をきたしやすい部位であり、特発性の症例で、1 症例を除いてすべて両側性に基底核に石灰化を認めている。

注 2　下記の文献における調査のように、頭部 CT で淡蒼球の石灰化は、約 20%に点状、2～3%に斑状に認め、頻度も加齢とともに増加する傾向があり、年齢を考慮する必要がある。

2. 何らかの進行性の神経症状を呈する。

具体的には、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（PKC など）、小脳症状などがある。

注1　無症状と思われる若年者でも、問診により、しばしば頭痛を認めることがある。またスキップができないなど軽度の運動障害を認めることもある。

注2　脱抑制症状があり、時にアルコール多飲となり、頭部 CT で、脳萎縮が目立つ症例がある。

3. 下記に示すような脳内石灰化を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 Ca、P、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 骨異栄養症）、Cockayne（コケイン）症候群、ミトコンドリア脳筋症、Aicardi-Goutières（アイカルディ・ゴーティエ）症候群、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。

さらに文献上、まれなものとして、炭酸脱水酵素 II 欠損症、Hallervorden-Spats 病、oculodentodigital dysplasia(ODDD)、lipoid proteinosis、Nasu-Hakola 病、Moebius 症候群、Alexander 病などの報告がある。

4. 家族歴の有無は問わない。家族歴のある症例ないし *SLC20A2* などの原因遺伝子異常が判明した症例は症状、画像所見を問わず FIBGC に分類する。

注1　上記診断基準においては、初老期に前頭・側頭型の認知症をきたす小阪・柴山病（diffuse neurofibrillary tangle with calcification (DNTC)）との鑑別が困難であるが、確定診断は病理診断に基づくものであり、その原因遺伝子やバイオマーカーが確定しない現状においては、分類が困難な症例も多く、あえて区別しない。ただし、DNTC 疑いありの注釈を添える。

注2　家族例においては、近年、約 5 割で、リン酸トランスポーターである PiT-2 を code する遺伝子 *SLC20A2* の遺伝子異常が判明し、また PDGF の重要な ligand の一つである PDGF-B を code する遺伝子 *PDGFB* の遺伝子変異も認められた。国際的には FIBGC は 1～5 型に分類されている。他疾患の除外診断も考え、可能なかぎり、遺伝子検査が望まれる。

＜重症度基準＞

機能的評価：Barthel Index

85 点以下を医療費助成の対象とする。

	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（非行自立も含む）	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

※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。

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、病理学的にアルカリコンゴ赤染色で橙赤色に染まり、偏光顕微鏡下で緑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 30 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、すべ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、病型ごとに多彩である。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、貧血、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）、手足のしびれなどである。

認知症の原因の過半数は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、脳葉型の脳出血をしばしば多発・再発することも知っておくべき重要な知識である。

4. 治療法

対症療法が主体であったが、近年原因療法が可能になりつつある。原発性 AL アミロイドーシスに対して自己末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）で肝移植が行われている。透析アミロイドーシスの予防として透析膜が改良されている。更に、トランスサイレチン型 FAP では抗炎症薬ジフルニサルを用いた治療、AA アミロイドーシスは抗 IL-6 受容体抗体を用いた治療が臨床試験にて評価されつつある。また、アルツハイマー病ではコリンエステラーゼ阻害薬である塩酸ドネペジルが用いられ、症状を軽減させ、進行を遅らせる効果を有する。更に、アミロイドに対するワクチン療法等が現在開発中である。

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る。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

1,802 人

2. 発病の機構

不明（アミロイド蛋白が原因だが，その機序は不明である）

3. 効果的な治療方法

未確立（対症療法が主体）

4. 長期の療養

必要（進行性である）

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

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　熊本大学大学院生命科学研究部　神経内科学分野　教授　安東　由喜雄

○ 付属資料

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

重症度基準（アミロイドーシスの重症度分類）

＜診断基準＞

指定難病の対象となる病型は、免疫グロブリン性アミロイドーシス、家族性アミロイドーシス及び老人性トランスサイレチン型（TTR）アミロイドーシスに限り、「確実」例、「疑い」例を対象とする。多発性骨髄腫の診断基準に合致するものは除く。

1 免疫グロブリン性、反応性 AA 及び老人性 TTR アミロイドーシス

免疫グロブリン性、反応性 AA 及び老人性 TTR アミロイドーシスは、臨床症状の類似点が多く、それのみでは鑑別することが困難であるので1つの診断基準として作成している。

(1) 概念

免疫グロブリンに由来する免疫グロブリン性アミロイドーシスは、旧分類の原発性アミロイドーシスの大部分と骨髄腫に伴うアミロイドーシスが含まれる。

反応性 AA アミロイドーシスは続発性アミロイドーシスの大部分で、関節リウマチ、炎症性腸疾患、気管支拡張症、結核に続発する。

老人性 TTR アミロイドーシスは、主として心臓、手関節を代表とする大関節に沈着し、そのアミロイド蛋白は野性型トランスサイレチンである。

(2) 主要事項

まず免疫グロブリン性、反応性 AA 及び老人性 TTR アミロイドーシスの可能性を思いつくこと、症状が多彩であるため念頭にないことが多い。生検のみが生前確診の手段であるので、本症の可能性を考えつつ生検して診断に至るべきである。骨髄腫及び類縁疾患のときはもちろん、長期にわたる難治性炎症性疾患（特に関節リウマチ）では必ず本疾患の可能性を考えてみることが必要である。

① 主要症状及び所見

(a) 全身衰弱・体重減少・貧血・浮腫・呼吸困難・胸痛・紫斑

(b) 心電図における低電位・不整脈・伝導ブロック・QS 型（V1～V3）・低血圧・起立性低血圧・心肥大

(c) 頑固な便秘・下痢を主徴とする胃腸障害、吸収不良症候群

(d) 蛋白尿・腎機能障害

(e) 肝腫大・脾腫・ときにリンパ節腫大

(f) 巨舌

(g) shoulder-pad sign、その他関節腫大

(h) 多発性ニューロパチー

(i) 手根管症候群

(j) 皮膚の強皮症様肥厚、結節

(k) 甲状腺、唾液腺などの硬性腫大

(l) 免疫グロブリン異常:血清中に M 蛋白又は尿中にベンス・ジョーンス蛋白をみることがある。

② 参考事項

［皮膚症状からみた全身性アミロイドーシス診断基準］

全身性アミロイドーシスの中で、原発性アミロイドーシスと多発性骨髄腫に合併するアミロイドーシスの半数以上に皮膚症状がみられ、診断の手がかりになる。アミロイドの沈着しやすい眼瞼、頸、頭、外陰及び肛門周囲に、沈着量に応じて米粒大位の丘疹から大きな腫瘤まで生じる。硬く、黄色調を帯び、しばしば紫斑を伴う。強皮症様に硬くなることもある。

(3) 生検

皮膚・腎などで疑わしい病変があれば生検する。そのような部位がなければ内視鏡下の胃・十二指腸生検、直腸生検が望ましい。胃生検は胃前庭部で粘膜筋板以下まで深めにとることが重要であり、十二指腸では球部後壁から採取する。また、従来より行われている直腸生検では浣腸後（通常はグリセリン浣腸液 120ml でよい）、直腸後壁から粘膜下組織を含む小片をとる。また近年、腹壁の脂肪吸引生検（abdominal fat aspiration biopsy）が広く行われている。臍周囲部の腹壁を局麻後、18 ゲージの注射針で脂肪層を強く吸引して脂肪滴を得て、スライドガラス上に脂肪滴を数個載せて 2 枚のスライドガラスで押しつぶすようにして塗抹標本を作製し、乾燥後に検討を行う。生検組織はヘマトキシリン・エオシン染色のほかにアルカリコンゴー赤染色をし、またその標本を偏光顕微鏡下で観察する。偏光観察には簡単に普通顕微鏡に装着できる偏光板が安価で市販されている。アミロイドは緑色の強く輝く複屈折を呈する。免疫組織化学的染色で AL、AA、トランスサイレチンを証明することができる（もし、不可能ならば専門家に連絡することが望ましい）。電子顕微鏡観察も有用であり、それが不可能ならば小片を 2%グルタールアルデヒドで固定し、4℃に保存して、専門家に連絡することが望ましい。

(4) 免疫グロブリン性、反応性 AA 及び老人性 TTR アミロイドーシスの疑いのある患者で避けるべき検査

① 肝生検

出血の危険がある。

② 多量のベンス・ジョーンス蛋白尿があるときは IVP（経静脈腎盂撮影）で無尿を誘発する危険がある。

(5) 診断の基準

① 確実

生検で陽性。

② 疑い

主要症状及び所見のうち(a)～(k)の 1 つ以上を認め、かつ(l)が陽性の場合は免疫グロブリン性（原発性）アミロイドーシスが疑われる。

③ 可能性を考慮

主要症状及び所見のうち(a)、(b)の 1 つ以上が存在する場合は一応免疫グロブリン性、反応性 AA あるいは老人性 TTR アミロイドーシスの可能性を考慮してみる。

2 家族性アミロイドニューロパチー

(1) 概念

初期には末梢神経と自律神経に高度のアミロイド沈着が起こり、進行期には、心臓、消化管、腎臓も障害される。主要病像は多発性ニューロパチーと自律神経機能不全である。沈着するアミロイド蛋白質はⅠとⅡ型では変異トランスサイレチン、Ⅲ型は変異アポリポ蛋白ＡⅠ、Ⅳ型では変異ゲルソリンである。また新たに変異型β2ミクログロブリンもアミロイド原蛋白質として報告されている。

(2) 主要事項

① 主要症状

(a) 感覚障害

左右対称性に、下肢又は上肢末端から始まる。温度覚、痛覚が早く、かつ強く侵され（解離性感覚障害）、振動覚、位置覚は進行期に侵される。手根管症候群で発症する場合もある。

(b) 運動障害

感覚障害より数年遅れて出現し、筋萎縮、筋力低下が下肢又は上肢末端から始まる。

(c) 自律神経系の障害

1 陰萎（男性）

2 胃腸症状（激しい嘔気・嘔吐発作、ひどい便秘と下痢の交代、不定な腹痛、腹部重圧感）

3 起立性低血圧（立ちくらみ、失神）

4 膀胱障害（排尿障害、尿失禁など）

5 皮膚症状（皮膚栄養障害、発汗異常、難治性潰瘍）

6 心障害（心伝導障害による不整脈、心不全）

② 発病は緩徐で、経過は漸次進行性である。

③ 遺伝様式

常染色体優性（問診のみでは遺伝歴が不明なことがある）

④ 組織所見

末梢神経、胃・直腸、皮膚、腹壁脂肪の吸引生検でアミロイド沈着を認める。

(3) 参考事項

① 発病年齢は通常 20～40 歳代であるが、集積地以外の家系は 50 歳以後の高齢発症である。

② 初発症状は四肢末端のしびれと自律神経障害

③ 感覚障害が体幹に及ぶと、胸腹部に島状の感覚低下領域を認める。

④ 心障害、腎障害は遅れて出現し、次第に心不全、尿路感染症、尿毒症を合併し、悪液質となる。

⑤ 瞳孔の不整、対光反射の消失を認めることがある。

⑥ 硝子体混濁を初発症状とすることがある。

⑦ 末梢神経、皮膚、胃・直腸などの臓器生検でアミロイド沈着を認める。

⑧ 検査所見

(a) 心電図：伝導障害と心筋障害

(b) 心エコー：心筋の肥厚とエコー輝度の増強

(c) Technetium-99m-Pyrophosphate(Tc-99m-PYP)心筋シンチグラフィー：陽性画像

(d) 末梢神経伝導速度の低下

⑨ Mass spectrometory やラジオイムノアッセイ法による血清中の変異トランスサイレチンの検出

⑩ トランスサイレチン、ゲルソリン等の遺伝子診断

(4) 臨床診断の基準

① 確実

主要事項①の中の(a)～(c)の 2 つ以上とアミロイド前駆蛋白の遺伝子異常を認める場合

② 疑い

家系内に確実者があり、主要事項①の中の(a)～(c)の 1 つ以上を認める場合

＜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、もしくは、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、もしくは、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、もしくは、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もしく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：アミロイドーシス原因蛋白質の同定および病型診断を行うことが望ましい。

注3：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。

※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。

29　ウルリッヒ病

○　概要

1．概要

生下時または乳児早期から、顔面筋を含む全般性の筋力低下と筋萎縮を来す。遠位関節の過伸展と近位関節の拘縮を伴うことが特徴である。大半が孤発例であるが、一部に常染色体劣性遺伝形式を取る例がある。ベスレムミオパチーと同様に Collagen VI 遺伝子変異を原因としており、Collagen VI 関連ミオパチーの重症型である。先天性筋ジストロフィーに分類されることもあるが、組織学的には筋線維壊死・再生変化が乏しく、いわゆる筋ジストロフィーとは異なる病態があるものと考えられる。ベスレムミオパチーとウルリッヒ病の中関型とも言える筋硬化性ミオパチーの存在を主張する研究者もおり、これらの疾患は、恐らく一連のスペクトラムを形成するのではないかと考えられる。

2．原因

Collagen VI をコードする遺伝子の変異により発症する。筋組織の免疫組織学的検討では、collagen VI の完全欠損を示す場合と筋鞘膜特異的欠損を示す場合がある。前者は、COL6 遺伝子の劣性変異により、後者は優性変異により発症する。

3．症状

生下時または乳児早期から、顔面筋を含む全般性の筋力低下と筋萎縮を来す。手関節・足関節などの遠位関節の過伸展がみられることと、肘関節・肩関節・膝関節・股関節などの近位関節の拘縮を来すとともに脊柱の後側弯を来すことが特徴である。筋生検痕がケロイド化しやすく皮膚にも何らかの異常があるものと考えられている。典型例では 10 歳までに歩行不能となる。全く歩行しない例もある。一方で、20 歳を過ぎても歩行可能な軽症例も存在する。呼吸筋が侵されやすく、早期に呼吸管理が必要となる例もある。

4．治療法

根本的治療法はなく、リハビリテーションなど保存的治療のみ。

5．予後

合併症として、呼吸障害。歩行障害。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 300 人（研究班による）

2．発病の機構

不明（遺伝子の変異によるが具体的な機序は不明）

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（典型例では 10 歳までに歩行不能となる。早期に呼吸管理が必要となる例もある。）

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

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

○ 付属資料

診断基準

重症度基準（Barthel Index）

＜診断基準＞
確実例、疑い例を対象とする。

●診断に有用な特徴
A. 臨床的特徴（a-c は必須）
a. 常染色体劣性遺伝または孤発性
b. 生下時または乳児期発症
c. 緩徐進行性の全般性筋力・筋緊張低下および筋萎縮
d. 近位関節拘縮（脊柱側弯・後弯、股関節・肘関節屈曲拘縮）（詳細に見ないと分からない程度のこともある）
e. 遠位関節過伸展（手関節、指節間関節、足関節、趾節間関節）
（以下は参考所見）
・しばしば認める臨床所見としては以下のようなものがある
先天性股関節脱臼
斜頸
皮膚過伸展
皮膚ケロイド形成
顔面筋罹患
踵骨突出
呼吸筋力低下
・血清 CK 値は正常から軽度高値（1,500 IU/L 以下）
・針筋電図で筋原性変化
・心筋症や不整脈などの心合併症を欠く

B. 筋生検所見
a. 筋内鞘間質増生を伴う慢性筋原性変化
b. 免疫染色で Collagen VI の完全欠損、筋鞘膜特異的欠損、または部分欠損

C. 遺伝学的検査
a. COL6A1, COL6A2, COL6A3 遺伝子のホモ接合型または複合ヘテロ接合型変異、またはヘテロ接合型変異

●除外すべき疾患
・早期より関節拘縮を来す筋疾患（Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィーなど）

●診断カテゴリー
確実例　A＋B＋C を満たすもの
疑い例　A＋B を満たすもの

＜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（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（非行自立も含む）	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

※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。

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」（常染色体劣性）、「三好型ミオパチー」（常染色体劣性）、「眼咽頭遠位型ミオパチー」（遺伝形式不明）の 3 疾患しか見出されていない。何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、シアル酸生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。「眼咽頭遠位型ミオパチー」の一部の患者は、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が、大半の患者では原因不明である。

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、特に前脛骨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（歩行障害のため）「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は対症療法を行う。

5. 予後

歩行障害、嚥下障害、嚥下性肺炎などが生じる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

400 人（研究班による）

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（MIM# 600737, Distal myopathy with rimmed vacuoles: DMRV）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

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

「遠位型ミオパチー」診断基準

確実例、疑い例を対象とする。

遠位型ミオパチーとして下記の各疾患群を含める。

A. 三好型ミオパチー

B. 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（DMRV / GNE myopathy）

C. 眼咽頭遠位型ミオパチー

D. その他の遠位型ミオパチー

A. 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–c は必須）

a. 常染色体劣性遺伝または孤発性

b. 進行性の筋力低下および筋萎縮：下肢後面特に腓腹筋が侵される

c. 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

（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

B. dysferlin の評価（a または b が必須）

a. dysferlin 欠損（骨格筋免疫染色またはウェスタンブロット解析）

b. *DYSF*（dysferlin)遺伝子のホモ接合型また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

・多発筋炎

●診断カテゴリー

確実例　　A+B を満たす例

疑い例　A を満たすが、B が施行されていない例

B. 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. 常染色体劣性遺伝または孤発性

b. 進行性の筋力低下および筋萎縮：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（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 は必須）

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）核または細胞質内の 15-20 nm のフィラメント状封入体(tubulofilamentous inclusions)の存在

C. 遺伝学的検査

a. *GNE* 遺伝子のホモ接合型また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

●診断カテゴリー

確実例　A または B の少なくとも一方を満たし、かつ C を満たすもの

疑い例　A＋B を満たすもの

＊ DMRV もしくは 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。

C. 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, b は必須）

a. 眼瞼下垂を呈する

b. 前脛骨筋の筋力低下・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

・常染色体遺伝の家族歴を認めることがある

B. 一般的検査（a は必須）

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（fibrillation potential や高振幅 MUP が認められることがある）

C. 筋生検所見

a. 縁取り空胞を伴う筋線維の存在

●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）

病理学的鑑別

・縁取り空胞を来す他のミオパチー

●診断カテゴリー

確実例　　A＋B+C を満たすもの

疑い例　A＋B であるが、C を満たさないもの

D. 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. 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、固定性または進行性である
d. 2 年以上の経過である

B. 筋生検所見
a. 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うる可能性があることに留意する。

- Distal anterior compartment myopathy (DACM):ジスフェルリン欠損による。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・手指伸筋群および頚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: 常染色体優性遺伝、 AR: 常染色体劣性遺伝、*: 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（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（非行自立も含む）	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

※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。

31　ベスレムミオパチー

○　概要

1．概要

乳幼児期に発症し、緩徐に進行する近位筋優位の筋力低下と筋萎縮に加え、比較的早期より手指・肘関節・足関節などの屈曲拘縮を伴うミオパチーである。通常、常染色体優性であるが、最近劣性遺伝形式をとる例も報告された。ウルリッヒ病と同様に Collagen VI 遺伝子変異を原因とする。

英国の疫学調査では、ベスレムミオパチーの有病率 0.77（10 万対）である。Collagen VI 関連ミオパチーの中ではベスレムミオパチーが高頻度である。平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「ベスレムミオパチーとその類縁疾患の実態調査（西野班）」で疫学調査が行われたが、ベスレムミオパチーの患者数はウルリッヒ病の患者数の 1/10 程度であり、本邦では大部分の例が未診断のままであると考えられる。実際、本邦からは、1989 年と 1992 年に症例報告があるのみである。両例ともに遺伝学的に診断が確定していない。

2．原因

Collagen VI をコードする COL6A1, COL6A2, COL6A3 のいずれかの遺伝子の変異により発症する。

3．症状

乳幼児期に発症し、近位筋優位の筋力低下と筋萎縮が緩徐に進行する。比較的早期より手指・肘関節の屈曲拘縮、足関節の伸展拘縮を伴う。

4．治療法

根本的治療法はなく、リハビリテーションなど保存的治療のみ。 尖足にはアキレス腱延長術が有効な場合がある。

5．予後

歩行障害など。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

100 人未満（研究班による）

2．発病の機構

不明（遺伝子の変異が示唆されている）

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（乳幼児に発症し、進行性である）

5. 診断基準

あり（研究班の診断基準等あり）

6. 重症度分類

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

○ 付属資料

診断基準

重症度基準（Barthel Index）

＜診断基準＞

ベスレムミオパチー（MIM# 158810, Bethlem myopathy）診断基準

確実例、疑い例を対象とする。

●診断に有用な特徴

A. 臨床的特徴（a-c は必須）

a. 常染色体優性遺伝または孤発性（希に常染色体劣性遺伝の例がある）

b. 主に小児期発症（通常 2 歳から 5 歳）（希に成人発症例がある）

c. 早期からの関節屈曲拘縮（第 II～V 指指節間関節、肘関節、足関節）

d. 緩徐進行性の体幹・四肢近位筋優位の筋力低下および筋萎縮（以下は参考所見）

（以下は参考所見）

・50 歳以降に歩行不能となる例が多い

・斜頸をしばしば合併する

・血清 CK 値は正常から軽度高値（1,500 IU/L 以下）

・針筋電図で筋原性変化

・心筋症や不整脈などの心合併症を欠く

B. 筋生検所見（参考所見）

a. 筋内鞘間質増生を伴う慢性筋原性変化

b. 免疫染色で Collagen VI 異常（筋鞘膜特異的欠損や部分欠損など）を認めることがある

C. 遺伝学的検査

a. COL6A1, COL6A2, COL6A3 遺伝子のヘテロ接合型変異（まれにホモ接合型または複合ヘテロ接合型変異のことがある）

●除外すべき疾患

・早期より関節拘縮を来す筋疾患（Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィーなど）

●診断カテゴリー

確実例 A＋C を満たし、除外すべき疾患を除外したもの

疑い例 A＋B を満たし、除外すべき疾患を除外したもの

＜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（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（非行自立も含む）	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

※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。

32　自己貪食空胞性ミオパチー

○　概要

1．　概要

骨格筋の筋線維内に特徴的な自己貪食空胞が出現する極めて稀少な遺伝性の筋疾患で、原因不明で治療も未確立である。致死性心筋症と進行性のミオパチー（筋力低下・筋萎縮）を来す予後不良な進行性疾患である。

2．原因

自己貪食空胞性ミオパチーの代表疾患：Danon　病（ダノン病）と過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー（XMEA）では、原因遺伝子が発見されたが、その他の臨床病型は原因不明である。また病気の発症のメカニズムは依然未解明である。特徴的な自己貪食空胞が共通して出現することから、筋変性過程に自己貪食（オートファジー）が関与することが疑われ、何らかの共通の分子病態との関連が推測される。

3．症状

(1)骨格筋障害による緩徐進行性の四肢筋力低下と筋萎縮や筋痛

(2)心筋障害による進行性の心筋症（肥大型、拡張型）、不整脈

(3)精神遅滞

但し、臨床病型によっては、(2)、(3)を伴わないことがある。発症年齢は様々で、生下時から 50 歳代まで報告がある。 男女ともに発症するが、男性の方が早い場合が多い。

4．治療法

治療法は確立していない。心筋障害は予後決定因子で致死性であり、心臓移植のみが根治療法である。他の症状や合併症については、対症療法が主体である。

5．予後

男女ともに発症年齢を問わず、心臓移植を行わない場合、心不全症状の出現から平均2年で急速に死に至る（Sugie et al. Neurology 2002）。けいれんなどの中枢神経障害や肝障害、腎障害、肺水腫、網膜症など多臓器障害を来すことがある。また、自閉症や脳血管障害、末梢神経障害を有する症例の報告もある。筋障害が進行すると、呼吸困難や嚥下困難、筋緊張低下をきたす。生下時より発症した場合は、運動発育遅延を呈する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満（研究班による）

2. 発病の機構

不明（筋変性過程に自己貪食が関与することが疑われる）

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要（進行性である）

5. 診断基準

あり（日本神経学会および小児神経学会承認の診断基準等あり）

6. 重症度分類

Barthel Indexを用いて 85 点以下、またはNYHA分類を用いてⅡ度以上を医療費助成の対象とする。

○ 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

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

1. 身体機能：Barthel Index
2. 心機能：NYHA分類

＜診断基準＞
確実例、疑い例を対象とする。

Danon 病診断基準
（MIM# 300257, Danon disease, LAMP-2 deficiency）
確実例
●診断に有用な特徴
A. 臨床的特徴（男性は a,b 必須、女性は a 必須、c-g は参考所見）
a. 肥大型または拡張型心筋症
b. 進行性の筋力低下および筋萎縮
（以下は参考所見）
c. X連鎖性優性遺伝または孤発性
d. 発症年齢は、男性は 10 歳代から、女性は 30 歳代からが多い
e. 知的遅滞を伴うことが多い。
f. 血清 CK 値は、正常から軽度高値（1,000IU/L 以下）
g. 針筋電図で筋原性変化（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,b は必須、c,d は参考所見）
a. 自己貪食空胞を伴う筋線維
b. 空胞膜上でのアセチルコリンエステラーゼ活性
（骨格筋での組織化学染色）
（以下は参考所見）
c. 空胞膜上での筋鞘膜蛋白（ジストロフィン、サルコグリカン、ラミニンα2、カベオリン-3 など）発現
（骨格筋での免疫組織化学染色）
d.（電子顕微鏡にて） 自己貪食空胞周囲の基底膜の存在

C. LAMP-2 の評価（a または b）
a. LAMP-2 欠損（免疫組織化学染色またはウェスタンブロット解析）
b. LAMP-2 遺伝子変異

●除外すべき疾患
臨床的鑑別
・他のミオパチーや筋ジストロフィーなどの筋疾患
・神経原性疾患
・他の原因の確定している心筋症
病理学的鑑別
・自己貪食空胞を来す他のミオパチー

●診断カテゴリー

確実例 A または B の少なくとも一方を満たし、かつ C を満たすもの

疑い例 A＋B を満たすもの

過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー 診断基準

（MIM# 310440, X-linked Myopathy with excessive autophagy: XMEA）

●診断に有用な特徴

A. 臨床的特徴（a は必須、b-f は参考所見）

a. 緩徐進行性の筋力低下および筋萎縮

（以下は参考所見）

b. X連鎖性遺伝または孤発性

c. 発症は幼児期

d. 心筋障害や知能低下は伴わない

e. 血清 CK 値は、正常から中等度高値（1,500IU/L 以下）

f. 針筋電図で筋原性変化（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,b は必須、c-f は参考所見）

a. 自己貪食空胞を伴う筋線維

b. 空胞膜上でのアセチルコリンエステラーゼ活性の上昇 （骨格筋での組織化学染色）

（以下は参考所見）

c. 空胞膜上での筋鞘膜蛋白（ジストロフィン、サルコグリカン、ラミニンα2、カベオリン-3 など）発現（骨格筋での免疫組織化学染色）

d. 筋鞘膜への補体 C5b-9 の沈着 （骨格筋での免疫組織化学染色）

e. 筋線維の基底膜の重層化 （電子顕微鏡）

f. 自己貪食空胞膜上の基底膜 （電子顕微鏡）

C. 遺伝子解析

a. VMA21 遺伝子変異

●除外すべき疾患

臨床的鑑別

・他のミオパチーや筋ジストロフィーなどの筋疾患

・神経原性疾患

病理学的鑑別

・自己貪食空胞を来す他のミオパチー

●診断カテゴリー

確実例 A または B の少なくとも一方を満たし、かつ C を満たすもの

疑い例 A＋B を満たすもの

＜重症度分類＞

1. 身体機能的評価：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（非行自立も含む）	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

2. 心機能評価：NYHA分類

Ⅱ度以上を対象とする。

I度	心疾患があるが、身体活動には特に制約がなく日常労作により、特に不当な呼吸困難、狭心痛、疲労、動悸などの愁訴が生じないもの。
II度	心疾患があり、身体活動が軽度に制約されるもの； 安静時または軽労作時には障害がないが、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）によって、上記の愁訴が発言するもの。
III度	心疾患があり、身体活動が著しく制約されるもの； 安静時には愁訴はないが、比較的軽い日常労作でも、上記の主訴が出現するもの。
IV度	心疾患があり、いかなる程度の身体労作の際にも上記愁訴が出現し、また、心不全症状、または、狭心症症候群が安静時においてもみられ、労作によりそれらが増強するもの。

※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。

33 シュワルツ・ヤンペル症候群 1型

○ 概要

1. 概要

シュワルツ・ヤンペル（Schwartz-Jampel）症候群（SJS)は、別名、軟骨異栄養性筋強直症と称され、ミオトニア症状と軟骨異常を伴う遺伝性疾患で、生命予後は良いが成長と共に日常生活動作が障害される。顔面筋の緊張のため眼裂は狭小となり、口を尖らせた特長的な顔貌を呈する。骨格異常としては、低身長、大関節の屈曲拘縮等が認められる。この疾患では、骨格異常とミオトニアという特異な臨床症状の組み合わせが知られていた。ミオトニアとは、筋の持続収縮、弛緩障害を意味し、通常筋原性の症状を指すが、本疾患におけるミオトニアは、筋緊張性ジストロフィーや、先天性ミオトニア等で観察されるミオトニアとは異なった特徴を持つため病因遺伝子の発見とその分子機構解明が待たれていた。

SJS は、1997 年に Giedion らにより臨床型から 1A、1B、2 型に分類されていた。1A と 1B は重症度によって分類されていたが、明確な区分は難しい。筋症状と骨、軟骨異常を合併し、乳児期致死を呈する 2 型は、現在では leukemia inhibitory factor receptor(LIFR)遺伝子変異に起因する Stuve-Wiedemann 症候群と同一の疾患とされている。

2. 原因

2000 年代に入り、SJS はパールカン（HSPG2）遺伝子変異疾患であることが示され、また同時に、パールカンが、アセチルコリンエステレースを神経筋接合部に局在させる必須分子であることが示されたが、発症の機序は不明である。

3. 症状

一般に出生時には明らかな症状を認めず乳児期以降、低身長や特徴的な顔貌に気付かれ、3才位までに診断される。顔面筋の緊張のため眼裂は狭小となり、口を尖らせた仮面のような顔貌を呈する。筋の自発持続収縮によるミオトニアと骨格病変を主症状とする。本疾患で観察されるミオトニアは、持続性、全身性に出現し、筋電図上も静止時に複合反復放電（complex repetitive discharge）と称される特徴的な所見を示す。骨格異常としては、低身長、大関節の屈曲拘縮、脊椎の後湾が認められる。X 線所見にて、扁平椎体、骨端、骨幹端異形成が見られるが、骨端、骨幹端異形成は大関節に限られる。大腿骨頭の変化は比較的強く、内反股を認めることがある。

4. 治療法

効果的対症療法、根治療法が確立していない。

5. 予後

合併症としては、小眼症、白内障、斜視、眼振等の眼症状がある。高口蓋、低位耳介等の小奇形もしばしば合併する。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

100 人未満（研究班による）

2．発病の機構

不明（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（根治療法が確立していない）

4．長期の療養

必要（成長と共に日常生活動作が障害される）

5．診断基準

あり（日本神経学会および小児神経学会承認の診断基準等あり）

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

希少難治性筋疾患に関する調査研究班

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

○　付属資料

診断基準

重症度基準（Barthel　Index）

＜診断基準＞
「ほぼ確実」、「確実」を対象とする。

Schwartz-Jampel 病1型診断基準
ほぼ確実
　①②を認める
確実
　①②に加え、③または④を認める。

①顔面を含むミオトニーを認める。1）あるいは2）。
　1）臨床的にミオトニー現象（筋強直現象）を認める。
　　眼輪筋の収縮による眼裂狭小を認める。
　　口輪筋の収縮による口を尖らせた表情をとる。
　2）針筋電図で連続的な自発性活動電位を認める。
　　低振幅で漸減がなく長く持続する特異なミオトニー放電である。

②下記の何れかの骨格異常を認める。
　低身長
　大関節の屈曲拘縮
　小胸郭
　脊椎の後わん
　扁平椎、骨端、骨幹端異形成

③筋生検の免疫染色等でパールカンタンパク質の欠損を認める。
　（参考：筋病理所見は筋線維の大小不同、内在核増生等非特異的なミオパチー様所見をとる。径の大小不同は主にタイプ1線維に認められる。）

④パールカン遺伝子に変異を認める。

参考事項
　・発症は幼少期。多くは 3 歳位までに気付かれる。
　・時に下記の小奇形を合併する。
　　小眼球
　　小顎症
　　耳介低位
　　毛髪線低位
　Schwartz-Jampel 症候群は、1997 年に Giedion らにより臨床型から 1A、1B、2 型に分類されていた。1A と 1B は重症度によって分類されていたが、明確な区分は難しい。筋症状と骨、軟骨異常を合併し、乳児期致死を呈

する 2 型は、現在では leukemia inhibitory factor receptor(LIFR)遺伝子変異に起因する Stuve-Wiedemann 症候群と同一の疾患とされている。

＜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（非行自立も含む）	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

※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。

35 神経線維腫症

○ 概要

1. 概要

神経線維腫症Ⅰ型(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、そのほか骨、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、常染色体性優性の遺伝性疾患である。

神経線維腫症Ⅱ型(NF2、neurofibromatosis type2)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(脳および脊髄神経鞘腫、髄膜腫、脊髄上衣腫)や皮膚病変(皮下や皮内の神経鞘腫、色素斑)、眼病変(若年性白内障)を呈する常染色体優性の遺伝性疾患である。

2. 原因

神経線維腫症Ⅰ型 (NF1、レックリングハウゼン病) は、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 neurofibromin (ニューロフィブロミン) 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 遺伝子に変異を来たした神経線維腫症 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Ⅱ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 (または 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 II 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 II 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かっている。

3. 症状

神経線維腫症Ⅰ型 (NF1、レックリングハウゼン病) は、以下の症状を特徴とする。

カフェ・オ・レ斑ー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、丸みを帯びたなめ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。

神経線維腫ー皮膚の神経線維腫は思春期頃より全身に多発する。このほか末梢神経内の神経線維腫 (nodular plexiform neurofibroma)、びまん性の神経線維腫(diffuse plexiform neurofibroma)がみられることもある。悪性末しょう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。脳脊髄腫瘍ー視神経膠腫、毛様細胞性星細胞

腫、脊髄腫瘍など。そのほか unidentified bright object (UBO)、gastrointestinal stromal tumor (GIST)、褐色細胞腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、学習障害・注意欠陥多動症などがみられる。

神経線維腫症Ⅱ型(NF2, neurofibromatosis type2)は、発症年齢は様々であるが、10～20 歳代の発症が多い。両側聴神経鞘腫と多数の神経系腫瘍が生じるものである。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、痙攣、半身麻痺、視力障害などを伴うこともある。

4. 治療法

神経線維腫症Ⅰ型(NF1、レックリングハウゼン病)

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。しかしながら、現在のところ色素斑を完全に消失させう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、消化管間質腫瘍など、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なう。

神経線維腫症Ⅱ型(NF2, neurofibromatosis type 2)

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、遺伝子治療は未だ困難である。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、腫瘍が小さい内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Ⅰ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以下である。

神経線維腫症Ⅱ型(NF2, neurofibromatosis type 2)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生命の危険が高い。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（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

3,588 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（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準）

6．重症度分類

神経線維腫症Ⅰ型は DNB 分類を用いて、Stage 3 以上を対象とする。

神経線維腫症Ⅱ型は研究班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

「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

○　付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

神経線維腫症Ⅰ型

1. 主な症候

(1) 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、丸みを帯びたなめらかな輪郭を呈している。

(2) 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。このほか末梢神経内の神経線維腫（nodular plexiform neurofibroma）、びまん性の神経線維腫（diffuse plexiform neurofibroma）がみられることもある。

2.その他の症候

① 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。

② 骨病変―頭蓋骨・顔面骨の骨欠損、 四肢骨の変形・骨折、脊柱・胸郭の変形など。

③ 眼病変― 虹彩小結節（Lisch nodule）、視神経膠腫など。

④ 脳脊髄腫瘍―神経膠腫、脳神経ならびに脊髄神経の神経線維腫など。

⑤ Unidentified bright object (UBO)

⑥ Gastrointestinal stromal tumor (GIST)

⑦ 褐色細胞腫

⑧ 悪性末梢神経鞘腫瘍

⑨ 学習障害・注意欠陥多動症

3. 診断上のポイント

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（pretumorous stage）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。

神経線維腫症Ⅱ型

1. 診断基準

MRI 又は CT で両側聴神経腫瘍（前庭神経鞘腫）が見つかれば神経線維腫症Ⅱ型と診断する。また、親・子ども・兄弟姉妹のいずれかが神経線維腫症Ⅱ型のときには、本人に①片側性の聴神経腫瘍（前庭神経鞘腫）、又は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 種類が存在すれば診断が確定する。

2. 検査所見

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、髄膜腫のほかに、脳室内腫瘍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（posterior subcapsular lenticular cataract）は外国では 80%と高率に報告されている。

＜重症度分類＞

神経線維腫症Ⅰ型

Stage 3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
Stage 1：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
Stage 2：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
Stage 3：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
Stage 4：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
Stage 5：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 程度以上のものが概ね 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　びまん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または四肢骨変形）

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Ⅱ型　重症分類

Stage 1 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)

一側顔面神経麻痺　　あり(1 点)

両側顔面神経麻痺　　あり(2 点)

小脳失調　　あり(1 点)

一側又は両側顔面知覚低下　　あり(1 点)

嚥下障害または構音障害　　あり(2 点)

複視　　あり(1 点)

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)

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
Stage 0	0	ほとんど問題ない	ほとんど問題ない
Stage 1	1	軽度の問題あり	軽度の問題あり
Stage 2	2	軽度の問題あり	問題あり
Stage 3	3	問題あり	重度の問題あり
Stage 4	4 以上	支障が大きい	重度の問題あり

※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。

36 天疱瘡

○ 概要

1. 概要

天疱瘡は、皮膚・粘膜に病変が認められる自己免疫性水疱性疾患であり、病理組織学的に表皮細胞間の接着が障害される結果生じる棘融解（acantholysis）による表皮内水疱形成を認め、免疫病理学的に表皮細胞膜表面に対する自己抗体が皮膚組織に沈着するあるいは循環血中に認められることを特徴とする疾患と定義される。天疱瘡抗原蛋白は、表皮細胞間接着に重要な役割をしているカドヘリン型細胞間接着因子、デスモグレインである。

天疱瘡は、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、その他の3型に大別される。その他として、腫瘍随伴性天疱瘡、尋常性天疱瘡の亜型である増殖性天疱瘡、落葉状天疱瘡の亜型である紅斑性天疱瘡、疱疹状天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡などが知られる。

2. 原因

天疱瘡の水疱形成における基本的な病態生理は、IgG 自己抗体が表皮細胞間接着において重要な役割をしているカドヘリン型の細胞間接着因子デスモグレインに結合し、その接着機能を阻害するために水疱が誘導されると考えられる。

腫瘍随伴性天疱瘡は、悪性または良性の新生物（主にリンパ球系増殖性疾患）に伴い、びらん形成を主体とした重篤な粘膜病変と多彩な皮膚病変を認める自己免疫性皮膚疾患である。

3. 症状

(1)尋常性天疱瘡（pemphigus vulgaris）

天疱瘡中最も頻度が高い。特徴的な臨床的所見は、口腔粘膜に認められる疼痛を伴う難治性のびらん、潰瘍である。初発症状として口腔粘膜症状は頻度が高く、重症例では摂食不良となる。口腔粘膜以外に、口唇、咽頭、喉頭、食道、眼瞼結膜、膣などの重層扁平上皮が侵される。約半数の症例で、口腔粘膜のみならず皮膚にも、弛緩性水疱、びらんを生じる。びらんは、しばしば有痛性で、隣接したびらんが融合し大きな局面を形成することがある。皮疹の好発部位は、頭部、腋窩、鼠径部、上背部、殿部などの圧力のかかる部位で、拡大しやすい。一見正常な部位に圧力をかけると表皮が剥離し、びらんを呈する（ニコルスキー現象）。

(2)落葉状天疱瘡（pemphigus foliaceus）

臨床的特徴は、皮膚に生じる薄い鱗屑、痂皮を伴った紅斑、弛緩性水疱、びらんである。紅斑は、爪甲大までの小紅斑が多いが、まれに広範囲な局面となり、紅皮症様となることがある。好発部位は、頭部、顔面、胸、背などのいわゆる脂漏部位で、口腔など粘膜病変を見ることはほとんどない。ニコルスキー現象も認められる。

(3)腫瘍随伴性天疱瘡（paraneoplastic pemphigus）

口腔を中心に広範囲の粘膜部にびらんを生じ、赤色口唇に特徴的な血痂を伴う。皮膚症状は緊満性水疱、浮腫性紅斑、紫斑など多彩になりうる。閉塞性細気管支炎の合併に注意が必要。

4. 治療法

早期診断と、初期治療が重要である。初期治療が不十分であるとステロイド減量中に再発を認めることがある

ので、初期治療が大切である。重症例においては、治療により水疱、びらんの出現が認められなくなるばかりでなく、ステロイド漸減後、少量のステロイドによる治療のみで寛解が維持されることが必要である。

一般的には、まずプレドニゾロンを開始し、その後減量を開始する。再燃傾向を認めた場合は、その時のステロイド投与量の 1.5～2 倍に増量するとともに、免疫抑制剤の補助療法を併用する。ステロイド増量のみでは減量の際、再燃する可能性が高い。

ステロイド内服が無効な場合や減量できない場合には、免疫抑制剤の併用療法を考える。いずれの免疫抑制剤においても、肝臓、腎臓障害、骨髄抑制作用、感染症に注意する。

血漿交換療法が可能である施設では、積極的に導入を考慮すべきであり、ステロイドの減量を速やかに行うことが可能である。また重症例においても即効性のある治療法である。

ステロイド内服などの通常の治療法に反応しない場合、γグロブリン大量静注(IVIG)療法により、ヒト免疫グロブリンを投与する。全般的な免疫抑制を伴わない唯一の治療法である。

外用療法として、水疱、びらんの湿潤面には抗生物質含有軟膏、ステロイド軟膏を塗布する。口腔内のびらん、潰瘍には口腔粘膜用ステロイド含有軟膏、噴霧剤などを使用する。

5. 予後

尋常性天疱瘡は、一般的に落葉状天疱瘡に比べ、難治性で、予後は悪く、特に口腔粘膜病変は治療抵抗性であることが多い。ただし、紅皮症化した落葉状天疱瘡はこの限りではない。ステロイド療法導入により、その予後は著しく向上したが、その副作用による合併症が問題となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

5,279 人

2. 発病の機構

不明(自己免疫疾患と考えられている)

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(難治性で、予後は悪く、特に口腔粘膜病変は治療抵抗性であることが多い)

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)

6. 重症度分類

PDAI(Pemphigus Disease Area Index, 国際的天疱瘡重症度基準)を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」

研究代表者　慶應義塾大学医学部皮膚科　教授　天谷雅行

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

(1) 臨床診断項目

① 皮膚に多発する，破れやすい弛緩性水疱

② 水疱に続発する進行性，難治性のびらんないし鱗屑痂皮性局面

③ 口腔粘膜を含む可視粘膜部の非感染性水疱・びらんないしアフタ性病変

④ Nikolsky 現象陽性

(2) 病理組織学的診断項目

① 表皮細胞間橋の離開（棘融解 acantholysis）による表皮内水疱

(3) 免疫組織学的診断項目

① 病変部ないしは外見上正常な皮膚・粘膜部の細胞膜（間）部に IgG（ときに補体）の沈着が認められる。

② 流血中より抗表皮細胞膜（間）抗体（天疱瘡抗体）（IgG クラス）を同定する。

［判定及び診断］

① (1)項目のうち少なくとも 1 項目と(2)項目を満たし，かつ(3)項目のうち少なくとも 1 項目を満たす症例を天疱瘡と診断する。

② (1)項目のうち 2 項目以上を満たし，(3)項目の①，②を満たす症例を天疱瘡と診断する。

＜重症度分類＞

PDAI（Pemphgius Disease Area Index,国際的天疱瘡重症度基準）を用いて、以下のように重症度を定め、中等症以上を対象とする

軽症　8 点以下

中等症　9 点～24 点

重症　25 点以上

1．皮膚

部位	点数
耳	0・1・2・3・5・10
鼻	0・1・2・3・5・10
顔（鼻・耳を除く）	0・1・2・3・5・10
頚部	0・1・2・3・5・10
胸部	0・1・2・3・5・10
腹部	0・1・2・3・5・10
背部・臀部	0・1・2・3・5・10
上肢	0・1・2・3・5・10
手	0・1・2・3・5・10
下肢	0・1・2・3・5・10
足	0・1・2・3・5・10
陰部	0・1・2・3・5・10
A	

点数（皮膚）：　びらん/水疱または新しい紅斑

0 点　＝　なし

1 点　＝　1～3個　かつ　長径2cm 以上の皮疹は 1 個以下

2 点　＝　2～3個　かつ　長径2cm 以上の皮疹が2個以上

3 点　＝　4個以上　かつ　長径6cm 以上の皮疹はない

5 点　＝　長径6cm 以上の皮疹が 1 個以上

10 点　＝　長径16cm以上の皮疹が 1 個以上

または　領域全体に認める

注＊上皮化した部分や炎症後の色素沈着は含まない

2．頭皮

部位	点数
頭皮	0・1・2・3・4・10
B	

点数（頭皮）：　びらん/水疱または新しい紅斑

0 点　＝なし

1 点　＝1/4領域に皮疹が限局

2 点　＝1/2領域に皮疹が限局

3 点　＝3/4領域に皮疹が限局

4 点　＝頭皮全体に認める

10 点　＝少なくとも長径6cm の皮疹が1個以上

3．粘膜

部位	点数
眼	0・1・2・5・10
鼻腔	0・1・2・5・10
頬粘膜	0・1・2・5・10
硬口蓋	0・1・2・5・10
軟口蓋	0・1・2・5・10
上歯肉	0・1・2・5・10
下歯肉	0・1・2・5・10
舌	0・1・2・5・10
口腔底	0・1・2・5・10
口唇	0・1・2・5・10
後咽頭	0・1・2・5・10
外陰部	0・1・2・5・10
C	

点数（粘膜）：　びらん/水疱

0 点　＝なし

1 点　＝1個

2 点　＝2～3個

5 点　＝4個以上　または　長径2cm 以上の粘膜疹が2個以上

10 点　＝領域の全体に認める

合計スコア　A+B+C=（　）点

※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。

37 表皮水疱症

○ 概要

1. 概要

表皮水疱症は、主として先天的素因により、日常生活で外力の加わる部位に水疱が反復して生ずることを主な臨床症状とする一群の疾患である。本症は、遺伝形式、臨床症状ならびに電顕所見に基づき30以上の亜型に細分されるが、各亜型間に共通する特徴をまとめることにより、7型、4型、又は3型に大別される（表）。これらの分類法のうち、5大病型、すなわち、①単純型、②接合部型、③優性栄養障害型、及び④劣性栄養障害型、⑤キンドラー症候群に分ける方法が最新の分類である。

2. 原因

一般に、単純型と優性栄養障害型は常染色体優性遺伝、接合部型と劣性栄養障害型、キンドラー症候群は常染色体劣性遺伝形式をとる。単純型の水疱はトノフィラメントの異常に起因する基底細胞やヘミデスモゾームの脆弱化に基づく。前者はケラチン5、14 遺伝子、後者はプレクチン遺伝子異常に起因する。プレクチン遺伝子の変異で、幽門閉鎖や筋ジストロフィーを合併することがある。

接合部型は、重症なヘルリッツ型と比較的軽症な非ヘルリッツ型に大別される。ヘルリッツ型は、ラミニン332(以前はラミニン5と呼ばれる)の遺伝子の変異が原因である。

一方、非ヘルリッツ型の水疱は、その原因として17 型コラーゲン、ラミニン 332 の遺伝子変異が同定されている。また、α6やβ4遺伝子の変異で、幽門閉鎖を合併することがある。

栄養障害型では、優性型も劣性型も、係留線維の構成成分である7型コラーゲンの変異で生ずる。

3. 症状

一般に、四肢末梢や大関節部などの外力を受けやすい部位に、軽微な外力により水疱やびらんを生ずる。水疱・びらん自体は、比較的速やかに治癒し、治癒後、瘢痕も皮膚萎縮も残さないものもあるが、難治性で治癒後に瘢痕を残すものもある。

合併症としては、皮膚悪性腫瘍、食道狭窄、幽門狭窄、栄養不良、貧血（主に鉄欠乏性）、関節拘縮、成長発育遅延などがあり、とくに重症型において問題になることが多い。

4. 治療法

現段階では根治療法は無く、対症療法のみである。その対症療法も病型により異なるので、まず正確な病型診断が必須不可欠である。最新の知見として、劣性重症汎発型の栄養障害型表皮水疱症において、骨髄移植を行い皮疹の改善を認めたという報告がなされている。

また本症は病型によっては種々の合併症を発生することにより、病状が増悪し、患者の日常生活を著しく制限することがあるので、各種合併症に対する処置も必要になる。さらに本症は難治の遺伝性疾患であるため、家系内患者の再発の予防にも配慮する必要がある。

5. 予後

生後間もなく死に至るものから普通の社会生活を送ることが可能な軽症な病型もあるため、まず

正確な病型診断が必要不可欠である。

接合部型あるいは劣性栄養障害型表皮水疱症では、有棘細胞癌などの皮膚悪性腫瘍を併発することが多く、予後を左右することがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

347 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

対症療法のみ

4. 長期の療養

必要（生後間もなく死に至るものから普通の社会生活を送ることが可能な軽症な病型もある）

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あり）

6. 重症度分類

中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」

研究代表者　慶應義塾大学医学部皮膚科　教授　天谷　雅行

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

1．概念

表皮水疱症は、主として先天的素因により、日常生活で外力の加わる部位に水疱が反復して生ずることを主な臨床症状とする一群の疾患である。本症は、遺伝形式、臨床症状ならびに電顕所見に基づき30以上の亜型に細分されるが、各亜型間に共通する特徴をまとめることにより、7型、4型、又は3型に大別される（表）。これらの分類法のうち、5大病型、すなわち、①単純型、②接合部型、③優性栄養障害型、及び④劣性栄養障害型、⑤キンドラー症候群に分ける方法が最新の分類である。

2．病名診断（表皮水疱症であるか否かの診断）

(1) 主要事項

① 臨床的事項

(a) 軽微な機械的刺激により皮膚（ときには粘膜）に容易に水疱を生ずる。

(b) 原則として乳幼児期に発症し、長年月にわたり症状が持続する。

(c) 薬剤・感染・光線過敏・自己免疫・亜鉛欠乏・重症魚鱗癬・皮膚萎縮症による水疱症を除外できる。

② 病理学的事項：光顕検査、電顕検査又は表皮基底膜部抗原局在検査により、水疱形成の初発位置は表皮・真皮境界部（表皮内、接合部又は真皮内のいずれか）に一定している。

(2) 判定：①(a)(b)(c)のすべてを満たし、かつ②を満たすものを表皮水疱症と診断する。

3．病型診断（表皮水疱症のうちどの病型であるかの診断）

電顕検査又は表皮基底膜部抗原局在検査により水疱初発位置を確定したのち、次のように病型診断を行う。

(1) 水疱初発位置が表皮内の場合：単純型と診断する。

(2) 水疱初発位置が接合部の場合：接合部型と診断する。

(3) 水疱初発位置が真皮内である場合

① 家族内に患者が2人以上発生している場合で、

(a) 患者が親子関係にあるものは優性栄養障害型と診断する。

(b) 患者が同胞関係にあるものは劣性栄養障害型またはキンドラー症候群と診断する。

① 家族内に患者が1人のみ（孤発例）の場合で、

(a) 指間癒着が著しいものは劣性栄養障害型と診断する。

(b) 指間癒着が認められない場合、もしくは乳幼児のため

これらの症状に関する判定が困難な場合は、

ｱ) 特定の施設に依頼して患者ならびに両親の血液DNAにつき、Ⅶ型コラーゲン遺伝子（COL7A1）およびKindlin遺伝子検査を実施する。 その結果、Ⅶ型コラーゲン遺伝子（COL7A1）が患児のみに認められ健常な両親に認められなかった場合は優性栄養障害型と診断する。いずれかの遺伝子の病的変異が患者のみならず健常な両親にも認められた場合は劣性栄養障害型またはKindler症候群と診断する。

ｲ) 遺伝子検査が実施できない場合は、患児の年齢が3~5歳に達し、症状が完成するのを待ってから鑑別診断を行う。

表:表皮水疱症の分類

4大分類	5大分類	8大分類	35病型
単純型	単純型	優性単純型	Köbner 型
			Weber-cockayne 型
			Dowling-Meara 型
			色素異常型
			色素異常を伴う疱疹状型
			Ogna 型
			表在型
			棘融解型
		劣性単純型	筋ジストロフィー合併型致死型
			Kallin 型
			劣性疱疹状型
		伴性劣性単純型	Mendes da Costa 型
接合部型	接合部型	劣性接合部型	Herlitz 型
			軽症汎発性萎縮型(非 Herl itz 型)
			限局性萎縮型
			反対性萎縮型
			進行型
			瘢痕性接合部型
			PA-JEB 症候群
		優性接合部型	Traupe-Belter-Kolde-Voss 型
栄養障害型	優性栄養障害型型	優性栄養障害	Cockayne-Touraine 型
			Pasini 型
			前頸骨型
			新生児一過性型
			Bart 型
			限局型
			優性痒疹型
	劣性栄養障害型型	劣性栄養障害	Hallopeau-Siemens 型
			非 Hallopeau-Siemens 型
			限局型
			求心型
			強皮症型
			劣性痒疹型
その他の病型			Kindler症候群

＜重症度分類＞

重症度判定スコア表

中等症以上を対象とする。

病状・状態	3 点	2 点	1 点	0 点
皮膚症状				
皮膚水疱の新生	連日	1週間に数個	1か月に数個以下	なし
粘膜水疱の新生	連日	1週間に数個	1か月に数個以下	なし
潰瘍・びらんの面積	2%以上	0.5～2%	0.5%以下	なし
哺乳障害（乳児）	常時困難	頻回困難	まれに困難	なし
爪甲変形・脱落	全指趾	10 指趾以上	10 指趾未満	なし
半年以上続く潰瘍	2つ以上あり	1つあり	過去にあり	なし
掻破による症状悪化	連日	1週間に数日	1か月に数日以下	なし
頭部脱毛	全体	広範囲	部分的	なし
掌蹠の角化	全体	広範囲	部分的	なし
瘢痕形成	関節拘縮を伴う	肥厚性瘢痕	萎縮性瘢痕	なし
手指や足趾の癒着	棍棒状	DIP＊関節まで	PIP＊＊関節まで	なし
合併症				
歩行障害	車椅子使用	歩行が困難	走行が困難	なし
開口障害（開口時の切歯間距離）	10mm 未満	10～19mm	20～30mm	なし
歯牙形成不全	すべて	半分以上	数本	なし
眼瞼癒着	開眼時疼痛あり	開眼制限あり	開眼制限なし	なし
眼瞼外反	閉眼不能	閉眼障害あり	閉眼障害なし	なし
角膜混濁・翼状片	本が読めない	視力障害あり	視力障害なし	なし
食道狭窄	水分摂取困難	固形物摂取困難	軽度嚥下障害	なし
心不全	安静時動悸 息切れ	歩行時動悸 息切れ	運動時動悸 息切れ	なし
貧血（Hb g/dl）	5.0 未満	5.0～9.9	10 以上	なし
低栄養（Alb g/dl）	2.0 未満	2.0～2.9	3.0 以上	なし
ネフローゼ症候群	尿蛋白 4+以上	尿蛋白 3+	尿蛋白 2+以下	なし

＊DIP: distal interphalangeal joint（遠位指節間関節）

＊＊PIP: proximal interphalangeal joint（近位指節間関節）

重症度判定基準：軽症：3 点以下、中等症：4～7 点、重症：8 点以上

注）表皮水疱症の診断を得た上で、以下の事項が明らかであれば上記の点数に関係なく重症と認定する。

1） ヘルリッツ型表皮水疱症の確定診断がついている場合

（ラミニン 5 蛋白の完全欠損または同遺伝子の蛋白完全欠損型変異を証明）

２） 家族（2 親等以内）にヘルリッツ型表皮水疱症の罹患者がいる場合
３） 幽門閉鎖を合併する場合
４） 筋ジストロフィー合併型の確定診断がついている場合
（プレクチン蛋白の完全欠損または同遺伝子の蛋白完全欠損型変異を証明）
５） 家族（2 親等以内）に筋ジストロフィー合併型表皮水疱症の罹患者がいる場合
６） 重症劣性栄養障害型の確定診断がついている場合
（VII 型コラーゲン蛋白の完全欠損または同遺伝子の完全欠損型変異を証明）
７） 家族（2 親等以内）に重症劣性栄養障害型表皮水疱症の罹患者がいる場合
８） 有棘細胞癌の合併またはその既往がある場合

※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。

38 膿疱性乾癬（汎発型）

○ 概要

1．概要

乾癬には、最も発症頻度の高い尋常性乾癬の他に亜型として、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬がある。広義の膿疱性乾癬には膿疱性乾癬（汎発型）と限局性膿疱性乾癬（掌蹠膿疱症、アロポー稽留性肢端皮膚炎）があり、本稿で取り扱うのは膿疱性乾癬（汎発型）である。膿疱性乾癬（汎発型）には急性汎発性膿疱性乾癬（von Zumbusch 型）、小児汎発性膿疱性乾癬、疱疹性膿痂疹、などが含まれる。von Zumbusch 型は急激な発熱とともに全身の皮膚が潮紅し、無菌性膿疱が多発するまれな疾患である。その他の型では、全身症状はないか、あっても軽度で紅斑と膿疱を繰り返し、慢性に経過する。

経過中に、全身炎症反応に伴って臨床検査異常を示し、しばしば、粘膜症状、関節炎を合併するほか、まれに眼症状、心・循環器不全、呼吸器不全、二次性アミロイドーシスを合併することがある。膿疱性乾癬（汎発型）と鑑別を要する疾患として、膿疱型薬疹（全身性汎発性発疹性膿疱症：AGEP を含む）や角層下膿疱症がある。

2．原因

膿疱性乾癬（汎発型）は尋常性乾癬（肉眼的に膿疱を形成することが少ない炎症性角化症の代表的疾患の一つ）が先行して発症する症例がある一方で、全く尋常性乾癬と関連がない症例もある。尋常性乾癬のHLA（遺伝的背景）解析の結果、わが国および海外において HLA-Cw6 の集積性がみられるが、膿疱性乾癬（汎発型）では関連がなく、両者は異なる遺伝的素因を有することが示唆される。

近年の膿疱性乾癬（汎発型）の家族内発症例の検討によって、その原因遺伝子として好中球の遊走に重要なIL-8をはじめとする炎症性サイトカイン産生に関与するIL-36の働きを制御するIL-36受容体アンタゴニストをコードする *IL36RN* 遺伝子の変異が相次いで報告され、さらに孤発例においても尋常性乾癬が先行しない膿疱性乾癬 （汎発型）の大半は *IL36RN* 遺伝子の変異を有していることが明らかになってきた。

3．症状

急性期症状は、前駆症状なしに、あるいは尋常性乾癬皮疹が先行し、灼熱感とともに紅斑を生じる。多くは悪寒・戦慄を伴って急激に発熱し、全身皮膚の潮紅、浮腫とともに無菌性膿疱が全身に多発する。膿疱は 3～5mm 大で、容易に破れたり、融合して環状・連環状配列をとり、ときに膿海を形成する。爪甲肥厚や爪甲下膿疱、爪甲剥離などの爪病変、頬粘膜病変や地図状舌などの口腔内病変がみられる。しばしば全身の浮腫、関節痛を伴い、ときに結膜炎、虹彩炎、ぶどう膜炎などの眼症状、まれに呼吸不全、循環不全や腎不全を併発することがある。

慢性期には、尋常性乾癬の皮疹や、手足の再発性膿疱の他、非特異的紅斑・丘疹など多様な症状を呈する。急性期皮膚症状が軽快しても、強直性脊椎炎を含むリウマトイド因子陰性関節炎が続くことがある。

4．治療法

エトレチナートとシクロスポリンは何れも第一選択薬である。メトトレキサートは、他の全身治療に抵抗性

の症例や、関節炎の激しい症例に推奨されるが、副作用（肝障害、骨髄抑制、間質性肺炎など）に留意し、十分なインフォームドコンセントに配慮する必要がある。

妊娠までの最低限の薬剤中止期間は、エトレチナートでは女性2年間、男性6か月、メトトレキサートでは男女とも3ヶ月とされている。

TNFα阻害薬は、膿疱性乾癬（汎発型）に対して有効であり、特に重症関節症合併例に対して推奨される。

顆粒球吸着除去療法は膿疱性乾癬（汎発型）に対して副作用の少ない安全な治療として推奨されている。

5. 予後

治癒あるいは膿疱出現が減少した軽快例は、43.0%の患者で認められる。しかし、膿疱出現をくり返す例や、膿疱出現が増加した再発例も多く、これに尋常性乾癬に移行した例と死亡した例を加えると、約半数の症例は同程度の再発をくり返すため、難治といわざるを得ない。また、稀ながら不幸な転帰をとる症例が存在する。死亡統計では、4.2 例／年で、55 歳以上の男性に多い。海外の報告では、死因として心血管系異常、アミロイドーシス、メトトレキサート合併症などの報告がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

1,843 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（特定疾患治療研究事業の診断基準）

6. 重症度分類

膿疱性乾癬（汎発型）の重症度分類基準（2010 年）を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

皮膚・結合組織疾患調査研究班（稀少難治性皮膚疾患）「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」

研究代表者　慶應義塾大学医学部皮膚科　教授　天谷雅行

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞
確実例と疑い例を対象とする
膿疱性乾癬（汎発型）の定義と診断に必要な主要項目（2006 年）

【定義】

膿疱性乾癬（汎発型）は、急激な発熱とともに全身の皮膚が潮紅し、無菌性膿疱が多発する稀な疾患である。病理組織学的にKogoj 海綿状膿疱を特徴とする角層下膿疱を形成する。尋常性乾癬皮疹が先行する例としない例があるが、再発を繰り返すことが本症の特徴である。経過中に全身性炎症反応に伴う臨床検査異常を示し、しばしば粘膜症状、関節炎を合併するほか、まれに眼症状、二次性アミロイドーシスを合併することがある。

1 主要項目

1) 発熱あるいは全身倦怠感等の全身症状を伴う。

2) 全身または広範囲の潮紅皮膚面に無菌性膿疱が多発し、ときに融合し膿海を形成する。

3) 病理組織学的に Kogoj 海綿状膿疱を特徴とする好中球性角層下膿疱を証明する。

4) 以上の臨床的、組織学的所見を繰り返し生じること。 ただし、初発の場合には臨床経過から下記の疾患を除外できること。

以上の 4 項目を満たす場合を膿疱性乾癬（汎発型）（確実例）と診断する。主要項目 2)と 3)を満たす場合を疑い例と診断する。

2. 膿疱性乾癬（汎発型）診断の参考項目

1)重症度判定および合併症検索に必要な臨床検査所見

(1)白血球増多、核左方移動

(2)赤沈亢進、CRP 陽性

(3)IgG 又は IgA 上昇

(4)低蛋白血症、低カルシウム血症

(5)扁桃炎、ASLO 高値、その他の感染病巣の検査

(6)強直性脊椎炎を含むリウマトイド因子陰性関節炎

(7)眼病変（角結膜炎、ぶどう膜炎、虹彩炎など）

(8)肝・腎・尿所見：治療選択と二次性アミロイドーシス評価

2)膿疱性乾癬（汎発型）に包括しうる疾患

(1)急性汎発性膿疱性乾癬（von Zumbusch 型）：膿疱性乾癬（汎発型）の典型例。

(2)疱疹状膿痂疹：妊娠、ホルモンなどの異常に伴う汎発性膿疱性乾癬。

(3)稽留性肢端皮膚炎の汎発化：厳密な意味での本症は稀であり、診断は慎重に行う。

(4)小児汎発性膿疱性乾癬： circinate annular form は除外する。

3)一過性に膿疱化した症例は原則として本症に包含されないが、治療が継続されているために再発が抑えられている場合にはこの限りではない。

3. 膿疱性乾癬（汎発型）の除外項目

1) 尋常性乾癬が明らかに先行し、副腎皮質ホルモン剤などの治療により一過性に膿疱化した症例は原則として除外するが、皮膚科専門医が一定期間注意深く観察した結果、繰り返し容易に膿疱化する症例で、本症に含めた方がよいと判断した症例は、本症に含む。

2) circinate annular form は、通常全身症状が軽微なので対象外とするが、明らかに汎発性膿疱性乾癬に移行した症例は、本症に含む。

3) 一定期間の慎重な観察により角層下膿疱症、膿疱型薬疹（acute generalized exanthematous pustulosis を含む）と診断された症例は除く

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする

膿疱性乾癬（汎発型）の重症度分類基準（2010 年）

A 皮膚症状の評価	紅斑、膿疱、浮腫（0－9）
B 全身症状・検査所見の評価	発熱、白血球数、血清 CRP、血清アルブミン（0－8）
重症度分類（点数の合計）	軽症（0-6）
	中等症（7-10）
	重症（11-17）

A. 皮膚症状の評価（0－9）

	高度	中等度	軽度	なし
紅斑面積（全体）＊	3	2	1	0
膿疱を伴う紅斑面積＊＊	3	2	1	0
浮腫の面積＊＊	3	2	1	0

＊　体表面積に対する%（高度：75%以上、中等度：25 以上 75%未満、軽度：25%未満）

＊＊　体表面積に対する%（高度：50%以上、中等度：10 以上 50%未満、軽度：10%未満）

B. 全身症状・検査所見の評価（0－8）

スコア	2	1	0
発熱（℃）	38.5 以上	37 以上 38.5 未満	37 未満
白血球数（／μL）	15,000 以上	10,000 以上 15,000 未満	10,000 未満
CRP（mg/dl）	7.0 以上	0.3 以上-7.0 未満	0.3 未満
血清アルブミン(g/dl)	3.0 未満	3.0 以上-3.8 未満	3.8 以上

※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。

39 スティーヴンス・ジョンソン症候群

○ 概要

1. 概要

スティーヴンス・ジョンソン症候群(SJS)は、高熱や全身倦怠感などの症状を伴って、口唇・口腔、眼、外陰部などを含む全身に紅斑、びらん、水疱が多発する疾患である。

2. 原因

スティーヴンス・ジョンソン症候群は薬剤やウイルス感染、マイコプラズマ感染などが契機となり、免疫学的な変化が生じ、主として皮膚・粘膜に重篤な病変がもたらされると推定されている。

基本的病態は、HLA などの遺伝的背景を有するヒトにおいて、活性化されたリンパ球が、表皮を傷害することにより生じる。傷害の機序に関しては、Fas-FasL 相互作用によるアポトーシス、グラニュライシンの関与、感染による制御性 T 細胞の機能低下などの関与が推測されているが解明されていない。

3. 症状

全身症状：高熱が出現し、全身倦怠感、食欲低下などが認められる。

皮膚病変：全身に大小さまざまな滲出性（浮腫性）紅斑、水疱を有する紅斑～紫紅色斑が多発散在する。非典型的ターゲット（標的状）紅斑の中心に水疱形成がみられる。水疱は破れてびらんとなる。スティーヴンス・ジョンソン症候群の水疱、びらんなどの表皮剥離体表面積は 10%未満である。

粘膜病変：口唇・口腔粘膜、鼻粘膜に発赤、水疱が出現し、水疱は容易に破れてびらんとなり、血性痂皮を付着するようになる。有痛性で摂食不良をきたす。眼では眼球結膜の充血、眼脂、偽膜形成などが認められる。外陰部、尿道、肛門周囲にはびらんが生じて出血をきたす。時に上気道粘膜や消化管粘膜を侵し、呼吸器症状や消化管症状を併発する。

4. 治療法

早期診断と早期治療が大切である。スティーヴンス・ジョンソン症候群の治療として、まず感染の有無を明らかにした上で、被疑薬の中止を行い、原則として入院の上で加療する。いずれの原因においても発疹部の局所処置に加えて厳重な眼科的管理、補液・栄養管理、感染防止が重要である。

治療指針としてはステロイド薬の全身投与を第一選択とする。重症例においては発症早期(発症7日前後まで)にステロイドパルス療法を含む高用量のステロイド薬を開始し、発疹の進展がないことを確認して減量を進める。さらにステロイド薬投与で効果がみられない場合には、免疫グロブリン製剤大量静注療法や血漿交換療法を併用する。

5. 予後

スティーヴンス・ジョンソン症候群では多臓器不全、敗血症などを合併する。死亡率は約3%である。失明に至る視力障害、瞼球癒着、ドライアイなどの眼後遺症を残すことが多い。また、閉塞性細気管支炎による呼吸器傷害や外陰部癒着、爪甲の脱落、変形を残すこともある。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

59 人（中毒性表皮壊死症との合計）

2．発病の機構

不明（免疫学的な機序が示唆されている）

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（しばしば後遺症を残す）

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）

6．重症度分類

Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症(SJS/TEN)重症度スコア判定を用い、中等症以上を対象とする。

○　情報提供元

「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班」

研究代表者　杏林大学医学部皮膚科学　主任教授　塩原　哲夫

○　付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

Stevens-Johnson Syndrome

（SJS、スティーヴンス・ジョンソン症候群、皮膚粘膜眼症候群）

(1) 概念

発熱を伴う口唇、眼結膜、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹および皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剥離などの表皮の壊死性障害を認める. 原因の多くは、医薬品である.

(2) 主要所見（必須）

① 皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変（出血性あるいは充血性）がみられること.

② しばしば認められるびらんもしくは水疱は、体表面積の10%未満であること.

③ 発熱.

(3) 副所見

④ 疹は非典型的ターゲット状多形紅斑.

⑤ 眼症状は眼表面上皮欠損と偽膜形成のどちらか、あるいは両方を伴う両眼性の急性角結膜炎.

⑥ 病理組織学的に、表皮の壊死性変化を認める.

ただし、中毒性表皮壊死症（Toxic epidermal necrolysis: TEN）への移行があり得るため、初期に評価を伴った場合には、極期に再評価を行う.

主要項目の 3 項目すべてをみたす場合スティーヴンス・ジョンソン症候群と診断する.
ただし、医薬品副作用被害救済制度において、副作用によるものとされた場合は対象から除く。

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

重症度基準

Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症(SJS/TEN)重症度スコア判定

1 粘膜疹					
眼病変	上皮の偽膜形成		1		これらの項目は複数選択可
	上皮びらん			1	
	結膜充血			1	
	視力障害			1	
	ドライアイ			1	
口唇，口腔内	口腔内広範囲に血痂，出血を伴うびらん	1			
	口唇にのみ血痂，出血を伴うびらん		1		
	血痂，出血を伴わないびらん			1	
陰部びらん				1	
2 皮膚の水疱，びらん					
	30% 以上			3	
	10～30%		2		
	10% 未満			1	
3 38℃以上の発熱				1	
4 呼吸器障害				1	
5 表皮の全層性壊死性変化				1	
6 肝機能障害（ALT＞ 100IU/L）			1		

軽症：2 点未満

中等症：2 点以上～6 点未満

重症：6 点以上 （ただし，以下はスコアに関わらず重症と判断する）

1）角結膜上皮の偽膜形成，びらんが高度なもの

2）SJS/TEN に起因する呼吸障害のみられるもの

3）びまん性紅斑進展型 TEN

※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。

40 中毒性表皮壊死症

○ 概要

1. 概要

中毒性表皮壊死症(TEN)は、高熱や全身倦怠感などの症状を伴って、口唇・口腔、眼、外陰部などを含む全身に紅斑、びらんが多発する重篤な疾患である。ライエル症候群とも称されることがある。中毒性表皮壊死症は、スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)から進展する場合が多い。

2. 原因

中毒性表皮壊死症は薬剤や感染症などが契機となり、免疫学的な変化が生じ、皮膚・粘膜に重篤な病変がもたらされると推定されている。消炎鎮痛薬、抗菌薬、抗けいれん薬、高尿酸血症治療薬などの薬剤が発症に関与することもある。

基本的病態は、HLA などの遺伝的背景を有するヒトにおいて、活性化されたリンパ球から産生される因子が、表皮を傷害することにより生じる。表皮の傷害に関与する因子としては、FasL、グラニュライシンなどの関与が考えられるが解明されていない。その他の機序として、併発する感染症による制御性 T 細胞の機能低下などが推測されている。

3. 症状

全身症状：高熱が出現し、脱水、全身倦怠感、食欲低下などが認められ、非常に重篤感がある。

皮膚病変：大小さまざまな滲出性（浮腫性）紅斑、水疱を有する紅斑～紫紅色斑が全身に多発散在する。紅斑は急速に融合し、拡大する。水疱は容易に破れて有痛性のびらんとなる。一見正常にみえる皮膚に軽度の圧力をかけると表皮が剝離し、びらんを生じる（ニコルスキー現象と呼ばれる）。中毒性表皮壊死症の水疱、びらんなどの表皮剝離体表面積は 10%以上である。

粘膜病変：口唇・口腔粘膜、鼻粘膜に発赤、水疱が出現し、水疱は容易に破れてびらんとなり、血性痂皮を付着するようになる。口腔～咽頭痛がみられ、摂食不良をきたす。眼では眼球結膜の充血、眼脂、偽膜形成などが認められる。外陰部、尿道、肛門周囲にはびらんが生じて出血をきたす。時に上気道粘膜や消化管粘膜を侵し、呼吸器症状や消化管症状を併発する。

4. 治療法

中毒性表皮壊死症の治療として、まず感染の有無を明らかにした上で被疑薬の中止を行い、入院の上で加療する。皮疹部の局所処置に加えて厳重な眼科的管理、補液･栄養管理、感染防止が重要である。

全身性ステロイド薬投与を第一選択とし、症状の進展が止まった後に減量を慎重に進める。重症例では発症早期(発症7日前後まで)にステロイドパルス療法を含む高用量のステロイド薬を投与し、その後、漸減する。初回のステロイドパルス療法で効果が十分にみられない場合、または症状の進展が治まった後に再燃した場合は，数日後に再度ステロイドパルス療法を施行するか、あるいは後述のその他の療法を併用する。

ステロイド薬で効果がみられない場合には免疫グロブリン製剤大量静注療法や血漿交換療法を併用す

る。

5. 予後

スティーブンス・ジョンソン症候群に比べ、中毒性表皮壊死症では多臓器不全、敗血症、肺炎などを高率に併発し、しばしば、致死的状態に陥る。死亡率は約 20%である。基礎疾患としてコントロール不良の糖尿病や腎不全がある場合には、死亡率が極めて高い。視力障害、瞼球癒着、ドライアイなどの後遺症を残すことが多い。また、閉塞性細気管支炎による呼吸器傷害や外陰部癒着、爪甲の脱落、変形を残すこともある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

59 人（スティーブンス・ジョンソン症候群との合計）

2. 発病の機構

不明（免疫学的な機序が示唆されている）

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（しばしば後遺症を残す）

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）

6. 重症度分類

Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症重症度スコア判定を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班」

研究代表者　杏林大学医学部皮膚科学　主任教授　塩原　哲夫

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

Toxic epidermal necrolysis （TEN、中毒性表皮壊死症、ライエル症候群）

(1) 概念

広範囲な紅斑と、全身の10%以上の水疱、表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め、高熱と粘膜疹を伴う。原因の大部分は医薬品である。

(2) 主要所見（必須）

① 表面積の10%を超える水疱、表皮剥離、びらん。

② ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群（SSSS）を除外できる。

③ 発熱。

(3) 副所見

④ 疹は広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑である。

⑤ 粘膜疹を伴う。眼症状は眼表面上皮欠損と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の急性角結膜炎。

⑥ 病理組織学的に、顕著な表皮の壊死を認める。

主要3項目のすべてを満たすものをTENとする。

ただし、医薬品副作用被害救済制度において、副作用によるものとされた場合は対象から除く。

〇サブタイプの分類

1型： SJS進展型（TEN with spots）

2型： びまん性紅斑進展型（TEN without spots）

3型： 特殊型

〇参考所見

治療等の修飾により、主要項目 1 の体表面積 10%に達しなかったものを不全型とする。

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする

重症度基準

Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症(SJS/TEN)重症度スコア判定

1 粘膜疹					
眼病変	上皮の偽膜形成		1		これらの項目は複数選択可
	上皮びらん			1	
	結膜充血			1	
	視力障害			1	
	ドライアイ			1	
口唇，口腔内	口腔内広範囲に血痂，出血を伴うびらん	1			
	口唇にのみ血痂，出血を伴うびらん		1		
	血痂，出血を伴わないびらん			1	
陰部びらん				1	
2 皮膚の水疱，びらん					
	30% 以上			3	
	10～30%		2		
	10% 未満			1	
3 38℃以上の発熱				1	
4 呼吸器障害				1	
5 表皮の全層性壊死性変化				1	
6 肝機能障害（ALT＞ 100IU/L）			1		

軽症：2 点未満

中等症：2 点以上～6 点未満

重症：6 点以上 （ただし，以下はスコアに関わらず重症と判断する）

1）角結膜上皮の偽膜形成，びらんが高度なもの

2）SJS/TEN に起因する呼吸障害のみられるもの

3）びまん性紅斑進展型 TEN

※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。

41 高安動脈炎

○ 概要

1. 概要

高安動脈炎は大動脈及びその主要分枝や肺動脈、冠動脈に閉塞性、あるいは拡張性病変をきたす原因不明の非特異的大型血管炎である。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、高安動脈炎と統一した。また、橈骨動脈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、特定のHLAとの関連や疾患感受性遺伝子（SNP)も見つかっており、発症には体質的な因子が関係していると考えられる。

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。本邦では大動脈弓ならびにその分枝血管に障害を引き起こすことが多い。狭窄ないし閉塞をきた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、病初期より微熱または高熱や全身倦怠感が数週間や数ヶ月続く。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。とくに左上肢の脈なし、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、冠動脈に狭窄病変を生じることがあり、狭心症さらに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。 本邦の高安動脈炎は大動脈弓周囲に血管病変を生じることが多い。下肢血管病変は腹部大動脈や総腸骨動脈などの狭窄により生じる。腹部血管病変も稀ならず認められ、間欠性跛行などの下肢乏血症状を呈する。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。

4. 治療法

内科療法は炎症の抑制を目的として副腎皮質ステロイドが使われる。症状や検査所見の安定が続けば漸減を開始する。漸減中に、約 7 割が再燃するとの報告がある。この場合は、免疫抑制薬の併用を検討する。また血栓性合併症を生じるため、抗血小板剤、抗凝固剤が併用される。外科療法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の手術が望ましい。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

建が行われる。急性期におけるステン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)うっ血性心不全をきたした場合、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、充分に炎症が消失してから外科手術または血管内治療を行うことが望まれる。

5. 予後

MRIやCT、PETによる検査の普及は本症の早期発見を可能とし、治療も早期に行われるため予後が著しく改善しており、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。血管狭窄をきたす以前に診断されることも多くなった。予後を決定する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。従って、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から離脱できる症例もあるが、長期に持続することが多い。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。炎症所見が無く、重篤な臓器障害を認めず、心機能に異常がなければ基本的には出産は可能である。しかし一部の症例では出産を契機として炎症所見が再燃し、血管炎が再燃することがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

5,881 人(大動脈炎症候群)

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(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)

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

「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者 杏林大学第一内科学教室 腎臓・リウマチ膠原病内科 教授 有村義宏

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

1 疾患概念と特徴

大動脈とその主要分枝及び肺動脈に炎症性壁肥厚をきたし、またその結果として狭窄，閉塞又は拡張病変をきたす原因不明の非特異性炎症性疾患。狭窄ないし閉塞をきた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。若い女性に好発する。

2 症状

(1) 頭部虚血症状：めまい，頭痛，失神発作，片麻痺など
(2) 上肢虚血症状：脈拍欠損，上肢易疲労感，手指のしびれ感，冷感，上肢痛
(3) 心症状：息切れ，動悸，胸部圧迫感，狭心症状，不整脈
(4) 呼吸器症状：呼吸困難，血痰 、咳嗽
(5) 高血圧
(6) 眼症状：一過性又は持続性の視力障害，失明
(7) 耳症状：一過性または持続性の難聴、耳鳴
(8) 下肢症状：間欠性跛行，脱力，下肢易疲労感
(9) 疼痛：下顎痛、歯痛、頸部痛，背部痛，胸痛、腰痛
(10) 全身症状：発熱，全身倦怠感，易疲労感，リンパ節腫脹（頸部）
(11) 皮膚症状：結節性紅斑

3 診断上重要な身体所見

(1) 上肢の脈拍ならびに血圧異常（橈骨動脈の脈拍減弱，消失，著明な血圧左右差）
(2) 下肢の脈拍ならびに血圧異常（大動脈の拍動亢進あるいは減弱，血圧低下，上下肢血圧差）
(3) 頸部，胸部、背部，腹部での血管雑音
(4) 心雑音（大動脈弁閉鎖不全症が主）
(5) 若年者の高血圧
(6) 眼底変化（低血圧眼底，高血圧眼底，視力低下）
(7) 難聴
(8) 炎症所見：発熱，頸部圧痛，全身倦怠感

4 診断上参考となる検査所見

(1) 炎症反応：赤沈亢進，CRP 高値，白血球増加，γグロブリン増加
(2) 貧血
(3) 免疫異常：免疫グロブリン増加（IgG，IgA），補体増加（C3，C4） 、IL-6 増加、（MMP-3 高値は本症の炎症の程度を反映しない）
(4) HLA：HLA-B52，HLA-B67

5 画像診断による特徴

(1) FDG-PET での大動脈およびその分枝への集積増加

(2) 大動脈石灰化像：胸部単純写真，CT

(3) 大動脈壁肥厚： CT，MRA

(4) 動脈閉塞，狭窄病変： CT，MRA， DSA

限局性狭窄からびまん性狭窄、閉塞まで 様々である。

(5) 拡張病変：超音波検査，CT，MRA，DSA

上行大動脈拡張は大動脈弁閉鎖不全の合併することが多い。

びまん性拡張から限局拡張、数珠状に狭窄と混在するなど様々な病変が認められる。

(6) 肺動脈病変：肺シンチ，DSA，CT，MRA

(7) 冠動脈病変：冠動脈造影、冠動脈 CT

(8) 頸動脈病変：CT、MRA、頸動脈エコー(マカロニサイン)

(9) 心エコー：大動脈弁閉鎖不全、上行大動脈拡張、心のう水貯留、左室肥大、び慢性心収縮低下

6 診断

(1) 確定診断は画像診断（CT，MRA、FDG-PET、 DSA、血管エコー）によって行う.

(2) 若年者で大動脈とその第一次分枝に壁肥厚、閉塞性あるいは拡張性病変を多発性に認めた場合は，炎症反応が陰性でも高安動脈炎を第一に疑う.

(3) これに炎症反応が陽性ならば，高安動脈炎と診断する．ただし、活動性があってもCRP の上昇しない症例がある.

(4) 上記の自覚症状，検査所見を有し，下記の鑑別疾患を否定できるもの.

7 鑑別疾患

① 動脈硬化症

② 炎症性腹部大動脈瘤

③ 血管ベーチェット病

④ 梅毒性中膜炎

⑤ 巨細胞性動脈炎

⑥ 先天性血管異常

⑦ 細菌性動脈瘤

＜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、γグロブリン上昇、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）、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、厳重な治療、観察を必要とする。

※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。

42 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、特に頚動脈と椎骨動脈を高い頻度で傷害する。しばしば側頭動脈を傷害する。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。地理的な偏りおよ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－DR* 04* 遺伝子との相関が報告されている。

3. 症状

約 3 分の 2 の症例で側頭部の頭痛を認める。下顎跛行は約半数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%が視力の完全また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、時に弛張熱）、倦怠感を約 40%の患者で認める。咳嗽、咽頭痛、嗄声などの呼吸器・耳鼻科領域の症状、末梢神経障害を認める。一過性虚血発作、脳梗塞などの神経症状は約 15%に出現する。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。

大動脈とその分枝部の病変は 20%に認められる。大動脈瘤は胸部・腹部に起こる。発症初期に 15%認めるが、ゆっくりと増大し、3～5 年以上経てから発見される。巨細胞性動脈炎における胸部およ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。

画像診断上、約 42%の患者に鎖骨下動脈や腋窩動脈の狭窄を認めるが多くは無症状である。また、下肢では、約 37%に浅大腿動脈、腸骨動脈、膝窩動脈に病変を認める。多く両側性であり、女性に多く(84%)、側頭動脈炎の症状は 42%と少ない。また、側頭部症状を有する症例と比べより平均 6 歳若い。巨細胞性動脈炎を疑う場合には、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重要である。

4. 治療法

プレドニゾロン治療を開始する。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なう。経口ステロイドは4週間の初期治療の後に漸減する。副腎皮質ステロイド維持量を必要とする症例が多く、漸減はさらに慎重に行なう。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においては、メトトレキサート（MTX）を中心とした免疫抑制薬の併用を検討する。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。

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く、平均7年後に認められる。定期的画像診断（単純 X 線、CT angiography、MRA、超音波、FDG-PET 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

約 700 人（研究班による）

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、Ⅲ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性血管炎に関する調査研究班 」

研究代表者 杏林大学医学部第一内科 腎臓・リウマチ膠原病内科 教授 有村義宏

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

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，または，新たな様相の頭部に限局した頭痛
3. 側頭動脈の異常	側頭動脈の拍動性圧痛，または，動脈硬化に起因しない頚動脈の拍動の低下
4. 赤沈の亢進	赤沈が 50 ㎜/時間以上（Westergren 法による）
5. 動脈生検組織の異常	単核球細胞の浸潤または肉芽腫を伴う炎症があり、多核巨細胞を伴う。
分類目的には，5 項目中少なくても 3 項目を満たす必要がある.（感度 93%,特異度 91%）	

＜重症度分類＞

Ⅲ度以上を対象とする

巨細胞性動脈炎の重症度分類

。

Ⅰ 度	・巨細胞性動脈炎と診断されるが視力障害がなく、特に治療を加える必要もなく経過観察あるいはステロイド剤を除く治療で経過観察が可能。
Ⅱ 度	・巨細胞性動脈炎と診断されるが視力障害がなく、ステロイドを含む内科療法にて軽快あるいは経過観察が可能である。
Ⅲ 度	・視力障害が存在する（Ⅴ 度には当てはまらない）、または大動脈瘤あるいは大動脈弁閉鎖不全症が存在するがステロイドを含む内科治療で経過観察が可能である。 ・下肢または上肢の虚血性病変が存在するが内科治療で経過観察が可能である。
Ⅳ 度	・ステロイドを含む内科治療を行うも、視力障害（Ⅴ 度には当てはまらない）、大動脈瘤、大動脈弁閉鎖不全症、下肢・上肢の虚血性病変など巨細胞性動脈炎に起因する症状の再燃を繰り返し、薬剤の増量または変更や追加が必要であるもの。
Ⅴ 度	・視野障害・失明（両眼の視力の和が 0.12 以下もしくは両眼の視野がそれぞれ 10 度以内のものをいう）に至ったもの。 ・下肢または上肢の虚血性病変のため壊疽になり、血行再建術または切断が必要なもの、または行ったもの。 ・本疾患による胸部・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、または、外科治療を行ったもの。

※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。

43 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（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。以前は一つの疾患群としてとらえられていた顕微鏡的多発血管炎（MPA）は、毛細血管を主体とする疾患であり、現在は、異なる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、本邦では稀にしか認められない。

PAN は MPA に比較して若干若い年齢層に多く、平均発症年齢は 55 歳で、男女比は 3:1 でやや男性に多い傾向がある。

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

PAN は全身諸臓器に分布する中型血管の血管炎であるため、症状は多彩である。その症状は、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（38～39℃）が 80%に、体重減少が 60%に、高血圧が 20%の症例に認められる。発熱に悪寒・戦慄を伴うことは稀である。体重減少は数ヶ月以内に6kg 以上の減少をきたすことが多い。高血圧は、糸球体虚血によりレニン・アンギオテンシン系の活性化により発症し、悪性高血圧の所見を呈する。

B. 臓器症状

筋肉・関節症状を 80%に、皮膚症状（紫斑、潰瘍、結節性紅斑）を 60%に、腎障害（急性腎不全、腎炎）・高血圧を 50%に、末梢神経炎を 50%に中枢神経症状（脳梗塞、脳出血）を 25%に、消化器症状（消化管出血、穿孔、梗塞）を 20%に、それぞれ認める。又、心症状（心筋梗塞、心外膜症）や肺・胸膜症状、眼症状などを呈することもあるが稀である。

4. 治療法

重篤な症例では、初めにステロイドパルス療法を施行し、その後は経口副腎皮質ステロイド治療となる。又、1 ヵ月後にはシクロホスファミド（cyclophosphamide：CY）の投与を行い、4～6回繰り返すのが一般的である。経口副腎皮質ステロイドは病状改善と共に漸減するが、再燃防止の為に少量を継続投与することが多い。軽症例では、経口副腎皮質ステロイドのみで治療する。尚、腎不全には血液透析を、腸管穿孔では腸切除を要する。

5. 予後

早期に診断し、血管病変が重篤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、膵臓出血、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（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

9,610 人（顕微鏡的多発血管炎との合計）

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(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)

6. 重症度分類

結節性多発動脈炎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

難治性疾患等政策研究事業「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者　杏林大学第一内科学教室　腎臓・リウマチ膠原病内科　有村義宏

○ 付属資料

診断基準

重症度基準（結節性多発動脈炎の重症度分類）

＜診断基準＞

確実、疑い例を対象とする。

【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 ヶ月以内に 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) 判定

① 確実（definite）

主要症候 2 項目以上と組織所見のある例

② 疑い（probable）

(a) 主要症候2項目以上と血管造影所見の存在する例

(b) 主要症候のうち①を含む 6 項目以上存在する例

(5) 参考となる検査所見

① 白血球増加（10,000/μl 以上）

② 血小板増加（400,000/μl 以上）

③ 赤沈亢進

④ CRP 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 川崎病動脈炎

⑤ 膠原病（SLE,RA など）

⑥ IgA 血管炎（旧称：紫斑病性血管炎 ）

【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＞

結節性多発動脈炎の重症度分類において、3 度以上を対象とする。

1 度	ステロイドを含む免疫抑制薬の維持量ないしは投薬なしで 1 年以上病状が安定し、臓器病変および合併症を認めず日常生活に支障なく寛解状態にある患者（血管拡張剤、降圧剤、抗凝固剤などによる治療は行ってもよい）。
2 度	ステロイドを含む免疫抑制療法の治療と定期的外来通院を必要とするも。 臓器病変と合併症は併存しても軽微であり、介助なしで日常生活に支障のない患者。
3 度	機能不全に至る臓器病変（腎、肺、心、精神・神経、消化管など）ないし合併症（感染症、圧迫骨折、消化管潰瘍、糖尿病など）を有し、しばしば再燃により入院または入院に準じた免疫抑制療法ないし合併症に対する治療を必要とし、日常生活に支障をきたしている患者。臓器病変の程度は注 1 の a～h の何れかを認める。
4 度	臓器の機能と生命予後に深く関わる臓器病変（腎不全、呼吸不全、消化管出血、中枢神経障害、運動障害を伴う末梢神経障害、四肢壊死など）ないしは合併症（重症感染症など）が認められ、免疫抑制療法を含む厳重な治療管理ないし合併症に対する治療を必要とし、少なからず入院治療、時に一部介助を要し、日常生活に支障のある患者。臓器病変の程度は注 2 の a～h の何れかを認める。
5 度	重篤な不可逆性臓器機能不全（腎不全、心不全、呼吸不全、意識障害・認知障害、消化管手術、消化・吸収障害、肝不全など）と重篤な合併症（重症感染症、DIC など）を伴い、入院を含む厳重な治療管理と少なからず介助を必要とし、日常生活が著しく支障をきたしている患者。これには、人工透析、在宅酸素療法、経管栄養などの治療を要する患者も含まれる。臓器病変の程度は注 3 の a～h の何れかを認める。

注1：以下のいずれかを認めること

a. 肺線維症により軽度の呼吸不全を認め、Pa02が60～70Torr。
b. NYHA 2度の心不全徴候を認め、心電図上陳旧性心筋梗塞、心房細動（粗動）、期外収縮あるいはST低下（0.2mV以上）の1つ以上認める。
c. 血清クレアチニン値が2.5～4.9mg/dlの腎不全。
d. 両眼の視力の和が0.09～0.2の視力障害。
e. 拇指を含む2関節以上の指・趾切断。
f. 末梢神経障害による1肢の機能障害（筋力3）。
g. 脳血管障害による軽度の片麻痺（筋力4）。
h. 血管炎による便潜血反応中等度以上陽性、コーヒー残渣物の嘔吐。

注2：以下のいずれかを認めること

a. 肺線維症により中等度の呼吸不全を認め、PaO2が50～59Torr。
b. NYHA 3度の心不全徴候を認め、胸部X線上 CTR60%以上、心電図上陳旧性心筋梗塞、脚ブロック、2度以上の房室ブロック、心房細動（粗動）、人口ペースメーカーの装着、の何れかを認める。
c. 血清クレアチニン値が5.0～7.9mg/dlの腎不全。
d. 両眼の視力の和が0.02～0.08の視力障害。
e. 1肢以上の手・足関節より中枢側における切断。
f. 末梢神経障害による2肢の機能障害（筋力3）。
g. 脳血管障害による著しい片麻痺（筋力3）。
h. 血管炎による両眼的下血、嘔吐を認める。

注3：以下のいずれかを認めること

a. 肺線維症により高度の呼吸不全を認め、PaO2が50Torr 未満。
b. NYHA 4度の心不全徴候を認め、胸部X線上 CTR60%以上、心電図上陳旧性心筋梗塞、脚ブロック、2度以上の房室ブロック、心房細動（粗動）、人口ペースメーカーの装着、のいずれか2以上を認める。
c. 血清クレアチニン値が8.0mg/dlの腎不全。
d. 両眼の視力の和が0.01以下の視力障害。
e. 2肢以上の手・足関節より中枢側の切断。
f. 末梢神経障害による3肢以上の機能障害（筋力3）、もしくは1肢以上の筋力全廃（筋力2以下）。
g. 脳血管障害による完全片麻痺（筋力2以下）。
h. 血管炎による消化管切除術を施行。

※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。

44 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、これまで結節性多発動脈炎（PAN）と診断されていた症例のうち、中型の筋性動脈に限局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 才と高齢者に多い。年間発症率はドイツにおける 3 人/百万人から英国における 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。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。

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、血清クレアチニンが上昇する。数週間から数ヶ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。肺毛細血管炎によると考えられている間質性肺炎（約 25%）や肺胞出血（約 10%）を併発すると咳、労作時息切れ、頻呼吸、血痰、喀血、低酸素血症をきたす。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. 可能であれば組織生検により血管炎を証明し、可及的早期に確定診断し、迅速に寛解導入療法を開始することが長期的予後を改善する上で重要である。
2. 一旦寛解導入されたら（治療開始から3～6ヶ月以内が多い）、副腎皮質ステロイドを維持量まで漸減する。寛解導入療法でシクロホスファミドを使用している場合には、他の免疫抑制薬（アザチオプリン、MTX）に変更する。
3. 生命の危険を伴う最重症例には、シクロホスファミドに加えて血漿交換療法を併用する。
4. 難治例に対する治療薬として、抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブが用いられる。
5. 再燃時には寛解導入療法に準じて治療を行う。

6. 細菌感染症・日和見感染症対策を十分に行う。

5. 予後

治療が行われないと生命に危険がおよぶ。出来るだけ早期に診断し、適切な寛解導入療法を行えば、大部分は寛解する。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、再燃することがあるので、定期的に専門医の診察を受ける必要がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）
   9,610 人（結節性多発動脈炎との合計）
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（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準）
6. 重症度分類
   結節性多発動脈炎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

難治性疾患等政策研究事業「難治性血管炎に関する調査研究班」
研究代表者　杏林大学第一内科学教室　腎臓・リウマチ膠原病内科　有村義宏

○ 付属資料

診断基準
重症度基準（顕微鏡的多発血管炎の重症度分類）

＜診断基準＞

確実、疑い例を対象とする

【主要項目】

(1) 主要症候

① 急速進行性糸球体腎炎

② 肺出血，もしくは間質性肺炎

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

① MPO-ANCA 陽性

② CRP 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) 判定

① 確実（definite）

(a) 主要症候の 2 項目以上を満たし，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

② 疑い（probable）

(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/チャーグ・ストラウス症候群）

④ 川崎動脈炎

⑤ 膠原病（SLE,RA など）

⑥ IgA 血管炎（旧称：紫斑病血管炎 ）

【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) 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＞

顕微鏡的多発血管炎の重症度分類を用いて、3 度以上を対象とする。

1 度	ステロイドを含む免疫抑制薬の維持量ないしは投薬なしで 1 年以上病状が安定し、臓器病変および合併症を認めず日常生活に支障なく寛解状態にある患者（血管拡張剤、降圧剤、抗凝固剤などによる治療は行ってもよい）。
2 度	ステロイドを含む免疫抑制療法の治療と定期的外来通院を必要とし、臓器病変と合併症は併存しても軽微であり、介助なしで日常生活に支障のない患者。
3 度	機能不全に至る臓器病変（腎、肺、心、精神・神経、消化管など）ないし合併症（感染症、圧迫骨折、消化管潰瘍、糖尿病など）を有し、しばしば再燃により入院または入院に準じた免疫抑制療法ないし合併症に対する治療を必要とし、日常生活に支障をきたしている患者。臓器病変の程度は注 1 の a～h の何れかを認める。
4 度	臓器の機能と生命予後に深く関わる臓器病変（腎不全、呼吸不全、消化管出血、中枢神経障害、運動障害を伴う末梢神経障害、四肢壊死など）ないしは合併症（重症感染症など）が認められ、免疫抑制療法を含む厳重な治療管理ないし合併症に対する治療を必要とし、少なからず入院治療、時に一部介助を要し、日常生活に支障のある患者。臓器病変の程度は注 2 の a～h の何れかを認める。
5 度	重篤な不可逆性臓器機能不全（腎不全、心不全、呼吸不全、意識障害・認知障害、消化管手術、消化・吸収障害、肝不全など）と重篤な合併症（重症感染症、DIC など）を伴い、入院を含む厳重な治療管理と少なからず介助を必要とし、日常生活が著しく支障をきたしている患者。これには、人工透析、在宅酸素療法、経管栄養などの治療を要する患者も含まれる。臓器病変の程度は注 3 の a～h の何れかを認める。

注1：以下のいずれかを認めること

a. 肺線維症により軽度の呼吸不全を認め、Pa02が60～70Torr。
b. NYHA 2度の心不全徴候を認め、心電図上陳旧性心筋梗塞、心房細動（粗動）、期外収縮あるいはST低下（0.2mV以上）の1つ以上認める。
c. 血清クレアチニン値が2.5～4.9mg/dlの腎不全。
d. 両眼の視力の和が0.09～0.2の視力障害。
e. 拇指を含む2関節以上の指・趾切断。
f. 末梢神経障害による1肢の機能障害（筋力3）。
g. 脳血管障害による軽度の片麻痺（筋力4）。
h. 血管炎による便潜血反応中等度以上陽性、コーヒー残渣物の嘔吐。

注2：以下のいずれかを認めること

a. 肺線維症により中等度の呼吸不全を認め、PaO2が50～59Torr。
b. NYHA 3度の心不全徴候を認め、胸部X線上 CTR60%以上、心電図上陳旧性心筋梗塞、脚ブロック、2度以上の房室ブロック、心房細動（粗動）、人口ペースメーカーの装着、の何れかを認める。
c. 血清クレアチニン値が5.0～7.9mg/dlの腎不全。
d. 両眼の視力の和が0.02～0.08の視力障害。
e. 1肢以上の手・足関節より中枢側における切断。
f. 末梢神経障害による2肢の機能障害（筋力3）。
g. 脳血管障害による著しい片麻痺（筋力3）。
h. 血管炎による両眼的下血、嘔吐を認める。

注3：以下のいずれかを認めること

a. 肺線維症により高度の呼吸不全を認め、PaO2が50Torr 未満。
b. NYHA 4度の心不全徴候を認め、胸部X線上 CTR60%以上、心電図上陳旧性心筋梗塞、脚ブロック、2度以上の房室ブロック、心房細動（粗動）、人口ペースメーカーの装着、のいずれか2以上を認める。
c. 血清クレアチニン値が8.0mg/dlの腎不全。
d. 両眼の視力の和が0.01以下の視力障害。
e. 2肢以上の手・足関節より中枢側の切断。
f. 末梢神経障害による3肢以上の機能障害（筋力3）、もしくは1肢以上の筋力全廃（筋力2以下）。
g. 脳血管障害による完全片麻痺（筋力2以下）。
h. 血管炎による消化管切除術を施行。

※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。

45　多発血管炎性肉芽腫症（旧称：ウェゲナー肉芽腫症）

○　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。元来生命予後のきわめて悪い疾患であるが、発症早期に免疫抑制療法を開始すると、高率に寛解を導入できる。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ネース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。

欧米では特定の HLA 抗原をもつ人に発症しやすいとの知見もあるが、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、多発神経炎など。

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

4．治療法

ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン（厚生労働省難治性疾患克服研究事業、2013 年）を参考に副腎皮質ステロイドとシクロホスファミドの併用で寛解導入治療を開始する。上気道症状の強い例には、スルファメトキサゾール・トリメトプリム(ST)合剤を併用することもある。寛解達成後には寛解維持療法として、シクロホスファミドをアザチオプリンかメトトレキサートに変更し、低用量の副腎皮質ステロイドとの併用を行うことが望ましい。再燃した場合は、疾患活動性に応じた再寛解導入治療を行う。難治例に対する治療薬として、抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブが用いられる。

また上気道、肺に二次感染症を起こしやすいので、細菌感染症・日和見感染症対策を十分に行う。

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 および 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ったり、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（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

1,942 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（現行の特定疾患治療研究事業のもの）

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3度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者　杏林大学第一内科学教室　腎臓・リウマチ膠原病内科　有村義宏

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

「確実」、「疑い」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, 嗄声, 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 カ月以内に6 kg以上)

② 臓器症状:紫斑, 多関節炎(痛), 上強膜炎, 多発性神経炎, 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

① E, 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. 判定

(1) 確実(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) 疑い(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いずれか1項目及び, 組織所見①, ②, ③の1項目を示す例

(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

② BUN, 血清クレアチニンの上昇

6. 識別診断

① E, 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, 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(Churg-Strauss症候群)、結節性多発動脈炎など)

7. 参考事項

① 上気道(E), 肺(L), 腎(K)のすべてがそろっている例は全身型, 上気道(E), 下気道(L), のうち単数もしくは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, シンチ検査が有用である。

⑤ PR3- ANCAの力価は疾患活動性と平行しやすい。MPO-ANCA陽性を認める例もある。

＜重症度分類＞

○ 多発血管炎性肉芽腫症の重症度分類を用いて3度以上を対象とする

1 度	上気道（鼻，耳，眼，咽喉頭など）及び下気道（肺）のいずれか 1 臓器以上の症状を示すが，免疫抑制療法（ステロイド，免疫抑制薬）の維持量あるいは投薬なしに 1 年以上活動性の血管炎症状を認めず，寛解状態にあり，血管炎症状による非可逆的な臓器障害を伴わず，日常生活（家庭生活や社会生活）に支障のない患者。
2 度	上気道（鼻，耳，眼，咽喉頭など）及び下気道（肺）のいずれか 2 臓器以上の症状を示し，免疫抑制療法を必要とし定期的外来通院を必要とするが血管炎症状による軽度の非可逆的な臓器障害（鞍鼻，副鼻腔炎など）及び合併症は軽微であり，介助なしで日常生活（家庭生活や社会生活）を過ごせる患者。
3 度	上気道（鼻，耳，眼，咽喉頭など）及び下気道（肺），腎臓障害あるいはその他の臓器の血管炎症候により，非可逆的な臓器障害※1 ないし合併症を有し，しばしば再燃により入院又は入院に準じた免疫抑制療法を必要とし，日常生活（家庭生活や社会生活）に支障をきたす患者。
4 度	上気道（鼻，耳，眼，咽喉頭など）及び下気道（肺），腎臓障害あるいはその他の臓器の血管炎症候により，生命予後に深く関与する非可逆的な臓器障害※2 ないし重篤な合併症（重症感染症など）を有し，強力な免疫抑制療法と臓器障害，合併症に対して，3 ヵ月以上の入院治療を必要とし，日常生活（家庭生活や社会生活）に一部介助を必要とする患者。
5 度	血管炎症状による生命維持に重要な臓器の非可逆的な臓器障害※3 と重篤な合併症（重症感染症，DIC など）を伴い，原則として常時入院治療による厳重な治療管理と日常生活に絶えざる介助を必要とする患者。これには，人工透析，在宅酸素療法，経管栄養などの治療を必要とする患者も含まれる。

※1：以下のいずれかを認めること
a. 下気道の障害により軽度の呼吸不全（PaO_2 60～70Torr）を認める。
b. 血清クレアチニン値が 2.5～4.9mg/dl 程度の腎不全。
c. NYHA 2 度の心不全徴候を認める。
d. 脳血管障害による軽度の片麻痺（筋力 4）。
e. 末梢神経障害による 1 肢の機能障害（筋力 3）。
f. 両眼の視力の和が 0.09～0.2 の視力障害。

※2：以下のいずれかを認めること
a. 下気道の障害により中濃度の呼吸不全（PaO_2 50～59Torr）を認める。
b. 血清クレアチニン値が 5.0～7.9mg/dl 程度の腎不全。
c. NYHA 3 度の心不全徴候を認める。
d. 脳血管障害による著しい片麻痺（筋力 3）。
e. 末梢神経障害による 2 肢の機能障害（筋力 3）。
f. 両眼の視力の和が 0.02～0.08 の視力障害。

※3：以下のいずれかを認めること
a. 下気道の障害により高度の呼吸不全（PaO_2 50Torr 未満）を認める。
b. 血清クレアチニン値が 8.0mg/dl 以上の腎不全。
c. NYHA 4 度の心不全徴候を認める。
d. 脳血管障害による完全片麻痺（筋力 2 以下）。
e. 末梢神経障害による 3 肢以上の機能障害（筋力 3），もしくは 1 肢以上の筋力全廃（筋力 2 以下）。
f. 両眼の視力の和が 0.01 以下の視力障害。

※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。

46 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）あるいはチャーグ・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炎喘息やアレルギー性鼻炎がみられ、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 歳の女性に好発し、男：女 ＝ 4：6 でやや女性に多い。

我国における年間新規患者数は、約 100 例と推定されている。年間の医療施設受診者は、約 1,800 例と推定されている。

血中の好酸球増加以外に、好酸球性組織障害因子（ECP など）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。

病理組織学的特徴は、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、時に、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、アレルギー性鼻炎が先行し、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。ロイコトリエン受容体拮抗薬を使用後に本症が発症することがあるが、明らかな因果関係は証明されていない。

3. 症状

主要臨床症状は、先行する気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎と、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、胃・腸の消化管出血、肺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、知覚や運動障害が遷延することがある。

4. 治療法

軽・中等度症例は、プレドニゾロンで治療する。重症例では、ステロイドパルス療法あるいは、免疫抑制薬

（シクロホスファミドパルス療法など）を併用する場合もある。副腎皮質ステロイドに治療抵抗性の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。

5. 予後

上記の治療により、約 90%の症例は6ヵ月以内に寛解に至るが、継続加療を要する。残りの約 10%は治療抵抗性であり、副腎皮質ステロイド単独による完全寛解は難しく、寛解・増悪を繰り返す。この内の 10%は重篤症例で、重症後遺症を残すか死に至る。寛解例でも、多発性単神経炎による末梢神経症状が遷延する場合や、時に血管炎が再発を来す症例があるので、注意を要する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 1,800 人（研究班による）

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、3度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者　杏林大学第一内科学教室　腎臓・リウマチ膠原病内科　教授　有村　義宏

○ 付属資料

診断基準（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）の診断基準）

重症度基準

＜診断基準＞

確実、疑いを対象とする。

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

(3) 血管炎による症状；発熱（38℃以上、2週間以上）、体重減少（6カ月以内に6kg 以上）、多発性単神経炎、消化管出血、紫斑、多関節痛（炎）、筋肉痛（筋力低下）

2. 臨床経過の特徴

主要所見(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また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. 判定

(1) 確実（definite）

(a) 1.の主要臨床所見のうち、気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎、好酸球増加および血管炎による症状のそれぞれ1つ以上を示し、3.の主要組織所見の1項目を満たす場合

(b) 1.の主要臨床項目3項目を満たし、2.の臨床経過の特徴を示した場合

(2) 疑い（probable）

(a) 1.の主要臨床所見1項目および 3.の主要組織所見の1項目を満たす場合

(b) 1.の主要臨床所見を3項目満たすが、2.の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／μl）

(2) 血小板増加（≧40 万／μl）

(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) 肺浸潤陰影

＜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３度以上を対象とする

１度	免疫抑制療法（ステロイド，免疫抑制薬）の維持量あるいは投薬なしに１年以上血管炎症状※1を認めず，寛解状態にあり，血管炎による不可逆的な臓器障害を伴わず，日常生活（家庭生活や社会生活）に支障のない患者。
２度	免疫抑制療法を必要とし定期的外来通院を必要とするが血管炎による軽度の不可逆的な臓器障害（鞍鼻，副鼻腔炎、末梢神経障害など）及び合併症は軽微であり，介助なしで日常生活（家庭生活や社会生活）を過ごせる患者。
３度	血管炎により，不可逆的な臓器障害※2ないし合併症を有し，しばしば再燃により入院又は入院に準じた免疫抑制療法を必要とし，日常生活（家庭生活や社会生活）に支障をきたす患者。
４度	血管炎により，生命予後に深く関与する不可逆的な臓器障害※3ないし重篤な合併症（重症感染症など）を有し，強力な免疫抑制療法と臓器障害，合併症に対して，１ヵ月以上の入院治療を必要とし，日常生活（家庭生活や社会生活）に大きな支障をきたし、しばしば介助を必要とする患者。
５度	血管炎症状による生命維持に重要な臓器の非可逆的な臓器障害※3と重篤な合併症（重症感染症，DICなど）を伴い，原則として常時入院治療による厳重な治療管理と日常生活に絶えざる介助を必要とする患者。これには，人工透析，在宅酸素療法，経管栄養などの治療を必要とする患者も含まれる。

※1：血管炎症状
以下のいずれかを認めること
a. 発熱（(38℃以上、２週間以上）
b. 体重減少（６カ月以内に６kg 以上）
c. 関節痛・筋痛
d. 多発性単神経炎
e. 副鼻腔炎 f. 紫斑、手指・足趾潰瘍
f. 肺浸潤影または間質陰影を伴う喘鳴、咳嗽などの呼吸器症状
g. NYHA 2 度の心不全徴候。
g. 虚血による腹痛
h. 蛋白尿、血尿、腎機能異常

※2：不可逆的な臓器障害
以下のいずれかを認めること
a. 下気道の障害による呼吸不全（PaO_2 60Torr 未満）。
b. 血清クレアチニン値が 5.0～7.9mg/dl 程度の腎不全。
c. NYHA 3 度の心不全徴候。
d. 脳血管障害
e. 末梢神経障害による知覚異常および運動障害
f. 消化管出血
g. 手指・足趾の壊疽

※3：生命予後に深く関与する不可逆的な臓器障害
以下のいずれかを認めること
a. 在宅酸素療法が必要な場合。
b. 血清クレアチニン値が 8.0mg/dl 以上の腎不全。
c. NYHA 4 度の心不全徴候。
d. 脳血管障害による完全片麻痺（筋力 2 以下）。
e. 末梢神経障害による筋力全廃（筋力 2 以下）。
f. 腸管穿孔
g. 切断が必要な手指・足趾の壊疽

※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。

47　悪性関節リウマチ（リウマトイド血管炎）

○　概要

1．　概要

既存の関節リウマチ(RA)に、血管炎をはじめとする関節外症状を認め、難治性もしく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。内臓障害がなく、関節リウマチの関節病変が進行して関節の機能が高度に低下して身体障害がもたらされる場合に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つの型にわけられる。血管炎以外の臓器症状としては、間質性肺炎を生じると生命予後不良である。

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、体質・遺伝性が示唆されるが、遺伝性疾患といえるほどの強い遺伝性はない。HLA抗原との関係では、関節リウマチはDR4との相関が指摘されているが、悪性関節リウマチではその相関がより強い。

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、血管炎の起因に関与しているとみなされる。

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)のあるところに、発熱(38°C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、多発単神経炎、消化管出血、上強膜炎などの全身の血管炎に基づく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、およ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、ステロイド、メトトレキサートをはじめとする疾患修飾性抗リウマチ薬、生物学的製剤、免疫抑制薬、抗凝固剤などがあり、そのほか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。

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%との最近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。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

6,255 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（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準）

6．重症度分類

悪性関節リウマチ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

「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者　杏林大学第一内科学教室　腎臓・リウマチ膠原病内科　有村義宏

○　付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

1. 臨床症状

(1) 多発性神経炎：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，伸側表面もしく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嚢炎：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，筋原性酵素，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，RAHAないしRAPAテスト2,560倍以上（RF960IU/m以上）の高値を示すこと。

(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又はCH50による補体活性化の低下をみること，又は2回以上の検査で血中免疫複合体陽性（C1q結合能を基準とする）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し中動脈壊死性血管炎，肉芽腫性血管炎ないしは閉塞性内膜炎を認めること。

3. 判定基準

ACR/EULARによる関節リウマチの分類基準　2010年（表1）を満たし，　上記に掲げる項目の中で，

(1) 1. 臨床症状(1)～(10)のうち3項目以上満たすもの，又は

(2) 1. 臨床症状(1)～(10)の項目の1項目以上と2. 組織所見の項目があるもの，

を悪性関節リウマチ（MRA）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）の副作用があげられる。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（RA）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く，悪性関節リウマチにおいても約10%の合併をみる。フェルティー症候群も鑑別すべき疾患であるが，この場合，白血球数減少，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)

ACR/EULAR 関節リウマチ分類基準(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＞

3度以上を対象とする。

●悪性関節リウマチの重症度分類

1 度	免疫抑制療法（副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬の投与）なしに1年以上活動性血管炎症状（皮下結節や皮下出血などは除く）を認めない寛解状態にあり、血管炎症状による非可逆的な臓器障害を伴わない患者
2 度	血管炎症状（皮膚梗塞・潰瘍、上強膜炎、胸膜炎、間質性肺炎など）に対し免疫抑制療法を必要とし、定期的な外来通院を要する患者、もしくは血管炎症状による軽度の非可逆的な臓器障害（末梢神経炎による知覚障害、症状を伴わない肺線維症など）を伴っているが、社会での日常生活に支障のない患者
3 度	活動性の血管炎症状（皮膚梗塞・潰瘍、上強膜炎、胸膜炎、心外膜炎、間質性肺炎、末梢神経炎など）が出没するために免疫抑制療法を必要とし、しばしば入院を要する患者、もしくは血管炎症状による非可逆的臓器障害（下記①～⑥のいずれか）を伴い社会での日常生活に支障のある患者 ① 下気道の障害により軽度の呼吸不全を認め、PaO2 が 60～70Torr ② NYHA 2 度の心不全徴候を認め、心電図上陳旧性心筋梗塞、心房細動（粗動）、期外収縮又はST低下（0.2mV以上）の 1 つ以上を認める ③ 血清クレアチニン値が 2.5～4.9mg/dl の腎不全 ④ 両眼の視力の和が 0.09～0.2 の視力障害 ⑤ 拇指を含む2関節以上の指・趾切断 ⑥ 末梢神経障害による 1 肢の機能障害（筋力3）
4 度	活動性の血管炎症状（発熱、皮膚梗塞・潰瘍、上強膜炎、胸膜炎、心外膜炎、間質性肺炎、末梢神経炎など）のために、3 ヵ月以上の入院を強いられている患者、もしくは血管炎症状によって以下に示す非可逆的関節外症状（下記①～⑥のいずれか）を伴い家庭での日常生活に支障のある患者 ① 下気道の障害により中等度の呼吸不全を認め、PaO2 が 50～59Torr ② NYHA 3 度の心不全徴候を認め、X 線上 CTR60%以上、心電図上陳旧性心筋梗塞、脚ブロック、2 度以上の房室ブロック、心房細動（粗動）、人工ペースメーカーの装着、のいずれかを認める ③ 血清クレアチニン値が 5.0～7.9mg/dl の腎不全 ④ 両眼の視力の和が 0.02～0.08 の視力障害 ⑤ 1 肢以上の手・足関節より中枢側における切断 ⑥ 末梢神経障害による 2 肢の機能障害（筋力3）
5 度	血管炎症状による重要臓器の非可逆的障害（下記①～⑥のいずれか）を伴い、家庭内の日常生活に著しい支障があり、常時入院治療、あるいは絶えざる介護を要する患者 ① 下気道の障害により高度の呼吸不全を認め、PaO2 が 50Torr 未満 ② NYHA 4 度の心不全徴候を認め、X 線上 CTR60%以上、心電図上陳旧性心筋梗塞、脚ブロック、2 度以上の房室ブロック、心房細動（粗動）、人工ペースメーカーの装着のいずれか2以上を認める ③ 血清クレアチニン値が 8.0mg/dl の腎不全 ④ 両眼の視力の和が 0.01 以下の視力障害 ⑤ 2 肢以上の手・足関節より中枢側における切断 ⑥ 末梢神経障害による 3 肢の機能障害（筋力 3）、もしくは1肢以上の筋力全廃（筋力 2 以下）

※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。

48 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きたす疾患である。とく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)をきたす。また、しばしば表在静脈にも炎症をきたし(遊走性静脈炎)、まれに大動脈や内臓動静脈にも病変をきたす。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、寒冷暴露時のレイノー現象を認め、高度となるに従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。

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、鑑別診断に注意を要する。

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製剤や抗凝固薬、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を行う。

血行再建が適応外とされる症例では、交感神経節切除術やブロックが行われている。肝細胞増殖因子(HGF)を用いた治療の有用性が明らかになってきている。

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、就労年代の成年男性の 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（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

7,109 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（就労年代の成年男性の 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（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準）

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

「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者　杏林大学第一内科学教室　腎臓・リウマチ膠原病内科　有村義宏

○　付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

(1)50歳未満の発症
(2)喫煙歴を有する
(3)膝窩動脈以下の閉塞がある
(4)動脈閉塞がある，叉は遊走性静脈炎の既往がある
(5)高血圧症，高脂血症，糖尿病を合併しない

以上の5項目を満たし、膠原病の検査所見が陰性の場合、バージャー病と診断できるが、女性例、非喫煙者では鑑別診断を厳密に行う.

(鑑別診断)

1. 閉塞性動脈硬化症
2. 外傷性動脈血栓症
3. 膝窩動脈補捉症候群
4. 膝窩動脈外膜嚢腫
5. 全身性エリテマトーデス
6. 強皮症
7. 血管ベーチェット病
8. 胸郭出口症候群
9. 心房細動

＜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 3 度以上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。
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きたす。 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。
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）

※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。

49 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 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、血栓症をきたす。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、リン脂質依存性凝固反応を抑制的に制御しているβ2-GPI を阻害する、プロテイン C の活性化を阻害する、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、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、血管内皮細胞からの von Willebrand 因子やプラスミノゲンアクティベータインヒビ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きたす 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、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、Evans 症候群、頭痛、舞踏病、血管炎様皮疹、アジソン病、虚血性視神経症など。

4. 治療法

続発性の APS では、原疾患に対する治療とともに抗凝固療法を行う。原発性の場合には抗凝固療法が主体となる。抗凝固療法は、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、PG 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。

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

約 10,000 人(研究班による)

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

「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者 杏林大学第一内科学教室 腎臓・リウマチ膠原病内科 有村義宏

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

臨床基準の１項目以上が存在し、かつ検査項目のうち１項目以上が存在するとき、抗リン脂質抗体症候群とする

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 妊娠 10 週以降で、他に原因のない正常形態胎児の死亡、または

② (i)子癇,重症の妊娠高血圧腎症(子癇前症)、または(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、または

③ 3 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)

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 法において、中等度以上の力価の(>40 GPL or MPL、または>99 パーセンタイル) IgG 型または 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 法において、中等度以上の力価 (>99 パーセンタイル)の IgG 型または IgM 型の抗・.・GPI 抗体が 12 週間以上の間隔をおいて 2 回以上検出される。
（本邦では抗β2－GPI 抗体の代わりに、抗カルジオリピンβ2--GPI 複合体抗体を用いる）

＜重症度分類＞

3度以上を対象とする。

1 度: 治療を要さない、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、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、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: 抗リン脂質抗体関連疾患に対する治療中、妊娠管理中、中等度の臓器障害や 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: 劇症型 APS、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、治療中の妊娠合併症、高度の臓器障害や 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。

※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。

50 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取ることが多い。

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ると考えられる。

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

蝶形紅斑とディスコイド疹が特徴的である。日光暴露で憎悪する。ディスコイド疹は顔面、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。このほか凍瘡様皮疹、頭髪の脱毛、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、放置すると重篤となる。

(5)神経症状

中枢神経症状を呈する場合は重症である（CNS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

心外膜炎はよくみられ、タンポナーデとなることもある。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、細胞出血、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、末梢での破壊によると考えられている。

(10)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)ステロイド剤

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副腎皮質ステロイド剤の投与が必要不可欠である。一般には経口投与を行ない、疾患の重症度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。

ステロイド抵抗性の症例やステロイド剤に対する重篤副作用が出現する症例においては免疫抑制剤の投与が考慮される。

(3)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、早期より血液透析への導入を考慮する。

5. 予後

本症は寛解と増悪を繰り返し、慢性の経過を取ることが多い。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、中枢神経ループス、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(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

60,122 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(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)

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」

研究代表者 筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー) 教授 住田 孝之

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

① 顔面紅斑
② 円板状皮疹
③ 光線過敏症
④ 口腔内潰瘍（無痛性で口腔あるいは鼻咽腔に出現）
⑤ 関節炎（2関節以上で非破壊性）
⑥ 漿膜炎（胸膜炎あるいは心膜炎）
⑦ 腎病変（0.5g／日以上の持続的蛋白尿か細胞性円柱の出現）
⑧ 神経学的病変（痙攣発作あるいは精神障害）
⑨ 血液学的異常（溶血性貧血又は4,000／mm^3以下の白血球減少又は1,500／mm^3以下のリンパ球減少又は10万／mm^3以下の血小板減少）
⑩ 免疫学的異常（抗2本鎖 DNA 抗体陽性，抗 Sm 抗体陽性又は抗リン脂質抗体陽性（抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラント、梅毒反応偽陽性）
⑪ 抗核抗体陽性

［診断の決定］

上記項目のうち4項目以上を満たす場合， 全身性エリテマトーデスと診断する。

＜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	器質的脳障害	見当識、記憶、その他の知能機能障害による認知機能の変化、変動する急性発症の臨床所見を伴う。注意力の低下を伴う意識混濁、周囲の環境に対する継続した注意の欠如を含み、かつ以下のうち少なくとも 2 つを認める：知覚障害、支離滅裂な発言、不眠症あるいは日中の眠気、精神運動興奮。代謝性、感染性、薬剤性は除外。
8	視力障害	SLE による網膜の変化。細胞様小体、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、生検もしく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、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。

※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。

51 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きたす。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他、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（PM）・皮膚筋炎（DM）推定患者数はほぼ同数、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、筋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、さら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（平成 24 年度医療受給者証保持者数から推計）

約 19,500 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　筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）　教授　住田　孝之

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜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：両側又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) 筋電図の筋原性変化

(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) 抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体（抗 Jo-1 抗体を含む）陽性

(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 診断基準

皮膚筋炎 ： (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

なお、皮膚症状のみで皮膚病理学的所見が皮膚筋炎に合致するものは無筋症型皮膚筋炎とする

多発性筋炎 ： (2)～(9)の項目中 4 項目以上を満たすもの

3 鑑別診断を要する疾患

感染による筋炎，薬剤誘発性ミオパチー，内分泌異常に基づくミオパチー，筋ジストロフィーその他の先天性筋疾患、湿疹・皮膚炎群を含むその他の皮膚疾患

＜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

もしくは、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）

※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。

52 全身性強皮症

○ 概要

1. 概要

全身性強皮症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

全身性強皮症では 3 つの異常が病因と深く関連していると考えられているが、その病態は十分には解明されていない。(1)線維芽細胞の活性化（その結果、膠原線維が多量に産生され、皮膚や内臓の硬化が生じる）、(2)血管障害（その結果、レイノー症状や指尖部の潰瘍などが生じる）、(3)免疫異常（その結果、自己抗体が産生される）。

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。

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「びまん型全身性強皮症」と比較的軽症型の「限局型全身性強皮症」の区別が役に立つ。「びまん型全身性強皮症」では発症 5～6 年以内に皮膚硬化の進行および内臓病変が出現するため、できるだけ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いか、あってもごくゆっくりである。また、例外を除いて重篤な内臓病変を合併することはない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数から推計）
   約 27,800 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（現行の特定疾患治療研究事業のものから診断基準 2010 年（新)に改訂）
6. 重症度分類
   強皮症の重症度分類を用いて、①皮膚、②肺、③心、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。

○ 情報提供元

「強皮症における病因解明と根治的治療法の開発班」
研究代表者　東京大学医学部附属病院皮膚科・皮膚光線レーザー科　教授　佐藤　伸一

○ 付属資料

診断基準
重症度基準

＜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）抗トポイソメラーゼI(Scl-70) 抗体または抗セントロメア抗体または抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性

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＞

本重症度指針では、①皮膚、②肺、③心、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。

2. 全身一般

Medsger 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
④ LDH　⑤ HAQ
⑥血清 IgG 値

3) 皮膚病変に対する重症度分類

以上より、以下のような皮膚病変に対する重症度分類を提案する（endstage は very severe に置き換えた）。

	0 (normal)	1 (mild)	2 (moderate)	3 (severe)	4 (very severe)
TSS* =	0	1-9	10-19	20-29	30＋

*modified Rodnan total skin thickness score（TSS）

注：臨床的に浮腫（いわゆる指圧痕を残す浮腫を除く）と硬化を区別することは困難であるので、浮腫によると考えられる皮膚硬化も TSS にカウントする。この場合には「浮腫あり」と付記しておくと後で治療による反応性をみる際などの参考になる。

Modified Rodnan's total skin thickness score 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（m-Rodnan TSS）＿＿＿＿＿＿

4. 肺臓

SSc に伴う代表的な肺病変として間質性肺疾患（間質性肺炎、肺線維症とも呼ばれる）と肺高血圧症がある。両者は基本的に独立した病態だが、多くの患者で併存する。そのために重症度判定の際にそれら寄与度を分類し難い場合もある。その際には% VC/% DLco 比が参考となる。1.4 を越える場合は肺高血圧症優位を示唆する。

1) 間質性肺疾患

0 (normal)	画像上肺の間質性変化なし
1 (mild)	画像上肺の間質性変化あり、かつ% VC ≧ 80%
2 (moderate)	画像上肺の間質性変化あり、かつ% VC 65-79%
3 (severe)	画像上肺の間質性変化あり、かつ% VC 50-64%
4 (very severe)	画像上肺の間質性変化あり、かつ% VC ＜50%または酸素吸入療法

間質性変化の検出は胸部 X 線または CT によるが、胸部 X 線で有意な間質性変化を認めない場合でも CT での確認が推奨される。

5. 消化管

A. 上部消化管病変	
0.（normal）	正常
1.（mild）	食道下部蠕動低下（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なう嚥下困難
4.（very severe）	食道狭窄による嚥下困難
B. 下部消化管病変	
0.（normal）	正常
1.（mild）	自覚症状を伴う腸管病変（抗菌薬服用を要しない）
2.（moderate）	抗菌薬の服用が腸内細菌過剰増殖のため必要
3.（severe）	吸収不良症候群を伴う偽性腸閉塞の既往
4.（very severe）	中心静脈栄養療法が必要

6. 腎臓

以下の SSc に合併した腎障害を治療法の違いに対応し分類する。

1）高血圧性腎障害

強皮症腎クリーゼ

2）正常血圧腎障害

抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連糸球体腎炎

溶血性尿毒素症症候群

上記の腎障害に共通した重症度分類

0（normal）	正常
1（mild）	血清クレアチニン　0.9～1.2 mg/dl　または　尿蛋白 1～2＋
2（moderate）	血清クレアチニン　1.3～2.9 mg/dl　または　尿蛋白 3～4＋
3（severe）	血清クレアチニン　3 mg/dl 以上
4（very severe）	血液透析が必要

7. 心臓

重症度	心電図	心超音波	自覚症状
0 (normal)	正常範囲	50＜EF	特になし
1 (mild)	薬物治療を要しない不整脈、伝動異常	45＜EF＜50	NYHA I 度
2 (moderate)	治療を要する不整脈、伝動異常	40＜EF＜45	NYHA II 度
3 (severe)	ペースメーカーの適応	EF＜40	NYHA III 度
4 (very severe)			NYHA IV 度

NYHA 分類：

I　安静時に症状無く、日常生活の制限もない。

II　安静時に症状無いが、易疲労感、動悸、呼吸苦、狭心痛、などのため日常生活に軽度の制限がある。

III　安静時に症状無いが、易疲労感、動悸、呼吸苦、狭心痛、などのため日常生活に高度の制限がある。

IV　苦痛無しにいかなる日常生活もできない。安静時に症状を有する場合もある。

8. 関節

1) 左右の手首関節、肘関節、膝関節（合計 6 関節）の可動域を角度計により測定し、性状可動域の何％に当たるかを求めてポイントをつける。

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

2）次に各関節のポイントを合計して重症度を決定する。

重症度	合計ポイント
0 (normal)	0
1 (mild)	1～3
2 (moderate)	4～7
3 (severe)	8 以上

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。

9. 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

※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。

53 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)は膠原病重複症候群の中の一病型に分類され、以下の二つの特徴を持つ全身性疾患である。

第一は全身性エリテマトーデス（SLE）を思わせる臨床所見、全身性硬化症を思わせる臨床所見および多発性筋炎／皮膚筋炎を思わせる臨床所見が、同一患者に同時にあるいは経過とともに認められる。第二は血清中に抗U1-RNP(ribonucleoprotein)抗体が、高い抗体価で検出される。

2. 原因

明確な病因は特定されていない。MCTDは全身性自己免疫疾患の一つであり、免疫異常の原因の追求が病因解明への道と考えられている。疾患に特徴的な免疫異常は抗U1-RNP抗体であるが、同抗体産生は抗原刺激によることが明らかとされてきた。これより環境要因の関与が推測されている。

3. 症状

レイノー現象が必発である。MCTDではレイノー現象と「指または手背の腫脹」が、いつ迄も永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。

SLE、全身性強皮症および多発性筋炎／皮膚筋炎の3疾患にみられる臨床症状あるいは検査所見が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) 多発関節痛、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) 肺機能障害、などである。

MCTDの臨床症状は、早くから3疾患の混合症状として捉えられてきた。しかし、疫学調査で症例の5%に肺高血圧症があり、10%にその疑いが持たれている事実が明らかとなっている。肺高血圧症は重篤な病態であり、早期に発見して適切な生活指導をすることが必要となる。研究班では非侵襲的な検査法を主とした「MCTD肺高血圧の診断の手引き」を設定して、早期診断につとめている。

その他の特徴的症状としては、顔面の三叉神経Ⅱ枝または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。また、NSAIDs服用後に起きる無菌性髄膜炎も本症では約10%にみられる。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。非ステロイド抗炎症薬（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が治療の中心となるが、いったん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。中枢神経障害、急速に進行する肺症状・腎症状、血小板減少症をのぞいて大量ステロイドが必要になることは比較的少ない。

また、MCTD の生命予後を規定する肺動脈性肺高血圧症に対して、近年いくつかの薬剤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、肺動脈血管内皮細胞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大切になるため、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施行が推奨される。

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、呼吸不全、心不全、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（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

10,146 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（ステロイド長期投与）

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）

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

「混合性結合組織病の病態解明、早期診断と治療法の確立に関する研究班」

研究代表者　藤田保健衛生大学医学部　リウマチ･感染症内科　教授　吉田　俊治

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

1 概念

全身性エリテマトーデス，強皮症，多発性筋炎などにみられる症状や所見が混在し，血清中に抗 U1RNP 抗体がみられる疾患である。

2 共通所見

①レイノー現象 ②指ないし手背の腫脹

3 免疫学的所見

抗 U1RNP 抗体陽性

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/μℓ以下）又は血小板減少（10 万/μℓ以下）

(2) 強皮症様所見

① 手指に限局した皮膚硬化

② 肺線維症，拘束性換気障害（%VC＝80%以下）又は肺拡散能低下（%DLco＝70%以下）

③ 食道蠕動低下又は拡張

(3) 多発性筋炎様所見

① 筋力低下

② 筋原性酵素（CK 等）上昇

③ 筋電図における筋原性異常所見

5 診断

・ 2 の 1 所見以上が陽性

・ 3 の所見が陽性

・ 4 の(1)，(2)，(3)項のうち，2 項以上につき，それぞれ 1 所見以上が陽性

以上の 3 項を満たす場合を混合性結合組織病と診断する。

付記

1 抗 U1RNP 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。

2　以下の疾患標識抗体が陽性の場合は混合性結合組織病の診断は慎重に行う。

① 抗 Sm 抗体

② 高力価の抗二本鎖 DNA 抗体

③ 抗トポイソメラーゼⅠ抗体（抗 Scl-70 抗体）

④ 抗 Jo-1抗体

3 肺高血圧症を伴う抗 U1RNP 抗体陽性例は，臨床所見が十分にそろわなくとも，混合性結合組織病に分類される可能性が高い。

＜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	障害臓器	臨床所見
重症:	中枢神経症状	痙攣、品質性機能障害、精神病、脳血管障害（頻度はまれ）
	無菌性髄膜炎	頭痛、嘔気、嘔吐（NSAID 誘発性に注意）
	肺高血圧症（最も重要な予後規定因子）	息切れ、動悸、胸骨後部痛
	急速進行性間質性肺炎	急速に進行する呼吸困難、咳嗽
	進行した肺線維症	動悸、息切れ、咳嗽
	重度の血小板減少	出血傾向、紫斑
	溶血性貧血	高度の貧血
	腸管機能不全	吸収不良症候群、偽性腸閉塞
中等症:	発熱	疾患活動性の高い時に見られる
	リンパ節腫脹	疾患活動性の高い時に見られる
	筋炎	筋力低下、筋痛、筋原性酵素上昇。時に重症例あり
	食道運動機能障害	逆流性食道炎、胸やけ、心袈部痛
	漿膜炎	胸水、心嚢液貯留
	腎障害	蛋白尿（ネフローゼ症候群、腎不全移行もまれではあるが見られる）
	皮膚血管炎	紫斑、爪床出血、皮膚梗塞
	皮膚潰瘍、手指末端部壊死	重度の末梢循環障害による
	肺線維症	進行は緩徐であるが、比較的早く進行する側もある
	末梢神経障害	三叉神経障害が多い
	骨破壊性関節炎	関節リウマチ株の関節破壊が時に見られる
軽症:	レイノー現象	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
	指ないし手の腫脹	MCTD の診断上重要だが臨床的に問題となることはない
	紅斑	顔面、手掌などに多い
	手指に限局する皮膚硬化	軽度にとどまるが、手指の屈曲拘縮をきたしうる
	非破壊性関節炎	関節破壊は通常ないが時に見られる

※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。

54 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きた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およ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、腟乾燥など)
(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、嗄声など)
(6)肝症状(原発性胆汁性肝硬変症、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、対症的に人工涙液の点眼や人工唾液の噴霧が行われる。また頻回のうがいはう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。乾燥症状が強い場合には、塩酸ブロムヘキシン、アネトールトリチオン、麦門冬湯、塩酸セビメリンなどが用いられる。塩酸セビメリン(エポザック、サリグレン)は今までの薬剤に比べて有用性が高く、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。塩酸ピロカルピン(サラジェン)も選択肢となる。最近、免疫抑制薬のミゾリビン(ブレディニン)の有効性が報告されている。これまでの対症療法と異なり、疾患の進行を遅らせる可能性もある。強度の眼乾燥症状に対しては、涙点プラグが有効である。関節痛や関

節炎には非ステロイド系消炎鎮痛剤が功を奏する。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。原発性胆汁性肝硬変症に対しては、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、新薬（塩酸セビメリン、塩酸ピロカルピンなど）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

約 66,300 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　筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）　教授　住田　孝之

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜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 1/4m ㎡当たり 1focus 以上
   B）涙腺組織でリンパ球浸潤が 1/4m ㎡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 以下の小点状陰影）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，またはサクソンテスト 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）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）で陽性
   B）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
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

診断基準

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	0 以下の症状がない 1 微熱、間欠熱（37.5～38.5℃）、盗汗、あるいは 5～10%の体重減少 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）
リンパ節腫脹	0 以下の症状がない 1 リンパ節腫脹：領域不問≧1cm または 径≧2cm 2 リンパ節腫脹：領域不問≧2cm または 径≧3cm、あるいは脾腫（触診、画像のいずれか） 3 現在の悪性 B 細胞増殖性疾患
腺症状	0 腺腫脹なし 1 耳下腺腫脹（≦3cm）、あるいは限局した顎下腺または涙腺の腫脹 2 耳下腺腫脹（＞3cm）、あるいは目立った顎下腺または涙腺の腫脹 （結石、感染を除く）
関節症状	0 現在、活動性の関節症状なし 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 2 28 関節のうち 1～5 個の関節滑膜炎 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）
皮膚症状	0 現在、活動性の皮膚症状なし 1 多型紅斑 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 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）
肺病変	0 現在、活動性の肺病変なし 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 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≧40%、あるいは 80%＞FVC≧60%）

	3 高度の活動性肺病変で、HRCT で間質性肺病変があり、≧の 2 項目のいずれかを満たす 安静時息切れあり（NYHA III, IV） 呼吸機能検査以上（DLCO＜40%、あるいは FVC＜60%） （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）
腎病変	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 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≧60mL/分） 尿細管アシドーシス 糸球体病変で蛋白尿（0.5～1g/日）を伴い、かつ血尿がない 2 以下に示すような中等度活動性腎病変 腎不全（GFR＜60mL/分）を伴う尿細管性アシドーシス 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 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 3 以下に示すような高活動性腎病変 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 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 （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）
筋症状	0 現在、活動性の筋症状なし 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 脱力はない CK は基準値（N）の 2 倍以下（N＜CK≦2N） 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 脱力（MMT≧4） CK 上昇を伴う（2N＜CK≦4N） 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 脱力（MMT≦3） CK 上昇を伴う（CK＞4N） （ステロイドによる筋脱力を除く）
末梢神経障害	0 現在、活動性の末梢神経障害なし 1 以下に示すような軽度活動性末梢神経障害

	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 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） 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≦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≦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または疾患に無関係の末梢神経障害は活動性なしとする）
中枢神経障害	0 現在、活動性の中枢神経障害なし 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 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また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または疾患に無関係の中枢神経障害は活動性なしとする）
血液障害	0 自己免疫性血球減少なし 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＜好中球＜1500/mm3）を伴う 貧血（10＜Hb＜12g/dL）を伴う 血小板減少（10 万＜血小板＜15 万）を伴う あるいはリンパ球減少（500＜リンパ球＜1000/mm3）を認める 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≦好中球≦1000/mm3）を伴う 貧血（8≦Hb≦10g/dL）を伴う 血小板減少（5 万≦血小板≦10 万）を伴う あるいはリンパ球減少（リンパ球≦500/mm3）を認める 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（好中球＜500）を伴う 貧血（Hb＜8g/dL）を伴う

	血小板減少（血小板＜5 万）を伴う （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）
生物学的所見	0　下記の生物学的所見なし 1　以下の 3 項目のいずれかを認める クローン成分 低補体（低 C4 または低 C3 または低い CH50） 高 γ グロブリン血症、高 IgG 血症（1600≦IgG≦2000mg/dl） 2　以下の 3 項目のいずれかを認める クリオグロブリンの存在 高 γ グロブリン血症、高 IgG 血症（IgG≧2000mg/dl） 最近出現した低 γ グロブリン血症、低 IgG 血症（IgG＜500mg/dL）

※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。

55 成人スチル病

○ 概要

1. 概要

若年性特発性関節炎(juvenile idiopathic arthritis)のうち全身型は、小児の熱性疾患として Still(1897)により記載されたスチル病と同じものである。スチル病には成人発症例もあることが、Bywaters(1971)の報告以来知られている。16 才以上を成人とするが、小児例と病像は同様，治療方針も同じである。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ばれ、本邦集計で成人例の 88%が成人発症型であった。

成人例の発症年齢は、本邦集計で 20 才前後をピークに年令とともに集計数が減少し、6割は 16～35 才に分布し、女性が男性の2倍である。高年齢では女性に偏り、稀に 80 才代の発症例もある。

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、自己炎症性疾患の病像と共通点が多い。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-1β、IL-18、腫瘍壊死因子(TNFα)。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

成人発症スチル病で関節炎は診断条件ではないが、一過性のものを含めれば集計率は 100%である。ふつう破壊性でないが、スワンネックを含む変形もみられ、一部の症例には関節リウマチと類似した骨びらんもみられる。

高い弛張熱、ないし間欠熱が必発であり、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。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。膨疹または隆起のない径数 mm の桃色の皮疹である。掻痒は一般にない。発熱時に出現し、解熱時に消退する傾向があるが、無熱時にもみられる。熱性病態に伴う皮疹をスチル病のものとみなすには、“出没”に注目する。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またはマクロファージ活性化症候群がみられる。

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。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、肝機能異常および LDH 上昇、血清フェリチン上昇、血小板数の異常または播種性血管内凝固症候群(DIC)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、ステロイド薬の中

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。初期量で熱性病態および炎症反応（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。

トシリズマブ（抗 IL-6受容体モノクローナル抗体）が小児スチル病の標準治療薬となり、成人例に使用した文献報告もみられる。

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

約 4,800 人（研究班による）

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 筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー） 教授 住田 孝之

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

Yamaguchi らの分類基準（1992 年）
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）
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および抗核抗体陰性
除外項目
Ⅰ．感染症（特に敗血症、伝染性単核球症）
Ⅱ．悪性腫瘍（特に悪性リンパ腫）
Ⅲ．膠原病（特に結節性多発動脈炎、悪性関節リウマチ）

2 項目以上の大項目を含む総項目数 5 項目以上で成人スチル病と診断する。
ただし、除外項目は除く。

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

成人スチル病重症度スコア		
漿膜炎	無 0 □	有 1 □
DIC	無 0 □	有 2 □
血球貪食症候群	無 0 □	有 2 □
好中球比率増加（85%以上）	無 0 □	有 1 □
フェリチン高値（3,000 ng/ml 以上）	無 0 □	有 1 □
著明なリンパ節腫脹	無 0 □	有 1 □
ステロイド治療抵抗性 （プレドニゾロン換算で 0.4mg/kg 以上で治療抵抗性の場合）	無 0 □	有 1 □
スコア合計点	0～9 点 成人スチル病重症度基準 重症： 3 点以上 中等症：2 点以上 軽症： 1 点以下	

※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。

56 再発性多発軟骨炎

○ 概要

1. 総論

再発性多発軟骨炎 relapsing polychondritis (RP)は、全身の軟骨組織特異的に慢性かつ再発性の炎症を来たす疾患である。

2. 原因

再発性多発軟骨炎は、原因不明で稀な難治性疾患で、その希少性ゆえに本邦における疫学情報や病態に関する研究は不十分である。

3. 症状

初発時および全経過で認める症状ともに、耳介軟骨炎が最多であり(全経過にて 78%)、次いで、気道軟骨(同 50%)、鼻軟骨(39%)、関節軟骨(39%)等の炎症が主体である。炎症の遷延化は軟骨の消失を招くため、高度の気道病変では呼吸不全を来たす。眼症状を約半数に認め、強膜炎、上強膜炎、結膜炎、ブドウ膜炎が中心であるが、まれに視神経炎を伴い重症化する。頻度は低いものの(10%以下)弁軟骨炎による心弁膜症も集中治療を要することがある。さらには、末梢および中枢神経症状を 10%程度に観察する。心臓血管病変、中枢神経病変の合併例での予後は依然として不良である。

4. 合併症

重篤なものとして、腎障害(6%)および再生不良性貧血(2%)がある。

5. 治療法

副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬にて臨床経過は大きく改善したが、現在でも1割程度の死亡例が存在し、その約半数は呼吸器関連の原因による。

高度の気道病変は副腎皮質ステロイド単独では抑えられていない。呼吸器障害合併症例では早期より免疫抑制薬の使用を推奨する。

気管・気管支軟化症が進行した場合は, 気道内留置ステントの適応となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 500 人(研究班による)

2. 発病の機構

不明

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（慢性かつ再発性である）

5. 診断基準

あり（研究班による診断基準）

6. 重症度分類

研究班による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

「再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立班」

研究代表者　聖マリアンナ医科大学医学部免疫学・病害動物学　教授　鈴木　登

○ 付属資料

診断基準

重症度分類

＜診断基準＞

1、診断基準項目

- 両側性の耳介軟骨炎
- 非びらん性、血清陰性、炎症性多発性関節炎
- 鼻軟骨炎
- 眼の炎症: 結膜炎、角膜炎、強膜炎、上強膜炎、ぶどう膜炎
- 気道軟骨炎: 喉頭あるいは気管・気管支の軟骨炎
- 蝸牛あるいは前庭機能障害: 神経性難聴、耳鳴、めまい

2、診断基準

1) 上記の 3 つ以上が陽性
2) 上記の 1 つ以上が陽性で、確定的な組織所見が得られる
3) 上記が解剖学的に離れた2カ所以上で陽性で、ステロイド／ダプソン治療に反応

参考:

RPの診断に特異的な検査は、現時点では存在しない。診断は、臨床所見、補助的な血液検査、画像所見、および軟骨病変の生検の総合的は判断によってなされる(診断基準参照)。病変部の生検 によって特異的な所見が得られるかは、生検のタイミングなどに依存する。

血清学的な診断マーカーが存在しない現状においては、生検（耳、鼻、気道など）による病理学的診断は、臨床的に診断が明らかであっても基本的には必要である。

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする

●RP 重症度分類

全身症状

2 点　発熱(38 度以上)

リウマチ様症状

1 点　関節炎

活動性の軟骨炎

4 点　胸骨柄、胸鎖、肋軟骨炎

9 点　耳介軟骨炎(片側または両側)

9 点　鼻軟骨炎

眼症状

9 点　上強膜炎、強膜炎、ぶどう膜炎

11 点　角膜潰瘍

14 点　網膜血管炎

生化学

3 点　CRP(2.0mg/dl 以上)

内耳機能障害

8 点　感音難聴

12 点　前庭機能障害

皮膚・腎症状

3 点　紫斑

6 点　血尿、蛋白尿

17 点　腎不全

以上のスコアで採点

軽症　　1～8

中等症　　9～13

重症　　14～

スコアにかかわらず、再発性多発軟骨炎に起因する以下の症状が存在する場合はすべて重症として対応

心血管症状(心膜炎、心筋炎、弁膜症および血管炎を含む何らかの血管障害)

神経症状(末梢神経障害、中枢神経症状)

呼吸器症状(呼吸不全の有無は問わない)

(注)

中等症以上は間接的にでも専門医の管理が望ましい

重症の未受診者は直ちに専門医受診を要する

※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。

57　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

病因は未だ不明であるが、本病は特定の内的遺伝要因のもと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。本病は人種を超えて HLA-B51 抗原と顕著に相関することが知られており、本病の疾患感受性を規定している遺伝要因の少なくとも一つは、HLA-B51 対立遺伝子であると考えられる。

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、さら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、頚部、背部などにみられる毛嚢炎様皮疹又は痤瘡様皮疹など。

ウ　眼症状

両眼性に侵されるぶどう膜炎が主体。症状は発作性に生じ、結膜充血、眼痛、視力低下、視野障害などをきたす。

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。関節炎、副睾丸炎、消化器病変、血管病変及び中枢神経病変がある。

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、片麻痺、小脳症状、錐体路症状など神経症状に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る。重度の前眼部発作時には点眼治療に加え、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水溶性ステロイドの後部テノン嚢下注射を行う。またステロイドの全身投与を行う場合もある。眼発作が頻発する症例では、通常はコルヒチンから開始し、効果不十分であればシクロスポリンへの変更、またはインフリキシマブの導入を行う. 副作用などのためシクロスポリンの導入が難しい症例や、視機能障害が懸念される重症例には、インフリキシマブの早期導入を行う。

②皮膚粘膜症状：口腔内アフタ性潰瘍、陰部潰瘍には副腎ステロイド局所軟膏、コルヒチンなどの内服。
③関節炎：コルヒチン、非ステロイド性消炎薬による対症療法。効果がない場合には、副腎皮質ステロイド投与。
④血管病変：副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬の併用を主体とする。
⑤腸管病変：副腎皮質ステロイドとメサラジンなどを使用し、難治性の場合はアダリムマブなどの TNF 阻害薬を使用する。腸管穿孔、出血は手術適応。
⑥中枢神経病変：脳幹脳炎、髄膜炎などの急性期の炎症は副腎皮質ステロイド治療に反応し、改善することが多い。一方、精神症状、人格変化などが主体とした慢性進行型にはメトトレキセート週一回投与の有効性が報告されている。

5. 予後

眼症状や特殊病型がない場合は、一般に予後は悪くない。眼病変は、かつて糖尿病眼症に次ぐ成人失明の原因であったが、インフリキシマブが使用されるようにより、大きく改善している。腸管型に対しても TNF 阻害薬が使用されるほか、血管型、神経型においても TNF 阻害薬の治験が進行しており、有効性が期待されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）
18,636 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（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準）
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

臨床調査研究分野 「ベーチェット病に関する調査研究」
研究代表者 横浜市立大学 教授 石ヶ坪良明

○ 付属資料

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））
重症度基準

＜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
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 副睾丸炎
③ 回盲部潰瘍で代表される消化器病変
④ 血管病変
⑤ 中等度以上の中枢神経病変

(3) 病型診断の基準
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 特殊病変
(a) 腸管（型）ベーチェット病—内視鏡で病変（部位を含む）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、肺塞栓の別を確認する。
(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別を確認する。

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、 ライター病

(b) ベーチェット病の主症状の１つをもつ疾患
口腔粘膜症状 ： 慢性再発性アフタ症、 Lipschutz陰部潰瘍
皮膚症状 ： 化膿性毛嚢炎、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、スウィート病
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およ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、スウィート病
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
副睾丸炎 ：結核
血管系症状 ：高安動脈炎、 バージャー病、動脈硬化性動脈瘤
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の症状に関節炎や副睾丸炎が加わったもの
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およ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 中等度以上の知能低下を有す進行性神経ベーチェット病である
Ⅵ	死亡（a. ベーチェット病の症状に基づく原因 b.合併症によるものなど、原因を記載すること）

注 1 StageⅠ・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はずす。

2 失明とは、両眼の視力の和が 0.12 以下もしく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、進行性の中枢神経病変、進行性の血管病変、副睾丸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。

※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 特発性拡張型心筋症

○ 概要

1. 概要

心筋収縮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（冠動脈性）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 遮断薬を早期に用いる。うっ血症状があれば利尿薬を併用する。スピロノラクトン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病的洞結節症候群などの除拍性不整脈を合併している場合には人工ペースメーカの適応を検討する。

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、左室壁在血栓が生じる場合がある。また、左房拡大が伴う心房細動の例で心房内血栓が生じる場合もある。このため、予防的にワルファリンによる抗凝固療法を行う。

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（平成 24 年度衛生行政報告例）

25,233 人

2．発病の機構

不明（ウイルス感染による未知の機序、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（安静、塩分制限、水分制限を長期にわたり継続）

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　国立循環器病研究センター　臨床研究部　部長　北風　政史

○　付属資料

診断基準

重症度分類

＜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，心筋収縮不全と左室内腔の拡張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

(2) 他覚所見

浮腫，不整脈

(3) 聴診

Ⅲ音，Ⅳ音，奔馬調律，収縮期雑音（僧帽弁閉鎖不全による雑音）

(4) 胸部X線

心陰影の拡大

(5) 心電図

ST-T異常，心室性不整脈， QRS幅の延長，左房負荷，左室側高電位，肢誘導低電位，異常Q波，左軸偏位，心房細動

(6) 心エコー図・左室造影

左室径・腔拡大と駆出率低下（びまん性の収縮不全），僧帽弁B-B' step，経僧帽弁血流波形の偽正常化

(7) 冠動脈造影※2

びまん性の収縮不全の原因となる冠動脈病変を認めない。

(8) 心筋シンチ

欠損像の出現や心筋灌流低下を高頻度に認める。

(9) MRI

左室径・腔拡大と駆出率低下（びまん性の収縮不全）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繊維化を認める。

(12) 家族歴

家族歴が認められることがある。

注：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。

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。以下の疾患は特定心筋疾患 specific heart muscle disease（二次性心筋疾患 secondary myocardial 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その他（アミロイドーシス，サルコイドーシスなど）

3 参考事項

※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。

＜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	NYHAⅡ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

＜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 ＿＿＿＿Ｍｅｔｓ

※　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、今でもできそうか類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）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だ。
・ぞうきんがけをしてみたが、少しつらかった。
・ぞ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、ぞ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、今の状態ではつらくてできそうにない。
・ぞうきんがけをしば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
・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。

※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 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来す心筋疾患である。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」と定義し、「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を生じる。常染色体性優性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が悪化し、全身に血液が十分に送られなくなることによっても生じる。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出来る。心エコー検査による検診は、本症と診断された血縁ご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、左室収縮能低下による難治性心不全例では心移植が適応となる。

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（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

3,144 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（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準）

6．重症度分類

NYHA分類を用いてⅡ度以上を対象とする

○　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　国立循環器病研究センター　臨床研究部　部長　北風　政史

○　付属資料

診断基準

重症度基準

＜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、 心筋収縮不全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)心臓超音波検査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。

おのおのの条件を以下に記載する。

（1） 心臓超音波検査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。

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

心筋収縮不全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

高血圧性心疾患、心臓弁膜疾患、先天性心奇形などの除外診断

鑑別すべき疾患として、

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、

さらに、特定心筋疾患（二次性心筋疾患）　: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βミオシン重鎖遺伝子、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、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LDH 等）や心筋利尿ペプチド（ANP, proBNP）が持続的に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。

（7） 心筋生検：肥大心筋細胞、心筋細胞の錯綜配列など。

（8） 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。

（9） 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Mets6 以下） or （peak VO_2＜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・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） により診断に必要十分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。診断技術の進歩とともに、認定基準が変更されることがある。

＜重症度分類＞

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	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		3項目いずれかをみたす
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）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≧30mmのうち 2 項目以上

＜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 ＿＿＿＿Ｍｅｔｓ

※　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、今でもできそうか類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）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だ。
・ぞうきんがけをしてみたが、少しつらかった。
・ぞ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、ぞ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、今の状態ではつらくてできそうにない。
・ぞうきんがけをしば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
・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。

※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 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、息切れや呼吸苦、動悸、全身倦怠感、手足や顔の浮腫が現れる。さらに、重症になると、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がよくある。また、心臓の内腔壁に血栓が付着しそれが剥がれて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。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

この病気の主症状はうっ血性心不全であり、他の疾患による心不全患者の治療法と特に大きく異なることはない。ただし、本症の心不全の病態の特徴は拡張不全であり心臓の収縮能は保たれているため、治療薬の主流は利尿薬である。心不全に対してジギタリス剤を用いることもある。

b. 不整脈の治療

この病気では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。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永久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抗血小板療法や、ワーファリンによる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 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（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

24 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（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　国立循環器病研究センター　臨床研究部　部長　北風　政史

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜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っ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。

おのおのの条件を記載する。

①心拡大の欠如：心臓超音波検査、MRIなどによる左室内腔拡大の欠如

②心肥大の欠如：心臓超音波検査、MRIなどによる心室肥大の欠如

③正常に近い心機能：心臓超音波検査、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：心臓超音波検査・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

. 鑑別診断する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、胸痛など。

(2)他覚所見

頚静脈怒張、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、非特異的ST－ T異常、脚ブロックなど。

(5)心エコー図

心拡大の欠如、正常に近い心機能、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。

注釈

※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≦55mm　左室拡張末期径係数＜18mm
②心肥大の欠如	心室中隔壁厚≦12mm 左室後壁厚≦12mm
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＞50mm、左房容積＞140ml

※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≧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。 診断に必要十分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	NYHAII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

＜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 ＿＿＿＿Ｍｅｔｓ

※　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、今でもできそうか類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）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だ。
・ぞうきんがけをしてみたが、少しつらかった。
・ぞ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、ぞ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、今の状態ではつらくてできそうにない。
・ぞうきんがけをしば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
・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。

※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。

61 再生不良性貧血

○ 概要

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すべ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。特に診断がまぎらわしい疾患は骨髄異形成症候群の不応性貧血（FAB 分類）である。

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。昨今、様々な免疫学的機序を示唆する証拠が得られつつあるが、骨髄不全の原因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

血小板減少による出血症状。皮膚や粘膜の点状出血、鼻出血、歯肉出血、紫斑など。重症になると血尿、性器出血、脳出血、消化管出血もある。

(3)感染症状

顆粒球減少に伴う感染による発熱など。

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/μl 未満で感染症を併発している場合には G-CSF 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造血幹細胞移植がある。

Stage1，Stage2 に対する治療

これらの重症度の再生不良性貧血に関しては大規模な臨床試験は皆無である。ウサギ ATG（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン）は治療期間が短いという長所があるが、治療のために入院や血小板輸血を必要とすることが問題である。

Stage 3 以上の重症例に対する治療

ウサギ ATG とシクロスポリンの併用療法か、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。シクロスポリンとの併用により、約 7 割が輸血不要となるまで改善する。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、適用は免疫抑制療法の無効例に限られる。

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。最近では、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(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

10,287 人

2. 発病の機構

不明(造血幹細胞の異常などによる)

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、造血幹細胞移植など)

4. 長期の療養

必要(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)

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(平成 16 年度修正)を用いて、Stage2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 東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 教授 黒川 峰夫

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

特発性再生不良性貧血の診断基準（平成 22 年度改訂）

1．臨床所見として、貧血、出血傾向、ときに発熱を認める。

2．以下の 3 項目のうち、少なくとも二つを満たす。

①ヘモグロビン濃度；10.0g/dl 未満　②好中球；1,500/μl 未満　③血小板；10 万/μl 未満

3．汎血球減少の原因となる他の疾患を認めない。汎血球減少をきたすことの多い他の疾患には、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、感染症などが含まれる。

4．以下の検査所見が加われば診断の確実性が増す。

1）網赤血球増加がない。

2）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。

3）骨髄生検所見で造血細胞の減少がある。

4）血清鉄値の上昇と不飽和鉄結合能の低下がある。

5）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。

5．診断に際しては、1、2によって再生不良性貧血を疑い、3によって他の疾患を除外し、診断する。4によって診断をさらに確実なものとする。再生不良性貧血の診断は基本的に他疾患の除外によるが、一部に骨髄異形成症候群の不応性貧血と鑑別が困難な場合がある。

＜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（平成 16 年度修正）

再生不良性貧血の重症度分類

Stage 1　軽症　下記以外の場合

Stage 2　中等症　下記の 2 項目以上を満たす

好中球：1,000/μl 未満、血小板：50,000/μl 未満、網赤血球：60,000/μl 未満

Stage 3　やや重症　下記の 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/μl 未満、血小板：50,000/μl 未満、網赤血球：60,000/μl 未満

Stage 4　重症　下記の 2 項目以上を満たす

好中球：　500/μl 未満、血小板：20,000/μl 未満、網赤血球：20,000/μl 未満

Stage 5　最重症　好中球の 200/μl 未満に加えて、下記の 1 項目以上を満たす

血小板：20,000/μl 未満、網赤血球：20,000/μl 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。

※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。

62 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、貧血をきたす病態である。自己抗体の出現につながる病因の詳細は未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、好発年齢などさまざま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生じ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。とく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 Evans 症候群と呼ぶ。

(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きたす。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、倦怠感についで、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

カ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。おそらく特発性の 80～90%はステロイド薬単独で管理が可能と考えられる。CAD および PCH の根本治療法はなく、保温がもっとも基本的である。温式･冷式ともに抗体療法(rituximab)の有用性が報告されている。

５．予後

IHA は臨床経過から急性と慢性に分けられ、急性は６ヶ月までに消退するが、慢性は年単位また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 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。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（研究班による。溶血性貧血の有病者全体の推計数）

約 2,600 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。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。

○　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　東京大学医学部附属病院　血液・腫瘍内科　教授　黒川　峰夫

○　付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

１． 溶血性貧血（※）の診断基準を満たす。

２． 広スペクトル抗血清による直接Coombs 試験が陽性である。

３． 同種免疫性溶血性貧血（不適合輸血、新生児溶血性疾患）および薬剤起因性免疫性溶血性貧血を除外する。

４．１．～３．によって診断するが、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)および3)に区分する。

1) 温式自己免疫性溶血性貧血

臨床像は症例差が大きい。特異抗血清による直接Coombs 試験でIgG のみ、またはIgG と補体成分が検出されるのが原則であるが、抗補体また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

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。直接Coombs 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

ヘモグロビン尿を特徴とし、血清中に二相性溶血素（Donath-Landsteiner 抗体）が検出される。

５．以下によって経過分類と病因分類を行う。

急性 ： 推定発病または診断から６か月までに治癒する。

慢性 ： 推定発病または診断から６か月以上遷延する。

特発性 ： 基礎疾患を認めない。

続発性 ： 先行または随伴する基礎疾患を認める。

６．参 考

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) 温式AIHA では、常用法による直接Coombs 試験が陰性のことがある（Coombs 陰性AIHA）。この場合、患者赤血球結合IgGの定量が診断に有用である。

3) 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（Evans 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。

4) 寒冷凝集素症での溶血は寒冷凝集素価と平行するとは限らず、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）。

5) 自己抗体の性状の判定には抗体遊出法などを行う。

6) 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る。

7) 薬剤起因性免疫性溶血性貧血でも広スペクトル抗血清による直接Coombs 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。

（※）溶血性貧血の診断基準

１．　臨床所見として、通常、貧血と黄疸を認め、しばしば脾腫を触知する。ヘモグロビン尿や胆石を伴うことがある。

２．　以下の検査所見がみられる。

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・便中ウロビリン体増加

5）血清ハプトグロビン値低下

6）骨髄赤芽球増加

３．　貧血と黄疸を伴うが、溶血を主因としない他の疾患（巨赤芽球性貧血、骨髄異形成症候群、赤白血病、congenital dyserythropoietic anemia、肝胆道疾患、体質性黄疸など）を除外する。

４．　１．２．によって溶血性貧血を疑い、３．によって他疾患を除外し、診断の確実性を増す。しかし、溶血性貧血の診断だけでは不十分であり、特異性の高い検査によって病型を確定する。

＜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。

温式自己免疫性溶血性貧血（AIHA）の重症度基準

厚生労働省　特発性造血障害に関する調査研究班（平成 16 年度修正）

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　7 g/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　7 g/dl 未満
stage 5	最重症	薬物療法および脾摘を行ってヘモグロビン濃度　7 g/dl 未満

※当該重症度基準は温式 AIHA のものであるが、冷式 AIHA については、暫定的に当該重症度基準を使用する。ただしこの場合は最重症と診断しない。

※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。

63 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（PNH）は、*PIGA* 遺伝子に後天的変異を持った造血幹細胞がクローン性に拡大した結果、補体による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稀ではあるが、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、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おきる。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後天性に生じた変異に起因するクローン性疾患である。

3. 症状

診断には、フローサイトメトリーを用いた PNH 型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、新規治療薬（エクリズマブ）の適応、妊娠時の管理にあたっては、高度な専門性の元に医学管理を行う必要がある。

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、骨髄不全およ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）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）。稀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（研究班による）

約 400 人

2. 発病の機構

不明（造血幹細胞の *PIGA* 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　東京大学医学部附属病院　血液・腫瘍内科　教授　黒川　峰夫

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

１．　臨床所見として、貧血、黄疸のほか肉眼的ヘモグロビン尿（淡赤色尿～暗褐色尿）を認めることが多い。ときに静脈血栓、出血傾向、易感染性を認める。先天発症はないが、青壮年を中心に広い年齢層で発症する。

２．　以下の検査所見がしばしばみられる。

1) 貧血および白血球、血小板の減少
2) 血清間接ビリルビン値上昇、LDH 値上昇、ハプトグロビン値低下
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) 骨髄赤芽球増加（骨髄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

3.　上記臨床所見、検査所見より PNH を疑い、以下の検査所見により診断を確定する。

1) 直接クームス試験が陰性
2) グリコシルホスファチヂルイノシトール（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

4.　骨髄穿刺、骨髄生検、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) 臨床的 PNH(溶血所見がみられる)
   (1) 古典的 PNH
   (2) 骨髄不全型 PNH
   (3) 混合型 PNH
2) 溶血所見が明らかでない PNH タイプ血球陽性の骨髄不全症（臨床的 PNH とは区別し、医療費助成の対象としない。）

5.　参　考

1) 確定診断のための溶血所見としては、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。PNH タイプ赤血球(III 型)が 1%以上で、血清 LDH 値が正常上限の 1.5 倍以上であれば、臨床的 PNH と診断してよい。

＜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（平成 25 年度改訂）

軽　症	下記以外
中等症	以下の2項目を満たす • ヘモグロビン濃度：10 g/dl 未満 • 中等度溶血を認める 　または 時に溶血発作を認める
重　症	以下の2項目を満たす • ヘモグロビン濃度　7 g/dl 未満 　または 定期的な赤血球輸血を必要とする • 高度溶血を認める 　または 恒常的に肉眼的ヘモグロビン尿を認めたり 頻回に溶血発作を繰り返す

注1　中等度溶血の目安は、血清 LDH 値で正常上限の 4～5 倍（1000U/L）程度
　　高度溶血の目安は、血清 LDH 値で正常上限の 8～10 倍(2000U/L)程度

注2　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。
　　溶血発作とは、発作により輸血が必要となったり入院が必要となる状態を指す。
　　時にとは年に 1～2 回程度、頻回とはそれ以上を指す。

注3　血栓症は既往・合併があれば重症とする。

注4　重症ではエクリズマブの積極的適応、中等症では相対的適応と考えられる。

※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。

64 特発性血小板減少性紫斑病

○ 概要

1. 概要

本疾患は血小板膜蛋白に対する自己抗体が発現し、血小板に結合する結果、主として脾臓における網内系細胞での血小板の破壊が亢進し、血小板減少をきたす自己免疫性疾患である。最近、欧米において本症は、primary immune thrombocutopenia と呼ばれることが多い。種々の出血症状を呈する。通常、赤血球、白血球系に異常を認めず、骨髄での巨核球産生能の低下もみられない。ITP の診断は今でも除外診断が主体であり、血小板減少をもたらす基礎疾患や、薬剤の関与を除外する必要がある。血小板減少とは、血小板数 10 万/μL 未満をさす。最近では、ITP においては血小板破壊亢進のみならず、血小板産生も抑制されていることが明らかにされている。血小板自己抗体が骨髄巨核球にも結合し、血小板の産生障害を引き起こしていると考えられる。

2. 原因

病因は不明であり、抗体産生機序は明らかにされていない。小児急性 ITP ではウイルス感染や予防接種を先行事象として有する場合が多い。

3. 症状

急性型は小児に多く、ウイルス感染が多くの場合先行し、急激に発症し数週から数カ月の経過にて自然治癒することが多い。慢性型は徐々に発症し、推定発病から6ヶ月以上、年余にわたって経過し、発症時期が不明なことが多い。臨床症状は出血症状であり、主として皮下出血(点状出血又は紫斑) を認める。歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、頭蓋内出血なども起こり得る。これらの出血症状は何ら誘因がなく起こることが多く、軽微な外力によって出血し易い。一般的に出血傾向が明らかになるのは、血小板数5万/μL 以下である。血小板数が1万～2万/μL 以下に低下すると、口腔内出血、鼻出血、下血、血尿、頭蓋内出血などの重篤な出血症状が出現する。これらの症状を呈した場合は入院の上、副腎皮質ステロイドやガンマクロブリン大量療法に加え、血小板輸血も考慮する。一方、患者によっては血小板3万/μL 以下であっても、軽度の出血傾向しか呈さない症例もあり、この場合は外来での観察で充分である。

4. 治療法

ピロリ菌が陽性の場合、まず除菌療法を行なうことを推奨している。一方、除菌療法の効果のない場合やピロリ菌陰性患者では、第一選択薬は副腎皮質ステロイドとなる。副腎皮質ステロイドは網内系における血小板の貪食および血小板自己抗体の産生を抑制する。

発症後6カ月以上経過し、ステロイドの維持量にて血小板を維持できない症例、ステロイドの副作用が顕著な症例は積極的に脾摘を行う。脾摘が無効の時、ステロイド抵抗性で脾摘が医学上困難である場合にはトロンボポエチン受容体作動薬の適応となる。

その他の治療としては、ガンマグロブリン大量静注療法は一過性ではあるが高率に血小板数の増加が期待され、外科的手術時、分娩時、重篤な出血時など緊急に血小板増加が必要時には有用である。重篤

な出血が疑われる場合には血小板輸血も考慮される。

さらに ITP の治療を行なう上における治療の目標は、危険な出血を防ぐことにある。薬の副作用の観点から、血小板数を 3 万/μL 以上に維持するのに必要な最小限の薬剤量の使用に留めるべきであることを成人 ITP 治療の参照ガイドでは推奨している。

5. 予後

小児 ITP では、大部分が急性型で6ヶ月以内に自然に血小板数が正常に戻ることが多く、慢性型に移行するものは 10%程度。成人慢性型 ITP では、約 20%は副腎皮質ステロイドで治癒が期待されるが、多くは副腎皮質ステロイド依存性であり、ステロイドを減量すると血小板数が減少してしまうため長期のステロイド治療が必要となる。脾摘により、ITP の約 60%がステロイドなしでも血小板数 10 万/μL 以上を維持できるようになる。ただし、それでも残りの約 5～20%は治療に抵抗性(あるいは難治性)で、出血に対する厳重な管理が必要。血小板数が3万/μL 以上を維持できれば、致命的な出血を来して死亡する例は稀であり、重篤な出血は血小板数3万/μL 未満の症例に見られることがある(多くは 1 万/μL 未満の症例)。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

24,100 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(多くはステロイド依存性)

4. 長期の療養

必要(多くは長期のステロイド治療が必要)

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

研究班の ITP の重症度分類を用いて StageⅡ以上を対象とする

○ 情報提供元

「血液凝固異常症に関する調査研究」

研究代表者　慶應義塾大学医学部　教授　村田　満

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

1.　自覚症状・理学的所見

出血症状がある。出血症状は紫斑（点状出血及び斑状出血）が主で，歯肉出血，鼻出血，下血，血尿，月経過多などもみられる。関節出血は通常認めない。出血症状は自覚していないが血小板減少を指摘され，受診することもある。

2.　検査所見

(1) 末梢血液

① 血小板減少

血小板100,000/μl以下。自動血球計数のときは偽血小板減少に留意する。

② 赤血球及び白血球は数、形態ともに正常ときに失血性又は鉄欠乏性貧血を伴い、また軽度の白血球増減をきたすことがある。

(2) 骨髄

① 骨髄巨核球数は正常ないし増加

巨核球は血小板付着像を欠くものが多い。

② 赤芽球及び顆粒球の両系統は数、形態ともに正常。

顆粒球／赤芽球比（M/E比）は正常で、全体として正形成を呈する。

(3) 免疫学的検査

血小板結合性免疫グロブリンG（PAIgG）増量、ときに増量を認めないことがあり、他方、特発性血小板減少性紫斑病以外の血小板減少症においても増加を示しうる。

3.　血小板減少をきたしうる各種疾患を否定できる。※

4.　1及び2の特徴を備え、更に3の条件を満たせば特発性血小板減少性紫斑病の診断をくだす。除外診断に当たっては、血小板寿命の短縮が参考になることがある。

5. 病型鑑別の基準

① 急性型：推定発病又は診断から6カ月以内に治癒した場合

② 慢性型：推定発病又は診断から経過が6カ月以上遷延する場合

小児においては、ウイルス感染症が先行し発症が急激であれば急性型のことが多い。

※ 血小板減少をきたす他の疾患

薬剤又は放射線障害，再生不良性貧血，骨髄異形成症候群，発作性夜間血色素尿症，全身性エリテマトーデス，白血病，悪性リンパ腫，骨髄癌転移，播種性血管内凝固症候群，血栓性血小板減少性紫斑病，脾機能亢進症，巨赤芽球性貧血，敗血症，結核症，サルコイドーシス，血管腫などがある。感染症については，特に小児のウイルス性感染症やウイルス生ワクチン接種後に生じた血小板減少は特発性血小板減少性紫斑病に含める。

先天性血小板減少症としては，Bernard-Soulier症候群，Wiskott-Aldrich症候群，May-Hegglin症候群，Kasabach-Merritt症候群などがある。

6. 参考事項

1. 症状及び所見

A. 出血症状

「出血症状あり、なし」、及び「出血症状」は認定基準判断材料とはしない

B. 末梢血所見

- 「白血球形態異常あり」あるいは「赤血球形態異常あり」の場合は、白血病、骨髄異形成症候群（MDS）鑑別のため骨髄検査を求める
- 「白血球数」が 3,000/μl 未満の場合、あるいは 10,000/μl 以上の場合は、白血病や再生不良性貧血あるいは MDS 鑑別のため骨髄検査を求める
- 「MCV（平均赤血球容積）」が、110 以上の場合は骨髄検査を求める
- **「血小板数」は、10 万/μl 以下が ITP 認定のための絶対条件である**
- 「白血球分画」で好中球が 30%未満、あるいはリンパ球が 50%以上の場合は、骨髄検査を求める

C. その他、参考となる検査所見

- その他、参考となる検査は特発性血小板減少性紫斑病（ITP）認定に必須の検査ではない。検査成績が不明または未回答であっても認定可とする（抗血小板自己抗体検査、網状血小板比率、トロンボポエチン値は、いずれも保険適用外の検査であり、多くの施設で実施は困難であるため）
  - 「抗血小板自己抗体検査」が陽性の場合は、ITP の可能性が非常に高い。陰性の場合も ITP を否定できないので認定可とする
  - 「網状血小板比率」が高値の場合は、ITP の可能性が高い。正常の場合も ITP を否定できないので認定可とする
  - 「トロンボポエチン値」は、高値、正常どちらであっても認定可とする
  - 「HBs 抗原」、「抗 HCV 抗体」が陽性の場合、鑑別診断の項で肝硬変を鑑別できるとしている場合は認定可とする
  - 「ヘリコバクタ・ピロリ菌」は、陽性、陰性いずれでも認定可とする
- 「骨髄検査」については検査手技などにより有核細胞数や巨核球数が低値となることがあるので、有核細胞数や巨核球数が低値であっても ITP 認定可とする
- 「骨髄所見」で異型細胞が存在している場合は認定できない
- 「骨髄染色体検査所見」において MDS でしばしば認められる染色体異常（5q−、−7、+8、20q−）な

どを認めるときは、認定できない

2.　鑑別診断

鑑別診断の項で「鑑別できない」と記載されている時は、ITP と認定できない

3.　現在までの治療

「治療の有無」、「実施した治療」は、ITP 認定の判断材料とはしない

＜重症度分類＞

Stage Ⅱ 以上を対象とする。

（血小板）

特発性血小板減少性紫斑病重症度基準

血小板数（×10^4/μℓ）	臨床症状			
	無症状	皮下出血*1	粘膜出血*2	重症出血*3
5≦ ＜10	Ⅰ	Ⅰ	Ⅱ	Ⅳ
2≦ ＜5	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ
＜2	Ⅲ	Ⅳ	Ⅳ	Ⅴ

＊1 皮下出血：点状出血、紫斑、斑状出血

＊2 粘膜出血：歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、月経過多など

＊3 重症出血：生命を脅かす危険のある脳出血や重症消化管出血など

重症度区分(注 1)

Stage Ⅰ	経過観察のみ
Stage Ⅱ	外来治療のみ(注 2)
Stage Ⅲ	外来治療(注 2)・要注意
Stage Ⅳ	入院治療
Stage Ⅴ	入院・集中管理

（注 1） 高血圧、胃潰瘍など出血リスクの高い疾病を併発する患者ならびに重労働・スポーツ等にて外傷・出血の危険がある患者あるいは観血的処置を受ける患者においては、重症度をそれぞれ 1Stage あげることが望ましい。

（注 2） ただし、ステロイド初回投与時は入院治療を原則とする。

※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。

65 血栓性血小板減少性紫斑病

○ 概要

1. 概要

血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)は、1924年米国のEli Moschcowitzによって始めて報告された疾患で、症状は 1)細血管障害性溶血性貧血、2)破壊性血小板減少、3)細血管内血小板血栓、4)発熱、5)動揺性精神神経障害を加え、これを古典的5徴候と称する。一方、これによく似た溶血性尿毒症候群(HUS)は上記の 1)～3)の3徴候からなる疾患で 1955 年にドイツの Gasser らにより報告された。以後、TTP は極めて稀な疾患で、患者の殆どは成人であり、一方 HUS は小児に多く、とりわけ近年は、腸管出血性大腸菌 O157:H7 株による感染性腸炎に続発するものが殆どであると一般に認識されてきた。罹患年令は新生児から老人までと幅広く、一般には 10～40 歳代に発症しやすいとされる。男女比の罹患率は全体ではほぼ 1:1 であるが、20～40 歳では 1:2 の比率で女性に多いとの報告がある。

2. 原因

止血因子である von Willebrand 因子(VWF)は、血管内皮細胞で超高分子量 VWF 多重体(UL-VWFM)として産生され、内皮細胞内に蓄積される。この後、一部は血管内皮下組織に分泌されマトリックスの構成成分となるが、残りの大部分は、様々な刺激によって内皮細胞からから血中に放出される。この時、UL-VWFM はその特異的切断酵素 ADAMTS13 によって切断され小分子化し、止血に適した分子型となる。従って、ADAMTS13 活性が著減すると UL-VWFM が切断されず、血中に蓄積し、末梢細動脈等で生じる高ずり応力下に過剰な血小板凝集－血栓を生じる。ADAMTS13 活性の低下は、ADAMTS13 遺伝子異常、UL-VWFM 過剰放出に伴う ADAMTS13 の消費、ADAMTS13 自己抗体産生、等で起こる。

3. 症状

先天性 TTP である USS(Upshaw-Schulman 症候群:USS)は、生後間もなく発症する重症型が多いが、学童期に発症するものや、稀に成人期以降に発症するタイプもある。この発症年令の差が何故なのかは未だ不明である。しかし、最近になって小児期に特発性血小板減少性紫斑病(ITP)と誤って診断されている症例で、妊娠を契機に TTP を発症し、USS であると診断された例が多く報告されている。後天性 TTP では、体のだるさ、吐き気、筋肉痛などが先行し、発熱、貧血、出血(手足に紫斑)、精神神経症状、腎障害が起こる。発熱は 38℃前後で、ときに 40℃を超えることもあり、中等度ないし高度の貧血を認め、軽度の黄疸(皮膚等が黄色くなる)をともなうこともある。精神神経症状として、頭痛、意識障害、錯乱、麻痺、失語、知覚障害、視力障害、痙攣などが認められる。血尿、蛋白尿を認め、腎不全になる場合もある。

4. 治療法

先天性TTP(USS):新鮮凍結血漿 (FFP) を輸注してADAMTS13酵素補充を行い、血小板数を維持する治療が行われる。将来は遺伝子発現蛋白(rADAMTS13)による酵素補充療法が可能となると思われる。

後天性 TTP:前記のように TTP 全体の約 2/3 の症例で ADAMTS13 活性は著減し、ほぼ全例 ADAMTS13

インヒビター（自己抗体）陽性である。それ故、FFP のみの投与では不十分で、治療は血漿交換(PE)療法が第一選択となる。この際ステロイドもしくはステロイドパルス療法の併用が一般的である。
TTP の血小板減少に対して、血小板輸血を積極的に行う事は「火に油をそそぐ(fuel on the fire)」に例えられ、基本的には予防的血小板輸血は禁忌となる。また、難治・反復例に対してはビンクリスチン、エンドキサンなどの免疫抑制剤の使用や脾摘なども考慮される。最近では、抗 CD20 キメラ抗体であるリツキサンが PE に治療抵抗性を示し、且つ高力価 ADAMTS13 インヒビターを認める症例に極めて有用との報告が数多くなされている。

5. 予後
無治療では 2 週間以内に約 9 割が血栓症のため死亡する。血漿交換療法を速やかに開始すれば、約 8 割は生存可能である。再発・難治例は血漿交換療法が無効なことも多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（研究班による）
約 1,100 人
2. 発病の機構
不明（ADAMTS13 活性低下の機序が明らかではない。）
3. 効果的な治療方法
未確立（根本的治療法なし。血漿交換療法、副腎皮質ステロイド内服などの対症療法）
4. 長期の療養
必要（臓器機能障害を伴う）
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
研究班作成の特発性血小板減少性紫斑病重症度基準を用い、後天性 ITP、先天性 ITP ともに中等症以上を医療費助成の対象とする

○ 情報提供元

「血液凝固異常症に関する調査研究班」
研究代表者　慶應義塾大学医学部臨床検査医学　教授　村田　満

○ 付属資料

診断基準
重症度基準

＜診断基準＞
他に原因を認めない血小板減少を認めた場合、TTP の可能性を考え、下記に従い診断し、確定例、疑い例を対象とする。

確定例:下記の 1 または 2 を満たす場合は、TTP と診断する。

1.ADAMTS13 活性が 5%未満に著減していること
抗 ADAMTS13 活性中和抗体(インヒビター)が陽性であれば後天性 TTP と診断する。陰性であれば USS と診断する。(補足 1)

2.ADAMTS13 活性に関わらず、下記の 5 徴候すべてを認めること(補足 2)

疑い例:ADAMTS13 活性に関わらず、5 徴候のうち血小板減少と MAHA を認める場合は、下記の除外すべき疾患などを鑑別して他の疾患が否定できれば、TTP 疑い例とする。ただし、TTP 疑い例でも直ちに治療が必要な症例が存在する。

徴候の目安

① 血小板減少
血小板数が 10 万/ul 未満。1-3 万/ul の症例が多い。

② 細血管障害性溶血性貧血(microangiopathic hemolytic anemia:MAHA)
MAHA は、赤血球の機械的破壊による貧血で、ヘモグロビンが 12g/dl 未満(8-10g/dl の症例が多い)で溶血所見が明らかなこと、かつ直接クームス試験陰性で判断する。
溶血所見とは、破砕赤血球の出現、間接ビリルビン、LDH、網状赤血球の上昇、ハプトグロビンの著減などを伴う。

③ 腎機能障害
尿潜血や尿蛋白陽性のみの軽度のものから血清クレアチニンが上昇する症例もあり。ただし、血液透析を必要とする程度の急性腎不全の場合は溶血性尿毒症症候群(HUS)が疑われる。

④ 発熱
37℃ 以上の微熱から 39℃ 台の高熱まで認める

⑤ 動揺性精神神経症状
頭痛など軽度のものから、せん妄、錯乱などの精神障害、人格の変化、意識レベルの低下、四肢麻痺や痙攣などの神経障害などを認める。

加えて、

⑥ 心トロポニン上昇

⑦ 腹部症状

なども診断の参考となる。

除外すべき疾患

① 播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation:DIC)
TTP 症例では、PT,APTT は正常で、フィブリノゲン、アンチトロンビンは低下しないことが多く、FDP,D-dimer

は軽度の上昇にとどまることが多い。DIC の血栓は、フィブリン/フィブリノゲン主体の凝固血栓であり、APTT と PT が延長し、フィブリノゲンが減少する。

② 溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome:HUS)

腸管出血性大腸菌(0157など)感染症による典型 HUS は、便培養検査・志賀毒素直接検出法(EIA)などの大腸菌の関与を確認する方法や抗 LPS(エンドトキシン)IgM 抗体などで診断する。

③ HELLP 症候群

HELLP 症候群とは、妊娠高血圧腎症や子病で、溶血(hemolysis)、肝酵素の上昇(elevated liver - enzymes)、血小板減少(low platelets)を認める多臓器障害である。

診断は、Shibai らの診断基準(Shibai BM,et al.Am J Obstet Gynrcol 1993;169:1000)によって行われるが、この基準では TTP との鑑別が困難である。この基準を満たし、かつ、妊娠高血圧症候群を合併している症例は HELLP 症候群と診断し、それ以外を TTP 疑い例とするのが無難であるが、正常血圧でも HELLP 症候群を発症することがあるので注意する。

④ Evans 症候群

Evans 症候群では直接クームス陽性である。ただし、クームス陰性 Evans 症候群と診断されることがあるが、このような症例の中から ADAMTS13 活性著減 TTP が発見されている。

補足

1.抗 ADAMTS13 インヒビターをベセスダ法で測定し、1 単位/ml 以上は明らかな陽性と判断できる。しかし、陰性の判断は必ずしも容易ではなく、USS の診断は両親の ADAMTS13 活性測定などを参考に行うが、確定診断には ADAMTS13 遺伝子解析が必要である。

USS 患者の両親は、ヘテロ接合体異常であることから ADAMTS13 活性は 30 から 50%を示す場合が多い。

2.後天性 TTP には、基礎疾患が存在せず発症する特発性と、薬物投与関連、造血幹細胞や臓器移植関連、膠原病や悪性疾患に伴う症例、妊娠に伴う症例などの続発性が存在する。特発性の約 7 割の症例で ADAMTS13 活性が著減し、続発性では抗血小板薬チクロピジン関連や膠原病の一部を除いて ADAMTS13 活性が著減しないという特徴がある。

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

後天性TTP重症度分類

1. ADAMTS13インヒビター 2BU/ml以上
2. 腎機能障害
3. 精神神経障害
4. 心臓障害（トロポニン上昇、ECG異常等）
5. 腸管障害（腹痛等）
6. 深部出血または血栓
7. 治療不応例
8. 再発例

＜判定＞ 有1点、無0点

重症 3点以上

中等症 1点～2点

軽症 0点

先天性TTP（Upshaw-Schulman症候群：USS）重症度分類

中等症以上を対象とする。

1） 重症

維持透析患者、脳梗塞などの後遺症残存患者

2） 中等症

定期的、または不定期に新鮮凍結血漿（FFP）輸注が必要な患者

3） 軽症

無治療で経過観察が可能な患者

※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。

66 原発性免疫不全症候群

○ 概要

1. 概要

原発性免疫不全症候群は、先天的に免疫系のいずれかの部分に欠陥がある疾患の総称であり、後天的に免疫力が低下するエイズなどの後天性免疫不全症候群と区別される。障害される免疫担当細胞（例えば、好中球、T 細胞、B 細胞）などの種類や部位により 200 近くの疾患に分類される。

原発性免疫不全症候群で問題となるのは、感染に対する抵抗力の低下である。重症感染のため重篤な肺炎、中耳炎、膿瘍、髄膜炎などを繰り返す。時に生命の危険を生じることもあり、中耳炎の反復による難聴、肺感染の反復により気管支拡張症などの後遺症を残すこともある。

2. 原因

多くは免疫系に働く蛋白の遺伝子の異常である。この 10 年間に代表的な原発性免疫不全症候群の原因遺伝子は多くが解明され、確定診断や治療に役立っている。しかし、IgG サブクラス欠乏症の一部、乳児一過性低γグロブリン血症のように一時的な免疫系の未熟性、慢性良性好中球減少症のように自己抗体によると思われる疾患もある。

3. 症状

主な症状は易感染性である。つまり、風邪症状がなかなか直らなかったり、何度も発熱したりし、入院治療が必要である。重症のタイプでは感染が改善せず、致死的となることもある。好中球や抗体産生の異常による疾患では細菌感染が多く、T 細胞などの異常ではウイルスや真菌感染が多い傾向がある。

原発性免疫不全症を疑う10の徴候があり、以下に示す。

1. 乳児で呼吸器・消化器感染症を繰り返し、体重増加不良や発育不良がみられる。
2. 1 年に2回以上肺炎にかかる。
3. 気管支拡張症を発症する。
4. 2回以上、髄膜炎、骨髄炎、蜂窩織炎、敗血症や、皮下膿瘍、臓器内膿瘍などの深部感染症にかかる。
5. 抗菌薬を服用しても2か月以上感染症が治癒しない。
6. 重症副鼻腔炎を繰り返す。
7. 1年に4回以上、中耳炎にかかる。
8. 1歳以降に、持続性の鵞口瘡、皮膚真菌症、重度・広範な疣贅（いぼ）がみられる。
9. BCG による重症副反応（骨髄炎など）、単純ヘルペスウイルスによる脳炎、髄膜炎菌による髄膜炎、EB ウイルスによる重症血球貪食症候群に罹患したことがある。
10. 家族が乳幼児期に感染症で死亡するなど、原発性免疫不全症候群を疑う家族歴がある。

これらの所見のうち1つ以上当てはまる場合は、原発性免疫不全症の可能性がないか専門の医師に相談する。この中で、乳児期早期に発症することの多い重症複合免疫不全症は緊急に治療が必要である。

4. 治療法

疾患・重症度により治療法が選択される。

軽症例では、抗菌薬、抗ウイルス剤、抗真菌剤の予防内服が効果的である。抗体欠乏を主徴とする免疫不全症では、月1回ほどの静注用ヒト免疫グロブリン製剤の補充により感染はほぼ予防できる。好中球減少症では G-CSF の定期投与、慢性肉芽腫症では IFN-γの定期投与が効果ある。

重症複合免疫不全症などの重症なタイプでは早期に骨髄や臍帯血による造血幹細胞移植が選択される。ドナーがみつからない場合は遺伝子治療が考慮される。

5. 予後

疾患や重症度によりかなり異なる。軽症例では抗菌薬の予防内服やヒト免疫グロブリンの補充療法などにより通常の日常生活が送れる。それに対し、重症複合免疫不全症などは造血幹細胞移植をしないと多くは2歳以上まで生存できない。また、慢性肉芽腫症などは予防内服をしていても、30 歳以上になるとかなり予後不良となる。なによりも、まれな疾患でもあり専門の施設での診断、治療、経過観察が大切である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

1,383 人

2. 発病の機構

不明(遺伝子の異常)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみで根治的療法なし)

4. 長期の療養

必要(継続的な感染症対策が必要)

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

研究班による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

「原発性免役不全症候群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成長発達医学分野　教授　原　寿郎

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

国際免疫学会の原発性免疫不全症分類専門委員による分類に準じ、厚生労働省原発性免疫不全症候群調査研究班および日本免疫不全症研究会の作製した診断基準を用いる。

1　主要項目

（1 ）原発性免疫不全症候群に含まれる疾患（国際免疫学会の分類に準ずる）

① 複合免疫不全症

I.　X連鎖重症複合免疫不全症

II.　細網異形成症

III.　アデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症

IV.　オーメン（Omenn）症候群

V.　プリンヌクレオシドホスホリラーゼ欠損症

VI.　CD8欠損症

VII.　ZAP-70欠損症

VIII.　MHCクラスI欠損症

IX.　MHCクラスII欠損症

X.　IからXまでに掲げるもののほかの、複合免疫不全症

② 免疫不全を伴う特徴的な症候群

I.　ウィスコット・オルドリッチ（Wiskott-Aldrich）症候群

II.　毛細血管拡張性運動失調症

III.　ナイミーヘン染色体不安定（Nijmegen breakage）症候群

IV.　ブルーム（Bloom）症候群

V.　ICF症候群

VI.　PMS2異常症

VII.　RIDDLE症候群

VIII.　シムケ（Schimke）症候群

IX.　ネザートン（Netherton）症候群

X.　胸腺低形成（DiGeorge症候群、 22q11.2欠失症候群）

XI.　高IgE症候群

XII.　肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症

XIII.　先天性角化不全症

③　液性免疫不全を主とする疾患

I.　X連鎖無ガンマグロブリン血症

II. 分類不能型免疫不全症

III. 高IgM症候群

IV. IgGサブクラス欠損症

V. 選択的IgA欠損症

VI. 特異抗体産生不全症

VII. 乳児一過性低ガンマグロブリン血症

VIII. IかVIIまでに掲げるもののほかの、液性免疫不全を主とする疾患

④ 免疫調節障害

I. チェディアック・東（Chédiak-Higashi）症候群

II. X連鎖リンパ増殖症候群

III. 自己免疫性リンパ増殖症候群（ALPS）

IV. IからIIIに掲げるもののほかの、免疫調節障害

⑤ 原発性食細胞機能不全症および欠損症

I. 重症先天性好中球減少症

II. 周期性好中球減少症

III. I及びIIに掲げるもののほかの、慢性の経過をたどる好中球減少症

IV. 白血球接着不全症

V. シュワッハマン・ダイアモンド（Shwachman-Diamond）症候群

VI. 慢性肉芽腫症

VII. ミエロペルオキシダーゼ欠損症

VIII. メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症

IX. IVからVIIIに掲げるもののほかの、白血球機能異常

⑥ 自然免疫異常

I. 免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症

II. IRAK4欠損症

III. MyD88欠損症

IV. 慢性皮膚粘膜カンジダ症

V. IからIVに掲げるもののほかの、自然免疫異常

⑦ 先天性補体欠損症

I. 先天性補体欠損症

II. 遺伝性血管性浮腫（C1インヒビター欠損症）

III. I及びIIに掲げるもののほかの、先天性補体欠損症

(2) 除外事項

続発性免疫不全状態をきたすことの多い慢性代謝性疾患、染色体異常、HIVなどのウイルス感染、 悪性腫瘍や抗癌剤、 免疫抑制剤投与、 移植などによる医原性免疫不全状態が除外されていること。

2 参考事項

免疫不全症の多くに共通してみられる易感染性は、 次のように要約される。

(1) 様々な部位の頻回の罹患傾向に加え、個々の感染が重症化しやすく、治癒が遷延する。

(2) 肺炎、髄膜炎、敗血症など重症感染症の反復罹患

(3) ニューモシスチス・カリニ、カンジダ、 サイトメガロウイルスなどの日和見感染

この結果、 免疫不全症では、 下記の感染症状が様々な組合わせでみられる。

① 復性気道感染症(中耳炎、副鼻腔炎を含む)
② 症細菌感染症(肺炎、髄膜炎、敗血症など)
③ 気管支拡張症
④ 膿皮症
⑤ 化膿性リンパ節炎
⑥ 遷延性下痢
⑦ 難治性口腔カンジダ症
⑧ ニューモシスチス・カリニ肺炎
⑨ ウイルス感染の遷延・重症化(ことに水痘)

主に抗体産生不全

主に細胞性免疫不全

＜診断基準＞

(1) 原発性免疫不全症候群に含まれる疾患 (国際免疫学会の分類に準ずる)

① 複合免疫不全症

＜Ⅰ X連鎖重症複合免疫不全症＞

1. 通常生後数ヶ月以内に日和見感染を含む様々な重症感染症を発症し、根治的治療である造血幹細胞移植を行わなければ生後1年以内に死亡する。
2. 基本的には男児に発症
3. 通常末梢血T細胞とNK細胞数は欠損または著減し(<300/ul)、B細胞数は正常 (T−B+NK−)。
4. PHA幼若化反応が正常の10%未満
5. 無〜低ガンマグロブリン血症:出生後数ヶ月間は母体からのIgG型移行抗体が存在するため必ずしも低値とならない。またIgG値の正常値は月齢や年齢によって大きく異なる。
6. common γ(γc) 鎖遺伝子の異常による。

γc遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ) (http://pidj.rcai.riken.jp/)の患者相談フォームで相談することが可能さらに、一部の施設ではフロ

ーサイトメトリー法でリンパ球表面γc鎖発現解析も行っている。

稀に母からのT細胞が生着したり、変異が一部のリンパ球分画で正常に戻る（reversion)現象が観察されており、T細胞が存在する例も存在するので、専門施設に早期に相談することが望ましい。

＜Ⅱ　細網異形成症＞

1. 通常生後数ヶ月以内に日和見感染を含む様々な重症感染症を発症し、根治的治療である造血幹細胞移植を行わなければ生後1年以内に死亡する。
2. 男児、女児いずれにも発症する。
3. 末梢血T細胞は欠損または著減:<300/ulし、

   好中球も欠損または著減:<200/ul
4. 典型例では感音性難聴を呈する。
5. PHA幼若化反応が正常の10%未満
6. 骨髄系細胞分化障害の骨髄所見
7. 無～低ガンマグロブリン血症：出生後数ヶ月間は母体からのIgG型移行抗体が存在するため必ずしも低値とならない。またIgG値の正常値は月齢や年齢によって大きく異なる。
8. 非典型例では再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、骨髄不全との鑑別が困難である。
9. adenylate kinase 2 (AK2)遺伝子の異常による。

   AK2遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。

   Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(http://pidj.rcai.riken.jp/)の患者相談フォームで相談することが可能

＜Ⅲ　アデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症＞

1. 通常生後数ヶ月以内に日和見感染を含む様々な重症感染症を発症し、根治的治療である造血幹細胞移植を行わなければ生後1年以内に死亡する。
2. 男児、女児いずれにも発症する。
3. 通常末梢血リンパ球が全て欠損または著減(<500/ul)し(T-B-NK-)、T細胞は欠損または著減:<300/ul
4. PHA幼若化反応が正常の10%未満
5. 無～低ガンマグロブリン血症：出生後数ヶ月間は母体からのIgG型移行抗体が存在するため必ずしも低値とならない。またIgG値の正常値は月齢や年齢によって大きく異なる。
6. 発達遅滞、痙攣、難聴の合併などがみられる。
7. 末梢血単核球、赤血球、線維芽細胞などのADA活性が低下
8. ADA遺伝子の異常による。

   ADA遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。

Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(http://pidj.rcai.riken.jp/)の患者相談フォームで相談することが可能。さらに、北海道大学小児科では末梢血単核球、赤血球や線維芽細胞のADA活性測定が可能。稀に母からのT細胞が生着したり、変異が一部のリンパ球分画で正常に戻る (reversion)現象が観察されており、リンパ球が存在する例も存在するので、専門施設に早期に相談することが望ましい。

＜Ⅳ　オーメン（Omenn）症候群＞

通常生後数ヶ月以内に日和見感染を含む様々な重症感染症を発症し、根治的治療である造血幹細胞移植を行わなければ生後1年以内に死亡する。

1. 特徴的臨床症状

   生後まもなくよりの湿疹様皮膚病変、リンパ節腫大、肝脾腫、易感染性など

2. 特徴的検査所見

   末梢血T細胞は存在(>300/ul)し、好酸球増加、高IgE血症を伴う。

3. RAG1、 RAG2を含む重症複合免疫不全症の責任遺伝子の異常による。

   RAG1、 RAG2などの遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。

   Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(http://pidj.rcai.riken.jp/)の患者相談フォームで相談することが可能

＜Ⅴ　プリンヌクレオシドホスホリラーゼ欠損症＞

1. 男児、女児いずれにも発症する。
2. 血清尿酸値の低下(<1 mg/ml)
3. 通常末梢血T細胞が進行性に減少し、B細胞数は正常B細胞が減少する場合もある。
4. 末梢血単核球、赤血球、線維芽細胞などのPNP活性が低下
5. PNP遺伝子の異常による。

   PNP遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(http://pidj.rcai.riken.jp/)の患者相談フォームで相談することが可能

＜Ⅵ　CD8欠損症＞

1. 男児、女児いずれにも発症する。
2. 通常末梢血リンパ球は正常だが、CD8陽性細胞が欠損CD8α遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。

   Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(http://pidj.rcai.riken.jp/)の患者相談フォームで相談することが可能

＜Ⅶ ZAP-70欠損症＞

1. 男児、女児いずれにも発症する。
2. 通常末梢血リンパ球、T細胞は正常だが、CD8陽性細胞は欠損または著減(0～5%)
3. PHA幼若化反応が正常の10%未満
4. ZAP-70遺伝子の異常による。

ZAP-70遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(http://pidj.rcai.riken.jp/)の患者相談フォームで相談することが可能

＜Ⅷ MHCクラスI欠損症＞

1. 男児、女児いずれにも発症するが、無症状の場合もある。
2. CD8陽性細胞が減少
3. リンパ球細胞表面MHC class Iの発現が欠損または低下
4. NK細胞活性化が低下
5. 既知の責任遺伝子はTAP1、 TAP2、 TAPBP

TAP1、 TAP2、 TAPBP遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。

Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(http://pidj.rcai.riken.jp/)の患者相談フォームで相談することが可能

＜Ⅸ MHCクラスII欠損症＞

1. 男児、女児いずれにも発症する。
2. 通常末梢血リンパ球、T細胞数は正常だが、CD4陽性細胞が減少
3. B細胞表面MHC class IIの発現が欠損
4. 無～低ガンマグロブリン血症：出生後数ヶ月間は母体からのIgG型移行抗体が存在するため必ずしも低値とならない。またIgG値の正常値は月齢や年齢によって大きく異なる。
5. 既知の責任遺伝子はRFXANK、 CIITA、 RFX5、 RFXAP

RFXANK、 CIITA、 RFX5、 RFXAP遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。

Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(http://pidj.rcai.riken.jp/)の患者相談フォームで相談することが可能

＜ⅠからⅨまでに掲げるもののほかの、複合免疫不全症＞

複合免疫不全症 (CID)はT細胞系、B細胞系両者の免疫不全を伴った疾患の総称である。2011年のIUIS分類の段階でも30以上のCID責任遺伝子が明らかになっており、今後もさらに増えることが予想される。

2013年に提唱されたCID診断criteria(JACI、 Nov27)によると重症型CID(SCID)は末梢血T細胞が欠損または著減し(<300/ul)PHA幼若化反応が正常の10%未満のものそれよりも軽症なCID (leaky SCID)は末梢血T細胞が2～4歳<800 ul4歳～<600 ulPHA幼若化反応が正常の30%未満のものと分類されている。多くのCIDは、リンパ球やそれぞれのリンパ球分画の減少の有無などによってある程度鑑別は可能である。

多くのCIDは、リンパ球やそれぞれのリンパ球分画の減少の有無などによってある程度鑑別は可能である。しかし、最終的な確定診断のためには遺伝子診断が必要である。 CIDの責任遺伝子解析についてはPrimary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(http://pidj.rcai.riken.jp/)の患者相談フォームで相談することが可能

② 免疫不全を伴う特徴的な症候群

＜Ⅰ Wiskott-Aldrich)症候群＞

診断方法:

A. 主要臨床症状

1. 易感染性
   易感染性の程度は症例により異なるのが特徴である。
2. 血小板減少
   ほぼ全例で見られ、血便、皮下出血が多い。小型血小板を伴う。
3. 湿疹
   湿疹はアトピー性湿疹様で、難治である。

B. 重要な検査所見

1. 小型血小板を伴う血小板減少を伴う。
2. T 細胞数の減少と CD3 抗体刺激に対する反応低下がみられる。
3. B 細胞では免疫グロブリンは IgM 低下、IgA 上昇、IgE 上昇を認める。抗多糖類抗体、同種血球凝集素価などの特異抗体産生は低下する。
4. NK 活性は半数で低下する。
5. 補体価は正常とされるが、好中球および単球の遊走能は低下する例が多い。

確定診断には、フローサイトメトリー法による WASP 蛋白発現低下と WASP あるいは WIP 遺伝子変異を同定する。WASP 遺伝子変異は X 連鎖性、WIP 遺伝子変異は常染色体劣性遺伝形式をとる。

＜Ⅱ 毛細血管拡張性運動失調症＞

診断方法:

A. 主要臨床症状

1. 歩行開始と共に明らかになる歩行失調(体幹失調):必発症状
徐々に確実に進行(2 歳から 5 歳までの間には進行がマスクされることもある)
2. 小脳性構語障害・流涎

3. 眼球運動の失行、眼振
4. 舞踏病アテトーゼ（全例ではない）
5. 低緊張性顔貌
6. 眼球結膜・皮膚の毛細血管拡張
6 歳までに 50%、8 歳時で 90%があきらかになる。
7. 免疫不全症状（反復性気道感染症）
但し 30%では免疫不全症状を認めない。
8. 悪性腫瘍:特に T 細胞性腫瘍の発生頻度が高い。
9. その他:
発育不良、内分泌異常(耐糖能異常：インスリン非依存性糖尿病)、皮膚、頭髪、血管の早老性変化

B. 重要な検査所見
1. αフェトプロテインの上昇(2 歳以降:95%で)
2. CEA の増加(認めることがある)
3. IgG(IgG2)、IgA、IgE の低下
4. T 細胞数の低下、CD4 陽性 T 細胞中 CD4+CD45RA+細胞の比率の低下
5. 電離放射線高感受性
リンパ球と線維芽細胞の染色体不安定性
確定診断には、ATM 蛋白発現低下と ATM 遺伝子変異を同定する。常染色体劣性遺伝形式をとる。
類縁疾患として、Ataxia-telagiectasia like disease (ATLD)があり、MRE11 遺伝子異常を伴う。常染色体劣性遺伝形式をとる。

＜Ⅲ Nijmegen breakage）症候群＞
診断方法:
A. 主要臨床症状
1. 小頭症
2. 特徴的な鳥様顔貌
3. 低身長
4. 免疫不全による易感染性
5. 放射線感受性の亢進
リンパ系悪性腫瘍、固形腫瘍の合併が高率である。

B. 重要な検査所見
1. T 細胞数の低下
2. B 細胞数の低下、IgG サブクラスと IgA、IgE の低下、IgM の上昇
3. 放射線高感受性
リンパ球と線維芽細胞の染色体不安定性
確定診断には、NBS1(Nibrin)遺伝子変異を同定する。常染色体劣性遺伝形式をとる。

＜Ⅳ　ブルーム（Bloom）症候群＞

診断方法：

A. 主要臨床症状

1. 小柄な体型
2. 特徴的な鳥様顔貌
3. 日光過敏性紅斑
4. 造血不全
5. 放射線感受性の亢進
   造血器腫瘍（白血病、リンパ腫）の合併が高率である。
6. 糖尿病の合併
7. 不妊

B. 重要な検査所見

1. 上記の症状が認められた場合は、姉妹染色体分体の交換(sister chromatid exchange)の頻度を解析する。
   Bloom 症候群では、sister chromatid exchange の頻度の上昇が認められる。
2. T 細胞数は正常
3. B 細胞数は正常。免疫グロブリン値の低下。
   確定診断には、DNA ヘリカーゼをコードする BLM 遺伝子変異を同定する。常染色体劣性遺伝形式をとる。

＜Ⅴ　ICF 症候群＞

診断方法：

A. 主要臨床症状

1. 特徴的顔貌
   眉間解離、低位耳介、巨舌
2. 易感染性
3. 栄養吸収不全

B. 重要な検査所見

1. T 細胞数は減少あるいは正常
2. B 細胞数は減少あるいは正常
3. 低ガンマグロブリン血症を呈する。
   確定診断として、DNA メチル化に重要な DNA メチルトランスフェラーゼ-3b をコードする DNMT3B 遺伝子変異を同定する。常染色体劣性遺伝形式をとる。

＜Ⅵ　PMS2 異常症　＞

診断方法：

A. 主要臨床症状

1. 易感染性による反復性感染症
2. カフェオレ班
3. 悪性腫瘍の高頻度合併
造血器腫瘍、大腸癌、脳腫瘍、その他

B. 重要な検査所見
1. T 細胞数は正常
2. B 細胞数の減少
3. IgG と IgA の低下、IgM の上昇
免疫グロブリンクラススイッチ異常による。
確定診断には、DNA ミスマッチ修復に重要な PMS2 遺伝子異常を同定する。常染色体劣性遺伝形式をとる。
類縁疾患概念としてリンチ症候群があり、DNA ミスマッチ修復遺伝子群（MLH1、MSH2、MSH6、PMS2）の生殖細胞系列の変異による遺伝性疾患である。

＜Ⅶ RIDDLE 症症候群＞
診断方法：
A. 主要臨床症状
1. 放射線高感受性
2. 免疫不全による易感染性
3. 特徴的顔貌
4. 学習障害

B. 重要な検査所見
DNA 二重鎖損傷に対する修復機構として、ATM や制御因子の凝集体形成が必要であるが、これらの DNA 損傷部位への凝集体リクルートが欠損している。
確定診断として、RING 型 E3 ユビキチンリガーゼをコードする RNF168 遺伝子異常を同定する。
常染色体劣性遺伝形式をとる。

＜Ⅷ シムケ（Schimke）症候群＞
診断方法：
A. 主要臨床症状
1. 骨格系異形成による低身長、子宮内発育不全
2. 不均衡体型
3. 顔貌異常
4. 腎障害
5. 細胞性免疫不全による易感染性
6. 造血不全

B. 重要な検査所見

1. T 細胞数の減少
2. B 細胞数および免疫グロブリン値は正常
3. 確定診断として、染色体リモデリングに重要な SMARCAL1 遺伝子変異を同定する。常染色体劣性遺伝形式をとる。

＜XⅢ ネザートン（Netherton）症候群＞

診断方法：

A. 主要臨床症状

1. 先天性魚鱗癬

乳児期より発症する。

2. 毛髪異常

頭髪はまばらで短く、もろい。体毛も異常である。

3. アトピー体質

蕁麻疹、血管性浮腫、アトピー性皮膚炎、喘息

4. 発育不良
5. 易感染性
6. 一部で精神発達遅滞

B. 重要な検査所見

1. T 細胞数は正常
2. B 細胞数は減少、血清 IgE の上昇
3. NK 細胞機能低下
4. 確定診断として、上皮系細胞に発現するセリンプロテアーゼインヒビターをコードする LEKT1 遺伝子変異を同定する。常染色体劣性遺伝形式をとる。

＜X 胸腺低形成（DiGeorge 症候群、22q11.2 欠失症候群）＞

診断方法：

A. 主要臨床症状

1. 副甲状腺低形成による低カルシウム血症による症状
2. 胸腺低形成による易感染性
3. 心流出路奇形

ファロー四徴症、円錐動脈管心奇形、大動脈弓離断、右大動脈弓、右鎖骨下動脈起始異常等の心奇形など

4. 特異的顔貌

口蓋裂、低位耳介、小耳介、瞼裂短縮を伴う眼角隔離症、短い人中、小さな口、小顎症など

5. 精神発達遅滞、言語発達遅滞

B. 重要な検査所見

1. 低カルシウム血症、副甲状腺機能低下
2. T 細胞数は減少および機能低下
3. B 細胞数は正常、免疫グロブリン値は正常か減少
4. 画像検査や心カテーテルによる心奇形の同定
5. 確定診断として、微細染色体欠失症候群として染色体 22q11.2 の微細欠失を fluorescence in situ hybridization (FISH) や array comparative genomic hybridization (aCGH) にて同定する。特に TBX1 遺伝子のハプロ不全が身体的奇形の出現に大きな役割を演ずるとされる。常染色体優性遺伝形式か de novo 遺伝形式をとる。

＜XI 高 IgE 症候群＞

診断方法:

A. 主要臨床症状:

1. 黄色ブドウ球菌を中心とする細胞外寄生細菌による皮膚膿瘍と肺炎
2. 新生児期から発症するアトピー性皮膚炎
3. 血清 IgE の高値

を 3 主徴とする。

1 型と 2 型があり、1 型の多くの症例で特有の顔貌、脊椎の側弯、病的骨折、骨粗鬆症、関節の過伸展、乳歯の脱落遅延などの骨・軟部組織・歯牙の異常を合併する。2 型は、さらに細胞内寄生細菌とウイルス(単純ヘルペスウイルス、伝染性軟属腫)に対する易感染性、中枢神経合併症が見られる。

B. 重要な検査所見

1. T 細胞数は正常だが、Th17 細胞は減少する
2. B 細胞数は正常だが、特異的抗体産生は低下する
3. 血清 IgE の高値
4. 画像検査にて慢性呼吸器感染像と肺嚢胞
5. 骨密度の低下
6. 確定診断として、1 型高 IgE 症候群は片アリルの STAT3 遺伝子異常を同定するが、主に散発性であり稀に常染色体優性遺伝形式をとることがある。2 型高 IgE 症候群は TYK2 遺伝子異常を同定するが、主に常染色体劣性遺伝形式を呈する。

＜XII 肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症＞

診断方法:

A. 主要臨床症状

1. 肝中心静脈閉鎖
2. 肝脾腫
3. 反復する呼吸器感染
4. 血小板減少

B. 重要な検査所見

1. 記憶 T 細胞の低下
2. 記憶 B 細胞の低下
3. 画像検査にて肝中心静脈閉鎖の所見
4. 確定診断として、細胞核に発現する SP110 遺伝子変異を同定する。常染色体劣性遺伝形式をとる。

＜ 先天性角化不全症 ＞

診断方法:

テロメア長の維持機能の障害を背景とし、主に皮膚、爪、口腔粘膜に特徴的な所見を有する遺伝子骨髄不全症候群である。古典的な先天性角化不全症の他に最重症型である Hoyeraal-Hreidarsson 症候群、Revesz 症候群の他、不全型である再生不良性貧血や家族性肺線維症などが存在する。

A. 主要臨床症状

狭義な意味での先天性角化不全症は、骨髄不全および1つ以上の大症状と2つ以上の小症状を満たす場合に診断する。

1. 骨髄不全症

一系統以上の血球減少と骨髄低形成を認める

2. 大症状(皮膚、粘膜所見)

1)網状色素沈着
2)爪の萎縮
3)口腔粘膜白斑症

3.小症状(その他の身体所見)

1)頭髪の消失、白髪
2)歯牙の異常
3)肺病変
4)低身長、発達遅延
5)肝障害
6)食道狭窄
7)悪性腫瘍
8)小頭症
9)小脳失調
10)骨粗鬆症

B. 重要な検査所見

1. T 細胞数の減少
2. B 細胞数の減少
3. NK 細胞数の減少と機能低下
4. 汎血球減少

5. 確定診断として、染色体テロメア長の制御に重要な遺伝子群の変異を同定する。X 連鎖性遺伝形式をとる DKC1(dyskerin)、常染色体性形式をとる TERC、TERT、NHP2、NOP10、TINF2 遺伝子などの変異を同定する。

③　液性免疫不全を主とする疾患

＜Ⅰ　X 連鎖無ガンマグロブリン血症＞

診断方法

1. 男児に発症
2. 生後 4～8 か月頃から感染症にかかりやすくなる
3. 血清免疫グロブリン値著減（IgG <200mg/dl、 IgA および IgM は感度以下）
4. 末梢血 B 細胞欠損（<2%）
5. 扁桃、リンパ節は痕跡程度
6. 細胞性免疫能は正常
7. 家族歴（兄弟、母方従兄弟またはおじ）
8. *BTK* 遺伝子変異または BTK 蛋白欠損

・ 女児においても発症し、臨床像ならびに検査所見から区別しがたい常染色体劣性無ガンマグロブリンが存在する。その原因遺伝子として μ 重鎖、Igα、Igβ、λ5、BLNK がある。

＜Ⅱ　分類不能型免疫不全症＞

診断方法

1. 血清 IgG の著明な低下を示し、IgA および IgM の低下を伴う
2. 予防接種に対する反応の低下または欠損
3. その他の免疫不全症がないこと

・ TACI、 ICOS、 BAFF-R、 CD19、 CD81、 CD20、 CD21 変異例が報告されている

＜Ⅲ　高 IgM 症候群＞

診断方法

1. 血清 IgG、 IgA、 IgE の欠損を伴う
2. 血清 IgM は正常または高値

・ CD40 リガンド（CD154）変異による X 連鎖高 IgM 症候群が最も多いが、常染色体劣性高 IgM 症候群として CD40、 AICDA または AID、 UNG 変異によるものもある。

＜Ⅳ　IgG サブクラス欠損症＞

診断方法

1. 反復性の重症感染症を呈する
2. ひとつまたはそれ以上の IgG サブクラス欠損

3. トータルの IgG は正常か正常に近い濃度である

＜Ⅴ　選択的 IgA 欠損症＞

診断方法

1. 血清 IgA のみが低下（血清 IgG および IgM は正常）
2. 4 歳以上（4 歳以下では血清 IgA が正常化するまで経過観察が必要である）
3. 低ガンマグロブリン血症を呈する他の疾患が除外されている

＜Ⅵ　特異抗体産生不全症＞

診断方法

1. 多糖体ワクチンに対する反応が低下
2. IgG、IgG サブクラス、IgA、IgM、IgE は正常
3. その他の原発性または二次性原発性免疫不全症が除外されている

＜Ⅶ　乳児一過性低ガンマグロブリン血症＞

診断方法

1. 血清 IgG が年齢相応の正常値の-2SD 未満である
2. その他の血清免疫グロブリンの値は問わない
3. 生後 6 か月以降
4. その他の原発性免疫不全症が除外されている

＜Ⅷ　そのほかの液性免疫不全を主とする疾患＞

・ モノソミー7、トリソミー8、先天性角化不全症による低ガンマグロブリン血症を伴う骨髄異形成がある。
・ ひとつまたはそれ以上の IgG および IgA サブクラスの低値を伴う、免疫グロブリン重鎖の変異または欠失がある。

④　免疫調節障害

＜Ⅰ　チェディアック・東（Chédiak-Higashi）症候群＞

【診断方法】

A. 症状
   1. 皮膚、毛髪、眼における部分的白子症
   2. 一般化膿菌に対する易感染性
   3. 知能障害、痙攣、小脳失調、末梢神経障害等の神経系の異常（ただし幼少期には目立たず、進行性）
   4. 出血傾向
   5. 血球貪食症候群の合併

B. 検査所見
   1. 白血球内の巨大顆粒（ミエロペルオキシダーゼや酸フォスファターゼが陽性）
   2. NK 細胞活性の低下
   3. 細胞傷害性 T 細胞の機能障害
   4. *LYST* 遺伝子変異

・病的な *LYST* 遺伝子変異が認められれば、確定診断される
・部分的白子症を伴う先天性免疫不全症で、白血球内の巨大顆粒を認める場合、本症の可能性が高い
・類縁疾患に Gricelli 症候群、Hermansky-Pudlak 症候群が知られている

＜Ⅱ　X連鎖リンパ増殖症候群＞

【診断方法】

A. 症状

1. EB ウイルスによる致死的伝染性単核症
2. 血球貪食症候群
3. 低ガンマグロブリン血症
4. SAP 欠損症では、悪性リンパ腫、再生不良性貧血、血管炎
5. XIAP 欠損症では、脾腫、出血性腸炎

B. 検査所見

1. リンパ球における SAP もしくは XIAP 蛋白発現の低下
2. *SH2D1A* もしくは *XIAP/BIRC4* 遺伝子の変異
3. インバリアント NKT 細胞の低下

・XLP には、タイプ 1 の SAP 欠損症とタイプ 2 の XIAP 欠損症が知られている
・原則として男児に発症する
・*SH2D1A* もしくは *XIAP/BIRC4* 遺伝子に病的な変異が認められれば、確定診断される
・男児で重症の EB ウイルス感染症を発症、もしくは血球貪食症候群を繰り返す場合には、本症を疑う

＜Ⅲ　自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS)＞

【診断基準】

A. 必須項目

1. 6 ヶ月を超えて慢性に経過する非腫瘍性、非感染性のリンパ節腫脹または脾腫、もしくはその両方
2. $CD3^+$ TCR・・$^+$ $CD4^-$ $CD8^-$ T 細胞（ダブルネガティブ T 細胞）の増加（末梢血リンパ球数が正常または増加している場合で、全リンパ球中の 1.5%以上、もしくは $CD3^+$ T 細胞の 2.5%以上）

B. 付帯項目

1. 一次項目
   1) リンパ球のアポトーシスの障害（2 回の独立した検索が必要）
   2) *FAS*、*FASLG*、*CASP10* のいずれかの遺伝子における体細胞もしくは生殖細胞系列での変異
2. 二次項目
   1) 血漿 sFASL（> 200 pg/mL）、血漿 IL-10（> 20 pg/mL）、血清または血漿ビタミン B12（> 1500 ng/L）、血漿 IL-18（> 500 pg/mL）のいずれかの増加
   2) 典型的な免疫組織学的所見（経験豊富な血液病理学者による）
   3) 自己免疫性血球減少（溶血性貧血、血小板減少または好中球減少）かつ多クローン性 IgG の増加
   4) 自己免疫の有無に関わらず非腫瘍性/非感染性のリンパ球増殖症の家族歴

・必須項目２つと付帯項目の一次項目１つを満たせば、確定診断される
・必須項目２つと付帯項目の二次項目１つを満たせば、本症の可能性が高い
・類縁疾患にカスペース8欠損症、RAS関連自己免疫性リンパ増殖症候群様疾患（RALD）、FADD欠損症が知られている

＜ⅠからⅢに掲げるもののほかの、免疫調節障害＞

【診断方法】

そのほかの免疫調節障害として、家族性血球貪食症候群（FHL）、カンジダ感染と外胚葉形成異常を伴う自己免疫性多腺性内分泌不全症（APECED）、IPEX 症候群、CD25 欠損症、ITCH 欠損症などが知られている。

家族性血球貪食症候群（FHL）では、症状や一般検査から他の原因による血球貪食症候群と FHL を鑑別することは困難である。FHL の病型には、FHL1（原因遺伝子不明）、FHL2（パーフォリン欠損症）、FHL3（Munc13-4 欠損症）、FHL4（Syntaxin11 欠損症）、FHL5（Munc18-2 欠損症）が知られている。FHL2～FHL5 では、それぞれの原因遺伝子の変異が認められれば、確定診断される。またそれぞれの蛋白発現解析によるスクリーニングが可能である。NK 細胞活性や細胞傷害性 T 細胞の機能は一般に低下する。

APECED は内分泌症候群、IPEX 症候群は慢性消化器症候群の項を参照。

⑤ 原発性食細胞機能不全症および欠損症

＜Ⅰ　重症先天性好中球減少症＞

1. 生後早期からの反復する重症細菌感染症
2. 慢性好中球減少（末梢血好中球絶対数が200/ml未満）
3. 骨髄像で骨髄顆粒球系細胞の正形成～低形成と前骨髄球を認める
4. 既知の遺伝子として、ELANE HAX1、 GFI1、 CSF3R、 WAS、 G6PC3が挙げられる

・好中球エラスターゼをコードするELANE遺伝子の変異が約60%

・その他に、HAX1遺伝子やGFI1遺伝子、G―CSF受容体である

CSF3R遺伝子の変異、 Wiskott-Aldrich Syndrome protein (WAS)

の恒常活性型変異、先天性心疾患、静脈拡張、泌尿生殖器異常を伴うG6PC3遺伝子異常がある

＜Ⅱ　周期性好中球減少症＞

1. 約21日周期での好中球減少
2. .周期に一致した発熱、口内炎、全身倦怠感
3. 3～5日で自然回復する。
4. 好中球減少（末梢血好中球絶対数が500/μl未満）
5. ほぼ全例で好中球エラスターゼ遺伝子（ELANE）変異が認められる。

・ 末梢血での血液検査に先行し骨髄像の変化（低形成～過形成）がみられるが、周期によって違うため骨髄像からの診断は難しい

＜Ⅰ及びⅡに掲げるもののほかの、慢性の経過をたどる好中球減少症＞

その他に慢性的な経過をたどる好中球減少症として様々な責任遺伝子が明らかになっており、今後も増えることが予想される。代表的なものとして、Hermansky-Pudlak症候群２型（AP3B1）、Griscelli症候群２型（RAB27A）、p14欠損症（P14/MAPBPIP）、WHIM症候群（CXCR4）や糖原病Ib型（G6PT1）などが挙げられる。責任遺伝子を括弧内に示す。

＜Ⅳ　白血球接着不全症＞

LADタイプI：b2インテグリンの欠損による接着障害

１．生後早期からの細菌感染症

２．非化膿性の皮膚感染症、臍帯脱落遅延、歯肉炎、歯周囲炎

３．白血球異常高値

４．粘着能、遊走能、貪食能の低下

５．フローサイトメトリーによるCD18、CD11の欠損にて診断される。

６．責任遺伝子はINTGB2である。

LADタイプIIはセレクチンリガンドのフコシル化炭水化物欠損による接着障害であり、LADタイプIの症状に加えて精神発達遅滞が認められる。LADタイプIIIはLADタイプIの症状に加えて出血症状があり、b2インテグリンと相互作用するKindlin-3の欠損により生ずる。責任遺伝子はそれぞれFUCT1（タイプII）とKINDLIN3（タイプIII）であるが、頻度は極めて低い。

＜Ⅴ　シュワッハマン・ダイアモンド（Shwachman-Diamond）症候群＞

1.　常染色体劣性遺伝

2.　好中球減少症による易感染性、貧血、血小板減少

3.　膵眼分泌異常

4.　骨格異常（低身長など）を伴うことが多い

5.　骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病を発症することが多い

6.　90%でSBDS遺伝子に変異が認められる

上記臨床症状のもとSBDS遺伝子解析により確定診断にいたる

＜Ⅵ　慢性肉芽腫症＞

活性酸素産生好中球が正常コントロールの5%未満で、下記のうち一つを満たす

1.　深部感染症（カタラーゼ陽性菌、真菌等）の罹患歴

2.　気道、消化管、尿路系のびまん性肉芽腫形成

3.　発育不全、肝脾腫またはリンパ節腫脹を認める

上記臨床症状のもと以下の遺伝子解析により確定診断にいたる

gp91phox、p22phox、p47phox、p67phox p40phoxの異常により活性酸素産生能が低下することもある。

＜Ⅶ　ミエロペルオキシダーゼ欠損症＞

1.　常染色体劣性遺伝

2.　好中球の細胞内殺菌能低下

3. カンジダ症罹患（5% 未満）

4. 好中球のMPO染色によるMPO欠損、減少

5. 偶然発見され、無症状の症例も多い

上記臨床症状のもとMPO遺伝子解析により確定診断にいたる

＜Ⅷ メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症＞

1. BCG、非結核性抗酸菌に対する易感染性

2. サルモネラ等の細胞内寄生菌感染症による重篤化

3. 多発性骨髄炎

4. 他の感染症に対しては易感染性を示さない

上記臨床症状のもと以下の遺伝子解析により確定診断にいたる

IL12B、IL12RB1、IFNGR1、IFNGR2、STAT1、IKBKG、CYBB、TYK2、IRF8、ISG15

＜ⅣからⅧに掲げるもののほかの、白血球機能異常＞

白血球機能異常を示す上記以外の疾患。

⑥ 自然免疫異常

I. 免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症

II. IRAK4欠損症

III. MyD88欠損症

IV. 慢性皮膚粘膜カンジダ症

V. 1から4に掲げるもののほかの、自然免疫異常

診断方法

自然免疫おいて重要な役割を果たす分子の先天的な欠損あるいは機能異常があり、それによる自然免疫機構の障害によって易感染性を呈する疾患であり、多くの場合、その分子の欠損あるいは機能異常に直接的に関連する遺伝子異常が認められる。

診断は、各疾患の特徴的な臨床像に加えて、以下のいずれかがある場合を原則とする。

1. 該当する分子の欠損が証明できる場合。
2. 該当する遺伝子異常が、該当する分子の欠損や機能異常に結び付くことが直接的に証明できる場合。
3. 該当する分子や責任遺伝子の異常がない、あるいは原因が解明されていないが、該当する疾患の病態の根本的な基盤となる現象を、免疫学的あるいは分子生物学的手法を用いて証明できる場合。
4. 易感染性が、該当する疾患以外では医学的に説明できない場合。

この疾患は、以下のように細分類される。細分類ごとに、上記の方法によって診断する。

現在判明している責任遺伝子を各々括弧内に示す。

免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症（*IKBKG*、*IKBA*）

無汗性外胚葉形成異常と種々の病原体に対する易感染性を特徴とする。無汗症や外胚葉形成不全の症状、易感染性の程度は様々である。

IRAK4 欠損症（*IRAK4*）

肺炎球菌、ブドウ球菌、連鎖球菌、緑膿菌などによる侵襲性細菌感染症を特徴とする。特に肺炎球菌による化膿性髄膜炎は死亡率が高い。

MyD88 欠損症（*MYD88*）

IRAK4 欠損症と臨床像は類似している。

慢性皮膚粘膜カンジダ症（*IL17RA*、*IL17F*、*STAT1*、*ACT1*）

皮膚や粘膜、爪の慢性的なカンジダ症を呈する疾患である。抗真菌剤は一時的に有効であるが、長期的に完全に病変を治癒させることは困難である。通常深部臓器の真菌症は伴わない。

ほかの自然免疫異常

これには、WHIM（warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis）症候群、Epidermodysplasia verruciformis、単純ヘルペス脳炎、*CARD9*欠損症、Trypanosomiasisがあり、それぞれ、*CXCR4*、*EVER1/ EVER2*、*TLR3/ UNC93B1/ TRAF3/ TRIF/ TBK1*、*CARD9*、*APOL-1*が責任遺伝子である。

⑦ 先天性補体欠損症

I. 先天性補体欠損症

II. 遺伝性血管性浮腫（C1インヒビター欠損症）

III. 1及び2に掲げるもののほかの、先天性補体欠損症

診断方法

補体は 30 種類以上の様々な機能をもつ分子群であり、先天的な欠損による臨床症状は様々である。大きく分類すると、

1. 前期反応経路の異常
2. 後期反応経路の異常
3. 制御因子、およびその受容体の異常

に分けられる。1 では、欠損する補体成分に関連した易感染性だけでなく、全身性エリテマトーデス類似の自己免疫疾患おこりやすい。2 では、ナイセリア属に対する易感染性が見られるが、全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患の頻度は少ない。C9 欠損症は日本人で頻度が高いが、髄膜炎菌による化膿性髄膜炎の頻度が正常人よりも高いとされる。3 には、C1 インヒビター欠損による遺伝性血管浮腫、および Factor I や Factor H、MCP などの第 2 経路の異常によるものがあり、後者では非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）の原因となる。ここでは、aHUS や、補体系による溶血を呈する発作性夜間欠色素尿症については、他のカテゴリーに属するものとする。補体欠損症には胎生期の細胞の遊走能異常をおこすものもある。

補体欠損症は以下のように細分類される

・先天性補体欠損症

先天性補体欠損症は、以下のようにさらに細分類される。現在判明している責任遺伝子を各々括弧内に示す。診断は、補体成分の欠損を証明するか、対応する責任遺伝子にそれに直接関連した異常を認めることで診断する。なお、感染症や自己免疫疾患等に付随しておこる補体の消費等による二次的な補体成分の低下は、この疾患に含めてはならない。

C1q 欠損症（C1QA、C1QB、C1QC）、C1r 欠損症（C1R）、C1s 欠損症（C1S）、C4 欠損症（C4A、C4B）、C2 欠損症（C2）、C3 欠損症（C3）、C5 欠損症（C5A、C5B）、C6 欠損症（C6）、C7 欠損症（C7）、C8 欠損症（C8A、C8B）、C9 欠損症（C9）、Factor D 欠損症（CFD）、Properdin 欠損症（PFC）、Factor I 欠損症（CFI）、Factor H 欠損症（CFH）、MASP1 欠損症（MASP1）、3MC 症候群（CLK1）、MASP2 欠損症（MASP2）、Ficolin 3 関連免疫不全症（FCN3）

・遺伝性血管性浮腫

これには以下の 3 つの病型が含まれる。

1 型：C1 インヒビターの活性、蛋白量ともに低下している。

2 型：C1 インヒビターの活性は低下しているが、蛋白量は正常または上昇している。

3 型：遺伝性であるが、C1 インヒビターの活性、蛋白量ともに正常である。

診断は、遺伝性血管性浮腫の臨床像をもとに、C1 インヒビター活性を測定し、正常値の 70%以下であれば、家族歴を問わず、遺伝性血管性浮腫と診断する。なお、発作時の C4 値の低値は診断の参考となる。3 型はきわめてまれであるが、典型的な臨床像を呈し、家族性に認められれば、C1 インヒビター活性が低値でなくても、遺伝性血管性浮腫と診断して良い（これまで国内からは報告されていない）。

・ほかの先天性補体欠損症

特徴的な臨床像を呈し、補体成分の欠損とそれに直接関連した責任遺伝子の異常が確認できれば診断する。

＜重症度分類＞
原発性免疫不全症候群全体について、中等症以上を対象とする。

重症
治療で、補充療法（阻害薬等の代替治療薬の投与を含む）、G-CSF 療法、除鉄剤の投与、抗凝固療法、ステロイド薬の投与、免疫抑制薬の投与、抗腫瘍薬の投与、再発予防法、感染症予防療法、造血幹細胞移植、腹膜透析、血液透析のうち、一つ以上を継続的に実施する（断続的な場合も含めて概ね 6 か月以上）場合。

中等症
上記治療が継続的には必要で無い場合。

軽症
上記治療が不要な場合。

※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。

67 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とを認めるものをいう。同義語として IgA 腎炎、Berger 病、IgA-IgG腎症がある。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とフランスその他の南欧諸国が知られており、北欧や北米では比較的少ない。このような著しい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るが、北米においては北米先住民族に多発し黒人では稀であることも知られているため、何らかの人種的要因の存在も想定されている。成人・小児ともに男性にやや多く、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、患者層はすべての年齢にわたっている。

2. 原因

本症には適切な動物モデルがなく、成因の解明は臨床症例の解析に待たねばならないため種々の制約があるが、本症が流血中のIgAを主体とする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のIgAの多くが補体成分と共存していること、移植腎に短期間のうちに高率に再発すること、更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。また最近では、遺伝的要素、IgA 分子の糖鎖異常、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。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、内外とも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）、抗血小板薬、n-3 系脂肪酸（魚油）などで治療を行う。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

予後に関する様々な研究がなされているが、診断時の腎機能や症状により予後が異なる。複数の研究の解析から、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内外で異論がなく、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内外に共通した認識である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 33,000 人（研究班による）

2. 発病の機構

不明（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. 5 g/gCr 以上の場合、C. 腎生検施行例の組織学的重症度 III もしくは 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　名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科　教授　松尾　清一

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜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稀である。

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）がみられる。

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：間欠的または持続的蛋白尿

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 315 mg／dL 以上（標準血清を用いた多施設共同研究による。）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）までのメサンギ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みられる。

B．蛍光抗体法または酵素抗体法所見：びまん性にメサンギウム領域を主体とする IgA の顆粒状沈着　注 4）

C．電顕所見：メサンギウム基質内，特にパラメサンギ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。

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。従来の基準のなかには成人の場合，半数以上の患者で血清 IgA 値は 350 mg／dL 以上を呈するとされていたが，その時点では IgA の標準化はなされていなかった。

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＞

<u>以下のいずれかを満たす場合を対象とする。</u>

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 もしくは 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 ㎡)	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

※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。

68 多発性嚢胞腎

○ 概要

1. 概要

両側の腎臓に嚢胞が無数に生じる、遺伝性疾患。多発性嚢胞腎(Polycystic Kidney)が正しい用語であるが、嚢胞腎(cystic kidney)の用語も用いられている。多発性嚢胞腎には、常染色体優性多発性嚢胞腎(Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, ADPKD)と常染色体劣性多発性嚢胞腎(Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease, ARPKD)とがある。

前者を成人型、後者を幼児型と呼ぶこともあるが、成人型でも胎児期に診断が可能であり、幼児型でも稀に成人にまで成長するものもあるので、この名称は不適切であり、使われなくなりつつある。

2. 原因

ADPKD の病態を引き起こす遺伝子は二つあり(PKD1、PKD2)、各々蛋白として Polycystin 1 (PC1)と Polycystin 2 (PC2)をコードしている。ADPKD 患者の約 85%がPKD1 の遺伝子変異が原因で、残り約 15%ではPKD2遺伝子変異が原因である。PKD1はPKD2より一般に臨床症状が重いが、同じ家系でも個人差が大きい。

3. 症状

受診の原因になった自覚症状として、肉眼的血尿(31%)、側腹部・背部痛(30%)、家族に多発性嚢胞腎患者がいるから(11%)、易疲労感(9%)、腹部腫瘤(8%)、発熱(7%)、浮腫(6%)、頭痛(5%)、嘔気(5%)、腹部膨満(4%)がある。

4. 治療法

高血圧を治療することは、腎機能低下速度を緩和し頭蓋内出血の危険因子を低下させる。自宅での血圧が 130/85mmHg 未満を目標に、カルシウム・チャンネル阻害薬は使用せず、ARB または ACEI を第一選択とし、目的が達成できなければ α-、β-阻害薬を追加処方する。

透析に至った患者の腹部膨満を緩和する方法として、両側腎動脈塞栓術が行われ、良好な結果が得られている。

バゾプレッシン受容体阻害薬によって細胞内 cyclic-AMP 濃度を下げることにより、腎嚢胞増大を抑制することが実験動物モデルで示され、バゾプレッシンV2受容体の拮抗薬トルバプタンの臨床試験が世界的規模で行われた。トルバプタンは、腎嚢胞の増大と腎機能の低下をプラセボと比較し有意に抑制することが示されており、我が国では 2014 年 3 月から保険適用となっている。

5. 予後

腎容積が増大する患者では、徐々に腎機能が低下していき、腎不全となり、透析療法が必要となる。60歳頃までに約 50%の人が腎不全になる。また頭蓋内出血の危険性が高い(患者の8%)ことも、注意点である。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 29,000 人（研究班による）

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（根治的治療はない）

4．長期の療養

必要（進行性であり、60 歳頃までに約 50%の人が腎不全に至る）

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を用い、A. CKD 重症度分類ヒートマップで赤部分、B. 腎容積 750ml 以上かつ腎容積増大速度5%/年以上のうち、いずれかを満たした場合を対象とする。

○　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　名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科　教授　松尾　清一

○　付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

ADPKD の診断基準

表　＜ADPKD診断基準＞（厚生労働省進行性腎障害調査研究班「常染色体優性多発性嚢胞腎診療ガイドライン（第2版）」）

1. 家族内発生が確認されている場合
1)　超音波断層像で両腎に各々3個以上確認されているもの
2)　CT，MRIでは，両腎に嚢胞が各々5個以上確認されているもの
2. 家族内発生が確認されていない場合
1) 15歳以下では，CT，MRIまたは超音波断層像で両腎に各々3個以上嚢胞が確認され，以下の疾患が除外される場合
2) 16歳以上では，CT，MRIまたは超音波断層像で両腎に各々5個以上嚢胞が確認され，以下の疾患が除外される場合

除外すべき疾患
- 多発性単純性腎嚢胞　multiple simple renal cyst
- 尿細管性アシドーシス renal tubular acidosis
- 多嚢胞腎multicystic kidney（多嚢胞性異形成腎multicystic dysplastic kidney）
- 多房性腎嚢胞　multilocular cysts of the kidney
- 髄質嚢胞性疾患　medullary cystic disease of the kidney（若年性ネフロン癆 juvenile nephronophthisis）
- 多嚢胞化萎縮腎（後天性嚢胞性腎疾患）　acquired cystic disease of the kidney
- 常染色体劣性多発性嚢胞腎　autosomal recessive polycystic kidney disease

ARPKD の診断基準

表　ARPKD の診断基準

1 に加えて 2 の一項目以上を認める場合に ARPKD と診断する．

1．皮髄境界が不明瞭で腫大し高輝度を示す典型的超音波画像所見

2．a）両親に腎嚢胞を認めない，特に 30 歳以上の場合

b）臨床所見，生化学検査，画像検査などにより確認される肝線維症

c）ductal plate の異常を示す肝臓病理所見

d）病理学的に ARPKD と確認された同胞の存在

e）両親の近親婚

＜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. 腎容積 750ml 以上かつ腎容積増大速度5%/年以上

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 ㎡)	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

※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。

69 黄色靭帯骨化症

○ 概要

1. 概要

黄色靭帯骨化症(the ossification of the ligamentum flavum; OLF)は、黄色靭帯が骨化する疾患であり、胸腰移行部に多いが、全脊柱に発生する。診断には単純レントゲン写真、断層写真あるいはMRI, CTが有用である。多椎間罹患例は約 35%である。頸椎後縦靭帯骨化症, あるいは胸椎後縦靭帯骨化症と合併することが多いことから, 脊柱管内靭帯骨化の一連の疾患と考えられている。しかし単独で発症することもある。

2. 原因

原因は不明である。脊柱管内靭帯骨化症の一部分症と捉えられている。骨化黄色靭帯の経年的生化学的分析では, 若年者の黄色靭帯にはデルマタン硫酸が多いが加齢とともに, また骨化靭帯にはコンドロイチン硫酸が増加する。

HLAの関与が指摘されており、遺伝的な要因もあると考えられている。

3. 症状

胸椎黄色靭帯骨化症が多い。初発症状として下肢の脱力やこわばり、しびれまた腰背部痛や下肢痛が出現する。痛みがない場合もある。数百メートル歩くと少し休むといった間欠跛行を来すこともある。重症になると歩行困難となり、日常生活に障害を来す状態になる。

4. 治療法

神経が圧迫されて症状が出現した場合に治療の対象になる。安静臥床や消炎鎮痛剤の内服を行う。痛みが強い場合は硬膜外ブロックを行うこともある。種々の治療法を組み合わせて経過を見るが、神経症状の強い場合は手術を行う。この場合、骨化巣を切除して神経の圧迫を取る。頚椎後縦靭帯骨化症が合併している場合は症状を来している部位を検査してどちらが病気の主体をなしているか決定する。どちらかはっきりしない場合、頚椎を先に手術することもある。

OLF によって脊髄が圧迫されて症状が起これば進行性であることが多いので, 観血的治療の対象となり得る。

5. 予後

徐々に下肢症状が悪化することが多い。症状がなくても脊柱靭帯骨化症の一部分の病気と考えられるので頚椎、胸椎、腰椎のレ線写真の検査がすすめられる。骨化症が存在することが判明すれば、定期的なレントゲン検査を行った方が良い。後縦靭帯骨化症同様、些細な外力、転倒等に注意する必要がある。

○　要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

2, 360 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立（根本的治療法なし）

4. 長期の療養

必要（進行性のことが多く、重症例では歩行困難）

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）

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る。

○　情報提供元

「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班」

研究代表者　慶應義塾大学医学部整形外科学教室　教授　戸山　芳昭

○　付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

1．主要項目

（1）自覚症状ならびに身体所見

①四肢・躯幹のしびれ，痛み，感覚障害

②四肢・躯幹の運動障害

③膀胱直腸障害

④ 脊柱の可動域制限

⑤四肢の腱反射異常

⑥四肢の病的反射

（2）血液・生化学検査所見

一般に異常を認めない。

（3）画像所見

① 単純X線

側面像で、椎体後縁に接する後縦靱帯の骨化像または椎間孔後縁に嘴状・塊状に突出する黄色靱帯の骨化像がみられる。

② CT

脊柱管内に後縦靱帯または黄色靱帯の骨化がみられる。

③ MRI

靱帯骨化巣による脊髄圧迫がみられる。

2．鑑別診断

強直性脊椎炎、変形性脊椎症、強直性脊椎骨増殖症、脊柱管狭窄症、椎間板ヘルニア、脊柱奇形、脊椎・脊髄腫瘍、運動ニューロン疾患、痙性脊髄麻痺（家族性痙性対麻痺）、多発ニューロパチー、脊髄炎、末梢神経障害、筋疾患、脊髄小脳変性症、脳血管障害、その他。

3．診断

画像所見に加え、1に示した自覚症状ならびに身体所見が認められ，それが靱帯骨化と因果関係があるとされる場合、本症と診断する。

＜重症度分類＞

下記の(1)、(2)の項目を満たすものを対象とする。

(1) 画像所見で後縦靱帯骨化または黄色靱帯骨化が証明され、しかもそれが神経障害の原因となって、 日常生活上支障となる著しい運動機能障害を伴うもの。

(2) 運動機能障害は、日本整形外科学会頸部脊椎症性脊髄症治療成績判定基準（表）の上肢運動機能Ⅰと下肢運動機能Ⅱで評価・認定する。

頸髄症：Ⅰ上肢運動機能、Ⅱ下肢運動機能のいずれかが2点以下

（ただし、Ⅰ、Ⅱの合計点が7点でも手術治療を行う場合は認める）

胸髄症あるいは腰髄症：Ⅱ下肢運動の評価項目が2点以下

（ただし、3点でも手術治療を行う場合は認める）

日本整形外科学会頸部脊椎症性脊椎症治療成績判定基準（抜粋）

Ⅰ　上肢運動機能

0. 箸又はスプーンのいずれを用いても自力では食事をすることができない。
1. スプーンを用いて自力で食事ができるが、箸ではできない。
2. 不自由ではあるが、箸を用いて食事ができる。
3. 箸を用いて日常食事をしているが、ぎこちない。
4. 正常

注 1　きき手でない側については、ひもむすび、ボタンかけなどを参考とする。

注 2　スプーンは市販品を指し、固定用バンド、特殊なグリップなどを使用しない場合をいう。

Ⅱ　下肢運動機能

0. 歩行できない。
1. 平地でも杖又は支持を必要とする。
2. 平地では杖又は支持を必要としないが、階段ではこれらを要する。
3. 平地・階段ともに杖又は支持を必要としないが、ぎこちない。
4. 正常

注 1　平地とは、室内又はよく舗装された平坦な道路を指す。

注 2　支持とは、人による介助、手すり、つかまり歩行の支えなどをいう。

※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。

70 後縦靱帯骨化症

○ 概要

1. 概要

後縦靱帯骨化症は、脊椎椎体の後縁を連結し、脊柱のほぼ全長を縦走する後縦靱帯が骨化することにより、脊椎管狭窄をきたし、脊髄または神経根の圧迫障害を来す疾患である。頸椎に最も多いが、胸椎や腰椎にも生じる。

後縦靱帯骨化症患者では、前縦靱帯骨化を中心として、広汎に脊柱靱帯骨化をきたす強直性脊椎骨増殖症を約 40%に合併し、また黄色靱帯骨化や棘上靱帯骨化の合併も多く、脊椎靱帯骨化の一部分症として捉える考えもある。

2. 原因

多くの説があるが、現在のところ不明である。全身的骨化素因、局所の力学的要因、炎症、ホルモン異常、カルシウム代謝異常、糖尿病、遺伝、慢性外傷、椎間板脱出、全身的退行変性などがあげられている。

後縦靱帯骨化症患者の家系調査により、高率な多発家系の存在することが明白となり、本症の成因に遺伝的背景が大きな役割をなしていることが示唆されている。兄弟発生例での遺伝子解析などの研究が進行中であり、今後本症の疾患感受性遺伝子の特定が期待される。

3. 症状

初発症状は頸部痛、上肢のしびれ、痛みで始まることが多い。進行すると下肢のしびれ、痛み、知覚鈍麻、筋力低下、上・下肢の腱反射異常、病的反射などが出現し、痙性麻痺を呈する。麻痺が高度になれば横断性脊髄麻痺となり、膀胱直腸障害も出現する。転倒などの軽微な外傷で、急に麻痺の発生や憎悪をきたすことがあり、非骨傷性頚髄損傷例の 30%以上を占めるとする調査結果もある。

4. 治療法

保存的治療として、局所の安静保持をはかるために、頸椎装具の装着や薬物療法が行われる。保存的治療で効果が得られない場合や、脊髄症状が明らかな症例には手術療法が行われる。頸椎後縦靱帯骨化症では、後方からの椎弓形成術が選択されることが多いが、骨化が大きく椎弓形成術による脊髄後方シフトでは脊髄の圧迫が解除されない症例や脊椎のアライメントが不良な症例では前方除圧固定が選択される。胸椎後縦靱帯骨化症の外科的治療では高位や骨化の形態（嘴状または台形）に応じて、後方、前方または前方＋後方などを選択し、固定の併用を要する症例も多い。特に後弯部の嘴状の症例は脊髄麻痺のリスクが高く、脊髄モニタリングや術中エコーの併用も考慮すべきである。

5. 予後

骨化が脊柱管前後径の 60%を超えると、ほぼ全例で脊髄障害が出現するが、静的な圧迫よりも動的な圧迫要因の方が脊髄症発症に関与している事が多い。軽症の脊髄症の場合、神経症状は不変の場合が多く、

必ずしも進行性とはいえない。一方で進行性の脊髄症の場合、自然軽快は困難であるため、時期を逸せず手術を選択することが重要である。

術後長期予後は術後 5 年を境に、徐々に神経症状が再悪化する傾向が見られる。

頸椎の改善率は 50%程度とするものが多く、脊髄麻痺の悪化は約 4%、髄節性運動麻痺は 5～10%程度と報告されている。一方胸椎の改善率は頸椎と比較して術後成績が不良であり、改善率は約 40%、脊髄麻痺の悪化も 10%程度と報告されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

33,346 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（自然軽快は困難）

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）

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る。

○ 情報提供元

「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班」

研究代表者　慶應義塾大学医学部整形外科学教室　教授　戸山　芳昭

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

1. 主要項目

（1） 自覚症状ならびに身体所見

① 四肢・躯幹のしびれ、痛み、感覚障害

② 四肢・躯幹の運動障害

③ 膀胱直腸障害

④ 脊柱の可動域制限

⑤ 四肢の腱反射異常

⑥ 四肢の病的反射

（2） 血液・生化学検査所見

一般に異常を認めない。

（3） 画像所見

① 単純X線

側面像で、椎体後縁に接する後縦靱帯の骨化像または椎間孔後縁に嘴状・塊状に突出する黄色靱帯の骨化像がみられる。

② CT

脊柱管内に後縦靱帯または黄色靱帯の骨化がみられる。

③ MRI

靱帯骨化巣による脊髄圧迫がみられる。

2. 鑑別診断

強直性脊椎炎、変形性脊椎症、強直性脊椎骨増殖症、脊柱管狭窄症、椎間板ヘルニア、脊柱奇形、脊椎・脊髄腫瘍、運動ニューロン疾患、痙性脊髄麻痺（家族性痙性対麻痺）、多発ニューロパチー、脊髄炎、末梢神経障害、筋疾患、脊髄小脳変性症、脳血管障害、その他。

3. 診断

画像所見に加え、1に示した自覚症状ならびに身体所見が認められ、それが靱帯骨化と因果関係があるとされる場合、本症と診断する。

＜重症度分類＞

下記の(1)、(2)の項目を満たすものを認定対象とする。

(1) 画像所見で後縦靱帯骨化または黄色靱帯骨化が証明され、しかもそれが神経障害の原因となって、日常生活上支障となる著しい運動機能障害を伴うもの。

(2) 運動機能障害は、日本整形外科学会頸部脊椎症性脊髄症治療成績判定基準（表）の上肢運動機能Ⅰと下肢運動機能Ⅱで評価・認定する。

頸髄症：Ⅰ上肢運動機能、Ⅱ下肢運動機能のいずれかが2点以下

（ただし、Ⅰ、Ⅱの合計点が7点でも手術治療を行う場合は認める）

胸髄症あるいは腰髄症：Ⅱ下肢運動の評価項目が2点以下

（ただし、3点でも手術治療を行う場合は認める）

日本整形外科学会頸部脊椎症性脊椎症治療成績判定基準（抜粋）

Ⅰ　上肢運動機能

0. 箸又はスプーンのいずれを用いても自力では食事をすることができない。
1. スプーンを用いて自力で食事ができるが、箸ではできない。
2. 不自由ではあるが、箸を用いて食事ができる。
3. 箸を用いて日常食事をしているが、ぎこちない。
4. 正常

注１　きき手でない側については、ひもむすび、ボタンかけなどを参考とする。

注２　スプーンは市販品を指し、固定用バンド、特殊なグリップなどを使用しない場合をいう。

Ⅱ　下肢運動機能

0. 歩行できない。
1. 平地でも杖又は支持を必要とする。
2. 平地では杖又は支持を必要としないが、階段ではこれらを要する。
3. 平地・階段ともに杖又は支持を必要としないが、ぎこちない。
4. 正常

注１　平地とは、室内又はよく舗装された平坦な道路を指す。

注２　支持とは、人による介助、手すり、つかまり歩行の支えなどをいう。

※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。

71　広範脊柱管狭窄症

○　概要

1.　概要

頸、胸、腰椎部の広範囲にわたる脊柱管狭小により、脊髄、馬尾神経または、神経根の障害をきたす疾患をいう。

2. 原因

現在のところ不明である。発育性の脊柱管狭窄を基盤に、局所の力学的要因、慢性外傷、全身的退行変性などが関与する。

3. 症状

四肢、躯幹の痛み、しびれ、筋力低下、四肢の運動障害、脊髄麻痺、脊椎性間欠跛行を呈する。膀胱直腸障害を伴うことがある。同時に多部位が発症する場合や、別の部位が時間を経て発症する場合も多い。

4. 治療法

保存的治療として、局所の安静保持をはかるために装具の装着や、物理療法、薬物療法等が行われる。馬尾神経や神経根の障害を示す症例では、硬膜外ブロックや神経根ブロックが有効な場合がある。保存的治療が無効な場合や、脊髄麻痺が明らかな症例では、手術療法を行う。病態に応じて、前方除圧固定術や、後方進入による椎弓形成術、脊柱管拡大術などが行われる。

5. 予後

多くは憎悪、軽快を繰り返し、次第に悪化して歩行が困難となる。転倒などの軽微な外傷により、急に症状が悪化し、重篤な脊髄麻痺をきたすことがある。手術の時期を失うと、手術を行っても十分な改善が得られなくなる。

○　要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

5,147 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立（局所の安静保持や手術療法を行う）

4. 長期の療養

必要（憎悪、軽快を繰り返し、次第に悪化して歩行が困難となる）

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）

6. 重症度分類

日本整形外科学会頸部脊髄症治療成績判定基準の上肢運動機能Ⅰと下肢運動機能Ⅱを用いて、頸髄症：Ⅰ上肢運動機能、Ⅱ下肢運動機能のいずれかが2点以下（ただし、Ⅰ、Ⅱの合計点が7点でも手術治療を行う場合は認める）、胸髄症あるいは腰髄症：Ⅱ下肢運動の評価項目が2点以下（ただし、3点でも手術治療を行う場合は認める）を対象とする。

○ 情報提供元

「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班」

研究代表者　慶應義塾大学医学部整形外科学教室　教授　戸山　芳昭

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

1 概念

主として中年以後に発症し、四肢・躯幹の痛み、しびれ、筋力低下、運動障害を主症状とする。脊髄麻痺のために重度の歩行障害をきたすほか、いわゆる脊椎性間欠跛行のため、歩行困難となることもある。形態学的変化としては、頸・胸・腰椎部の広範囲にわたる脊柱管の狭小化が主体である。

2 症状

主として四肢・躯幹の痛み、しびれ、筋力低下、運動障害、脊椎性間欠跛行を呈する。排尿・排便障害を伴うことがある。これらの症状は増悪、軽快を繰り返し、次第に悪化して歩行が困難となる。転倒などの軽微な外傷機転によって症状が急激に悪化し、重篤な脊髄麻痺をきたすことがある。

3 診断

上記の症状（神経根、脊髄及び馬尾症状）と画像所見による脊柱管狭小化を総合的に診断する。

ただし、以下の各項に該当するものに限る。

(1) 頸椎部、胸椎部又は腰椎部のうち、いずれか 2 つ以上の部位において脊柱管狭小化を認めるもの。
ただし、頸胸椎移行部又は胸腰椎移行部のいずれか 1 つのみに狭小化を認めるものは除く。

(2) 脊柱管狭小化の程度は画像上（単純Ｘ線写真、断層写真、CT、MRI、ミエログラフィーなど）脊柱管狭小化を認め、脊髄、馬尾又は神経根を明らかに圧迫する所見があるものとする。

(3) 画像上の脊柱管狭小化と症状との間に因果関係の認められるもの。

4 鑑別診断

変形性脊椎症（神経学的障害を伴わないもの）
椎間板ヘルニア　脊椎・脊髄腫瘍
脊椎すべり症（神経学的障害を伴わないもの）
腹部大動脈瘤　閉塞性動脈硬化症
末梢神経障害　運動ニューロン疾患
脊髄小脳変性症　多発性神経炎
脳血管障害　筋疾患
後縦靭帯骨化症　、黄色靭帯骨化症

注:1 後縦靭帯骨化が症状の原因であるものは、後縦靭帯骨化症として申請すること。

2 本症の治療研究対象は頸椎部と胸椎部、又は頸椎部と腰椎部又は胸椎部と腰椎部のいずれかの組み合わせで脊柱管狭窄のあるものとする。

＜重症度分類＞

運動機能障害は、日本整形外科学会頸部脊髄症治療成績判定基準（表）の上肢運動機能Ⅰと下肢運動機能Ⅱで評価・認定する。

頸髄症：Ⅰ上肢運動機能、Ⅱ下肢運動機能のいずれかが2点以下
（ただし、Ⅰ、Ⅱの合計点が7点でも手術治療を行う場合は認める）
胸髄症あるいは腰髄症：Ⅱ下肢運動の評価項目が2点以下
（ただし、3点でも手術治療を行う場合は認める）

日本整形外科学会頸部脊椎症性脊椎症治療成績判定基準（抜粋）

Ⅰ　上肢運動機能

0. 箸又はスプーンのいずれを用いても自力では食事をすることができない。
1. スプーンを用いて自力で食事ができるが、箸ではできない。
2. 不自由ではあるが、箸を用いて食事ができる。
3. 箸を用いて日常食事をしているが、ぎこちない。
4. 正常

注１　きき手でない側については、ひもむすび、ボタンかけなどを参考とする。
注２　スプーンは市販品を指し、固定用バンド、特殊なグリップなどを使用しない場合をいう。

Ⅱ　下肢運動機能

0. 歩行できない。
1. 平地でも杖又は支持を必要とする。
2. 平地では杖又は支持を必要としないが、階段ではこれらを要する。
3. 平地・階段ともに杖又は支持を必要としないが、ぎこちない。
4. 正常

注１　平地とは、室内又はよく舗装された平坦な道路を指す。
注２　支持とは、人による介助、手すり、つかまり歩行の支えなどをいう。

※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。

72 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、 明らかな基礎疾患がないもの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ヵ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すで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

病型分類で予後がよ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、10～15 年程度の経過で、人工関節再置換術が必要となることが多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

15,388 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（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準）

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、TypeB、TypeCまたは、病期分類 Stage2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

「特発性大腿骨頭壊死症の診断･治療･予防法の開発を目的とした全国学際的研究　岩本班」

研究代表者　九州大学大学院医学研究院整形外科学　教授　岩本　幸英

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞
確定診断されたものを対象とする。ただし、医薬品副作用被害救済制度において、ステロイド等の副作用によるものとされた症例を除く。

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：

上記項目のうち、2つ以上を満たせば確定診断とする。

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＞

TypeB、TypeCまたは、Stage2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、また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 以上におよぶもの

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

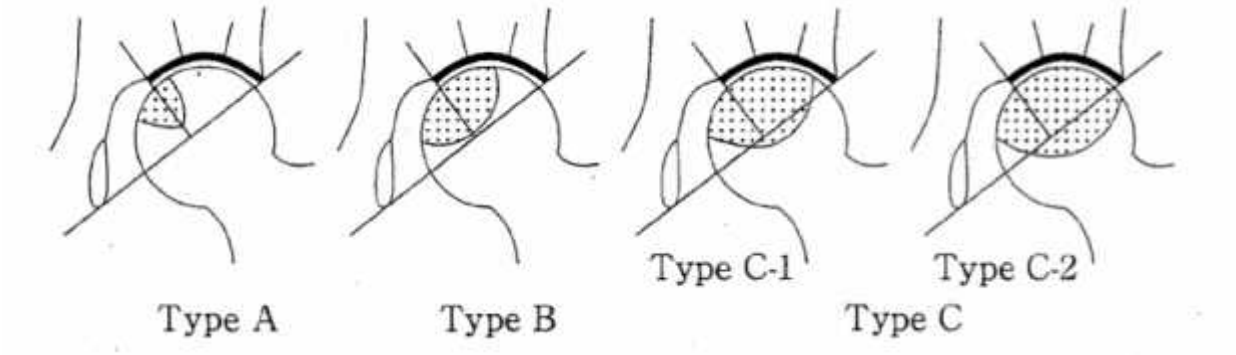
注 1) X 線/MRI の両方またはいずれかで判定する。

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、また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（骨頭およ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、または夜間痛がある。	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、10度毎に1点。ただし30度以上は全て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 分または 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、または 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

※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。

73　下垂体性 ADH 分泌異常症
74　下垂体性 TSH 分泌亢進症
75　下垂体性 PRL 分泌亢進症
76　クッシング病（下垂体性 ACTH 分泌亢進症）
77　下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進症
78　下垂体性成長ホルモン分泌亢進症
79　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、およ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。

すべ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部分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、ランゲルハンス組織球症、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壊死（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。稀に遺伝性異常に起因する例があり、PIT1（TSH、GH、PRL 複合欠損）、PROP1（TSH、GH、PRL、LH、FSH 複合欠損）、TPIT（ATCH）、GH、SHOX、GRHR(GH)などが知られている。Kallmann 症候群の原因遺伝子である KAL1 などの視床下部遺伝子異常は LH、FSH 欠損による先天性性腺機能低下症の原因となる。

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等が挙げられる。

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、手術等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 のみは、それ自体を注射で投与する。

以下に、ホルモン毎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 -20 mg/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 5- 7 日後に開始する。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 欠損であることを GHRP2 試験で確認の上、比較的少量から GH の自己注射を開始し、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トーゲン剤（ホルムストルーム療法）やエストロゲン剤・プロゲストーゲン剤併用（カウフマン療法）を行なう。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）を行なう。
- プロラクチン分泌不全: 補充療法は通常行われない。

分泌亢進症に対する治療

前述した基礎疾患の治療と平行して、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。

- ADH 分泌亢進症（SIADH）: 水制限。異所性 ADH 産生腫瘍については、フィズリン(ADH-V2 受容体拮抗薬)の使用。
- TSH 分泌亢進症: ソマトスタチンアナログ製剤の使用。
- PRL 分泌亢進症: ドパミン作動薬（カベルゴリン、ブロモクリプチンまたはテルグリド）の使用。
- ACTH 分泌亢進症: ステロイド合成酵素阻害薬（メトピロン）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）、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）を使用する。

5. 予後

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る場合、予後は一般健常者とほとんど差がないことが近年の疫学的調査により確認されている。一方、GH 補充療法ならびに性ホルモン補充療法が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。現時点では、患者

の QOL 改善効果を期待して一部の患者に行われているのが現状である。

分泌亢進症については、原因疾患がある場合はそれに予後が左右される。また、ACTH分泌亢進症では、血中コルチゾール濃度が30～50μg/dl を超えた状態が長く続くと、感染症を合併しやすく予後不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

17,069 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（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準）

6. 重症度分類

研究班の重症度分類を用いて、軽症、中等度、重症と 3 段階に分類されている場合には中等度以上を、軽症、重症と 2 段階に分類されている場合には重症を対象とする。

○ 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　大磯　ユタカ

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

73 下垂体性ADH分泌異常症

A. バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）

完全型及び部分型を対象とする。

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 1 日 3,000ml 以上。

② 尿浸透圧は 300mOsm/kg 以下。

③ 水制限試験においても尿浸透圧は 300mOsm/kg を越えない。

④ 血漿バゾプレシン濃度：血清ナトリウム濃度と比較して相対的に低下する。
5%高張食塩水負荷（0.05ml/kg/min で 120 分間点滴投与）時に、血清ナトリウムと血漿バゾプレシンがそれぞれ、 ⅰ）144mEq/L で 1.5pg/ml 以下、 ⅱ）146mEq/L で 2.5pg/ml 以下、ⅲ）148mEq/L で 4pg/ml 以下、ⅳ） 150mEq/L 以上で 6pg/ml 以下である。

⑤ バゾプレシン負荷試験で尿量は減少し、 尿浸透圧は 300mOsm/kg 以上に上昇する。

（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 高カルシウム血症：血清カルシウム濃度が 11.0mg/dl を上回る。

② 心因性多飲症：高張食塩水負荷試験と水制限試験で尿量の減少と尿浸透圧の上昇および血漿バゾプレシン濃度の上昇を認める。

③ 腎性尿崩症 ： バゾ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。定常状態での血漿バゾプレシン濃度の基準値は 1.0pg/ml 以上となっている。

2. 参考事項

（1）血清ナトリウム濃度は正常域の上限に近づく。

（2） T1 強調 MRI 画像における下垂体後葉輝度の低下。但し、高齢者では正常人でも低下することがある。

3. 診断基準

完全型中枢性尿崩症：1（1）の①から③すべての項目を満たし、かつ1（2）の①から⑤すべての項目を満たすもの。

部分型中枢性尿崩症：1 （1）の①から③すべての項目を満たし、かつ1（2）の①、②、⑤を満たし、1（2）の④ⅰからⅳの 1 項目を満たすもの。

B. バゾプレシン分泌過剰症（SIADH）

確実例を対象とする。

1. 主要項目

（1）主症状

脱水の所見を認めない。

（2） 検査所見

① 低ナトリウム血症：血清ナトリウム濃度は 135mEq/L を下回る。

② 血漿バゾプレシン値：血清ナトリウムが 135mEq/L 未満で、血漿バゾプレシン値が測定感度以上である。

③ 低浸透圧血症：血漿浸透圧は 280mOsm/kg を下回る。

④ 高張尿：尿浸透圧は 300mOsm/kg を上回る。

⑤ ナトリウム利尿の持続：尿中ナトリウム濃度は 20mEq/L 以上である。

⑥ 腎機能正常：血清クレアチニンは 1.2mg/dl 以下である。

⑦ 副腎皮質機能正常：早朝空腹時の血清コルチゾールは 6μg/dl 以上である。

2. 参考事項

（1）血漿レニン活性は 5ng/ml/h 以下であることが多い。

（2）血清尿酸値は 5mg/dl 以下であることが多い。

（3）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

（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低ナトリウム血症：腎性ナトリウム喪失、下痢、嘔吐

（3）異所性 ADH 分泌腫瘍

4. 診断基準

確実例：（1）を満たし、かつ（2）①から⑦すべての項目を満たすもの。

＜重症度分類＞

以下に示す項目のうち最も重症度の高い項目を疾患の重症度とし、中等症以上を対象とする。

バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）

軽症:　尿量　3000～6000mL/日

尿浸透圧　251mOsm/L 以上

血漿 ADH 濃度　1.0pg/mL 以上（5%高張食塩水負荷試験後の最大反応値）

血清 Na 濃度　146mEq/L 以下

皮膚・粘膜乾燥　なし

中等症:　尿量　6000～9000mL/日

尿浸透圧　151～250mOsm/L

血漿 ADH 濃度　0.5～0.9pg/mL 以上

血清 Na 濃度　147～152mEq/L

皮膚・粘膜乾燥　軽度の乾燥

重症:　尿量　9000mL/日以上

尿浸透圧　150mOsm/L 以下

血漿 ADH 濃度　0.4pg/mL 以下

血清 Na　153mEq/L 以上

皮膚・粘膜乾燥　高度の乾燥（飲水が十分に出来ない場合）

バゾプレシン分泌過剰症（SIADH）

軽症:　血清 Na 濃度　125～134mEq/L

意識障害　なし

筋肉痙攣　なし

全身状態　異常なし～倦怠感、食欲低下

中等症:血清 Na 濃度　115～124mEq/L

意識障害　JCS Ⅰ-1～JCS Ⅰ－3

筋肉痙攣　四肢筋のこわばり～筋繊維痙攣

全身状態　頭痛～悪心

重症:　血清 Na 濃度　114mEq/L 以下

意識障害　JCSⅡ～JCSⅢ

筋肉痙攣　全身痙攣

全身状態　高度の倦怠感、頭痛、嘔吐など

74 下垂体性TSH分泌亢進症

＜診断基準＞

確実例、疑い例を対象とする。

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。

② びまん性甲状腺腫大を認める。

③ 下垂体腫瘍の腫大による症状（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~ 高値を示す。

② 画像診断（MRI または CT）で下垂体腫瘍を認める。

③ 摘出した下垂体腫瘍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） αサブユニット/ TSH モル比>1.0（注1）

（2） 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。

（3） 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。

（注1）閉経後や妊娠中は除く （ゴナドトロピン高値のため）

3. 鑑別診断

下垂体腫瘍を認めない時は甲状腺ホルモン不応症との鑑別を必要とする。

4. 診断基準

確実例：（1）の1項目以上を満たし、かつ（2）①から③すべての項目を満たすもの。

疑い例：（1）の1項目以上を満たし、かつ（2）の①、②を満たすもの。

＜重症度分類＞

以下に示す項目のうち最も重症度の高い項目を疾患の重症度とし、重症を対象とする。

軽症:　血清遊離 T4 濃度　1.5～3.0ng/dL

血清 TSH 濃度　5.0μU/mL 以下

画像所見　下垂体微小腺腫

重症:　血清遊離 T4 濃度　3.1ng/dL 以上

血清 TSH 濃度　5.1μU/mL 以上

画像所見　下垂体腺腫

75 下垂体性 PRL 分泌亢進症

確実例を対象とする。

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、頭痛、視力視野障害

② 男性：性欲低下、陰萎、頭痛、視力視野障害、女性化乳房、乳汁分泌

（2） 検査所見

血中 PRL 基礎値の上昇：複数回、安静時に採血し免疫学的測定法で測定して、
いずれも 20ng/ml 以上を確認する。

2. 鑑別診断

薬物服用によるプロラクチン分泌過剰、原発性甲状腺機能低下症、異所性プロラクチン産生腫瘍、慢性腎不全、胸壁疾患

3. 診断基準

確実例： （1）の1項目を満たし、かつ（2）を満たすもの。

＜重症度分類＞

以下に示す項目のうち最も重症度の高い項目を疾患の重症度とし、中等症以上を対象とする。

軽症:　血清 PRL 濃度　20～50ng/mL

臨床所見　不規則な月経

画像所見他　微小下垂体腺腫　種々の原因による高 PRL 血症*

中等症:血清 PRL 濃度　51～200ng/mL

臨床所見　無月経・乳汁漏出、性機能低下

画像所見他　下垂体腺腫　種々の原因による高 PRL 血症*

重症:　血清 PRL 濃度　201ng/mL 以上

臨床所見　無月経・乳汁漏出、性機能低下、汎下垂体機能低下

画像所見他　下垂体腺腫（含む巨大腺腫）

*高 PRL 血症の原因として薬剤服用、視床下部障害、甲状腺機能低下、慢性腎不全など種々の物が含まれるため、除外診断を行うこと。

76 クッシング病（下垂体性 ACTH 分泌亢進症）

確実例、ほぼ確実例を対象とする。

1．主要項目

（1）主症候

①特異的症候

（ア）満月様顔貌

（イ）中心性肥満または水牛様脂肪沈着

（ウ）皮膚の伸展性赤紫色皮膚線条（巾 1cm 以上）

（エ）皮膚のひ薄化および皮下溢血

（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発育遅延

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）精神異常

上記の①特異的症候および②非特異的症候の中から、それぞれ一つ以上を認める。

（2） 検査所見

① 血中 ACTH とコルゾール（同時測定）が高値～正常を示す。

② 尿中遊離コルチゾールが高値～正常を示す。

上記のうち、①は必須である。

上記の①、②を満たす場合、ACTH の自立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 一晩少量デキサメサゾン抑制試験：前日深夜に少量（0.5mg） 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 5 μg／dℓ以上を示す。

② 血中コルチゾール日内変動：複数日において深夜睡眠時の血中コルチゾール値が 5 μg／dℓ以以上を示す。

③ DDAVP 試験： DDAVP(4μg) 静注後の血中 ACTH 値が前値の 1.5 倍以上を示す。

④ 複数日において深夜唾液中コルチゾール値が、その施設における平均値の 1.5 倍以上を示す。

①は必須で、さらに②～④のいずれかを満たす場合、ACTH 依存性クッシング症候群を考え、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（100μg）静注後の血中 ACTH 頂値が前値の 1.5 倍以上に増加する。

② 一晩大量デキサメタゾン抑制試験：前日深夜に大量（8mg）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。

③ 画像検査： MRI 検査により下垂体腫瘍の存在を証明する。

④（選択的静脈洞血サンプリング：（海綿静脈洞または下錐体静脈洞）：本検査において血中 ACTH 値の中枢・末梢比（C/P 比）が 2 以上（CRH 刺激後は 3 以上）ならクッシング病、2 未満（CRH 刺激後は 3 未満）なら異所性 ACTH 産生腫瘍の可能性が高い。

2. 診断基準

確実例：（1）、（2）、（3）および（4）の① ② ③ ④を満たす

ほぼ確実例：（1）、（2）、（3）および（4）の① ② ③を満たす

疑い例：（1）、（2）、（3）を満たす

＜重症度分類＞

以下に示す項目のうち最も重症度の高い項目を疾患の重症度とし、中等症以上を対象とする。

軽症： 血清コルチゾール濃度 10μg/dL 以下

尿中遊離コルチゾール排泄量 100μg/日以下

中等症：血清コルチゾール濃度 10.1～20μg/dL

尿中遊離コルチゾール排泄量 101～300μg/日

重症： 血清コルチゾール濃度 20.1μg/dL 以下

尿中遊離コルチゾール排泄量 301μg/日以上

77 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：小児慢性特定疾患における診断基準を適用（ここでは省略）

B.下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍

確実例を対象とする。

1．主要項目

（1）主症候

①小児：性ホルモン分泌亢進症候

②成人男性：女性化乳房

③閉経期前の成人女性：過少月経

④その他に腫瘍に伴う中枢神経症状を認める

（2） 検査所見

①腫瘍によって産生されるゴナドトロピン（LH、 FSH、 hCG）または GnRH(LHRH)によって生じるゴナドトロピン分泌過剰を認める。FSH 産生腫瘍が多い。

②画像診断で視床下部や下垂体に腫瘍性病変を認める。

③免疫組織化学的にゴナドトロピン産生を認める。

2．診断基準

確実例：（1）ならびに（2）を満たす。

3．鑑別診断

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。性ホルモン分泌低下の症候に加えて、ゴナドトロピン値の高値を示す。

下記の値が目安であるが、他の臨床症状をあわせて診断する。

1） 精巣機能低下症 FSH >20mIU/mL

2） 卵巣機能低下症 FSH >20mIU/mL

＜重症度分類＞

重症を対象とする。

軽症：下記以外。

重症：次のいずれかを満たす。

視床下部腫瘍（胚細胞腫や奇形腫または過誤腫）による hCG または GnRH 産生

下垂体機能低下症を併発するゴナドトロピン産生下垂体腺腫

78 下垂体性成長ホルモン分泌亢進症

確実例を対象とする。

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 75g 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（年齢・性別基準値の 2SD 以上）。（注 3）

③ CT または MRI で下垂体腺腫の所見を認める。（注 4）

2. 参考事項

副症候および検査所見

（1） 発汗過多

（2） 頭痛

（3） 視野障害

（4） 女性における月経異常

（5） 睡眠時無呼吸症候群

（6） 耐糖能異常

（7） 高血圧

（8） 咬合不全

（9） 頭蓋骨および手足の単純X線の異常（注 5）

3. 診断基準

確実例：1（1）①から③の1項目以上を満たし、かつ1（2）①から③すべての項目を満たすもの。

可能性を考慮：ブドウ糖負荷で GH が正常域に抑制されたり、臨床症候が軽微な場合でも、 IGF-1 が高値で、1（2）③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 1 ng/ml（リコンビナント GH を標準品とする GH 測定法）未満である。糖尿病、肝疾患、腎疾患、青年では血中 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 LH-RH 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。 さらに， 腎機能が正常の場合に採取した尿中 GH 濃度が正常値に比べ高値である。

（注 3）健常者の年齢・性別基準値を参照する。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-I が高値を示さないことがある。

IGF- Ⅰの基準値としては別添の資料を参考のこと。

（注 4）明らかな下垂体腺腫所見を認めない時や、ごく稀に GHRH 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および破壊、副鼻腔の拡大と突出、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。

日本人血中IGF-I濃度基準範囲(「第一」キット)

平成19年3月改訂

男性					年齢	女性				
−2SD	−1SD	中央値	+1SD	+2SD		−2SD	−1SD	中央値	+1SD	+2SD
142	195	254	320	391	18	182	222	271	333	410
139	191	249	313	383	19	178	217	265	325	401
136	187	243	306	375	20	173	211	259	318	391
133	182	238	300	368	21	168	206	253	310	382
130	178	233	293	360	22	163	201	246	303	373
127	174	228	287	352	23	159	195	240	296	363
124	170	222	280	344	24	154	190	234	288	354
121	166	217	274	336	25	150	185	229	281	345
119	163	212	268	329	26	146	180	223	274	336
116	159	208	262	322	27	141	176	217	267	328
114	155	203	256	315	28	137	171	212	261	320
111	152	199	251	309	29	133	166	206	254	312
109	149	195	246	303	30	129	162	201	248	304
107	146	191	241	297	31	126	158	196	242	297
105	143	187	237	292	32	122	154	192	237	290
103	141	184	233	287	33	119	150	187	231	283
102	138	181	229	283	34	115	146	183	226	277
100	136	178	226	279	35	112	142	178	221	271
99	134	175	222	275	36	109	139	174	216	265
97	132	173	219	272	37	106	135	170	211	260
96	131	171	217	269	38	103	132	166	207	254
95	129	168	214	266	39	100	129	163	203	250
94	127	166	212	263	40	98	126	159	199	245
94	126	165	209	261	41	95	123	156	195	240
93	125	163	207	259	42	93	120	153	191	236
92	124	161	206	257	43	90	117	150	188	233
92	123	160	204	255	44	88	115	147	185	229
91	122	159	202	253	45	87	113	145	182	226
90	121	157	201	251	46	85	111	142	180	224
90	120	156	199	250	47	83	109	140	177	221
89	118	154	197	248	48	82	108	138	176	219
88	117	153	196	246	49	81	106	137	174	218
87	116	152	194	245	50	80	105	135	172	216
87	115	151	193	243	51	79	104	134	171	215
86	114	149	192	242	52	78	102	133	169	213
85	114	148	190	240	53	77	101	131	168	212
84	113	147	189	239	54	76	100	130	167	211
84	112	146	188	238	55	75	99	129	165	210
83	111	145	187	237	56	74	98	128	164	208
82	110	144	186	236	57	73	97	126	162	207
81	109	143	185	235	58	72	95	125	161	205
80	108	142	184	233	59	71	94	123	159	203
79	107	141	182	232	60	70	93	121	157	201
77	105	140	181	230	61	69	91	120	155	198
76	104	138	180	228	62	68	90	118	153	196
75	103	137	178	226	63	66	88	116	151	194
73	101	135	176	224	64	65	87	114	149	191
72	100	134	174	221	65	64	85	112	146	188
70	98	132	172	219	66	62	84	110	144	186
68	96	130	170	216	67	61	82	109	142	183
66	95	128	168	213	68	60	80	107	139	180
65	93	126	165	209	69	59	79	105	137	177
63	91	124	162	206	70	57	77	103	135	175
61	89	122	160	202	71	56	76	101	133	172
58	87	119	157	198	72	55	75	100	131	170
56	84	117	153	194	73	54	73	98	129	167
54	82	114	150	190	74	53	72	96	127	165
52	80	112	147	185	75	52	71	95	125	163
50	78	109	144	181	76	50	69	93	123	160
48	75	106	140	177	77	49	68	92	121	158
46	73	104	137	172	78	48	67	90	119	155
43	71	101	133	167	79					
41	69	98	130	163	80					
39	66	95	126	158	81					
37	64	93	123	154	82					
35	62	90	119	149	83					

＜重症度分類＞

以下に示す項目のうち最も重症度の高い項目を疾患の重症度とし、中等症以上を対象とする。

軽症： 血清 GH 濃度　1ng/mL 以下

血清 IGF-1 濃度 SD スコア　+2.5 以下

合併症の進行はない

中等症：血清 GH 濃度 1.1～2.5ng/mL

血清 IGF-1 濃度 SD スコア　　+2.51 以上

臨床的活動性（頭痛、発汗過多、感覚異常、関節痛のうち、2 つ以上の臨床症状）を認める

重症： 血清 GH 濃度　2.6ng/mL 以上

血清 IGF-1 濃度 SD スコア　+2.51 以上

臨床的活動性および合併症の進行を認める

79 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「確実例」を対象とする。

A. ゴ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 13 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、稀発月経など)

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

⑤ 小陰茎、停留精巣、尿道下裂、無嗅症（Kallmann 症候群）を伴うことがある。

（2） 検査所見

① 血中ゴナドトロピン（LH、 FSH）は高値ではない。

② ゴナドトロピン分泌刺激検査(LH-RH test, clomiphene, estrogen 投与等)に対して血中ゴナドトロピンは低ないし無反応。但し、視床下部性ゴナドトロピン分泌低下症の場合は、 GnRH（LHRH ）の１回または連続投与で正常反応を示すことがある。

③ 血中、尿中性ステロイド(estrogen, progesterone, testosterone など） の低値

④ ゴナドトロピン負荷に対して性ホルモン分泌増加反応がある。

2．除外規定

ゴナドトロピン分泌を低下させる薬剤投与や高度肥満・神経性食思不振症を除く。

3．診断基準

確実例：（1）の１項目以上と（2）の全項目を満たす。

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 全身倦怠感

② 易疲労性

③ 食欲不振

④ 意識消失（低血糖や低ナトリウム血症による）

⑤ 低血圧

（2） 検査所見

① 血中コルチゾールの低値

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。

④ ACTH 分泌刺激試験(CRH 、インスリン負荷など) に対して、血中 ACTH およびコルチゾールは低反応ないし無反応を示す。

⑤ 迅速 ACTH(コートロシン)負荷に対して血中コルチゾールは低反応を示す。但し、ACTH-Z(コートロシン Z)連続負荷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。

3. 診断基準

確実例:(1)の1項目以上と(2)の①～③を満たし、④あるいは④および⑤を満たす。

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

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 TSH は高値ではない。

② TSH 分泌刺激試験(TRH 負荷など) に対して、血中 TSH は低反応ないし無反応。但し視床下部性の場合は、TRH の1回または連続投与で清浄反応を示すことがある。

③ 血中甲状腺ホルモン(freeT4、 freeT3 など)の低値。

2. 除外規定

TSH 分泌を低下させる薬剤投与を除く。

2. 診断基準

確実例:(1)の1項目以上と(2)の 3 項目を満たす。

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)

（※小児の診断は小児慢性特定疾病の基準に準ずる）

1. 主要項目

（1）主症候

① 成長障害があること。（通常は、身体のつりあいはとれていて、身長は標準身長の −2.0SD 以下、あるいは身長が正常範囲であっても、成長速度が 2 年以上にわたって標準値の −1.5SD 以下であること。）

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 頭蓋内器質性疾患や他の下垂体ホルモン分泌不全があるとき。

（2） 検査所見

成長ホルモン(GH)分泌刺激試験として、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、または GHRP-2 負荷試験を行い、下記の値が得られること:、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、またはグルカゴン負荷試験において、原則として負荷前および負荷後 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中 GH 濃度 の頂値が 6ng/ml 以下であること。 GHRP-2 負荷試験で、負荷前および負荷後 60 分にわたり、15 分毎に測定した血清 GH 頂値が 16 ng/ml 以下であること。

2. 診断基準

以下を満たすものを「確実例」とし、いずれかに分類すること。

重症:主症候が1（1）①を満たし、かつ1（2）の2種以上の分泌刺激試験における GH 頂値がすべて 3 ng/ml 以下（GHRP-2 負荷試験では 10 ng/ml 以下）のもの。

または、主症候が1（1）の②または、1（1）の①と③を満たし、かつ1（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 6ng/mL 以下（GHRP-2 負荷試験では 16 ng/ml 以下）のもの。

D-2. 成人 （成人 GH 分泌不全症）

1. 主要項目

Ⅰ主症候および既往歴

1 小児期発症では成長障害を伴う（注 1）。

2 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を伴うことがある。

3 身体所見として皮膚の乾燥と菲薄化、体毛の柔軟化、体脂肪 （内臓脂肪)の増加、ウェスト/ヒップ比の増加、除脂肪体重の低下、骨量の低下、筋力低下などがある。

4 頭蓋内器質性疾患（注 2）の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある。

Ⅱ検査所見

1 成長ホルモン（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、またはGHRP-2 負荷試験を行い（注3）、下記の値が得られること（注4）：インスリン負荷、アルギニン負荷またはグルカゴン負荷試験において、負荷前および負荷後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（血漿）GH の頂値が 3 ng/ml 以下である（注4、5）。GHRP-2負荷試験で、負荷前および負荷後60分にわたり、15分毎に測定した血清（血漿）GH 頂値が 9 ng/ml 以下であるとき、インスリン負荷におけるGH 頂値 1.8 ng/ml 以下に相当する低 GH 分泌反応であるとみなす（注5）。

2 GH を含めて複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある。

Ⅲ 参考所見

1 血清 (漿) IGF-I 値が年齢および性を考慮した基準値に比べ低値である（注6）。

[判定基準]

成人成長ホルモン分泌不全症（「確実例」）

1. Ⅰの1あるいはⅠの2と3を満たし、かつⅡの1で2種類以上のGH分泌刺激試験において基準を満たすもの。
2. Ⅰの4とⅡの2を満たし、Ⅱの1で1種類の GH 分泌刺激試験において基準を満たすもの。
   GHRP-2 負荷試験の成績は、重症型の成人 GH 分泌不全症の判定に用いられる（注 7）。

成人成長ホルモン分泌不全症の疑い

1. Ⅰの1項目以上を満たし、かつⅢの1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

1. Ⅰの1あるいはⅠの2と3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(血漿)GH の頂値がすべて 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4 とⅡの2を満たし、Ⅱの1で1種類の GH 分泌刺激試験における血清(血漿) 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。

中等度成人成長ホルモン分泌不全症

成人 GH 分泌不全症の判定基準に適合するもので、重症成人 GH 分泌不全症以外のもの。

注意事項

（注1） 性腺機能低下症を合併している時や適切な GH 補充療法後では成長障害を認めないことがある。

（注2） 頭蓋内の器質的障害、頭蓋部の外傷歴、手術および照射治療歴、あるいは画像検査において視床下部-下垂体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または 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。追加の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 負荷と GHRH 負荷試験は偽性低反応を示すことがあるので使用しない。

（注4） 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。

- 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
- 高齢者、肥満者、中枢神経疾患やうつ病に罹患した患者

（注5） 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。しかし、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6） 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7） 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。

（附 1） 下垂体性小人症、下垂体性低身長症または 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有るものでも、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。

（附 2） 成人において GH 単独欠損症を診断する場合には、2 種類以上の GH 分泌刺激試験において、基準を満たす必要がある。

（附 3） 18 歳未満であっても骨成熟が完了して成人身長に到達している場合に本手引きの診断基準に適合する症例では、本疾患の病態はすでに始まっている可能性が考えられる。

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。（複数回測定し、いずれも 1.5 ng/ml 未満であることを確認する。）

② TRH 負荷試験。TRH 負荷（200～500μg 静注）に対する血中 PRL の反応性の低下または欠如を認める。

2. 診断基準（「確実例」）

1（1）と（2）を満たす。

＜重症度分類＞

重症を対象とする。

軽症： 特発性間脳性無月経、心因性無月経など

重症： 以下のいずれかをみたすもの

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また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

※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。

80 家族性高コレステロール血症（ホモ接合体）

○ 概要

1. 概要

家族性高コレステロール血症（FH）は、LDL 受容体遺伝子変異による単一遺伝子疾患であり、常染色体優性遺伝形式をとる。ホモ接合体患者は 100 万人に 1 人程度の頻度で認められる。FH は高 LDL-コレステロール血症、腱黄色腫および若年性冠動脈硬化症を主徴とする。ヘテロ接合体とホモ接合体は、出現する症状や総コレステロールの値の程度、治療への反応性が全く異なり、その管理においても全く別の取り扱いをする必要がある。

2. 原因

FH は、LDL 受容体の遺伝子変異により LDL 受容体蛋白が欠損しあるいはその機能が大きく障害されて、高 LDL 血症が引き起こされると考えられている。通常血漿 LDL の約 70%が肝臓で代謝されるが、ホモ接合体患者では、肝臓での LDL の代謝が正常の約 10%に低下しており、低下の程度に反比例して血漿 LDL 濃度は上昇し、血管壁へのコレステロールの沈着のリスクが高まる。そのため、FH 患者では若年より高 LDL コレステロール血症を示し、それに起因する若年性動脈硬化症が冠動脈を中心に好発する。

3. 症状

FH ホモ接合体は、出生時より著明な高 LDL コレステロール血症を呈し、皮膚黄色腫が特徴的である。アキレス腱黄色腫、角膜輪、全身性動脈硬化症は、小児期において著明に進行する。動脈硬化症は、冠動脈だけでなく大動脈弁にも進行し、特徴的な弁上狭窄、弁狭窄を形成する。黄色腫の頻度は、LDL 値の上昇の度合いと期間の長さに比例する一方、眼瞼黄色腫は FH に特異的なものではなく、正脂血症の患者にも認められる。

FH ホモ接合体では、大動脈弁上狭窄、弁狭窄、冠動脈狭窄が、乳幼児期に出現し、進行して 30 歳までに狭心症、心筋梗塞、突然死を引き起こすことが知られている。胸部大動脈、腹部大動脈や肺動脈にも強い動脈硬化を引き起こす。一方、脳血管は比較的動脈硬化の進行が遅い。冠動脈硬化のほか、若年性動脈硬化は大動脈には腹部大動脈瘤として現れることがあり、その頻度は約 26%と報告されている。

4. 治療法

FH の治療の基本は、冠動脈疾患など若年齢で起きる動脈硬化症の発症および進展の予防であり、早期診断と適切な治療が最も重要である。出来るだけ早期に診断を下し、低脂肪食などの正しい食生活を子供時代から身につけると同時に、喫煙、肥満、などの動脈硬化症の増悪因子をしっかりと避け、高血圧や糖尿病を厳格にコントロールする。

胆汁酸吸着レジンやスタチンなど、FH ホモ接合体に対する薬物療法は、LDL アフェレシス開始前の乳幼児に対して行い、LDL アフェレシス開始後の患者に対しては、治療施行にて低下した LDL の再上昇を抑制する補助的な目的で行う。FH ホモ接合体は LDL アフェレシスの絶対適応であり、できる限り早期に LDL アフェレシス治療を開始すべきである。現実的な治療開始の時期は、ベッド上で臥床し体外循環施行が可能

となる4～6歳ごろからとなる。

FH ホモ接合体に対する LDL アフェレシス治療の長期効果については、皮膚黄色腫の退縮、狭心症の症状の軽快、冠動脈の動脈硬化性病変の進展の抑制、退縮効果など、長期間の良好な治療効果の報告も多い。一方、FH ホモ接合体に対して、LDL アフェレシスの導入が遅れると、心筋梗塞での死亡例の報告もあり、早期の LDL アフェレシスの導入が望まれる。

生体肝移植も治療法のひとつとして選択される場合が有る。

5. 予後

FH ホモ接合体は、出生時より著明な高 LDL コレステロール血症を呈し、皮膚黄色腫が特徴的である。アキレス腱黄色腫、角膜輪、全身性動脈硬化症は、小児期において著明に進行する。動脈硬化症は、冠動脈だけでなく大動脈弁にも進行し、特徴的な弁上狭窄、弁狭窄を形成する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

140 人

2. 発病の機構

不明（LDL受容体の遺伝子変異と考えられている）

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

5. 診断基準

あり（日本動脈硬化学会関与の診断基準）

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

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者　自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門　教授　石橋　俊

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

確実例、ほぼ確実例を対象とする。

<疾患概念>

家族性高コレステロール血症(FH) ホモ接合体は、 LDL の代謝に関わる遺伝子の障害によりその異化が阻害され、血中 LDL コレステロール値が著明に上昇して若年性に重度の動脈硬化症をきたす疾患であり、皮膚や腱の重篤な黄色種をも伴う。 出来るだけ早期に発見しLDL アフェレシス（血漿交換を含む）などの積極的な治療により血漿LDL 濃度の低下を必要とする。

１. 主要項目

（1）理学所見

皮膚黄色腫、腱黄色腫、角膜輪の存在、頚部雑音および心雑音に注意する。 FHホモ型は、幼少期からの皮膚黄色腫が特徴的である。

（2）血液・生化学的検査所見

小児期より高 LDL コレステロール血症を示すことが多いが、高 LDL コレステロール血症に高中性脂肪血症が加わる例もある。 リンパ球や線維芽細胞の LDL 受容体活性はホモ接合体で健常人の 20 %以下に著明低下を示し、診断の参考となる。

LDL 受容体、ARH、PCSK9 などの LDL 代謝経路に関わる遺伝子の解析により、確定診断を下すことができる。

２. 参考事項

FH は、冠動脈および大動脈弁に若年性動脈硬化をきたすことが問題となる。 冠動脈硬化は、心筋梗塞や狭心症を引き起こすことから、注意が必要である。 大動脈弁狭窄、大動脈弁上狭窄を合併することが多く特にホモ接合体では弁置換術を必要とすることもあり、注意が必要である。

３. 鑑別診断

シトステロール血症、脳腱黄色腫など皮膚黄色腫を示す疾患との鑑別診断、甲状腺機能低下症やネフローゼ症候群などの高 LDL コレステロール血症を示す疾患との鑑別診断が問題となる。

4. 診断基準

確実例、ほぼ確実例を対象とする。

確実例:

LDL 代謝経路に関わる遺伝子の遺伝子解析、あるいは LDL 受容体活性測定によって FH ホモ接合体であると診断されるもの。

ほぼ確実例:

空腹時定常状態の総コレステロール値が 450 mg/dl(LDL コレステロール値が370mg/dl) 以上、あるいは小児期より皮膚黄色腫が存在するなど重度の高コレステロール血症の徴候が存在し、薬剤治療に抵抗するもの。

＜重症度分類＞

診断基準自体を重症度分類とし、診断基準を満たすものをすべて対象とする。

81　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, 以下 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、レフェ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(TRα)と TRβの2つがあるが、RTH 家系の約 85%に TRβ遺伝子変異が認めることから、RTH は TRβの異常症と同義と考えられるようになっている。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、TRβ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 TRβ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 TRα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 TRβ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(TRβ)遺伝子に変異が同定されたことによる。その後、ほかの RTH 症例においても TRβ遺伝子変異が次々と同定され、さらに、TRβ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 TRβの機能異常症であるという概念が確立した。また、変異 TRβは正常 TRβのみならず、正常 TRα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(TRβ遺伝子の大部分を含む領域が欠失している家系)を除いてすべて常染色体性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、TRαと TRβ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

約 3,000 人（研究班による）

2. 発病の機構

不明（TRβ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　和歌山県立医科大学　内科学第一講座　赤水尚史

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

確実例、疑診例を対象とする。

I 主要症候

(1)大部分の代謝状態は正常で臨床症状はない(全身型)。

しかし、甲状腺機能低下症あるいは亢進症の症状のいずれもとり得る。

さらに同一症例にこれらの症状が混在することがある。

亢進症状の強い症例を下垂型としてきた。

(2) 軽度のびまん性甲状腺腫大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＊1。

II 検査所見

(1) 血中甲状腺ホルモン(特に遊離 T4 値)が高値にもかかわらず血中 TSH は基準値内～軽度高値を示す(Syndrome of Inappropriate Secretion of TSH, SITSH)が持続する。＊2

(2)甲状腺ホルモン剤投与による反応が乏しい。

(3)甲状腺ホルモン受容体 β 遺伝子に変異を認める。

III 参考事項

(1) TRH 試験により血中 TSH は正常反応を示す。

甲状腺ホルモン剤を投与した際の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 モル比は正常

(3) 血縁者に発生する。

IV 除外項目

TSH産生腫瘍やアルブミン遺伝子異常による家族性異アルブミン性高サイロキシン血症との鑑別を必要とする。

[診断の基準]

確実例:I と II の(1),(3)を満たす症例。

疑診例:I と II の(1)を満たす症例。

＊1 参考所見として SHBG, ALP, フェリチン、CK、尿中デオキシピリジノリンなど

＊2 測定系や測定時期を変更し、真の SITSH であるか確認する。

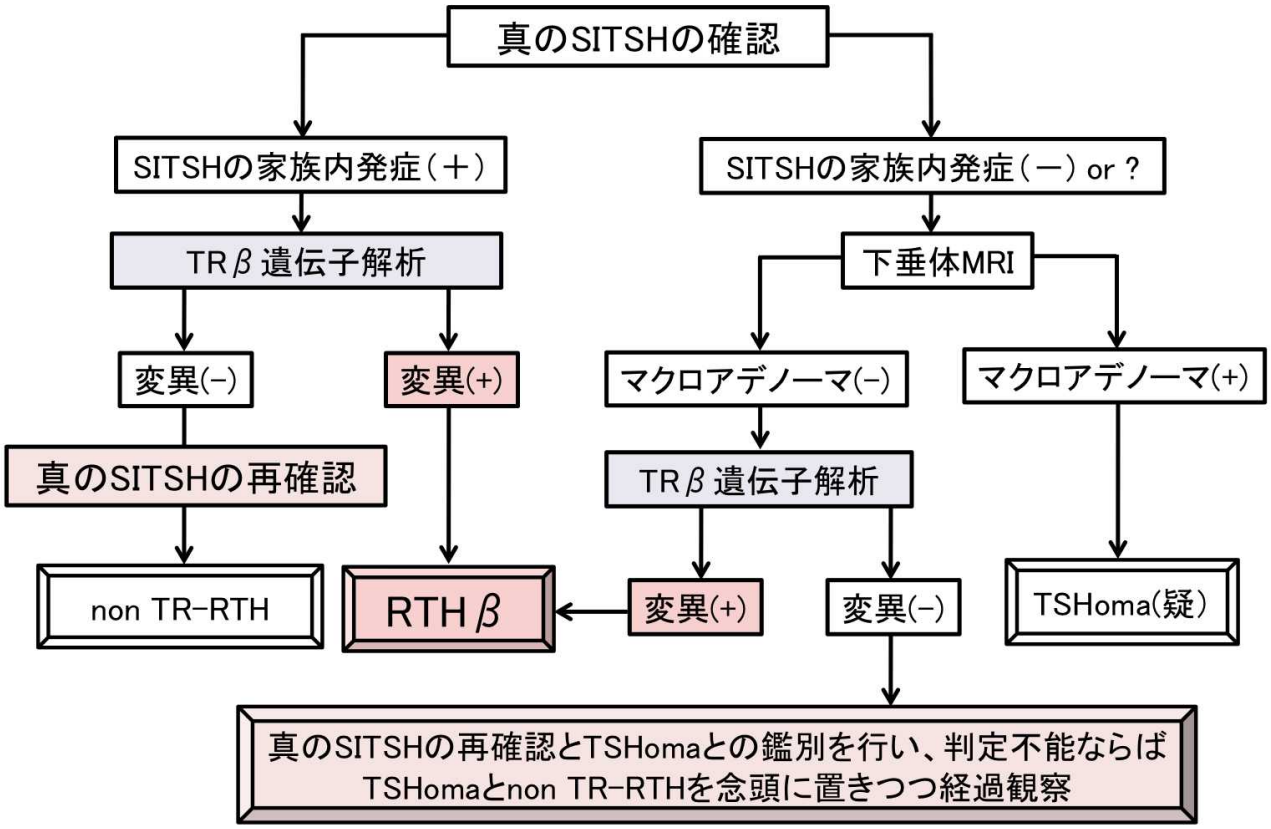
遺伝子診断について

TRβ 遺伝子解析の結果、変異があり以下の3つ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. TRβ 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 TRβ の機能異常が確認された変異である。

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。

（注）

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、低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。

※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。

82 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きた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 分泌過剰をきたさないものとして 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。さらに最近では 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 の異常もしく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きたすことから、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、3b−HSD 欠損症女児では、アンドロゲン過剰のために男性化兆候を認める。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はかる。。

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（研究班より）

約 1,800 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」、「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　福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科　教授　柳瀬　敏彦

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

1．先天性リポイド過形成症

臨床症状

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（注 1）

ほぼ全例女性型外性器。

参考検査所見

1．画像検索による副腎皮質の腫大（注 2）

2．血漿 ACTH 高値

3．PRA 高値

4．尿中ステロイドプロフィルにおいて、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 3）

5．低 Na 血症、高 K 血症

染色体検査

遺伝子診断

・Steroidogenic acute regulatory protein（StAR）遺伝子の異常（90%以上の症例で同定される）

・コレステロール側鎖切断酵素（P450scc）遺伝子（CYP11A）の異常

除外項目

・先天性副腎低形成症

・ACTH 不応症

・21-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

(注 1)本症では殆どが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、P450scc 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)先天性リポイド過形成症（とくに P450scc 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。特に治療開始後に副腎の腫大を認めない際に、本症を否定することはできない。遺伝子診断を参考に診断する。

(注 3)国内ではガスクロマトグラフ質量分-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ィルが可能であり、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）。

＜確定診断＞

除外項目を除外した上で、

- 3 つの臨床症状、副腎の腫大を認めた場合は、「先天性リポイド過形成症」と診断する。特に副腎 CT における fat density を伴う副腎腫大は診断的価値が高い。
- 注 1、注 2 にあるように非典型例では臨床症状、各種検査所見を組み合わせて診断を行う。但し副腎不全をきたしているときは治療が優先される。ステロイド補充は各種内分泌検査、染色体検査の結果を待たずに行う。症状が落ち着いてから、各種検査結果を総合して診断を確定する。必要であれば遺伝子診断を行う。

2. 3β－水酸化ステロイド脱水素酵素（3β-HSD）欠損症

臨床症状

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）。

参考検査所見

1. 血漿 ACTH 高値
2. PRA の高値
3. Pregnenolone/Progesterone、17-OH pregnenolone/17-OH progesterone、DHEA/Δ4-androstenedione 比の上昇（注1）
4. 低 Na 血症、高 K 血症

染色体検査

遺伝子診断

タイプ II 3βHSD 遺伝子（HSD3B2）の異常

除外項目

・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Δ5-/Δ4-ステロイド比の上昇がマーカーになるが 17-OHP、Δ4-androstenedione 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 ヶ月までは、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。）

＜確定診断＞

除外項目を除外した上で、

・3 つの臨床症状を認める場合は 3β-HSD 欠損症と診断する。
・染色体検査は時間がかかるため、副腎不全をきたしている場合は治療が優先される。この場合症状が落ちついてから、各種検査結果を総合して診断を確定する。必要があれば遺伝子診断を行う。

3. 21-水酸化酵素欠損症

臨床症状

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きたす。

検査所見

血清 17-OHP の高値

参考検査所見

1. 尿中 PT 高値（注1）

2. 尿中 Pregnanetriolone (Ptl) 高値。

尿中 11-hydroxyandorosterone(11-OHAn)/Pregnanediol(PD)高値（注2）。

3. 血漿 ACTH 高値

4. PRA 高値

5. 低 Na 血症、高 K 血症

染色体検査

遺伝子診断

P450c21 遺伝子（CYP21A2）の異常

除外項目

・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) 新生児期においては特異性が低い。

(注 2) 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ィ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 3) 新生児において基準値はなく、特異性も低い。

＜確定診断＞

除外項目を除外した上で、

- 臨床症状を認め、新生児マススクリーニングで 17-OHP 高値が認められれば 21-水酸化酵素欠損症と診断する。
- 副腎不全、塩喪失状態を認めない男性化徴候を認める女児では血清 17-OHP 高値であれば診断する。ただし、血清 17OHP-RIA 法の在胎週数別、年齢別基準範囲は必ずしも確立しておらず、慎重に判断する。
- 副腎不全、塩喪失状態を認めない男児では血清 17-OHP 高値で色素沈着を認める場合は診断する。ただし、血清 17OHP-RIA 法の在胎週数別、年齢別基準範囲は必ずしも確立しておらず、慎重に判断する。
- 新生児期に臨床症状を認めない男児、女児において血清 17-OHP 上昇のみの場合には、偽陽性、一過性高 17-OHP 血症、あるいは非古典型の可能性がある。（とくに早期産児の場合偽陽性が多いことに注意）。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 Ptl により鑑別診断を行うこと。

4. 11β-水酸化酵素欠損症

臨床症状

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、陰唇陰嚢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。

副症状

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きたす。

参考検査所見

1. 血漿 ACTH 高値

2. PRA 低値

3. 血清 DOC、11-deoxycortisol の基礎値、負荷後 ACTH 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ィルにおける DOC・11-deoxycortisol 代謝物高値（注3）。

染色体検査

遺伝子診断

P45011β 遺伝子（CYP11B1）の異常

除外項目

・21-水酸化酵素欠損症

・17α-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 ヶ月までは、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ィルが可能であり、診断に有用である。

＜確定診断＞

除外項目を除外した上で、

- 主症状のうち 1, 2 を認める場合は副症状、各種検査を参考にして 11-β 水酸化酵素欠損症と診断する。
- 主症状のうち 1, 3 を認める場合は副症状、各種検査を参考にして 11-β 水酸化酵素欠損症と診断する。
- 注 1 のように高血圧を認めない例では、主症状 2 または 3, 副症状、各種検査を参考にして診断するが、まれな事例であり、慎重に診断する。

５．17α－水酸化酵素欠損症

臨床症状

主症状

１．高血圧

DOC やコルチコステロン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。

参考検査所見

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ィルにおける progesterone、DOC、corticosterone 代謝物の高値（注 3）

染色体検査

遺伝子診断

P450c17 遺伝子（CYP17）の異常

除外項目

・21-水酸化酵素欠損症

・11β-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ィルが可能であり、診断に有用である。

＜確定診断＞

除外項目を除外した上で、

・主症状のいずれも認める場合は各種検査を参考にして 17α－水酸化酵素欠損症と診断する。

・主症状のうち 1 つを認める場合は副症状、各種検査を参考にして 17α－水酸化酵素欠損症と診断する。

6. P450 オキシドレダクターゼ(POR)欠損症

臨床症状

主症状

1. 外性器異常

女児における陰核肥大、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

検査所見

血清 17-OHP の高値(注2)

参考検査所見

1. 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 pregnenolone、17-OH progesterone、deoxycorticosterone、corticosterone の上昇 。

dehydroepiandrosterone (DHEA)、androstenedione(Δ4A)の上昇は認めない。

2. 尿中ステロイドプロフィルによる 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 Pregnanetriolone (Ptl) 高値、および 11-hydroxyandorosterone(11-OHAn)/Pregnanediol (PD)低値。乳児期後期以降:pregnenolone・progesterone・DOC・corticosterone・17OHP・21-deoxycortisol 代謝物高値。

3. 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)

染色体検査

遺伝子診断

POR 遺伝子の異常

除外項目

・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

・アロマターゼ欠損症

(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。その場合は内分泌検査や遺伝子診断を行い診断する。

(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 ヶ月までは、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ィルが可能であり、診断に有用である。

＜確定診断＞

除外項目を除外した上で、

- 主症状をすべて認め、血清 17−OHP が上昇している場合は P450 オキシドレダクターゼ(POR)欠損症と診断する。
- 骨症状および特徴的骨レントゲン所見を認めない場合は検査所見、参考所見を検討し P450 オキシドレダクターゼ(POR)欠損症と診断する。
- なお、グルココルチコイドの補充方法、量については各症例によって異なる。突然死の報告もあるので、ストレス時のグルココルチコイドの補充について症例毎に必要性を検討すべきである。

＜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 4μg/dL 未満

2)「負荷試験への反応性低下」

迅速 ACTH 負荷(250μg)に対する血中コルチゾールの反応　15μg/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」

※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。

83 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（DAX-1 あるいは SF-1）の異常により副腎欠損を呈するものや、DAX-1 遺伝子を含む大きな遺伝子欠失のために近傍のデュシャ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 ACTH 不応症における遺伝子異常としては ACTH 受容体の MC2R 異常、ACTH 受容体と相互作用蛋白 MRAP 異常が同定されている。さらには ALADIN 遺伝子欠損による Triple 症候群(Allgrove 症候群；ACTH 不応症、無涙症とアカラシアを合併する)による副腎皮質低形成もみられる。その他、原因不明なものとして 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。続発性のものとして下垂体の発生に関与する遺伝子欠損（PROP1, HESX1, LHX4, TPIT, GLI2 など）や ACTH 合成異常によるものがある。

3. 症状

・X 連鎖性（DAX-1 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（SF-1 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、XY 女性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。

・ACTH 不応症：グルココルチコイド、副腎アンドロゲンの分泌不全による症状がみられる。多くは新生児期に発症する。嘔吐、哺乳不良、皮膚色素沈着がみられる。また新生児黄疸が重症・遷延化することもある。低血糖がみられる。なかに高身長を呈する患者もいる。

・Triple A 症候群（Allgrove 症候群）：ACTH 不応症に無涙症（alacrima）とアカラシア (achalasia)を伴う。精神運動発達遅滞、構音障害、筋力低下、運動失調、自律神経障害などがみられる。

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。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。これらの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。

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。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。これらの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（研究班による）

約 1,000 人

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　福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科　教授　柳瀬　敏彦

○　付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞
いずれも確実、ほぼ確実例を対象とする。

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さまざまである
   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ィルにおいて、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

DAX-1(NR0B1)遺伝子の異常

IV. 除外項目

・SF-1 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

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、glycerol kinase 欠損症を伴う DAX-1 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ィルが可能であり、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）

[診断基準]

確実、ほぼ確実例を対象とする。

確実例：I, II, III および IV を満たすもの

ほぼ確実例：I, II および IV を満たすもの

疑い例： IV を満たし、I および II の一部を満たすもの

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 性分化異常症

さまざまな程度の性分化異常を呈する。

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ィルにおいて、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

SF-1/Ad4BP(NR5A1)遺伝子の異常

Ⅳ. 除外項目

・DAX-1 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

［診断基準］

確実、ほぼ確実例を対象とする。

確実例：I, II, III および IV を満たすもの

ほぼ確実例：I, II および IV を満たすもの

疑い例： IV を満たし、Ⅰ および II の一部を満たすもの

IMAge 症候群（原因不明）

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
   （5）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. 除外項目

・DAX-1 異常症
・SF-1/AD4BP 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

［診断基準］

確実、ほぼ確実例を対象とする。
確実例：Ⅰのすべて、ⅡおよびⅢを満たすもの
ほぼ確実例：Ⅰの一部、ⅡおよびⅢを満たすもの
疑い例：Ⅰ、Ⅱの一部、およびⅢ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 4μg/dL 未満

2)「負荷試験への反応性低下」

迅速 ACTH 負荷(250μg)に対する血中コルチゾールの反応　15μg/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」

※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。

84 アジソン病

○ 概要

1. 概要

原発性の慢性副腎不全は 1855 年英国の内科医である Thomas Addison により初めて報告された疾患であることから、Addison 病とも呼ばれている。その後、この原発性慢性副腎皮質機能低下症の病因として、副腎皮質ステロイド合成酵素欠損症による先天性副腎皮質過形成症、先天性副腎低形成（X 連鎖性、常染色体性）、ACTH 不応症などが同定され責任遺伝子も明らかにされ先天性のものはアジソン病とは独立した疾患単位として扱われるようになった。このため、アジソン病は後天性の成因による病態を総称する用語として用いられている。

2. 原因

病因として原因不明の特発性と、感染症あるいはその他原因によるものとがある。特発性アジソン病は自己免疫性副腎皮質炎による副腎皮質低下症であり、しばしば他の自己免疫性内分泌異常を合併し多腺性自己免疫症候群と呼ばれている。これには特発性副甲状腺機能低下症、皮膚カンジダ症を合併するⅠ型（HAM 症候群）と、橋本病などを合併するⅡ型（Schmidt 症候群）がある。特発性アジソン病では抗副腎抗体陽性のことが多く（60～70%）、ステロイド合成酵素の P450c21, P450c17 などが標的自己抗原とされている。感染症に続発するものでは、結核性が代表的であるが、真菌性や後天性免疫不全症候群（AIDS）に合併するものが増えている。しかし、感染の後に全員に発生するわけでは無く、発症の機序も不明である。

3. 症状

副腎皮質ホルモンの欠落により、易疲労感、全身倦怠感、脱力感、筋力低下、体重減少、低血圧などがみられる。食欲不振、悪心･嘔吐、下痢などの消化器症状、精神症状（無気力、不安、うつ）など様々な症状を訴える。いずれも非特異的な症状である。色素沈着は皮膚、肘や膝などの関節部、爪床、口腔内にみられる。

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。適切な治療が行われれば予後は比較的良好である。

5. 予後

副腎機能の回復は期待できないので、グルココルチコイドによる補充療法を生涯にわたって続けることにより症状もなく良好な一生を過ごすことができる。グルココルチコイドをストレス時に増量しなかったり、服用

を忘れたりするとショックを起こし、生命の危険となる。適切な治療が行われれば予後は比較的良好である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 1,000 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　福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科　教授　柳瀬　敏彦

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

部分的アジソン病を含めて対象とする。

1．　自覚症状

①色素沈着：あるいはまれに白班、関節部、手術創、乳輪、手掌の皮溝、歯齦、口腔粘膜、舌、口唇などに特徴的。

②易疲労、脱力感。

③体重減少

④消化器症状：食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、腹痛

⑤精神症状：無気力、無関心、不安感

⑥急性副腎皮質不全症状：全身倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐、発熱などの非特異的症状に始まり、急速に進行して意識障害、呼吸困難、ショック

２．他覚症状

①低血圧：起立性低血圧症をきたしやすい。

②脱毛、性腺機能低下：女性では腋毛、恥毛の脱落、月経異常、男性では性欲低下

③低血糖症状

3．　検査所見

①内分泌学的検査成績

血漿コルチゾール低値と血漿ACTHの高値を認め、迅速ACTH負荷試験で血漿コルチゾールの増加反応を認めなければ、本症と診断できる。血漿コルチゾールは正常下限でも、ACTH負荷に対して血漿コルチゾールの反応性が欠如、あるいは低下しているものを部分的アジソン病とよぶ。

②末梢血液像：軽度の貧血や白血球数の減少および相対的リンパ球増加と好酸球増加。

③血清生化学

アルドステロン欠乏による血清Na、Clの低下とKの上昇。血清Na(mEq/l)／K(mEq/l)比が30以下（正常は32）。ときに高Ca血症、代謝性アシドーシス、水利尿の低下。

④免疫学的検査

自己免疫機序の関与する特発性アジソン病では、抗副腎抗体を検出することがある。

＜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 4μg/dL 未満

2)「負荷試験への反応性低下」

迅速 ACTH 負荷(250μg)に対する血中コルチゾールの反応　15μg/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」

※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。

85 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、若年者から発症する。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、骨、消化器などの臓器も罹患する。特に治療上注意すべき臓器は眼、肺、心、神経、腎などであり quality of life や予後に関係する臓器の障害は十分な管理が必要である。

2. 原因

原因は不明であるが、アクネ菌、抗酸菌などの感染が原因として提唱されている。しかし、何れも確証されていない。

3. 症状

本症発見時約1/3は無症状である。霧視・羞明・飛蚊・視力低下などの眼症状で発見される場合が最も多く、次いで皮疹、咳、全身倦怠感などが多い。その他、発熱、結節性紅斑、関節痛、全身痛などがある。臓器障害による症状が乏しくても全身倦怠感、発熱、関節痛、全身痛などの全身症状のために quality of life が著しく侵される場合がある.

4. 治療法

原因不明の現在は、根治療法はない。多くの症例では無治療で経過観察され、臓器障害のために日常生活が障害される症例（自覚症状の強い症例、眼病変、皮膚病変）や、将来生命の予後が危ぶまれる症例（中枢神経病変、心病変、肺病変、腎病変等）では治療が行われる。また治療薬としては病態から、ステロイドホルモンによる治療が最善と考えられている。しかし、再発症例も多く、二次治療薬としてのメトトレキサートやアザチオプリンなどの免疫抑制剤の使用も行われている.

5. 予後

一般には発病様式と病変の拡がりが関与する。結節性紅斑を伴う急性発症症例（発熱、関節痛を伴う症例もある）や無症状の両側肺門リンパ節腫脹を示す症例は通常は自然経過で消退する症例が多い。一方潜行性発症例、特に多臓器病変のある症例は慢性に進行する症例が多く、一部は肺やその他の臓器の線維化に進展する症例もあり、進行性、難治症例ともなる。日本では死亡例は少ないが、心臓病変合併例や肺線維化進行例では難治化して予後不良である.

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

23,088 人

2. 発病の機構

不明（細菌感染の影響等が示唆されている）

3. 効果的な治療方法

未確立（根治的な治療法はなく、ステロイドなどの対症療法にとどまる）

4. 長期の療養

必要（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）組織診断群、臨床診断群ともに対象とする

6. 重症度分類

学会および班会議で検討した新分類において重症度3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　東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野　教授　本間　栄

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

「確実」及び「ほぼ確実」を対象とする。

1．主要事項

(1) 臨床症状

全身諸臓器の多彩な病変を呈し、予後良好のものから難治化するものまで多様な臨床経過をたどる。主として眼症状、皮膚症状、胸部異常陰影、呼吸器・心臓症状などで発見される。慢性例では全身倦怠感や痛みなどの臓器非特異的全身症状を呈する例が多い。

(2) 臨床所見・検査所見

① 胸郭内病変

(a) 胸部X 線・CT 所見（両側性肺門縦隔リンパ節腫脹、リンパ路に沿った肺野陰影、気管支・血管束病変、胸膜の変化など）

(b) 肺機能所見（%VC・DLco・PaO2 の低下）

(c) 気管支鏡所見（粘膜下血管のnetwork formation、結節など）

(d) 気管支肺胞洗浄液所見（リンパ球の増加、CD4／8 上昇）

(e) 心電図所見（房室ブロック、心室性不整脈、右脚ブロック、軸偏位、異常Q波など）※1

(f) 心エコー所見（心室中隔の菲薄化、局所的な左室壁運動異常または形態異常）※1

(g) ガドリニウム造影MRI所見（心筋の遅延造影所見）※1

② 胸郭外病変

(a)眼病変 （肉芽腫性前部ぶどう膜炎、隅角結節、網膜血管周囲炎、塊状硝子体混濁など）※2

(b) 皮膚病変（結節型、局面型、びまん浸潤型、皮下型、瘢痕浸潤、結節性紅斑）

(c) 表在リンパ節病変（無痛性腫脹）

(d) 唾液腺病変（両側性耳下腺腫脹、角結膜乾燥、涙腺病変など）

(e) 神経系病変（脳神経、中枢神経障害など）

(f) 肝病変（肝機能異常、腹腔鏡上の肝表面の小結節など）

(g) 骨病変（手足短骨の骨梁脱落、嚢胞形成など）

(h) 脾病変（脾機能亢進に伴う汎血球減少、脾腫、巨脾など）

(i) 筋病変（腫瘤、筋力低下、萎縮など）

(j) 腎病変（腎機能異常、持続性蛋白尿、高カルシウム血症、結石など）

(k)胃病変（胃壁肥厚、ポリープなど）

③ 検査所見

(a) 両側性肺門リンパ節腫脹

(b) 血清ACE 上昇または血清リゾチーム上昇

(c) 血清可溶性インターロイキン2受容体上昇

(d) 67Ga-citrate シンチグラム集積像陽性（リンパ節、肺など）またはFDG/PET集積像陽性（心など）

(e)気管支肺胞洗浄液のリンパ球増加、CD4/8 上昇 ※3

※1、※2 眼・心サルコイドーシスについては別に診断の手引き（表1、表2）を参考とする。

※3　気管支肺胞洗浄液所見については喫煙歴を考慮する。

(3) 病理組織学的所見

類上皮細胞からなる乾酪性壊死を伴わない肉芽腫病変

生検部位（リンパ節、経気管支肺生検、気管支壁、皮膚、肝、筋肉、心筋、結膜など）。

2. 参考事項

① 自覚症状発見例が増加して、無症状の検診発見例は減少している。

② 霧視などの眼症状で発見されることが多い。

③ ときに家族発生がみられる。

④ 心病変にて突然死することがある。

⑤ ステロイド治療の適応には慎重を要する。

⑥ 抗酸菌検査も同時に行うことが肝要である。

3. 診断の基準

「確実」及び「ほぼ確実」を対象とする。

① 組織診断群（確実）：1－(2)①、②のいずれかで2つ以上の臓器病変があるかあるいは1－(2)③の2項目以上が陽性であり、かつ1－(3)が陽性のもの。

② 臨床診断群（ほぼ確実）：1－(2)①、②のいずれかで2つ以上の臓器病変があり、かつ1－(2)③の2項目以上が陽性のもの。

4. 除外すべき病態

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（がん性リンパ管症）、結核、結核以外の肉芽腫を伴う感染症、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、シェグレン症候群、IgG4 関連疾患など。

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：ベリリウム肺、じん肺、過敏性肺炎など。

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など。

⑥ 他の肉芽腫性皮膚疾患：環状肉芽腫、Annular elastolytic giant cell granuloma、リポイド類壊死、Melkerson-Rosenthal 症候群、顔面播種状粟粒性狼瘡、酒さなど。

⑦ 他の肝肉芽腫を除外する：肝結核、ウイルス性肝炎、真菌症の肝病変、原発性胆汁性肝硬変など。

表１:眼サルコイドーシス診断の手引き

臨床所見の特徴
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)および血管周囲結節
⑤多発するろう様網脈絡膜滲出斑または光凝固斑様の網脈絡膜萎縮病巣
⑥視神経乳頭肉芽腫または脈絡膜肉芽腫

以上の眼所見の6項目中2項目以上有する場合にサルコイドーシス眼病変を疑い、診断基準に準じて診断する。

参考となる眼病変:角膜乾燥症、上強膜炎・強膜炎、涙腺腫脹、顔面神経麻痺

表2：心臓サルコイドーシス診断の手引き

主徴候

(a) 心電図で高度房室ブロック

(b) 心エコーでの心室中隔の菲薄化

(c) 67Ga-citrate シンチグラムまたはFDG/PETでの心臓への異常集積
心エコーで左心収縮不全（左室駆出率50%未満）

副徴候

(d) 心電図で心室性不整脈（心室頻拍、多源性あるいは頻発する心室期外収縮）、右脚ブロック、 軸偏位、異常Q波

(e) 心エコーでの局所的な左心室壁運動異常あるいは形態異常（心室瘤、心室壁肥厚）

(f) 心筋血流シンチグラム（thallium-201 chloride、あるいはtechnetium-99m methoxyisobutylisonitrile、technetium-99m tetrofosmin）での灌流異常

(g) Gadolinium造影MRIにおける心筋の遅延造影所見

(h) 心内膜心筋生検：中等度以上の心筋間質の線維化や単核細胞浸潤

主徴候(a)～(d)の2項目以上陽性の場合、または主徴候(a)～(d)の１項目および副徴候(e)～(i)の２項目以上陽性の場合にサルコイドーシス心臓病変を疑い、診断基準に準じて診断する。

但し、心内膜心筋生検あるいは手術などによって心筋内に乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が認められた場合にはサルコイドーシスの組織診断群とする。

付記

1) 虚血性心疾患と鑑別が必要な場合は、冠動脈造影を施行する。
2) 心臓以外の臓器でサルコイドーシスと診断後、数年を経て心病変が明らかになる場合がある。そのため定期的に心電図、心エコー検査を行い、経過を観察する必要がある。
3) 心臓限局性心臓サルコイドーシスが存在する。
4) 完全房室ブロックのみで副徴候が認められない症例が存在する。
5) 心膜炎（心電図における ST 上昇や心嚢液貯留）で発症する症例が存在する。
6) 乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が、心筋生検で観察される症例は必ずしも多くない。

＜重症度分類＞
重症度3と4を対象とする。

次の 3 項目によるスコアで判定する。

1.　臓器病変数

1または2臓器病変　1

3臓器病変以上　2

但し、心臓病変があれば、2とする。

2.　治療の必要性の有無（全身ステロイド治療、全身免疫抑制剤治療）

治療なし　0

必要性はあるが治療なし　1

治療予定または治療あり　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級または4級　1

身体障害1級または2級　2

合計スコアによる判定

重症度 1　1

重症度 2　2

重症度 3　3または4

重症度 4　5または6

※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。

86 特発性間質性肺炎

○ 概要

1. 概要

間質性肺炎とは、胸部放射線画像上両側びまん性の陰影を認める疾患のうち、肺の間質を炎症の場とする疾患である。その病理像は多彩で、職業性や薬剤など原因の明らかなものや膠原病随伴性に起こる場合と、原因が特定できない場合がある。また、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7疾患に分類される。

2. 原因

原因は不明である。多様な遺伝子背景に加え、環境因子の影響を受ける慢性炎症機序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」としてもっとも重要なのが喫煙であり、とくに特発性肺線維症には喫煙者が多いことが知られる。なお、特発性肺線維症については、明らかな原因となるような粉じん暴露は除外疾患になる。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、明らかな遺伝性をしめ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放出する機序にかかわる遺伝子の異常のなかに、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

以下の症状や所見はIPFを中心に記述してある。歴史的にもIPF以外の特発性間質性肺炎（IIPs）は新たな病理像として見出されたものであり、臨床症状や検査所見は共通するところが多い。

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。

一般的にIPF では拘束性障害（肺活量［VC］と全肺気量［TLC］の減少）が認められる。

4. 治療法

特発性間質性肺炎に含まれる7疾患のうちIPFとIPF以外の6疾患に対しての治療方針は異なるが、一般に IPF 以外ではステロイドや免疫抑制薬を中心とした治療薬を用いる。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、最近は様々な新しい治療の試みの有効性が示されつつある。特に初めて特発性肺線維症患者の治療薬として日本で初めて認可された抗線維化剤 pirfenidone は世界的にもその効果が認められ注目されている。IPF 患者に対しては病態に応じての多段階治療が推奨されているが、実際そのエビデンスはまだ確立されていない。HRCT 画像で蜂巣病変が確認されても自覚症状もなく安定している場合にはそのまま無治療で経過観察を行う。患者の希望があれば NAC の吸入療法なども試みられる。咳嗽や労作時呼吸困難などが強くなる傾向を認めるときは専門医による本格的な治療が必要となる。IPF 患者が急性増悪を起こした場合は緊急入院をさせて急性肺傷害に準じた治療を行う。IPF 以外の間質性肺炎では診断当初からステロイドや免疫抑制剤を用いた積極的な

治療を行う。

5. 予後

IPF の診断確定後の平均生存期間は 2.5～5 年間と報告されている。とくに急性増悪を来たした後の平均生存期間は 2 ヶ月以内と厳しい。また、間質性肺炎、とくに IPF、および肺気腫病変を合併した肺線維症（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（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

7,367 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　東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野　教授　本間　栄

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

特発性肺線維症および特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎と診断されたものを対象とする

1. 主要項目

(1) 主要症状、理学所見及び検査所見

① 主要症状および理学所見として、 以下の1 を含む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 血清学的検査としては、1−4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
4. LDH 上昇

③ 呼吸機能1−3の2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PaO2: 80Torr未満
   - ・安静時AaDO2: 20Torr以上
   - ・6分間歩行時SpO2: 90%以下

④ 胸部X線画像所見としては、1を含む2項目以上を満たす場合に陽性とする。

1. 両側びまん性陰影
2. 中下肺野、外側優位
3. 肺野の縮小

⑤ 病理診断を伴わないIPF の場合は、下記の胸部HRCT画像所見のうち1および2を必須要件とする。特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎に関しては、その病型により様々な画像所見を呈する。

1. 胸膜直下の陰影分布
2. 蜂巣肺
3. 牽引性気管支炎・細気管支拡張
4. すりガラス陰影
5. 浸潤影(コンソリデーション)

(2) 以下の①–④の各項は診断上の参考項目、あるいは重要性を示す。

① 気管支肺胞洗浄(BAL)液の所見は各疾患毎に異なるので鑑別に有用であり、参考所見として考慮する。特発性肺線維症では正常肺のBAL液細胞分画にほぼ等しいことが多く、肺胞マクロファージが主体であるが、好中球、好酸球の増加している症例では予後不良である。リンパ球が20%以上増多している場合は、特発性肺線維症以外の間質性肺炎、 または他疾患による肺病変の可能性を示唆し、治療反応性が期待される。

② 経気管支肺生検(TBLB)は特発性間質性肺炎を病理組織学的に確定診断する手段ではなく、参考所見ないし鑑別診断(癌、肉芽腫など)において意義がある。

③ 外科的肺生検(胸腔鏡下肺生検、 開胸肺生検)は、特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎の診断にとって必須であり臨床像、画像所見と総合的に判断することが必要である。

④ これらの診断基準を満たす場合でも、例えば膠原病等、後になって原因が明らかになる場合がある。これらはその時点で特発性間質性肺炎から除外する。

(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。

(4) 特発性肺線維症(IPF)の診断

(1) の①－⑤に関して、下記の条件を満たす確実、およびほぼ確実な症例を IPF と診断する。

① 確　　実 : (1) の①–⑤の全項目を満たすもの。あるいは外科的肺生検病理組織診断がUIPであるもの。

② ほぼ確実 : (1) の①–⑤のうち⑤を含む3 項目以上を満たすもの。

③ 疑　　い : (1) の⑤を含む2項目しか満たさないもの。

④ 特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎、または他疾患 : (1)の⑤を満たさないもの。

(5) 特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎の診断

外科的肺生検(胸腔鏡下肺生検または開胸肺生検)により病理組織学的に診断され、臨床所見、 画像所見、BAL液所見等と矛盾しない症例。

特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎と しては下記の疾患が含まれる。

NSIP(非特異性間質性肺炎)、AIP(急性間質性肺炎)、COP(特発性器質化肺炎)、DIP(剥離性間質性肺炎)、RB-ILD(呼吸細気管支炎関連間質性肺炎)、リンパ球性間質性肺炎(LIP)

2. 参考事項

(1) 特発性間質性肺炎(IIPs)は、びまん性肺疾患のうち特発性肺線維症(IPF)を始めとする原因不明の間質性肺炎の総称であり、本来その分類ならびに診断は病理組織診断に基づいている。しかし、臨床現場においては診断に十分な情報を与える外科的肺生検の施行はしばしば困難である。そのため、高齢者(おもに50 歳以上)に多い特発性肺線維症に対しては、高分解能CT(HRCT)による明らかな蜂巣肺が確認できる場合、病理組織学的検索なしに診断してよい。それ以外の特発性間質性肺炎が疑われる場合には、外科的肺生検に基づく病理組織学的診断を必要とする。

表1：鑑別の必要な疾患

鑑別除外診断

(1) 心不全	(10) 薬剤性肺炎
(2) 肺炎（特に異型肺炎）	(11) 好酸球性肺炎
(3) 既知の原因による急性肺傷害（ALI）	(12) びまん性汎細気管支炎
(4) 膠原病	(13) 癌性リンパ管症
(5) 血管炎	(14) 肺胞上皮癌
(6) サルコイドーシス	(15) 肺リンパ脈管筋腫症（LAM）
(7) 過敏性肺炎	(16) 肺胞蛋白症
(8) じん肺	(17) ランゲルハンス細胞肉芽腫症
(9) 放射線肺炎	

表2 ： 略語説明

英語略称	英語表記	日本語表記	解説
IIPS	Idiopathic interstitial pneumonias	特発性間質性肺炎	原因不明の間質性肺炎の総称
IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis	特発性肺線維症	臨床診断名
UIP	Usual interstitial pneumonia	通常型間質性肺炎	IPFに見られる病理組織診断名
NSIP	Non-specific interstitial pneumonia	非特異性間質性肺炎	臨床・病理組織診断名
COP	Cryptogenic organizing pneumonia	特発性器質化肺炎	臨床診断名
OP	Organizing pneumonia	器質化肺炎	病理組織診断名
DIP	Desquamative interstitial pneumonia	剥離性間質性肺炎	臨床・病理組織診断名
RB-ILD	Respiratory ronchiolitis – associated interstitial lung disease	呼吸細気管支炎関連性間質性肺炎	臨床・病理組織診断名
LIP	Lymphocytic interstitial pneumonia	リンパ球性間質性肺炎	臨床・病理組織診断名
AIP	Acute interstitial pneumonia	急性間質性肺炎	臨床診断名
DAD	Diffuse alveolar damage	びまん性肺胞傷害	AIPに見られる肺病理組織診断名

＜重症度分類＞

重症度分類Ⅲ度以上を対象とする

特発性肺線維症の場合は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。 重症度Ⅱ度以上で6分間歩行時SpO2が90%未満となる場合は、重症度を1段階高くする。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

新重症度分類	安静時動脈血酸素分圧	6分間歩行時 SpO2
Ⅰ	80Torr 以上	
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

※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。

87 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、極めて稀な、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、すで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）、および一酸化窒素（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、治療薬が存在しなかった

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と考えられる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

2,299 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(根治治療なし)

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 以上または NYHA Ⅱ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。

○ 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

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜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、およ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) 肺動脈圧の上昇（安静時肺動脈平均圧で 25mmHg 以上、肺血管抵抗で 3 Wood unit、240dyne・sec・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（特発性また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

(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

⑤ HIV 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

但し、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) 下記の肺高血圧をきた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 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

以下の項目をすべて満たすこと。

1) 診断のための検査所見の右心カテーテル検査所見および肺血流シンチグラム所見を満たすこと。

2) 除外すべき疾患のすべてを除外できること。

3) 肺動脈性肺高血圧症の臨床分類①～⑥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-PH）

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：どんな身体活動もすべ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および/または疲労がみられる。

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
Stage 1	WHO-PH/NYHA I～II	40 > mPAP ≧ 25 mmHg		使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I～II	mPAP ≧ 40 mmHg		使用なし
Stage 3	WHO-PH/NYHA I～II	mPAP ≧ 25 mmHg		使用あり
	WHO-PH/NYHA III～IV	mPAP ≧ 25 mmHg	CI ≧ 2.5 L/min/m^2	使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-PH/NYHA III～IV	mPAP ≧ 25 mmHg	CI < 2.5 L/min/m^2	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA IV	mPAP ≧ 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 Stage 5

自覚症状、mPAP、CI、肺血管拡張薬使用の項目すべ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
Stage 1	WHO-PH/NYHA I, II	TRPG < 40 mmHg または、有意な TR なし	使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I, II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
	WHO-PH/NYHA I	TRPG < 40 mmHg または、有意な TR なし	使用あり
Stage 3	WHO-PH/NYHA I～II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用あり
	WHO-PH/NYHA III	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
	WHO-PH/NYHA II, III	TRPG < 40 mmHg	使用あり
Stage 4	WHO-PH/NYHA II, III	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA IV	TRPG < 60mmHg	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/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-PH 分類、mPAP の値に関係なく Stage 5

自覚症状、TRPG、肺血管拡張薬使用の項目すべてを満たす最も高い Stage を選択

更新時は Stage 3 以上または NYHA Ⅱ 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年に一度の心カテ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、病態により心カテ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 25 mmHg に匹敵する。TRPG の 60mmHg は、mPAP の 40mmHg に匹敵する。

※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。

88 肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症

○ 概要

1. 概要

肺静脈閉塞症（pulmonary veno-occlusive disease：PVOD）は極めて稀な疾患である。特発性肺動脈性肺高血圧症とは異なる疾患であり、治療に抵抗性で非常に予後不良である。病理組織学的には肺内の静脈が主な病変部位であり、肺静脈の内膜肥厚や線維化等による閉塞を認める。肺毛細管腫症（pulmonary capillary hemangiomatosis：PCH）は病理組織学的に肺胞壁の毛細管増生を特徴とするが、両疾患ともに肺内の静脈閉塞を生じ、肺静脈中枢側である肺動脈の血圧（肺動脈圧）の持続的な上昇を来たすことになる。そのため、臨床的には両者の鑑別は困難である。さらに病態的には他の肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension:PAH）と類似しており、一般内科診療において臨床所見からだけでは PVOD／PCH を疑うことは困難である。典型例では胸部 CT 像において、すりガラス状陰影、小葉間隔壁の肥厚などが観察されるが、確定診断は現在でも肺組織からの病理組織診断でのみ可能である。したがって、特発性肺動脈性肺高血圧症と診断されていることが多く、正確な発症数は把握されていないのが現状である。PVOD／PCH はあらゆる年代に発症し、喫煙者が多いとされている。成人例では男性にやや多い傾向がある。15 歳未満の症例では男女差は無いといわれている。

2. 原因

現時点では PVOD／PCH の原因は不明である。ほとんどの症例が孤立性であるが、家族内発症の報告例もある。最近の報告では、両者は遺伝的に類縁疾患であることが示唆されている。

3. 症状

肺高血圧に伴う進行性の非特異的症状である。症状は PAH と類似するが、安静時および労作時低酸素血症が PAH よりも顕著である。労作時の息切れ、慢性の咳嗽、下肢の浮腫、胸痛、労作時の失神などである。低酸素血症に伴い、ばち状指なども時に認められる。

4. 治療法

本症の原因が明らかではないため、疾患の進行を阻止できる治療はなく対症療法が主体である。安静、禁煙が必要であり、妊娠も症状を悪化させる。利尿剤に加え、選択的肺血管拡張薬（プロスタグランディン系製剤 （PGI2、エポプロステノロールなど）、ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤（PDE-5 Inhibitor）、エンドセリン受容体拮抗薬（ERA））などが投与されるが、肺血管拡張薬による肺水腫惹起の危険性があるため、十分な管理下での使用が望まれる。さらに一時的な効果が認められた場合でも長期的には効果が限定され、現時点では肺移植のみが完治療法である。治験的に投与されたイマチニブの有効例も報告されているが、これについては今後の検討課題である。

5. 予後

治療に抵抗性であり、非常に予後不良である。合併症として低酸素血症、右心不全がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（研究班による）

約 100 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立（根本的治療なし）

4. 長期の療養

必要（治療に抵抗性で非常に予後不良）

5. 診断基準

あり（学会関与の診断基準等）

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による肺動脈性肺高血圧症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 以上または NYHA Ⅱ 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。

○ 情報提供元

「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

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜臨床診断基準＞

主要項目

① 右心カテーテル所見が肺動脈性肺高血圧症（PAH）の診断基準を満たす

新規申請時の右心カテーテル検査所見

(a) 肺動脈圧の上昇（安静時肺動脈平均圧で 25mmHg 以上、肺血管抵抗で 3 Wood Unit、240dyne・sec・cm^{-5} 以上）

(b) 肺動脈楔入圧（左心房圧）は正常（15mmHg 以下）

② PVOD/PCH を疑わせる胸部高解像度 CT（HRCT）所見（小葉間隔壁の肥厚、粒状影、索状影、スリガラス様影(ground glass opacity)、縦隔リンパ節腫大）があり、かつ間質性肺疾患など慢性肺疾患や膠原病疾患を除外できる

③ 選択的肺血管拡張薬（ERA、PDE5 inhibitor、静注用 PGI2）による肺うっ血/肺水腫の誘発

副次的項目

① 安静時の動脈血酸素分圧の低下 （70mmHg 以下）

② 肺機能検査：肺拡散能の著明な低下（%DLco ＜ 55%）

③ 肺血流シンチ：亜区域性の血流欠損を認める、または正常である

参考所見

① 気管支肺胞洗浄液中のヘモジデリン貪食マクロファージを認める

② 男性に多い

③ 喫煙歴のある人に多い

＜鑑別診断＞

以下の疾患を除外する.

特発性 PAH、遺伝性 PAH、薬物／毒物誘発性 PAH、各種疾患に伴う PAH(膠原病、門脈圧亢進症、先天性心疾患など)、呼吸器疾患に伴う PAH、慢性血栓塞栓性肺高血圧症

＜指定難病の認定基準＞

以下の「診断確実例」および「臨床診断例」を指定難病の対象とする。

なお、「PVOD/PCH 疑い例」は、基本的に PAH で申請することとする。

「診断確実例」

- 主要項目①② ＋ 病理診断例

「臨床診断例」

下記基準のいずれかを満たすものとする

- 主要項目①② ＋ 主要項目③ ＋ 副次項目のうち二項目以上
- 主要項目①② ＋ 副次項目全て

「PVOD/PCH 疑い例」

- 主要項目①② ＋ 副次項目のうち一項目

＜病理診断所見＞

PVOD：末梢肺静脈（特に小葉間静脈）のびまん性かつ高度（静脈の 30～90%）な閉塞所見.

PCH：肺胞壁の毛細管様微小血管の多層化および増生。さらに PVOD に準じた末梢肺静脈病変を認める場合もあり

＜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-PH）

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：どんな身体活動もすべ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および/または疲労がみられる。

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
Stage 1	WHO-PH/NYHA I～II	40 > mPAP ≧ 25 mmHg		使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I～II	mPAP ≧ 40 mmHg		使用なし
Stage 3	WHO-PH/NYHA I～II	mPAP ≧ 25 mmHg		使用あり（過去使用も含む）
	WHO-PH/NYHA III～IV	mPAP ≧ 25 mmHg	CI ≧ 2.5 L/min/m^2	使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-PH/NYHA III～IV	mPAP ≧ 25 mmHg	CI < 2.5 L/min/m^2	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA IV	mPAP ≧ 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 Stage 5

自覚症状、mPAP、CI、肺血管拡張薬使用の項目すべてを満たす最も高い Stage を選択
なお、選択的肺血管拡張薬を使用したため病態が悪化し、投薬を中止した場合には、肺血管拡張薬の使用がなくても、Stage 3 以上とする（登録時に、過去の肺血管拡張薬使用歴を記載すること）。

（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
Stage 1	WHO-PH/NYHA I, II	TRPG < 40 mmHg または、有意な TR なし	使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I, II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
	WHO-PH/NYHA I	TRPG < 40 mmHg または、有意な TR なし	使用あり
Stage 3	WHO-PH/NYHA I～II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用あり（過去使用も含む）
	WHO-PH/NYHA III	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
	WHO-PH/NYHA II, III	TRPG < 40 mmHg	使用あり
Stage 4	WHO-PH/NYHA II, III	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA IV	TRPG < 60mmHg	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/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-PH 分類、mPAP の値に関係なく Stage 5

自覚症状、TRPG、肺血管拡張薬使用の項目すべてを満たす最も高い Stage を選択
なお、選択的肺血管拡張薬を使用したため病態が悪化し、投薬を中止した場合には、肺血管拡張薬の使用がなくても、Stage 3 以上とする（登録時に、過去の肺血管拡張薬使用歴を記載すること）。

（参考）

- stage3以上では少なくとも 2 年に一度の心カテ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、病態により心カテ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 25 mmHg に匹敵する。TRPG の 60mmHg は、mPAP の 40mmHg に匹敵する。

※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。

89 慢性血栓塞栓性肺高血圧症

○ 概要

1. 概要

慢性肺血栓塞栓症とは器質化した血栓により肺動脈が閉塞し、肺血流分布ならびに肺循環動態の異常が6か月以上にわたって固定している病態である。また慢性肺血栓塞栓症において平均肺動脈圧が25mmHg 以上の肺高血圧を合併している例を慢性血栓塞栓性肺高血圧症（chronic thromoboembolic pulmonary hypertension: CTEPH）という。本症は、旧来厚生労働省が指定する治療給付対象疾患として特発性慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）という名称が用いられてきたが、2009 年 10 月、ダナポイント分類に合わせて名称が変更され、CTEPH に統一された。

2. 原因

CTEPH では肺動脈閉塞の程度が、肺高血圧症の要因として重要で、多くの症例では肺血管床の 40%以上の閉塞を認めるとされている。血栓塞栓の反復と肺動脈内での血栓の進展が病状の悪化に関与していることも考えられ、①PAH でみられるような亜区域レベルの弾性動脈での血栓性閉塞、②血栓を認めない部位の増加した血流に伴う筋性動脈の血管病変、③血栓によって閉塞した部位より遠位における気管支動脈系との吻合を伴う筋性動脈の血管病変など、small vessel disease の関与も病態を複雑化していると考えられる。CTEPH は海外では性差はないが、我が国では女性に多く、また深部静脈血栓症では頻度が低い HLA-B*5201 や HLA-DPB1*0202 と関連する症例がみられことが報告されている。これらの HLA は欧米では極めて頻度の少ないタイプのため、欧米例と異なった発症機序を持つ症例の存在が示唆されている。

3. 症状

肺高血圧症の自覚症状としては、労作時呼吸困難、易疲労感、動悸、胸痛、失神などがみられる。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、すで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

本症に対し有効であることがエビデンスで確立されている治療法としては、肺動脈血栓内膜摘除術がある。しかし近年我が国では手術適応とされなかった末梢側血栓が主体の CTEPH に対し、カテーテルを用いた経皮経管的肺動脈拡張術（BPA または PTPA）の有効性が発表されつつある。さらに、手術適用のない末梢型あるいは術後残存あるいは再発性肺高血圧症を有する本症に対して、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬であるリオシグアトが用いられる。CTEPH の治療方針では、まず正確な確定診断と重症度評価を行うことが必要である。次いで病状の進展防止を期待して血栓再発予防と二次血栓形成予防のための抗凝固療法を開始する。抗凝固療法が禁忌である場合や抗凝固療法中の再発などに対して、下大静脈フィルタ

一を留置する場合もある。低酸素血症対策、右心不全対策も必要ならば実施する。さらに、重要な点は、本症の治療に習熟した専門施設へ紹介し、肺動脈内膜摘除術または経皮経管的肺動脈拡張術の適応を検討する必要がある。前者が優先されるが、末梢病変例、高齢者や他臓器疾患合併などのハイリスク例、患者が手術を希望しない例などを中心に後者の選択をする。末梢病変例や術後残存肺高血圧例に対しては、リオシグアトの投与を考慮する。また、その他の肺血管拡張薬が有効な場合もある。

5. 予後

CTEPH には過去に急性肺血栓塞栓症を示唆する症状が認められる反復型と、明らかな症状のないまま病態の進行がみられる潜伏型がある。比較的軽症の CTEPH では、抗凝固療法を主体とする内科的治療のみで病態の進行を防ぐことが可能な例も存在する。しかし平均肺動脈圧が 30mmHg を超える症例では、肺高血圧は時間経過とともに悪化する場合も多く、一般には予後不良である。一方、CTEPH に対しては手術（肺動脈血栓内膜摘除術）により QOL や予後の改善が得られる。また、最近では非手術適応例に対してカテーテルを用いた経皮経管的肺動脈拡張術も開始され、手術に匹敵する肺血管抵抗改善が報告されている。手術適用のない例に対して、肺血管拡張薬を使用するようになった最近のCTEPH症例の5年生存率は87%と改善がみられている。一方、肺血管抵抗が 1000−1100dyn.s.cm^{-5}を超える例の予後は不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

1,810 人

2. 発病の機構

不明

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（肺高血圧の症状が残存する）

5. 診断基準

あり（現行の特定疾患治療研究事業のもの）

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、Stage 2 以上を対象とする.

○ 情報提供元

「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

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

慢性血栓塞栓性肺高血圧症は、器質化した血栓により肺動脈が慢性的に閉塞を起こし、肺高血圧症を合併し、臨床症状として労作時呼吸困難などを強く認めるものである。本症の診断には、右心カテーテル検査による肺高血圧の診断とともに、他の肺高血圧をきた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

1. 肺動脈圧の上昇（安静時の肺動脈平均圧が 25mmHg 以上）
2. 肺動脈楔入圧（左心房圧）が正常（15mmHg 以下）

② 肺換気・血流シンチグラム所見

換気分布に異常のない区域性血流分布欠損（segmental defects）が、血栓溶解療法又は抗凝固療法施行後も6カ月以上不変あるいは不変と推測できる。推測の場合には、6カ月後に不変の確認が必要である。

③ 肺動脈造影所見

慢性化した血栓による変化として、1. pouch defects、2. webs and bands、3.intimal irregularities、4. abrupt narrowing、5. complete obstruction の 5 つのうち少なくとも 1 つが証明される。

④ 胸部造影 CT 所見

造影 CT にて、慢性化した血栓による変化として、1. mural defects、2. webs and bands、3. intimal irregularities、4. abrupt narrowing、5. complete obstruction の 5 つのうち少なくとも 1 つが証明される。

(2) 参考とすべき検査所見

① 心エコー

1. 右室拡大、中隔の扁平化
2. 心ドプラ法にて肺高血圧に特徴的なパターン又は高い右室収縮期圧の所見(三尖弁収縮期圧較差 40mmHg 以上)
3. TAPSE（三尖弁輪収縮期偏位）の低下

② 動脈血液ガス所見

1. 低炭酸ガス血症を伴う低酸素血症（$PaCO_2$ ≦ 35Torr、PaO_2 ≦ 70Torr）
2. $AaDO_2$ の開大（$AaDO_2$ ≧ 30Torr）

③ 胸部 X 線写真

1. 肺門部肺動脈陰影の拡大（左第Ⅱ弓の突出、又は右肺動脈下行枝の拡大：最大径 18 ㎜以上）
2. 心陰影の拡大（CTR≧50%）
3. 肺野血管陰影の局所的な差（左右又は上下肺野）

④ 心電図

1. 右軸偏位及び右房負荷
2. V1 での R≧5 ㎜又は R/S＞1、 V5 での S≧7 ㎜又は R/S≦1

(3) 主要症状及び臨床所見

① 労作時の息切れ。

② 急性例にみられる臨床症状（突然の呼吸困難、胸痛、失神など）が、以前に少なくとも1回以上認められている。

③ 下肢深部静脈血栓症を疑わせる臨床症状（下肢の腫脹及び疼痛）が以前に少なくとも1回以上認められている。

④ 肺野にて肺血管性雑音が聴取される。

⑤ 胸部聴診上、肺高血圧症を示唆する聴診所見の異常（Ⅱp（II）音の亢進，Ⅲ/Ⅳ音，肺動脈弁逆流音，三尖弁逆流音のうち、少なくとも１つ）がある。

(4) 除外すべき疾患

以下の肺高血圧症を呈する病態は、慢性血栓塞栓性肺高血圧症ではなく、肺高血圧ひいては右室肥大・慢性肺性心を招来しうるので、これらを除外すること。

1. 特発性また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
5. HIV 感染に伴う肺動脈性肺高血圧症
6. 薬剤／毒物に伴う肺動脈性肺高血圧症
7. 肺静脈閉塞性疾患、肺毛細血管腫症
8. 新生児遷延性肺高血圧症
9. 左心性心疾患に伴う肺高血圧症
10. 呼吸器疾患及び／又は低酸素血症に伴う肺高血圧症
11. 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）

(5) 認定基準

以下の項目をすべて満たすこと。

①新規申請時

1) 診断のための検査所見の右心カテーテル検査所見を満たすこと。
2) 診断のための検査所見の肺換気・血流シンチグラム所見を満たすこと。
3) 診断のための検査所見の肺動脈造影所見ないしは胸部造影 CT 所見を満たすこと。
4) 除外すべき疾患のすべてを除外できること。
5) 手術予定例ならびに BPA(PTPA)施行予定例については予定月を記載すること。

②更新時

手術例ならびに BPA（PTPA）施行例とそれ以外の例に大別をして更新をすること。

1) 手術例ならびに BPA（PTPA）施行例

a) 手術日あるいは BPA 初回施行日の記載があること。

b)診断のための検査所見の肺換気・血流シンチグラム所見ないしは胸部造影 CT 所見ないしは肺動脈造影所見のいずれか有すること(前回より重症度を上げる場合は必須とする)。

c) 右心カテーテル検査所見または参考とすべき検査所見の中の心臓エコー検査の所見を満たすこと。

d) 除外すべき疾患のすべてを除外できること。

2) 非手術例

リオシグアト等の肺血管拡張療法などの治療により、肺高血圧症の程度は新規申請時よりは軽減もしくは正常値になっていても、治療継続が必要な場合。

a) 診断のための検査所見の肺換気 ・ 血流シンチグラム所見、 胸部造影 CT 所見ないしは肺動脈造影所見のいずれかを有すること(前回より重症度を上げる場合は必須とする)。

b) 右心カテーテル検査所見または参考とすべき検査所見の中の心臓エコー検査の所見を満たすこと。

c) 除外すべき疾患のすべてを除外できること。

＜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、Stage 2 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-PH）

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：どんな身体活動もすべ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および/または疲労がみられる。

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）	肺血管抵抗（PVR）	安静時・室内気 PaO2（Torr）	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I	mPAP ≥ 25 mmHg			使用の有無に係らず
Stage 2	WHO-PH/NYHA II	mPAP ≥ 25 mmHg		PaO2 ≧ 70torr	使用の有無に係らず
Stage 3	WHO-PH/NYHA II	mPAP ≥ 25 mmHg		PaO2 ＜ 70torr	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA II	mPAP ≥ 25 mmHg			使用あり
	WHO-PH/NYHA III～ IV	mPAP ≥ 25 mmHg			使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-PH/NYHA III～ IV	mPAP ≥ 30 mmHg			使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA I～IV		PVR ≥ 1,000 dyn.s.cm^{-5}（12.5 Wood Unit）		使用の有無に係らず

自覚症状、mPAP、PVR、安静時・室内気 PaO2、肺血管拡張薬の項目すべ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）	右心カテ施行時の平均肺動脈圧（mPAP）、肺血管抵抗（PVR）	肺血管拡張薬またはHOT 使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I			使用の有無に係らず
Stage 2	WHO-PH/NYHA II			使用の有無に係らず
Stage 3	WHO-PH/NYHA II～IV	TRPG ＜ 40 mmHg	mPAP ＜ 25 mmHg	使用あり
	WHO-PH/NYHA II	TRPG ≧ 40 mmHg	mPAP ≧ 25 mmHg	使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-PH/NYHA III～IV	TRPG ≧ 40 mmHg	mPAP ≧ 25 mmHg	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA I～IV		PVR ≧ 1,000 dyn.s.cm^{-5}（12.5WU）	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA III～IV	TRPG ≧ 60 mmHg		使用の有無に係らず

自覚症状、TRPG、mPAP、PVR、肺血管拡張薬またはHOT 使用、の項目すべてを満たす最も高いStageを選択

（参考）

・ 三尖弁収縮期圧較差（TRPG）の値は、更新時に心カテを施行した場合には、可能であればその値を使用する。

※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。

90 リンパ脈管筋腫症

○ 概要

1. 概要

リンパ脈管筋腫症（LAM）は、平滑筋様の腫瘍細胞（LAM 細胞）が増殖し、肺に多発性嚢胞を形成する、緩徐進行性かつ全身性の腫瘍性疾患である。結節性硬化症（TSC）に伴って発生する TSC-LAM と、単独で発生する孤発性 LAM とに分類される。主として妊娠可能年齢の女性に発症し、進行に伴って労作時呼吸困難、咳嗽、血痰、乳び胸水などの症状や所見が出現し、自然気胸を反復することが多い。腎臓などに血管筋脂肪腫を合併することがある。肺病変が進行すると呼吸機能が低下し呼吸不全を呈するが、進行の速さは症例ごとに多様である。本疾患は 1940 年前後から複数の疾患名を用いての症例報告がみられたが、現在ではリンパ脈管筋腫症（LAM：lymphangioleiomyomatosis）という疾患名でほぼ統一されている。

2. 原因

孤発性 LAM、TSC-LAM ともに TSC の原因遺伝子として同定された *TSC* 遺伝子の異常が発症に関与している。TSC は全身の臓器に種々の過誤腫を形成する遺伝性疾患であり、原因遺伝子として *TSC1* と *TSC2* が同定されている。*TSC* 遺伝子異常により形質転換した LAM 細胞は、病理形態学的には癌と言える程の悪性度は示さないがリンパ節や肺に転移し、肺にはびまん性、不連続性の病変を形成する。また、LAM 細胞はリンパ管内皮細胞増殖因子である VEGF-C および VEGF-D を強く発現し、LAM 病変内には、豊富なリンパ管新生を伴っており、LAM 病変の進展や転移にリンパ管新生が中心的役割を担っている可能性が考えられている。

3. 症状

主に妊娠可能年齢の女性に発症し、平均発症年齢は30歳台中頃であるが、閉経後に診断されることもある。男性では、孤発性 LAM は極めて稀である。肺病変の進行に伴い労作時呼吸困難が出現することにより、または自然気胸を契機として診断される場合が多いほか、無症状のまま胸部検診での異常影として発見される場合がある。その他の症状として咳嗽、血痰、喘鳴などの呼吸器症状や、乳び胸水または腹水、下肢のリンパ浮腫、腹部腫瘤（リンパ脈管筋腫）、腎血管筋脂肪腫に伴う症状（腹痛、血尿、貧血など）を認める場合がある。

4. 治療法

閉塞性換気障害を認める症例では気管支拡張薬が症状改善に有用であり、作用機序の異なる薬剤を単独あるいは併用して投与する。本症の発症と進行には女性ホルモンの関与が推測されるため、ホルモン療法が考慮されてきたが、効果に関して一定の見解は得られていない。近年、分子標的治療薬の一種であり mTOR 阻害薬であるシロリムスの有効性が報告され、本邦において 2014 年7月に薬事承認された。シロリムスは、肺機能の低下を防止する、乳び胸水や腹水を減少させる、腎血管筋脂肪腫を縮小する、等の効果が報告されている。

LAM では気胸の再発が多くみられるため、早期に胸膜癒着術や外科的治療を行い、再発防止策を講じ

る必要がある。

肺病変の進行により呼吸不全に至った症例では呼吸リハビリテーションと酸素療法が COPD などの他疾患と同様に検討される。末期呼吸不全に対して肺移植が適応となるが、移植肺に LAM が再発し得ることが知られている。

尚、妊娠、出産は患者にとって重要な課題であるが、病状が悪化する可能性がある。必ずしも禁忌とは言えないが、妊娠、出産が LAM の病勢へ及ぼす影響を考慮し慎重に考える必要がある。

5. 予後

臨床経過は多様であり、慢性に進行し呼吸不全に至る予後不良な症例もあれば、無治療でも進行が緩徐で長期間にわたり呼吸機能が良好に保たれる症例もある。しかし、LAM のうちどのくらいの割合が安定した経過を示すのかは明らかにはなっていない。

平成 15・18 年度に本邦で行われた全国調査の結果、10 年予測生存率は 85%であったが、横断的調査であり参考値である。米国 LAM Foundation による登録患者 410 症例からの解析の結果、10 年生存率（移植なし）は 86%と報告されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

526 人

2. 発病の機構

不明（有力な原因遺伝子が特定されているが、発病までの機序は明らかではない）

3. 効果的な治療方法

未確立（根治的治療はないが、シロリムスは有効）

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もの）

6. 重症度分類

研究班による重症度分類とし、重症度Ⅱ以上を対象とする

○ 情報提供元

「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

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

診断確実例、診断ほぼ確実例、臨床診断例いずれも対象とする。

リンパ脈管筋腫症（Lymphangioleiomyomatosis:LAM）は、平滑筋様細胞（LAM 細胞）が肺、体軸リンパ節（肺門・縦隔、後腹膜腔、骨盤腔など）で増殖して病変を形成し、病変内にリンパ管新生を伴う疾患である。通常、生殖可能年齢の女性に発症し、労作時息切れ、気胸、血痰などを契機に診断される。本症の診断には、LAM に一致する胸部 CT 所見があり、かつ他の嚢胞性肺疾患を除外することが必須であり、可能であれば病理学的診断を行うことが推奨される。

1．主要項目

（1） 必須項目

LAM に一致する胸部 CT所見（注2）があり、かつ他の嚢胞性肺疾患を除外できる.

（2）診断の種類：診断根拠により以下に分類する.

① 診断確実例：必須項目＋病理診断確実例（注3）

② 診断ほぼ確実例

②-1 組織診断例：必須項目＋病理診断ほぼ確実例（注3）

②-2 細胞診断例：必須項目＋乳糜胸腹水中にLAM細胞クラスター（注4）を認めるもの

③ 臨床診断例

③-1 ：必須項目＋LAMを示唆する他の臨床所見（注5）

③-2 ：必須項目のみ

2．鑑別診断

以下のような肺に嚢胞を形成する疾患を除外する.

・ブラ、ブレブ

・COPD （慢性閉塞性肺疾患）

・ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）

・シェーグレン症候群に伴う肺病変

・アミロイドーシス（嚢胞性肺病変を呈する場合）

・空洞形成性転移性肺腫瘍

・Birt-Hogg-Dubé 症候群

・リンパ球性間質性肺炎lymphocytic interstitial pneumonia （LIP）

・Light-chain deposition disease

3．指定難病の対象範囲

上記①②③いずれも対象とする。

但し、③臨床診断例の申請にあたっては臨床調査個人票の主治医意見欄に病理診断できない理由、結節性硬化症の診断根拠、穿刺検査で確認した乳糜胸水や乳糜腹水の合併、などの必要と思われる意見を記載すること。胸部 CT 画像（高分解能CT）も提出すること。 さらに、（注5）の（2）または（4）にあたる場合には、腎血管筋脂肪腫の病理診断書のコピー、 あるいは根拠となる適切な画像 （腹部や骨盤部の CT あるいは MRI） を胸部 CT 画像に加えて提出すること.

（注1） LAM は全身性疾患であるため、肺病変と肺外病変がある。肺外病変のみのLAM症例が診断される可能性は否定できないが、この LAM 認定基準では予後を規定する肺病変の存在を必須項目とする。

（注2） LAM に一致する胸部 CT 所見

境界明瞭な薄壁を有する嚢胞（数mm～1cm大が多い）が、両側性、上～下肺野に、びまん性あるいは散在性に、 比較的均等に、 正常肺野内に認められる.

高分解能CT 撮影（スライス厚1～2mm）が推奨される.

（注3） 病理学的診断基準

LAM の基本的病変は平滑筋様細胞（LAM細胞）の増生である. 集簇して結節性に増殖する. 病理組織学的にLAMと診断するには、このLAM細胞の存在を証明することが必要である. 肺（嚢胞壁、胸膜、細気管支・血管周囲など）、体軸リンパ節（肺門・縦隔、後腹膜腔、骨盤腔など）に主に病変を形成し、リンパ管新生を伴う.

（1） LAM細胞の所見

① HE染色

LAM細胞の特徴は、 ①細胞は紡錘形～細類上皮様形態を呈し、②核は類円形～紡錘形で、核小体は0～1個、核クロマチンは微細、③細胞質は好酸性もしくは泡沫状の所見を示す.

②免疫組織化学的所見

LAM 細胞は、抗α-smooth muscle actin （α-SMA）抗体、抗HMB45 抗体（核周囲の細胞質に顆粒状に染色）に陽性を示し、核は抗 estrogen receptor （ER）抗体、抗progesterone receptor （PR）抗体に陽性を示す. LAM 細胞はこれらすべてに陽性となるわけではない.

（2） LAM 細胞の病理学的診断基準

病理診断確実:

（1)-①（HE染色所見）＋1)-②のα-SMA （＋）+ HMB45 （＋）

病理診断ほぼ確実:

（1)-①（HE染色所見）＋1)-②のα-SMA （＋）+HMB45 （－ ）かつ、 ERか PR のいずれか一つでも陽性の場合。

（注4） LAM 細胞クラスターは、表面を一層のリンパ管内皮細胞で覆われた LAM 細胞集塊である. α-SMA、HMB45、 ER、 PR、 D2-40（あるいは VEGFR-3）による免疫染色で確認する.

（注5） LAM を示唆する他の臨床所見とは、以下の項目をいう。

（1）結節性硬化症の合併

結節性硬化症 の臨床診断は、 日本皮膚科学会による結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン（日皮会誌:118 (9)、1667—1676, 2008）に準じる.

但し、「臨床診断例」の場合では LAM の病理診断や細胞診診断が得られていない状況であるため、LAM を除外した項目で結節性硬化症の臨床診断基準を満たすことが必要である.

なお、LAMが主となる診断の場合と、結節性硬化症が主となる診断の場合の腎血管筋脂肪腫に対する治療適用基準には一定の見解が得られていないので、注意が必要である.

（2）腎血管筋脂肪腫の合併（画像診断可）

（3）穿刺検査で確認した乳糜胸水や乳糜腹水の合併
（4）後腹膜リンパ節や骨盤腔リンパ節の腫大

＜重症度分類＞

重症度分類Ⅱ以上を対象とする。

	【重症度分類】 ★重症度Ⅰ～Ⅳとし、一つ以上の項目を満たす最も高い重症度を採用する。					
	呼吸機能障害		気胸	腎血管筋脂肪腫	乳び胸水・腹水・リンパ浮腫	リンパ脈管筋腫
Ⅰ	80Torr≦PaO_2	80%≦%FEV_1		4cm 未満、かつ症状や動脈瘤（径 5mm 以上）を認めない		症状を有さないリンパ脈管筋腫
Ⅱ	70Torr≦ PaO_2 ＜80Torr	70%≦ %FEV_1 ＜80%	1 年以内の気胸発症は左記の呼吸機能障害の段階を一つ上げる	4 cm 以上であるが、症状や動脈瘤（径 5 mm 以上）を認めない	内科的管理*によりコントロールされている（*脂肪制限食、生活指導、利尿剤など）	症状を有するリンパ脈管筋腫
Ⅲ	60Torr≦ PaO_2 ＜70Torr	40%≦ %FEV_1 ＜70%		大きさに関係なく症状*を認める（*背部痛、腹痛、血尿など）、あるいは径 5 mm 以上の動脈瘤を認める	内科的管理*によりコントロールが困難（*脂肪制限食、生活指導、利尿剤など）	
Ⅳ	PaO_2＜60Torr	%FEV_1＜40%		動脈瘤破裂により腫瘍内外に出血を認める		

※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。

91 網膜色素変性症

○ 概要

1. 概要

遺伝子変異が原因で網膜の視細胞及び色素上皮細胞が広範に変性する疾患である。初期には、夜盲と視野狭窄を自覚する。徐々に進行し、老年に至って社会的失明（矯正視力約 0.1 以下）となる例も多いが、生涯良好な視力を保つ例もある。進行に個人差が大きい。

視細胞のうち杆体細胞のみの変性を杆体ジストロフィ、杆体細胞と錐体細胞両者の変性を杆体錐体ジストロフィと称する。

2. 原因

遺伝子変異が原因で網膜の視細胞及び色素上皮細胞が広範に変性すると考えられている。

3. 症状

両眼性である。進行は緩徐である。

(1)夜盲

(2)視野狭窄

(3)視力低下

後期には色覚異常や光視症、羞明などを自覚する。

4. 治療法

現時点では治療法が確立されていない。遺伝子治療、人工網膜、網膜再生、視細胞保護治療などについて研究が推進されている。本症に合併する白内障や黄斑浮腫に対しては、通常の治療法が行われている。

5. 予後

病型により異なるが、全て両眼性進行性で、早いものでは 40 代に社会的失明状態になる。医学的失明（光覚なし）にいたる割合は高くない。60 代でも中心に視野が残り視力良好例もあるが、視野狭窄のため歩行など視野を要する動作が困難となり生活に支障を来す。白内障など、合併症による視力低下の一部は手術によって視機能が改善する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

27,158 人

2. 発病の機構

不明（遺伝子変異が原因と考えられている）

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（徐々に進行）

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）

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、Ⅱ，Ⅲ，Ⅳ度の者を対象とする。

○ 情報提供元

「網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班」

研究代表者　名古屋市立大学医学部眼科　教授　小椋祐一郎

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

1 自覚症状

① 夜盲

② 視野狭窄

③ 視力低下

④ 羞明（または昼盲）

2 臨床検査所見

（1）眼底所見

網膜血管狭小

粗造な網膜色調

骨小体様色素沈着

多発する白点

視神経萎縮

黄斑変性

（2）網膜電図の異常（減弱型、陰性型、消失型）

（3）眼底自発蛍光所見で網膜色素上皮萎縮による過蛍光または低蛍光

（4）光干渉断層像で中心窩における IS/OS の異常（不連続または消失）

3 診断の判定

① 進行性の病変である。

② 自覚症状で、上記のいずれか 1 つ以上がみられる。

③ 眼底所見で、上記のいずれか 2 つ以上がみられる。

④ 網膜電図で、上記の所見がみられる。

⑤ 炎症性又は続発性でない。

上記，①～⑤のすべてを満たすものを，指定難病としての網膜色素変性症と診断する。

＜重症度分類＞

重症度分類のⅡ、Ⅲ、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。

※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 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 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（andthrombinⅢ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、もしくは閉塞・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（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

252 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（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準）

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（2013 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

「難治性疾患等克服研究事業　門脈血行異常症に関する調査研究班」

研究代表者　東京医科大学内科学第四講座　教授　森安　史典

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜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（骨髄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. 脾臓の腫大を認める。
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	－	－	－	－	＋

※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 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の結果では、都会に比し農村地帯にやや多い傾向がみられる。また、食生活では、欧米型より日本型の場合にやや多発傾向がある。男女比は約 1:3、発症のピークは 40～50 歳代で、平均年齢は 49.4 歳（男性 41.7 歳、女性 51.9 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、食道や胃に静脈瘤が生じる。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無く、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. 食道静脈瘤破裂による出血中の症例では一般的出血ショック対策、可及的すみやかに内視鏡的治療を行い、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、下部食道を離断し、脾摘術、下部食道・胃上部の血行遮断を加えた「直達手術」、または「選択的シャント手術」を考慮する。内視鏡的治療との併用手術療法としては、「脾

摘術および下部食道・胃上部の血行遮断術（Hassab 手術）」を考慮する。

Ⅲ. 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、およ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はほとんどなく、5年及び 10 年累積生存率は 80～90%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（研究班による）

約 900 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（門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン（2013 年））

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（2013 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

「難治性疾患等克服研究事業　門脈血行異常症に関する調査研究班　」

研究代表者　東京医科大学内科学第四講座　教授　森安　史典

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

診断

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。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）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。肝割面では、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肝硬変

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	－	－	－	－	＋

※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。

94 原発性胆汁性肝硬変

○ 概要

1. 概要

原発性胆汁性肝硬変（Primary biliary cirrhosis:PBC）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、および自己抗体の一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。

2. 原因

本症発症の原因はまだ不明であるが、自己抗体の一つである 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・肝硬変およ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。我が国では、最近は UDCA とともに、高脂血症薬のひとつであるベザフィブラートも有効とされている。作用機序は UDCA と異なるため UDCA との併用が勧められる。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。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（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

19,701 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（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準）

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　鹿児島大学大学院医歯学総合研究科　客員研究員　坪内　博仁

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜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。原発性胆汁性肝硬変（primary　biliary　cirrhosis、以下 PBC）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、赤沈の亢進、血清中の胆道系酵素（アルカリホスファターゼ、γGTP など）活性、総コレステロール値、IgM 値の上昇を認め、抗ミトコンドリア抗体（antimitochondrial antibody、以下 AMA）が高頻度に陽性である。

(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、以下 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。
② AMA 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、しかも臨床像及び経過から PBC と考えられるもの。

＜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 2.0 mg/dl 未満のもの

s2PBC　総ビリルビン値 2.0 mg/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

※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。

95 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 診断後および早期癌は例外）、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。2012 年の全国アンケート調査によれば、 頻度は男性にやや多く、発症年齢は 20 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 34%に、胆管癌の合併を 7.3%に認めた。

2. 原因

自己免疫性肝炎や原発性胆汁性肝硬変と同様に免疫学的異常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、黄疸が 28%に、掻痒感が 16%に認められており、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、生体肝移植後 PSC の再発率が高い可能性がわが国から報告されている。

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（難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班の疫学調査 2007 年度）

約 400 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）または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　鹿児島大学大学院医歯学総合研究科　教授　坪内　博仁

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜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）Floxuridine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）ERC

1）狭窄像（輪状狭窄、膜状狭窄、帯状狭窄およ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）MRC（ERCと同様）

（4）CT（ERC、MRC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（病変が肝内胆管に限局するもの）

（2）肝外型（病変が肝外胆管に限局するもの）

（3）肝内外型（病変が肝内および肝外胆管におよぶもの）

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、帯状狭窄およ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）または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

※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。

96 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、特にコルチコ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 1:6 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。第一選択薬はプレドニゾロンである。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、プレドニゾロ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。初回のプレドニゾロ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ロ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、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（研究班による）

約 10,000 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（2013 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　鹿児島大学大学院医歯学総合研究科　客員研究員　坪内　博仁

○ 付属資料

診断基準
重症度基準

＜診断基準＞
典型例及び非典型例を対象とする。

1. 他の原因による肝障害が否定される
2. 抗核抗体陽性あるいは抗平滑筋抗体陽性
3. IgG 高値（＞基準上限値 1.1 倍）
4. 組織学的に interface hepatitis や形質細胞浸潤がみられる
5. 副腎皮質ステロイドが著効する

典型例
上記項目で 1 を満たし，2～5 のうち 3 項目以上を認める.
非典型例
上記項目で 1 を満たし，2～5 の所見の 1～2 項目を認める.

註
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 2，3 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，1 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およ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.

（参考）

●簡易型スコア

Simplified Criteria for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis（2008 年）

抗核抗体（ANA） or 抗平滑筋抗体（SMA） 抗核抗体（ANA） or 抗平滑筋抗体（SMA） 肝腎マイクロゾーム抗体（LKM） SLA 抗体（SLA）	40 倍以上 80 倍以上 40 倍以上 陽性	1 点 2 点 2 点 2 点
IgG	＞正常上限 ＞1.1 倍	1 点 2 点
肝生検	適応像 典型像	1 点 2 点
ウイルス性肝炎の否定	可能	2 点

6 点以上：疑診（probable AIH）　　7 点以上：確診（definite AIH）

●国際診断スコア

項　目		点数	註
女性		＋2	
ALP：AST または ALP：ALT	＜1.5 1.5～3.0 ＞3.0	＋2 0 −2	1．ALP と ALT 値との比は，それぞれを正常の上限値で除した比で表される．すなわち，（ALP 値÷ALP 正常上限値）÷（AST 値÷AST 正常上限値）．ALT についても同様に計算する．
血清グロブリンまたは IgG 値・正常上限値との比	＞2.0 1.5～2.0 1.0～1.5 ＜1.0	＋3 ＋2 ＋1 0	
ANA,SMA または LKM−1 抗体	＞1：80 1：80 1:40 ＜1：40	＋3 ＋2 ＋1 0	2．ゲッ歯目組織切片を用いた間接免疫蛍光法による自己抗体力価．ANA 力値は Hep−2 細胞を用いた間接免疫蛍光法による測定も可．小児は低力価でも陽性．
AMA 陽性		−4	
肝炎ウイルスマーカー	陽性 陰性	−3 ＋3	3．A型，B型，C型肝炎ウイルスマーカー．（すなわち IgM anti−HAV，HBs Ag，IgM anti−HBc，Anti−HCV および HCV RNA）．これらの肝炎ウイルスマーカーが陰性であっ

項　目		点数	註
			ても肝障害を惹起し得るウイルス（CMV, EBV など）の関与が想定される場合には，それぞれのウイルスマーカーを測定する.
薬物服用歴	陽性 陰性	−4 ＋1	4．肝障害出現時までに肝障害を惹起し得る既知またはその可能性のある薬物服用歴.
平均アルコール摂取量	＜25g/日 ＞60g/日	＋2 −2	
肝組織像	interface hepatitis リンパ球や形質細胞優位の細胞浸潤 肝細胞のロゼット形成 上記のいずれの所見も認めない 胆管病変 他の病変	＋3 ＋1 ＋1 −5 −3 −3	 5．胆管病変とは，PBC または PSC に特徴的な病変（適切な生検肝組織標本により確認された胆管消失を伴う肉芽腫性胆管炎や胆管周囲の高度の同心円状線維化）および／または銅／銅関連蛋白の沈着を伴った門脈周囲の顕著な胆管反応（いわゆる marginal bile duct proliferation with cholangiolitis）. 6．異なる病因を示唆する明らかな病変または複数の疑わしい病変.
他の自己免疫疾患の合併		＋2	7．患者または一親等での他の自己免疫疾患の合併.
付加項目	 他の自己抗体陽性 HLADR3 または DR4 陽性治療反応性	 ＋2 ＋1	8．他の自己抗体や HLA DR3 または DR4 に対する加点は，ANA, SMA および LKM-1 のいずれも陰性の症例に限る. 9．他の自己抗体とは測定方法が確立され，AIH への関連が明らかとされた自己抗体で，pANCA, anti-LC1, anti-SLA, anti-ASGP-R, LSP, anti-LP, anti-sulfatid などが含まれる（成書参照）. 10. HLA DR3 や DR4 は主として北欧コーカソイドや日本民族に関連している．他の人

項　目		点数	註
	寛解 再燃	＋2 ＋3	種ではAIHとの関連が明らかとされたDR3, DR4以外のHLA class Ⅱ抗原が陽性の場合1点加点する. 11. 治療にたいする反応性（別表に示す）の評価時期は問わず，治療前の合計得点に加点する.
総合点数による評価 治療前	AIH 確診例（definite） AIH 疑診例（probable）	＞15 10～15	
治療後	AIH 確診例（definite） AIH 疑診例（probable）	＞17 12～17	

＜重症度分類＞

1） または2)を対象とする。

1） 自己免疫性肝炎診療ガイドライン(2013 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(2013 年)重症度判定

臨床徴候	臨床検査所見	画像検査所見
①肝性脳症あり	①AST, ALT＞200IU／ℓ	①肝サイズ縮小
② 肝濁音界縮小または消失	②ビリルビン＞5mg／dℓ	②肝実質の不均質化
	③プロトロンビン時間＜60%	
重　症: 次の 1, 2, 3 のいずれかが見られる. 1. 臨床徴候:①または②, 2. 臨床検査所見:①＋③または②＋③, 3. 画像検査所見:①または②		
中等症: 臨床徴候:①, ②, 臨床検査所見:③, 画像検査所見:①, ②が見られず, 臨床検査所見:①または②が見られる.		
軽　症: 臨床徴候:①, ②, 臨床検査所見:①, ②, ③, 画像検査所見:①, ②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、プロトロンビン時間が 60%以下、あるいは黄疸高度の場合も専門機関への紹介を考慮する。

※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。

99 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。原著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おこりうる。

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、末梢関節痛炎、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て、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（経腸栄養療法または完全静脈栄養）または薬物療法を行う。薬物療法　としては軽症例では 5-ASA 製薬(メサラジン)、また、中等症以上では副腎皮質ステロイド薬が用いられる。難治例では抗 TNFα 受容体拮抗薬（レミケードまたはヒュミラ）が使用される。抗生剤（メトロニダゾール、シプロキサン）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 製薬(メサラジン)、また、ステロイド依存例では免疫調節薬がよく使用される。寛解導入に抗 TNFα 受容体拮抗薬（レミケードまたはヒュミラ）が使用された例では、計画的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（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

36,418 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（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　東邦大学医療センター佐倉病院内科　教授　鈴木　康夫

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞
確診例・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>

確診例:
[1]主要所見の A または B を有するもの。<注 6>
[2]主要所見の C と副所見の a または b を有するもの。
[3]副所見の a, b, c すべてを有するもの。

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 または 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

鑑別ができないもの。
[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 つまたは 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 ヶ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) 腹部腫瘤
(7) 体重減少
(8) 38℃以上の発熱
(9) 腹部圧痛
(10) ヘモグロビン 10g／dl 以下

※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。

100 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、膵炎、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、重症例では入院の上、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。激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ない、短期間の間に手術の要、不要を決定する。

軽症および中等症例では 5-ASA 製薬(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 製薬(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、インフリキシマブ(レミケード)、アダリムマブ(ヒュミラ)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を検討する。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年以内では激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 製薬(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(平成 24 年度医療受給者証保持者数)
   143,733 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
   未確立(根治療法なし)
4. 長期の療養
   必要(寛解や増悪を繰り返す)
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　東邦大学医療センター佐倉病院内科　教授　鈴木　康夫

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞
「確診」を対象とする。

次の a)のほか、b)のうちの 1 項目、および c)を満たし、下記の疾患が除外できれば、確診となる。

a)臨床症状：持続性または反復性の粘血・血便、あるいはその既往がある。
b)① 内視鏡検査： ⅰ)粘膜はびまん性におかされ、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シスを認める。
② 注腸Ｘ線検査： ⅰ)粗ぞうまた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)偽ポリポーシスを認める。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または剖検により、肉眼的およ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、確診とする。
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、キャンピロバクタ腸炎、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「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「確診」する。
〈注 3〉 Indeterminate colitis
クローン病と潰瘍性大腸炎の両疾患の臨床的、病理学的特徴を合わせ持つ、鑑別困難例。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回以上	重症と軽症の中 間	4回以下
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	Hb10g/dl 以下		Hb10g/dl 以下の貧血なし
⑥赤沈	30mm/h 以上		正常

注）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

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

(1) 重症基準を満たしている。

(2) 15 回／日以上の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/mm^3 以上の白血球増多がある。

(5) 強い腹痛がある。

※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。

101　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（以下 Eosinophilic Gastro-Intestinal Disorder： EGID とする）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こ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-大腸にいた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さまざま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

約 5,000 人（研究班による）

2. 発病の機構

不明（好酸球の活性化に関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

「消化管を主座とする好酸球性炎症症候群の診断治療法開発、疫学、病態解明に関する研究」

研究代表者　国立成育医療研究センター　免疫アレルギー研究部および、アレルギー科　上級研究員　野村伊知郎

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜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 診断治療指針

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。

Step 1. 症状から本症を疑う

Step 2. 検査による他疾患との鑑別

Step 3. 治療乳へ変更し症状消失を確認

Step 4. 1 ヶ月ごとに体重増加の確認

Step 5. 確定診断および離乳食開始のための負荷試験

Step 1. 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。

Step 2. 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）

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) が陰性または行えない場合、d, e)がともに陽性の場合にも“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)すべ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）。

Step 3. 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。

Step 4. 体重増加の確認；治療乳にて 1 ヶ月ごとに、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。

Step 5. 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. 好酸球性食道炎の診断指針

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 20／HPF 以上の好酸球が存在している。
   （生検は食道内の数ヶ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
7. プロトンポンプ阻害薬は無効でグルココルチコイド製剤が有効である。

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. 好酸球性胃腸炎の診断指針

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、生検は数ヶ所以上で行い、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. グルココルチコイドが有効である。

1、と2または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／日以上の嘔吐 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

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

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

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/日以上の嘔吐　月 1 日以上

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労する
9　食物圧入、または内視鏡による摘出を経験した

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

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

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。

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

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≦Alb<3.5, and/or 9.0≦Hb<11.0
6　Alb<3.0 and/or Hb<9.0
9　Alb<2.0 and/or Hb<7.0

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%＜

●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 100 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。

上部消化管を代表する症状(1) 嘔吐 3 嘔気あり（嘔吐なし） 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/日以上の嘔吐 月 1 日以上 上部消化管を代表する症状(2) 嚥下障害 6 いつも飲み込みにくく苦労する 9 食物圧入、または内視鏡による摘出を経験した 上部消化管を代表する症状(3)食欲不振 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 腹痛 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 下部消化管を代表する症状(1) 下痢 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。 下部消化管を代表する症状(2) 血便 3 少量の血が混じる程度 月に 1 回以上 6 明かな血便 月に 1 回以上 9 連日、大量の血便 検査所見 （最小値をお選びください） 3 3.0≦Alb<3.5 6 2.0≦Alb<3.0 9 Alb<2.0	末梢血好酸球割合（最大値をお選びください） 3 5%以上 10%未満 6 10%以上 20%未満 9 20%＜ これまでに以下のいずれかの重大事象があったか 0 ない 5 ある 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 EGID の治療目的で過去一年間にステロイド、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 0 使用していない 5 使用した

※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。

102 慢性特発性偽性腸閉塞症

○ 概要

1. 概要

慢性特発性偽性腸閉塞症（Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-Obstruction：CIIP）は、消化管運動機能障害のために、解剖学的な腸管の閉塞がないにもかかわらず、腹部膨満、嘔気・嘔吐、腹痛、腸管拡張などの腸閉塞様症状をきたす原因不明の難治性疾患である。消化管内容物の輸送を妨げる物理的閉塞がないにも関わらず、腸閉塞様症状を呈し画像検査で腸管拡張や鏡面像を認める偽性腸閉塞症には、Hirschsprung 病（腸管無神経節症）のように消化管病変よる原発性(Primary)のものと甲状腺機能低下症、膠原病、中枢神経疾患などの全身疾患や薬剤に伴う続発性 (Secondary)のものとがある。小児期発症の慢性偽性腸閉塞症 (Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction: CIPO)の多くは、特発性（idiopathic）である。

2. 原因

多くは散発性に発症すると考えられているためその多くはいまなお原因不明である。病理学的診断がなされたものにおいては神経節細胞に異常を認めないものが 82%、神経節細胞に異常を認めたものが 18%であった。消化管のペースメーカー細胞である Cajal 細胞の異常であるとする報告があるが一定の見解を得ていない。消化管の罹患部位も胃：20%、小腸：54%、結腸：49%、直腸：22%と広範囲である症例が多い。

3. 症状

腹部膨満、嘔吐、便秘、下痢で発症し、特徴的なものとしては激しい腹痛をきたす症例がある。慢性の経過をたどるものが多いが、消化管の安静により症状が軽快する場合もある。しかし、多くの症例は増悪を繰り返しながら病状は進行する。消化管の減圧が奏功しない場合は、穿孔をきたしたり、腸炎から敗血症へと至り死亡する症例も存在する。

4. 治療法

新生児期や乳児期に腸閉塞症状で発症し診断や治療のために緊急手術が必要なものや、年長児になって徐々に症状が進行するものもある。いずれにおいても長期に治療や経過観察が必要な疾患である。重症例では消化管減圧のためのチューブ挿入や腸瘻造設、栄養や水分の補給のために埋め込み型の中心静脈カテーテルの留置が必要となる。腸瘻造設術や蠕動不全腸管切除術を行っても残存腸管にも機能異常が存在するため、術後も腸閉塞症状の軽快や増悪を繰り返すことが多い。このため試験開腹術、腸瘻造設術、腸管切除術、腸瘻閉鎖術など多数回の手術が行われることもある。このような症例では繰り返し長期入院管理が必要になり、外来管理を行う場合でも経静脈栄養や経腸栄養、腸瘻管理などのために患者の日常生活は著しく制限される。2001-2010 年の全国調査 92 例では 52%に腸瘻造設術が、4%に小腸移植が行われていた。このように小腸移植単独あるいは多臓器移植を必要とする症例も存在する。

5. 予後

2001-2010 年の全国調査 92 例では 90%以上の症例は長期に生存しているものの病状の改善が得られたも

のは少なく、平均病悩期間は 14.6 年と長期に及んである。半数近い症例が、胃瘻・腸瘻や消化管留置カテーテル等による消化管減圧を必要としていた。また 30%以上の症例が、経静脈栄養や経腸栄養などの何らかの栄養療法を必要としていた。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 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。また常時静脈路を必要とするため静脈路が枯渇するという問題点がある。さらに長期的な栄養障害のため身体発育障害や二次性徴の発現遅延、経口摂取不能のための精神障害などをきたす場合もある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
   小児例 100 人、成人例 1300 人
2. 発病の機構
   不明
3. 効果的な治療方法
   未確立（根本的治療法なし）
4. 長期の療養
   必要（突然死亡する症例や、長期にわたる静脈栄養が必要）
5. 診断基準
   あり（学会関与の診断基準等）
6. 重症度分類
   研究班による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
「我が国における慢性特発性偽性腸閉塞の疫学、診断治療の実態調査研究班」
研究代表　横浜市立大学医学研究科肝胆膵消化器病学　主任教授　中島　淳

○ 付属資料

診断基準
重症度基準

＜診断基準＞
以下の 7 項目を全て満たすもの

1. 腹部膨満，嘔気・嘔吐，腹痛等の入院を要するような重篤な腸閉塞症状を長期に持続的または反復的に認める
2. 新生児期発症では 2 か月以上，乳児期以降の発症では 6 か月以上の病悩期間を有する
3. 画像診断では消化管の拡張と鏡面像を呈する註1）
4. 消化管を閉塞する器質的な病変を認めない
5. 腸管全層生検の HE 染色で神経叢に形態異常を認めない
6. Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome(MMIHS)と Segmental Dilatation of intestine を除外する
7. 続発性 Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction(CIPO)を除外する註2）

註 1)新生児期には，立位での腹部単純レントゲン写真による鏡面像は，必ずしも必要としない。
註 2)除外すべき続発性 CIPO を別表1に示す。

別表-1　続発性 CIPO

1）消化管平滑筋関連疾患
　全身性硬化症
　皮膚筋炎
　多発筋炎
　全身性エリテマトーデス
　MCTD (mixed connective tissue disease)
　Ehlers-Danlos 症候群
　筋ジストロフィー
　アミロイド―シス
　小腸主体の Lymphoid infiltration
　Brown bowel 症候群 (Ceroidosis)
　ミトコンドリア脳筋症
2）消化管神経関連疾患
　家族性自律神経障害
　原発性自律神経障害
　糖尿病性神経症
　筋緊張性ジストロフィー
　EB ウイルス，Herpes Zoster ウイルス，Rota ウイルスなどの感染後偽性腸閉塞
3）内分泌性疾患
　甲状腺機能低下症

副甲状腺機能低下症

褐色細胞腫

4）代謝性疾患

尿毒症

ポルフィリン症

重篤な電解質異常（K+, Ca2+, Mg2+）

5）その他

セリアック病

川崎病

好酸球性腸炎

傍腫瘍症候群（Paraneoplastic pseudo-obstruction）

腸間膜静脈血栓症

放射線治療による副反応

血管浮腫

腸結核

クローン病

Chagas 病

外傷，消化管術後，腹腔内炎症等に起因する麻痺性イレウス

Ogilvie 症候群

6）薬剤性

抗うつ薬

抗不安薬

アントラキノン系下剤

フェノチアジン系

Vinca alkaloid

抗コリン薬

オピオイド

Ca チャンネル拮抗薬

ベラパミル

＜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　註1）

註 1）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

※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。

103 巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症

○ 概要

1. 概要

本症は新生児期から巨大膀胱、Microcolon を呈し、重篤なイレウス症状を来す疾患群 Megacystis Microcolon Intestinal Hypoperistalsis Syndrome（以下 MMIHS）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

多くは散発性に発症すると考えられており、いまなお原因不明である。病変部位は胃から肛門までの消化管全体にわたって認められる症例が多く、記載のあった 16 例中全例で回腸から S 状結腸に病変を認めた。その他、空腸、14 例、直腸 15 例、その他胃・十二指腸 7 例、肛門 4 例に病変を認めた。全層標本による病理学的検索は 2001-2010 年の全国調査では全例に行われていたが 17 例で筋層、神経に異常なしとされている。

3. 症状

新生児期から発症し、腹部膨満と巨大膀胱を全例に認める。2001-2010 年の全国調査の 19 症例の解析でも初発時の臨床症状としては 腹部膨満 19 例、巨大膀胱 19 例、胎便排泄遅延 7 例、嘔吐 7 例、その他に蠕動障害や水腎症を認めた。本疾患では、症候の有無が診断に直結することより、すくなくとも MMIHS の診断が疑われ、症候がそろっている段階でほぼ全例が診断可能となる。長期的に腸管蠕動不全の状態が持続する。経腸栄養が困難で完全静脈栄養になる症例がほとんどである。

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おこないながら、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。減圧のための腸瘻の造設部位と時期について症例により検討を要する。腸管切除の是非についてはその効果は不明である。2001-2010 年の全国調査の分析では 16 例で減圧のための腸瘻が造設されており半数以上にわたる 11 例が最終的に高位の空腸瘻となっていた。まだ臓器移植により救命できる可能性もあり、小腸移植や多臓器移植の対象疾患となるかどうかも今後の検討課題である

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 19 例では 10 例が生存、9 例が死亡しており、5 年生存率 62.8%、10 年生存率 56.5%であった。生存中の 9 例中、7 例で中心静脈栄養を施行されており、軽度から中等度の肝障害を認めていた。原因として静脈栄養とうっ滞性腸炎に起因する肝障害があげられており、この静脈栄養への依存度とその成否、消化管減圧の成否が予後を左右すると考えられる。また常時静脈路を必要とするため静脈路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。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数(MMIHS)

100 人未満（研究班による）

2．発病の機構

不明

3．効果的な治療方法

未確立（根本的治療法なし。腸管減圧、切除、静脈栄養などの対症療法のみ。）

4．長期の療養

必要（長期にわたる静脈栄養が必要。突然敗血症により死亡する症例もあり）

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

○　付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

以下の 5 項目を全て満たすもの

1. 出生直後から腹部膨満、嘔吐、腹痛等の腸閉塞症状を呈する
2. 巨大膀胱を呈する
3. 新生児期の注腸造影で Microcolon を認める.
4. 消化管を閉塞する器質的な病変を認めない
5. 全層生検において病理組織学的に神経叢に形態学的異常を認めない

＜重症度分類＞
重症例を対象とする。

腹痛、腹部膨満、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.経管栄養を必要とする
3.継続的な消化管減圧を必要とする註1）

註 1）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

※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。

104 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。従って、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絶食、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おこないながら、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、初回に空腸瘻造設例が、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。従って、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っ

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 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。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 100 人（研究班による）

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

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

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：少なくとも空腸または回腸（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。

＜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　註1）

註 1）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

※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。

105 ルビンシュタイン・テイビ症候群

○ 概要

1. 概要

ルビンシュタインとテイビが、精神運動発達遅滞、特異顔貌、幅広い拇指趾をもつ 7 症例を報告したのが最初で、以後、同様の症例が報告され、 ルビンシュタイン・テイビ症候群と呼称される多発奇形症候群。

2. 原因

16p13.3 に座位する CREB -binding protein 遺伝子（CREBBP or CBP)が責任遺伝子と判明したが、ほとんどが散発例。原因遺伝子の CREBBP はヒストンアセチルトランスフェラーゼであり、ルビンシュタイン・テイビ症候群はヒストンアセチル化異常症と考えられる。

3. 症状

精神運動発達遅滞、特異顔貌、幅広い拇指趾

a.周産期

ときに羊水過多を認める.ほとんどが満期産で、出生時体格も標準のことが多い。

b.成長・発達

低身長を示す。平均最終身長は男性で約 152cm、女性で約 143cm。精神遅滞は必発である.通常 IQ は 40-50 台。

c.頭部・顔面

特異顔貌：小頭、大泉門開大、前頭部突出、太い眉毛、長い睫毛、眼険裂斜下、内眼角贅皮、両眼開離、上顎低形成、幅広い鼻稜、鼻翼より下方に伸びた鼻中隔、小さい口、小顎、耳介変形、後頭部毛髪線低位

d.眼科

斜視、屈折異常、鼻涙管閉塞、白内障、緑内障

e.四肢・体幹

幅広い母指・母趾(ときに横側に偏位)、幅広い末節骨、第 5 指内彎、指尖の皮膚隆起、手掌単一屈曲線、扁平足、関節過伸展、頚椎後弯、脊椎側弯、停留睾丸、小陰茎、尿道下裂、膀胱尿管逆流症

f 皮 膚

多毛、前頭部の火焔状母斑、ケロイド形成、ときに石灰化上皮腫。

g.神経学的所見

筋緊張低下、てんかん、脳波異常 。

h.ときにみられる症状

5-10%に良性・悪性腫瘍(特に脳、神経堤由来組織)、思春期早発、脳梁欠損、先天性心奇形、膝蓋骨(亜)脱臼。

4. 治療法

現在のところ根本的治療法はない。早期の合併症に対応することで長期的予後の改善をはかる。

5. 予後

新生児･乳児期には反復性呼吸器感染、哺乳障害、嘔吐、誤嚥、便秘が問題となる。

学童期になると精神運動発達遅滞や肥満傾向がみられる。悪性腫瘍の合併以外は、一般に、生命予後は良好である。先天性であり、多臓器の障害は慢性かつ持続的であり、生活面での長期にわたる支障を来す。合併症の治療を積極的に行い、QOL の向上に努める。てんかんのコントロールも重要である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 200 人（研究班による）

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（精神運動発達遅滞を伴う）

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、基準を満たす場合を医療費助成の対象とする。

○ 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

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

必発症状：発達遅滞。

主要症状： ①幅広の拇指・幅広の母趾

②コルメラの延長

③濃い眉毛・長い睫毛

発達遅滞を伴い、①・②・③を満たす場合に Rubinstein-Taybi 症候群と診断

＜重症度分類＞
※下記の基準（ア）、基準（イ）又は基準（ウ）を満たす場合を対象とする。

基準（ア）：症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折また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

※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。

106　CFC 症候群

（Cardio-Facio-Cutaneous 症候群（心臓・顔・皮膚症候群））

○　概要

1．概要

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・発達障害、精神発達遅滞、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、MEK1、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、その異常がなぜ発達障害や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・発達障害、精神発達遅滞、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。対症療法がおこなわれる。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

約 200 人（研究班による）

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・発達障害、精神発達遅滞などがみられる）

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、基準をみ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

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

1） 特徴的な臨床症状があり、該当する病因遺伝子（KRAS・BRAF・MEK1・MEK2）のいずれかに変異が認められる

2） 下記の4項目をすべて満たす
- ・特徴的な顔貌（>92%）
- ・精神遅滞(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）もしくは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%）
- ・精神遅滞(100%)
- ・言葉の遅れ（96%）
- ・カールした毛髪(96%)
- ・相対的大頭症(92%)
- ・短頚（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%)

（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、骨折また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。

※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。

107 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、精神発達遅滞、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。しかしながら、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きたすかについては解明されていない。

3. 症状

成長・発達障害、精神発達遅滞、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

約100人（研究班による）

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、基準をみ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

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜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 項目をすべて満たす

・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

・精神遅滞

1） または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%） ・短頚(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、骨折また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

※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。

108 チャージ症候群

○ 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

チャージ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。

② 70%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。眼険下垂、上額低形成、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・嚥下障害をきたす。

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 耳垂の無または低形成などの耳奇形に加え、感音性・伝音性また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

多臓器に合併症をきたすため、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。すみやかに気道（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おこなう。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おこなう場合もある。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たす。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 5,000 人（研究班による）

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たす）

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、基準をみたすものを対象とする。

○ 情報提供元

「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

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

必発症状:

①耳介奇形を伴う両側性難聴

②低身長

③発達遅滞

を有する症例のうち、

大症状:

①眼コロボーマ（種類を問わない）

②「後鼻孔閉鎖または口蓋裂」

③顔面神経麻痺または非対称な顔

小症状:

①心奇形

②食道気管奇形

③矮小陰茎または停留精巣（男児）または小陰唇低形成（女児）

→大症状 2 つ以上または大症状 1 つ＋小症状 2 つを有する症例を CHARGE 症候群と診断。

＜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、骨折また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

※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 クリオピリン関連周期熱症候群

○ 概要

1. 概要

Cryopyrin の機能異常により、inflammasome を介した procaspase-1 の活性化による IL-1βの過剰産生を基本病態とする疾患である。軽症型の家族性寒冷自己炎症性症候群、中等症の Muckle-Wells 症候群、重症型の CINCA 症候群/NOMID、の 3 病型に分類されるが、明確に病型を区別できない場合もある。

日本における推定患者数は100人程度である。孤発例が多いが、家族例の報告も増えている。発症における男女差はなし。

2. 原因

常染色体優性遺伝形式をとり、炎症性サイトカイン IL-1βの活性化を制御する *NLRP3* 遺伝子の機能獲得変異により発症する。重症型の CINCA 症候群/NOMID では大部分の患者が孤発例であり、その約 3 分の 1 は体細胞モザイクで発症している。

3. 症状

軽症の家族性寒冷自己炎症性症候群では、寒冷によって誘発される、発疹、関節痛を伴う間欠的な発熱を特徴とする。出生直後から 10 歳くらいまでに発症する。症状は 24 時間以内に軽快する。発疹は蕁麻疹に類似しているが、皮膚生検では好中球の浸潤が主体である。中等症の Muckle-Wells 症候群では、蕁麻疹様皮疹を伴う発熱が 24～48 時間持続し数週間周期で繰り返す。関節炎、感音性難聴、腎アミロイドーシスなどを合併する。中枢神経系の症状や骨変形はきたさない。重症の CINCA 症候群/NOMID では皮疹、中枢神経系病変、関節症状を 3 主徴とし、これらの症状が生後すぐに出現し、生涯にわたり持続する。発熱、感音性難聴、慢性髄膜炎、水頭症、ブドウ膜炎、全身のアミロイドーシスなど多彩な症状がみられる。

4. 治療法

有効な治療として国内で使用可能なものはカナキヌマブ（イラリス®）である。基本的には、Muckle-Wells 症候群、CINCA 症候群/NOMID がカナキヌマブ（イラリス®）による治療の対象となる。家族性寒冷自己炎症性症候群は軽症例では有症状時に NSAIDS とステロイド短期投与でも治療可能であるが、発作頻度や症状の強い例、アミロイドーシスのリスクのある症例ではカナキヌマブ（イラリス®）の導入を考慮する。

5. 予後

合併症として、中枢神経炎症による水頭症、知能低下、関節病変による拘縮・変形などを認め、重症例では寝たきりとなる。持続的な全身炎症に伴う続発性アミロイドーシスがしばしば合併し、予後不良因子となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 100 人（研究班による）

2. 発病の機構

不明（*NLRP3* 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（持続的な全身炎症に伴う続発性アミロイドーシスを合併。重症例では寝たきり）

5. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準等あり）

6. 重症度分類

重症度に応じて、軽症型の家族性寒冷自己炎症性症候群、中等症の Muckle-Wells 症候群、重症型の CINCA 症候群/NOMID、の 3 病型に分類され、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」研究班

研究代表者　京都大学大学院医学研究科　発達小児科　教授　平家　俊男

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

以下の①ないし②を満たした患者をクリオピリン関連周期熱症候群と診断する。*NLRP3* 遺伝子検査は必須検査とする。

① *NLRP3* 遺伝子に疾患関連変異を認める。

② *NLRP3* 遺伝子に疾患関連変異が同定されないが、以下の a) b)2項目のいずれも認める。

a) 乳児期発症の持続性の炎症所見

b) 骨幹端過形成、蕁麻疹様皮疹、中枢神経症状（うっ血乳頭、髄液細胞増多、 感音性難聴のいずれか）の 3 項目のうち 2 項目を満たす。

（診断の手順についての補足）

典型的な臨床症状よりクリオピリン関連周期熱症候群を疑い、*NLRP3* 遺伝子検査にて確定診断する。ただし、一部患者に *NLRP3* 疾患関連変異が認められない事が知られており、*NLRP3* 疾患関連変異陰性例でも②を満たす場合はクリオピリン関連周期熱症候群と診断する。

なお遺伝子検査は *NLRP3* モザイク検査まで含めて行う。

＜重症度分類＞
中等症以上を対象とする。

・　軽症　家族性寒冷自己炎症症候群(Familial cold autoinflammatorysyndrome)（FCAS）
寒冷によって誘発される、発疹、関節痛を伴う間欠的な発熱を特徴とする疾患である。出生直後から 10 歳くらいまでに発症する。症状は 24 時間以内に軽快する。発疹は蕁麻疹に類似しているが、皮膚生検では好中球の浸潤が主体である。

・　中等症　Muckle-Wells 症候群(Mucke-Wells syndrome)（MWS）
蕁麻疹様皮疹を伴う発熱が 24～48 時間持続し数週間周期で繰り返す。関節炎、感音性難聴、腎アミロイドーシスなどを合併する。中枢神経系の症状や骨変形はきたさない。

・　重症　新生児期発症多臓器系炎症性疾患(Neonatal onset multisystem inflammatory disease)（NOMID）
慢性乳児神経皮膚関節症候群(Chronic infantile neurologic cutaneous, and articular syndrome)（CINCA 症候群）
皮疹、中枢神経系病変、関節症状を 3 主徴とし、これらの症状が生後すぐに出現し、生涯にわたり持続する自己炎症性疾患である。発熱、感音性難聴、慢性髄膜炎、水頭症、ブドウ膜炎、全身のアミロイドーシスなど多彩な症状がみられる。

※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。

110 全身型若年性特発性関節炎

○ 概要

1. 概要

自己免疫現象を基盤とする全身性の慢性炎症性疾患であり、関節のみならず皮膚・粘膜・血管系（血管が密に分布する腎・肺・中枢神経系を含む）を標的とし、成人スチル病と同一、或いは類似した病態と考えられている。

2. 原因

原因は解明されていないが、IL-6を中心とした炎症性サイトカインの過剰産生が病態の中心と考えられている。IL-6の過剰産生はIL-6受容体（R）産生を促し、形成されたIL-6/IL-6R複合体が標的細胞表面の受容体であるgp130に結合する事により、様々な生物学的反応が惹起されると考えられている。

3. 症状

発症時には強い全身性の炎症症状を呈します。数週間以上にわたり弛張熱が持続し、発熱時にリウマトイド疹を認める。全身性のリンパ節腫脹や肝脾腫を伴い、多くの症例で関節痛や関節腫脹、心膜炎などの漿膜炎を認める。

4. 治療法

副腎皮質ステロイド剤への依存性が極めて高く、寛解導入には高用量の経口ステロイド剤をはじめ、メチルプレドニゾロンパルス療法や血漿交換療法が用いられる。近年、ヒト型抗 IL-6R 抗体の有効性が報告されており、近い将来に標準治療となる可能性がある。

5. 予後

約 10%の症例で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、血管内皮や臓器細胞の障害と播種性血管内凝固症候群の進行から多臓器不全に至る。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

5,400 人

2. 発病の機構

不明（炎症性サイトカインの過剰産生が病態の中心と考えられている）

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（副腎皮質ステロイド剤への依存性が極めて高い）

5. 診断基準

あり（日本小児リウマチ学会で作成）

6. 重症度分類

研究班による重症度分類を用いて、 重症例に該当するものを対象にする。

○ 情報提供元

「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」

研究代表者　京都大学大学院医学研究科発達小児科学　教授　平家　俊男

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

全身型若年性特発性関節炎(systemic juvenile idiopathic arthritis: s-JIA)

[定義]

2 週間以上続く弛張熱を伴い、次の項目の 1 つ以上の症候を伴う関節炎。

1) 典型的な紅斑、2) 全身のリンパ節腫張、3) 肝腫大または脾腫大、4) 漿膜炎

なお、乾癬を認める例や乾癬の家族歴を認める例は除外する。

[診断]

I. 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。また炎症が数ヶ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。

Ⅱ. 診断

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、さまざま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、発熱ととも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＋頚椎関節の診察)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。

Ⅲ. 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(とくに大動脈炎症候群、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。

〇ステロイドの減量・中止が困難で、免疫抑制剤や生物学的製剤の使用が必要
〇マクロファージ活性化症候群を繰り返す
〇難治性・進行性の関節炎を合併する

※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

111 TNF 受容体関連周期性症候群

○ 概要

1. 概要

近年、国内外で注目されている自己炎症性症候群の一つであり、発熱、皮疹、筋肉痛、関節痛、漿膜炎などを繰り返し、時にアミロイドーシスを合併する事もある疾患である。TNF 受容体1型（*TNFSF1A*）を責任遺伝子とするが、詳しい病態は解明されていない。全身型若年性特発性関節炎や成人スチル病と症状が類似しており、鑑別が重要となる。

2. 原因

1999 年に責任遺伝子として TNF 受容体 1 型が同定された。常染色体優性遺伝形式をとるものの、本疾患の浸透率は 70～80%であり、家系内に同一変異を有しながらも無症状のものが存在し、重症度のばらつきも認められる。このため、家族歴が明らかでないということのみで本症を否定できないことを留意する必要がある。

3. 症状

典型例は幼児期に発症し、3 日間から数週間と比較的長い期間にわたる発熱発作を平均 5～6 週間の間隔で繰り返す。随伴症状として筋肉痛、結膜炎や眼周囲の浮腫などの眼症状、腹痛などの消化器症状、皮膚症状などがみられる。皮膚症状では、圧痛、熱感を伴う体幹部や四肢の紅斑が多く、筋肉痛の部位に一致して出現し、遠心性に移動するのが典型的とされる。

4. 治療法

発作早期にプレドニゾロンを開始し、症状をみながら減量して 7～10 日間で終了する方法が推奨されている。しかし発作を繰り返すごとに PSL の効果が減弱し、増量が必要となったり、依存状態となる症例が報告されている。また非ステロイド抗炎症剤（NSAIDs）は発熱、疼痛の緩和に一定の効果が期待される。難治性症例に対し、抗 TNF 製剤（エタネルセプト）や Anakinra および Canakinumab による発作の消失例が報告されている。

5. 予後

最も重要な合併症はアミロイドーシスであり、約 15%に認められる。その他、筋膜炎、心外膜炎、血管炎、多発性硬化症などの合併が報告されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満（研究班による）

2. 発病の機構

不明（*TNFSF1A* 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（数週間から数年の周期で症状を繰り返す）

5. 診断基準

あり（研究班が作成する診断基準）

6. 重症度分類

研究班作成のものを用い、重症例を対象とする。

○ 情報提供元

「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」研究班

研究代表者　京都大学大学院医学研究科　発達小児科　教授　平家　俊男

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞
TRAPS と「診断確定」、「診断」したものを対象とする。

TRAPS（TNF 受容体関連周期性症候群）診断基準

必須条件
6 か月以上反復する以下のいずれかの炎症症候の存在（いくつかの症状が同時に見られることが一般的）
（1）発熱
（2）腹痛
（3）筋痛（移動性）
（4）皮疹（筋痛に伴う紅斑様皮疹）
（5）結膜炎・眼窩周囲浮腫
（6）胸痛
（7）関節痛、あるいは単関節滑膜炎

補助項目
1）家族歴あり
2）20 歳未満の発症
3）症状が平均 5 日以上持続（症状は変化する）

必須条件を満たし、補助項目の 2 つ以上を有する症例を TRAPS 疑い例とする。尚、全身型若年性特発性関節炎、あるいは成人スチル病として治療されているが慢性の持続する関節炎がなく、かつ再燃を繰り返す例も TRAPS 疑いに含める。

TRAPS 疑いのものについて、TNFRSF1A 遺伝子解析を行い、
・疾患関連変異(*1)がある場合は、「診断確定」
・疾患関連(*1)が不明な変異がある場合は、他疾患を十分に除外(*2)した上で TRAPS と「診断」する
・変異なし、または疾患関連がない変異の場合は TRAPS とは診断できない

*1 疾患関連変異とは疾患関連性が確定された変異をさす。疾患関連性の判断に関しては専門家に相談する。
*2 除外診断が必要な疾患のリスト
若年性特発性関節炎、成人型スチル病、クリオピリン関連周期熱症候群（Cryopyrin-associated periodic syndrome）、高 IgD 症候群（Hyper IgDsyndrome, HIDS）/メバロン酸キナーゼ欠損症（Mevalonatekinase deficiency, MKD）、家族性地中感熱、PFAPA 症候群（periodic fever, aphthousstomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome;周期性発熱, アフタ性口内炎, 咽頭炎, リンパ節症候群）

＜重症度分類＞
重症例を対象とする。

重症例の定義:
　・頻回の発熱発作の為ステロイドの減量中止が困難で生物学的製剤の投与を要する症例
を満たすものとする。

※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

112 非典型溶血性尿毒症症候群

○ 概要

1. 概要

溶血性尿毒症症候群(HUS)は、微小血管症性溶血性貧血、血小板減少、急性腎障害を3徴候とする、5歳未満の小児に多く見られる疾患である。HUSの約90%は下痢を伴い、O157等の病原性大腸菌に感染することで発症する。一方で、病原性大腸菌感染によらないHUSが約10%存在し、それらは血栓性微小血管症(TMA)から病原性大腸菌感染による HUS、ADAMTS13 活性低下(<10%)による血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、薬剤・移植などによる2次性TMAを除外したものとして、非典型(atypical,a)HUSと呼ばれている。病原性大腸菌によるHUSは比較的予後が良いのに対し、aHUSでは致死率が約25%と予後が非常に悪い。海外では、毎年100万人に2人発症、小児では100万人に7人発症と報告がある。日本腎臓学会／日本小児科学会合同委員会による aHUS の診断基準は、「血栓性微小血管症(TMA)から志賀毒素による HUS および ADAMTS13 活性著減による TTP を除いたもの」としているが、医療費助成の対象とすべき疾病の範囲は、補体制御異常による aHUS 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 70%で見つかっており、欧米では H 因子(FH)の異常が高頻度で見られるが、本邦ではC3の異常が多い。また、最近では血管内皮細胞上で抗血栓作用を持つトロンボモジュリン(TM)の遺伝子異常も原因の1つとして報告されている。

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。

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がある。これらの血漿療法は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。補体活性化制御因子の異常によるものに対しては、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あたっては付属の鑑別のための検査を参考に、診断基準の病因分類にある２～８を除外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 25%と高い理由は腎不全によるものである。

○　要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満（研究班による）

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がある）

4. 長期の療養

必要（約半数が透析が必要な高度の腎不全に至る）

5. 診断基準

あり（日本腎臓学会およ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

「非定型溶血性尿毒症症候群の診断法と治療法の確立研究班」

研究代表者　奈良県立医科大学　輸血部　教授　藤村　吉博

「日本腎臓学会／日本小児科学会合同非典型溶血性尿毒症症候群診断基準作成委員会」

委員長　徳島大学　小児科　教授　香美　祥二

○　付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

病因分類における（1）補体制御異常によるもののうち、Definite、Probable を対象とする。

Definite:

三主徴がそろい、志賀毒素に関連するものでないこと。 血栓性血小板減少性紫斑病でないこと。

微小血管症性溶血性貧血； Hb10g/dl 未満

血中 Hb 値のみで判断するのではなく、血清 LDH の上昇、血清ハプトグロビンの著減、末梢血スメアでの破砕赤血球の存在をもとに微小血管症性溶血の有無を確認する

血小板減少； PLT 15 万/μl 未満

急性腎障害(AKI) ；

小児例：年齢・性別による血清クレアチニン基準値の 1.5 倍

（血清クレアチニンは、 小児腎臓病学会の基準値を用いる。）成人例： AKI の診断基準を用いる

Probable:

急性腎障害(AKI) 、微小血管症性溶血性貧血、血小板減少の 3 項目のうち 2 項目を呈し、かつ志賀毒素に関連するものでも、血栓性血小板減少性紫斑病でもないこと。

付則事項

① 志賀毒素産生性大腸菌感染症の除外診断：

大腸菌の関与を確認する方法：培養検査・志賀毒素直接検出法（EIA）・

抗 LPS-IgM 抗体など

② 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の除外診断：

従来、TTP は古典的 5 徴候で診断されてきた。しかし ADAMTS13 の発見により、TTP 症例は人種にかかわらず、その 60～90%は ADAMTS13 活性が<5%と著減している事が判明した。従って aHUS の診断において ADAMTS13 活性著減例(<5%) は TTP と診断し、これを除外する必要がある。しかしながら、TTP の古典的 5 徴候は今も臨床現場で用いられており、この中には ADAMTS13 活性が正常ないし軽度低下に留まるものもある。従って、ADAMTS13 活性 5%以上を示す患者についてはその他の臨床症状も加味して aHUS であるか TTP であるかを判断する。

③ 明確な他の原因による TMA の除外診断：

DIC、強皮症腎、悪性高血圧、抗リン脂質抗体症候群など、 TMA の病態を生じることが明らかな疾患を除外する。

④ Probable に該当すれば、 aHUS の可能性を念頭に置き、

各種鑑別診断に必要な検査検体の採取に努める。

aHUS の診療に精通した施設にコンサルトし治療方針を決定する。

⑤ HUS の病態を呈し、以下の状況にある場合には、下痢の有無にとらわれず aHUS を考慮する。

・生後 6 か月未満の症例

・発症時期が明確でない症例 （潜在性発症例）

・HUS の既往がある症例(再発症例)

・原因不明の貧血の既往

・腎移植後 HUS の再発
・HUS の家族歴（食中毒事例は除外する）
・下痢や血便を伴わない症例

aHUS （ADAMTS13＊1 欠損による TTP を除外）の病因分類

（1）補体制御異常：
（ア） 先天性
補体蛋白の遺伝子変異： H 因子、I 因子、membrane cofactor protein(MCP, CD46)、 C3、 B 因子、トロンボモジュリン＊2
（イ） 後天性
抗 H 因子抗体などの自己抗体産生＊3
（2）コバラミン代謝異常症＊4
（3）感染症*5
（ア） 肺炎球菌
（イ） HIV
（ウ） 百日咳
（エ） インフルエンザ
（オ） 水痘
（4）薬剤性*6
（ア） 抗悪性腫瘍薬
（イ） 免疫抑制薬
（ウ） 抗血小板薬
（5）妊娠関連
（ア） HELLP 症候群
（イ） 子癇
（6）自己免疫疾患・膠原病*7
（ア） SLE
（イ） 抗リン脂質抗体症候群
（7）骨髄移植・臓器移植関連
（8）その他

---

*1 ADAMTS13、フォンビルブランド因子(von Willebrand factor, VWF) の特異的切断酵素
*2 溶血試験、補体蛋白・制御因子の蛋白量定量、遺伝子解析。ただし、補体蛋白や補体制御因子の蛋白量が正常範囲内であっても、補体関連の aHUS を否定する根拠にはならない。
*3 ELISA、ウェスタンブロット法による抗 H 因子抗体などの検出
*4 発症年齢で考慮：生後6か月未満、血漿アミノ酸分析で高ホモシステイン血症、低メチオニン血症
*5 病原微生物の同定、血清学的検査による確定診断

*6 原因薬剤の同定

*7 自己抗体検査、抗リン脂質抗体検査、血清学的検査による確定診断

注:以下の鑑別のための検査を参考に、診断基準の病因分類にある（２）～（８）を除外すること

＜鑑別のための検査＞

コバラミン代謝異常症：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

感染症：培養、抗体

自己免疫疾患・膠原病：抗核抗体、抗リン脂質抗体、抗 dsDNA 抗体、抗セントロメア抗体、抗 Scl-70 抗体

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

aHUS 重症度分類

1. 溶血性貧血（Hb 10.0 g/dL未満）
2. 血小板減少（Plt 15万/μL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. 精神神経症状
5. 心臓障害（虚血性心疾患、心不全等）
6. 呼吸障害
7. 虚血性腸炎
8. 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，そのほかに高血圧に起因する標的臓器症状を有する)
9. 血漿治療抵抗性
10. 再発例
11. 血漿治療または抗補体抗体治療依存性

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、３～１１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 または血清クレアチニン≥ 4.0mg/dl の増加 または腎代替療法の開始 または、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 または 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 Cr 基準

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

日本人小児の年齢・性別ごとの血清 Cr 基準値

113 ブラウ症候群

○ 概要

1. 概要

本症は、NOD2 遺伝子の変異により常染色体優性遺伝形式にて発症する全身性肉芽腫性疾患である。多くは NOD2 遺伝子の exon 3(NOD 領域)に変異を認め、in vitro において NF-κB の自発的な転写亢進を導く機能亢進変異である。優性遺伝であるものの家族歴のない弧発例も認められる。皮膚症状・関節症状・眼症状を3主徴とするが、 多くの場合症状はこの順に出現し、 3主徴全てが出揃うには時間がかかる。罹患部位の組織学的検査では肉芽腫(非乾酪性、類上皮細胞性)を認める。

2. 原因

ブラウ症候群は、2001 年に細胞内で微生物特異的な配列を認識する NOD2 の機能亢進変異により発症することが明らかにされた。しかし、NOD2 の遺伝子異常によって NF-κB の転写亢進が誘導されるものの、なぜ肉芽腫に結びつくのかは依然として不明である。

3. 症状

多くは4歳以前に発症する。皮疹(紅潮を伴った充実性丘疹)、関節症状(腱鞘炎)、眼症状(病変は全眼球性におよぶ)を3主徴とするが、これら3主徴がすべて出揃うには時間がかかる。組織学的にはいずれも非乾酪性巨細胞性肉芽腫を特徴とする。成人のサルコイドーシスに特徴的とされる肺門リンパ節腫脹は認めない。

4. 治療法

確立した治療法は現時点ではなく、治療は症例ごとに対症的に行われているのが現状である。非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)は発熱、疼痛の緩和に一定の効果が期待されるが、病態の改善にはつながらない。ステロイド内服は弛張熱や眼病変を認める症例に用いられる。眼病変の急激な進行時においてステロイド大量投与が行われる場合もある。継続投与は副作用の観点から勧められていない。その他の治療として、メトトレキセートは炎症の軽減に一定の効果があると報告されている。また、生物学的製剤として adalimumab や infliximab において症状の寛解が得られたとの報告が認められている。サリドマイドは発熱や眼病変に対する有効性が症例報告レベルで認められている。

5. 予後

関節症状は、進行に伴い脱臼や関節拘縮をきたす。眼症状の進行に伴い、失明をきたす。これらの結果、患者の QOL は著しく障害される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満(研究班による)

2. 発病の機構

不明（NOD2遺伝子変異が関与しているが、なぜ肉芽腫に結びつくのかは依然として不明）

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（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

研究班作成の重症度分類を用い、重症例を対象とする。

○ 情報提供元

「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立班」

研究代表者　京都大学大学院医学研究科発達小児科学　教授　平家　俊男

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞
「確定例」「組織学的診断例」「臨床的診断例」を対象とする。

NOD2変異に関連した全身性炎症性肉芽腫性疾患（ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシス）の診断基準

○ 本症は、NOD2遺伝子の変異を背景として全身に肉芽種性病変を来す疾患である。

a) NOD2遺伝子に変異を認める。多くはNOD2遺伝子のexon 3（NOD領域）に変異を認め、in vitroにおいてNF−κBの自発的な転写亢進を導く機能獲得型の変異である。また、家族歴のある者は常染色体優性遺伝形式をとるが、家族歴のない弧発例も認められる（ただし、この場合、発端者となり常染色体優性遺伝形式で遺伝する）

b) 罹患部位の組織学的検査では、肉芽種を呈する。

→ 下記の臨床症状のいずれかに加えて、a) を認めるものを「確定例」、b) を認めるものを「組織学的診断例」とする。

○ 皮膚症状、関節症状、眼症状が3主徴である。

1) 皮膚症状

・ 充実性の丘疹。痒みなどの自覚症状は殆ど無い。ときに潮紅し、あるいは乾燥する。

・ 結節性紅斑

（ステロイド外用に対する反応性は乏しい。ときに数ヶ月の単位で自然寛解と増悪を繰り返す）

2) 関節症状

・ 関節背面が無痛性に嚢腫状に腫脹する。

・ 手指、足趾がソーセージ様に腫脹する。

（レントゲン検査では骨破壊は認めない。腫脹による運動制限のため、痛みは伴わず、他動は制限されない。ただし、進行例では関節の変形や脱臼、拘縮を来す。）

3) 眼症状

・ ブドウ膜炎

・ 虹彩後癒着、結膜炎、網膜炎、視神経萎縮など病変は全眼球性に及ぶ。

（進行例では、失明する）

→ 上記の1)、2)、3) の小項目にあげた臨床症状の少なくとも1つを3項目共に認めるものの、遺伝子検査や病理組織検査で所見がないもの、あるいは未検査のものを「臨床的診断例」とする。なお、その際には診断の参考項目も参照する。

○ 診断の参考項目

・ 成人のサルコイドーシスに特徴的な両側肺門部リンパ節主徴は原則として認めない（ただし、肺病変の存在を否定するものではない）。

・ 多くの症例では、4歳以前に何らかの臨床症状が認められる。BCG接種が臨床症状出現の契機となることがある。

・ 高熱や弛張熱を認めることがある。

・ 眼症状の出現までには時間がかかることから、3主徴が揃うまで漫然と経過をみるのではなく、視力予後の改善のためには皮膚症状・関節症状が出現した段階で、組織診断あるいは遺伝子診断を考慮することが望ましい。

＜重症度分類＞
重症例を対象とする。

重症例の定義:
・発熱等の全身性の炎症症状
・進行性の関節症状
・眼病変を認めるため副腎皮質ホルモンや免疫抑制剤、生物学的製剤の投与を要する症例
のいずれかを満たすもの

※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