

指定難病として検討する疾患  
(個票)

「3 - 1 総動脈幹遺残症」から

「3 - 50 脂肪萎縮症」まで

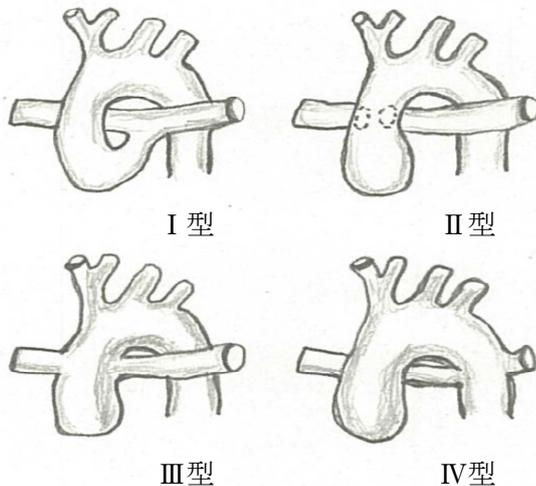
## 3-1 総動脈幹遺残症

### ○ 概要

#### 1. 概要

一般的に大きな心室中隔欠損を有し、左右両心室から単一の動脈に血液を駆出することで、大動脈、肺動脈、および冠動脈に血液を供給する先天性心疾患である。肺血圧を伴う肺血流増多と、総動脈幹弁形成不全による弁逆流により、出生後ただちに心不全症状を呈することが多い。

Collett and Edwards の分類



#### 2. 原因

正常兩大血管の発生過程においては、右心室原基と大動脈囊の間に発生した円錐動脈幹の左右両側から隆起が出現し、癒合することで円錐動脈幹中隔が形成され、最終的に大動脈と肺動脈に分離する。本症は隆起が形成されないか、または発達が不十分で癒合できず、動脈幹中隔が形成されなかったためである。心臓発生異常の起因となる原因は不明である。

#### 3. 症状

新生児期または乳児期早期に重篤な心不全症状で発症することが多い。症状の重さは肺血流量と総動脈幹弁逆流の程度に依存する。チアノーゼには気づかれない症例もある。総動脈幹弁逆流が多い症例では、bounding pulse を認める。

#### 4. 治療法

##### 【内科的治療】

薬物による心不全治療を行うが、出生後肺血管抵抗が低下すると肺血流量は増加し、心不全コントロー

ルは困難となる。

#### 【外科的治療】

肺血流増多による肺高血圧および心不全症例には、姑息手術として肺動脈絞扼術を施行する。最終的な根治手術として Rastelli 手術を施行する。総動脈幹弁の形態異常が強い症例では弁形成、弁置換手術や homograft による大血管再建術も施行される。心臓移植が必要となる症例もある。

#### 5. 予後

手術を施行しない自然歴は極めて不良のため、新生児期または乳児期早期の手術が必要である。新生児期の死亡例は多く、姑息手術後の死亡例も少なくない。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 500 人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(手術療法も含め根治療法は確立されていない)
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(日本小児循環器学会作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
NYHA 心機能分類Ⅱ度以上、または 100%酸素投与下でも経皮酸素飽和度 $\leq$ 85%を対象とする。

#### ○ 情報提供元

日本循環器学会、日本小児循環器学会、日本成人先天性心疾患学会

## <診断基準>

### 総動脈管幹遺残症の診断基準

#### 臨床所見

臨床像は肺血流量と総動脈幹弁の逆流の程度による。肺血流量は程度の差こそあれ多くなるため、肺高血圧を伴う心不全症状が主体である。総動脈幹弁逆流により心不全症状は悪化する。チアノーゼは必発であるが、肺血流量の多さで程度は軽くなる。

理学所見としてⅡ音は単一で亢進する。総動脈幹弁逆流のために相対的狭窄ともなり、to and fro murmur が聴取される。

#### 【胸部 X 線所見】

心拡大は必発であるが、肺血流量と総動脈幹弁逆流の程度による。  
心基部は総動脈幹のため狭小化する。

#### 【心電図】

電気軸は正常軸から右軸を呈し、左房負荷所見と右室肥大所見を呈する。

#### 【心エコー図】

- ①総動脈幹は大きな心室中隔欠損の上で、両心室に騎乗する。
- ②肺動脈は総動脈幹から主肺動脈または左右肺動脈が別々に分枝する。
- ③総動脈幹弁は症例により2弁～6弁とさまざまであるが、程度の差こそあれ弁逆流を認める。

#### 【心臓カテーテル・造影所見】

- ①総動脈幹から上行大動脈および肺動脈にカテーテルの挿入が可能である。
- ②肺高血圧を呈する。
- ③両心室いずれの造影においても総動脈幹を介して、大動脈と左右の肺動脈が造影される。総動脈幹造影により弁逆流を認める。

#### 【診断】

心エコーまたは心臓カテーテル検査のいずれかにおいて、①～③の全てを満たす場合を総動脈幹遺残症と診断する。

<重症度基準>

NYHA 心機能分類Ⅱ度以上、または 100%酸素投与下でも経皮酸素飽和度 $\leq$ 85%

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 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	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」をおよその目安として分類した。

※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。

## 3-2 大血管転位症

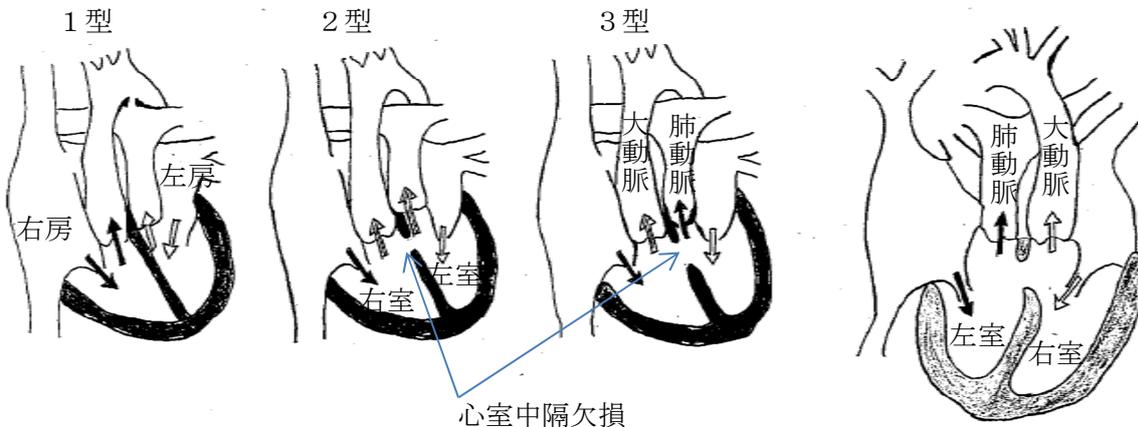
### ○ 概要

#### 1. 概要

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

#### 完全大血管転位

#### 修正大血管転位



修正大血管転換症とは、左右の心室が入れ替わり、右房→解剖学的左室(右側)→肺動脈へ繋がり、左房→解剖学的右室(左側)→大動脈が起始する。血液の流れは、正常と同様に、静脈血は肺動脈へ、動脈血は大動脈へ流れる。しかし、心室中隔欠損や心室中隔欠損+肺動脈狭窄の合併が多く、それぞれの血行動態と臨床症状を呈する。心房心室の特異なつながりのため、房室ブロックや頻拍発作などの不整脈が多い。または、解剖学的右室は解剖学的左室と異なり、一生涯、120mmHg以上の血圧を維持することは不可能であり、成人期に解剖学的右室の心不全が発症する。

#### 2. 原因

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

#### 3. 症状

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

修正大血管転位症では、心室中隔欠損と肺動脈狭窄・閉鎖合併例ではチアノーゼを示す。大きい心室中隔欠損では乳児期から心不全をみる。房室ブロック、頻拍発作も多い。心内合併奇形を伴わない例は当

初無症状であるが、成人期になって房室ブロック、三尖弁閉鎖不全、右室(解剖学的)不全が出てくる。

#### 4. 治療法

外科治療としては、完全大血管転位症のⅠ型、Ⅱ型では大血管スイッチ術を実施する。Ⅲ型では幼児期に Rastelli 手術が選択される。これらができない場合には、心房位転換術を施行する。修正大血管転位症では、心室中隔欠損パッチ閉鎖や心外導管を用いて解剖学的左室と肺動脈を結ぶ Rastelli 手術が行われる。解剖学的右室機能の長期予後を考慮して、心房位転換術と Rastelli 手術や大血管スイッチ術を組み合わせ、左室を動脈側心室とする解剖学的修復術が試みられている。難治性心不全の状態では、外科的修復が不可能で、内科的対症療法に限られ、心臓移植以外に救命の方法がない。

#### 5. 予後

完全大血管転位症では、治療介入なしでは1ヶ月で50%が、6ヶ月で85%が死亡する予後不良の疾患である。近年、Ⅰ型、Ⅱ型での大血管スイッチ手術遠隔期の予後は比較的良好になってきているが、心房位転換術後は右室が体心室であるため、成人期になって、右心機能の破綻、難治性不整脈や三尖弁閉鎖不全による難治性心不全を来す。

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

#### ○ 要件の判定に必要な事項

##### 1. 患者数

約900人

##### 2. 発病の機構

解剖学的右心室を体心室としているため、長期の圧負荷のため心機能が破綻する。

解明済み効果的な治療方法

未確立

##### 3. 長期の療養

必要

##### 4. 診断基準

あり

##### 5. 重症度分類

NYHA を用いてⅡ度以上、または、100%酸素投与下でも経皮酸素飽和度 $\leq$ 85%の場合を対象とする。

#### ○ 情報提供元

日本循環器学会、日本小児循環器学会、日本成人先天性心疾患学会

## <診断基準>

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

### 1. 完全大血管転位症

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

#### 【心臓カテーテル・造影所見】

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

### 2. 修正大血管転位症

【心エコー図】左右の心房位が正常で、解剖学的左室と解剖学的右室が左右逆転している。それにより大動脈は解剖学的右室から、肺動脈の左前方から起始する。大血管の短軸断面では、大動脈－肺動脈の位置関係は左前－右後になる。また大動脈と肺動脈は並行している。心室中隔欠損、肺動脈弁狭窄や肺動脈閉鎖合併の症例がある。

【心臓カテーテル・造影所見】右心房から挿入した心室造影では、解剖学的左室構造を認め、この心室から肺動脈が後上方へ起始する。一方、前方に位置する大動脈から挿入した心室造影では、解剖学的右室構造を認める。

<重症度分類>

NYHA 分類 II 度以上または 100%酸素投与下でも経皮酸素飽和度 ≤85%

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 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	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」をおよその目安として分類した。

※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。

### 3-3 単心室循環症候群

#### ○ 概要

#### 1. 概要

単心室循環症候群とは、体循環と肺循環の双方を、機能的に一つの心室のみに依存する血行動態を有する疾患群の総称である。全て、先天性であり、後天性の疾患は存在しない。なお、単心室とは、形態的に心室が一つのみ存在することを意味するものではない。

単心室循環症候群では、重度の慢性低酸素血症、多呼吸、易疲労感などの心不全症状を呈する。肺血流は増加、減少の双方が存在し、心室レベルで血液が右-左短絡するため、酸素投与に反応しない低酸素血症を生じる。肺高血圧、肺血管低形成を合併することも多い。

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

#### 2. 原因

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

#### 3. 症状

心不全、低酸素血症、血液右-左短絡自体、フォンタン型循環(後述)破綻に由来する。

##### 1) 心不全に由来する症状

乳児期の哺乳不良、体重増加不良等、成人期の易疲労、動悸、食思不振等

##### 2) 低酸素血症に由来する症状・合併症

乳児期の多呼吸、チアノーゼ、パチ状指等、成人期の易疲労、過粘稠度症候群、チアノーゼ性腎症等

##### 3) 右左短絡による合併症

脳梗塞、脳膿瘍

##### 4) フォンタン循環破綻に由来する症状・合併症

心不全、低酸素血症、房室弁逆流、蛋白漏出性胃腸症、plastic bronchitis、肝腫大、肺高血圧など

#### 4. 治療法

厳密な適応基準を満たせばフォンタン型手術(図1:上下大静脈からの静脈血が心室を介さず肺動脈に直接還流するように血行動態を修正する手術)を施行する。ただ、順調なフォンタン循環であっても通常の慢性うっ血性心不全状態であるため、いつかは破綻していくこととなる。フォンタン型手術は根治的手術ではない。

また、フォンタン型手術適応外となった群には、効果的な薬物治療はなく、ACE 阻害薬、利尿薬の効果は限定的であり、対症療法のみとなる。

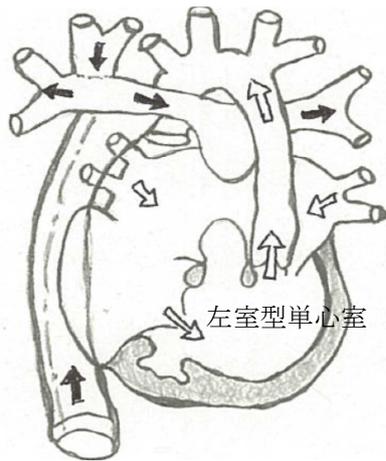


図1: 左室型単心室に対するフォンタン型手術

## 5. 予後

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

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

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約3,500人

#### 2. 発病の機構

不明

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(手術療法を含め根治療法は確立していない)

#### 4. 長期の療養

必要(フォンタン術後も心不全状態が継続する)

#### 5. 診断基準

あり(日本小児循環器学会作成の診断基準あり)

#### 6. 重症度分類

フォンタン型手術後群はNYHA心機能分類Ⅱ度以上、フォンタン型手術未施行群では100%酸素投与でも経皮酸素飽和度 $\leq$ 85%

### ○ 情報提供元

日本循環器学会、日本小児循環器学会、日本成人先天性心疾患学会

## <診断基準>

単心室循環症候群は、三尖弁閉鎖、心室中隔欠損を合併しない肺動脈弁閉鎖、左心低形成症候群、単心室の総称である。各疾患と診断された場合を対象とする。

### 1、 三尖弁閉鎖

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

#### <診断>

心臓超音波検査、心臓カテーテル検査、心臓 MRI または CT のいずれかにおいて、①、②の双方を認めた場合、三尖弁閉鎖と診断する。③、④は診断に必須ではない。

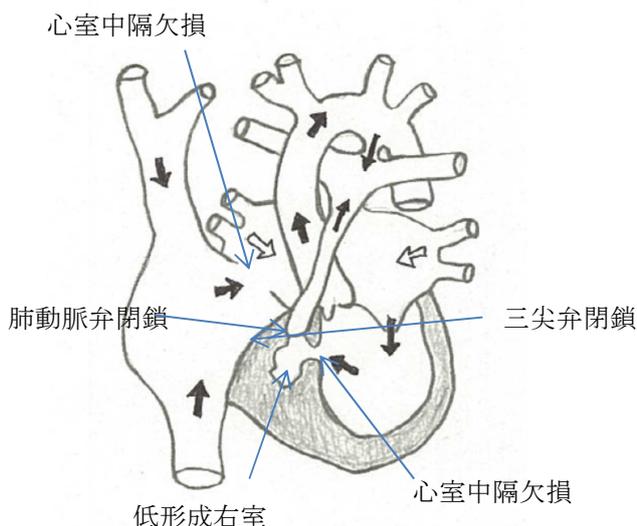


図2;三尖弁閉鎖

### 2、 心室中隔欠損を合併しない肺動脈弁閉鎖

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

#### <診断>

心臓超音波検査、心臓カテーテル検査、心臓 MRI または CT のいずれかにおいて、①、②、⑤の全てと③かつ/または④を認める場合、心室中隔欠損を合併しない肺動脈弁閉鎖と診断する。

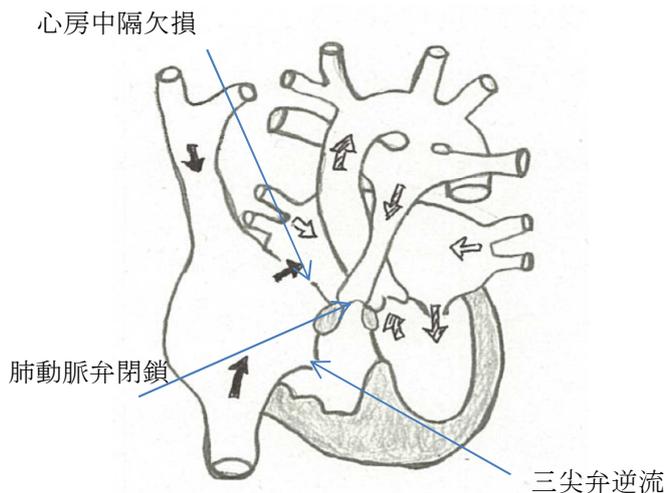


図3: 心室中隔欠損を合併しない肺動脈弁閉鎖

### 3、 左心低形成症候群

心臓超音波検査にて、下記の2つの特徴を有する場合を診断する。

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

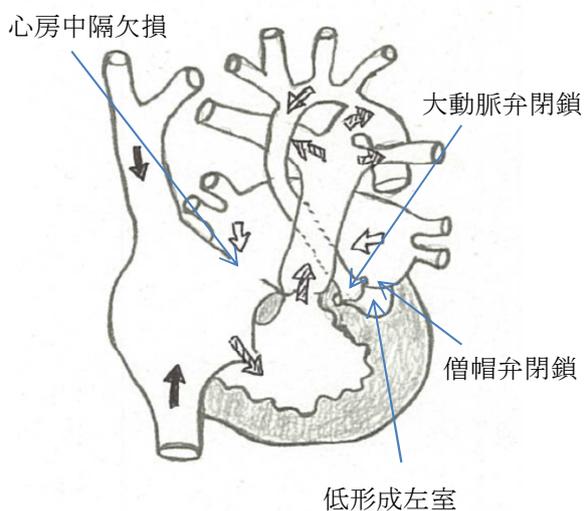


図4 左心低形成症候群

#### 4、 単心室

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

〈診断〉

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

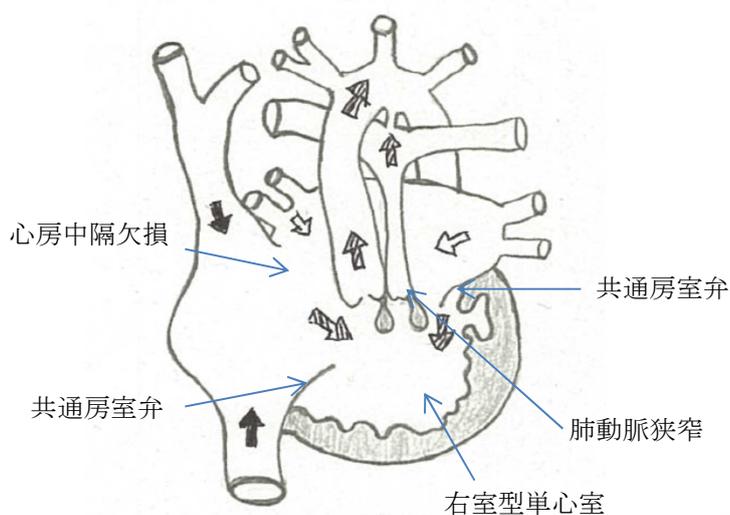


図5、右室型の単心室

<重症度基準>

NYHA 心機能分類Ⅱ度以上、または 100%酸素投与下でも経皮酸素飽和度 $\leq$ 85%

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 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	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。

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、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。

## 3-4 ファロー四徴症類縁疾患

### ○ 概要

#### 1. 概要

ファロー四徴症類縁疾患とは、ファロー四徴症に類似の血行動態をとる疾患群であり、ファロー四徴症、心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖、両大血管右室起始症が含まれる。心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖は、ファロー四徴症における肺動脈狭窄が重症化して肺動脈閉鎖となった型であり、別名、極型ファロー四徴症とも呼称される。両大血管右室起始症は、大動脈と肺動脈の2つの大血管のうち、どちらか一方の大血管が完全に、他方の大血管が50%以上、右心室から起始する疾患である。共通する特徴として、①心室中隔欠損、②肺動脈狭窄ないし閉鎖、③大血管と心室の解剖学的連続性の異常、④右室肥大が存在する。肺動脈弁が閉鎖していたり、肺動脈が低形成であったりする場合には、肺血流は動脈管に依存することが多い。原因は不明である。

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

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

#### 2. 原因

心臓発生異常の起因となる原因は不明である。

#### 3. 症状

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

#### 4. 治療法

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

## 5. 予後

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

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 5,500 人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(手術療法も含め根治療法はない)
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(日本小児循環器学会作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
NYHA 心機能分類Ⅱ度以上、または 100%酸素投与下でも経皮酸素飽和度 $\leq$ 85%を対象とする。

### ○ 情報提供元

日本循環器学会、日本小児循環器学会、日本成人先天性心疾患学会

## <診断基準>

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

### 1. ファロー四徴症

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

#### 【心エコー図】

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

#### 【心臓カテーテル・造影所見】

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

#### 〔診断〕

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

### 2. 心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖

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

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

#### 〔診断〕

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

### 3. 両大血管右室起始症

肺動脈と大動脈の両大血管のうち、ひとつは右室から完全に起始しており、他のひとつが 50%以上右室

から起始している先天性心疾患。大動脈弁は僧帽弁と線維性結合がないのが普通である。心室中隔欠損が存在する。

肺動脈狭窄を合併すると肺血流が減少しチアノーゼを呈する。

#### 【心エコー図】

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

#### 【心臓カテーテル・造影所見】

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

肺動脈狭窄を伴う場合には右室と肺動脈間に圧較差を認める。

#### [診断]

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

<重症度分類>

NYHA 心機能分類Ⅱ度以上、または 100%酸素投与下でも経皮酸素飽和度 $\leq$ 85%を対象とする。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
II 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時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 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	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。

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、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。

## 3-5 エプスタイン病

### ○ 概要

#### 1. 概要

三尖弁の1枚または2枚の弁尖付着位置が右心室内にずれ落ちるために、三尖弁の閉鎖に支障が生じ高度の逆流を呈する。また右心房化した右心室の心筋は菲薄化する。三尖弁逆流と右房化右室のために右心房は著明に拡大し、機能的右心室は狭小化し、機能的肺動脈閉鎖の血行動態を呈する。

房室接合部における線維輪の形成も障害されることがあり、房室副伝導路の残存によるWPW症候群の合併例が約20～30%存在する。

#### 2. 原因

三尖弁中隔尖と後尖の発生における心内膜床の浸食(undermining)過程の異常で、弁尖と腱索は心室中隔または右心室自由壁に貼り付けられたように癒着(plastering)し、弁尖の付着位置が右心室内にずれ落ちた様相となる。心臓発生異常の起因となる原因は不明である。

#### 3. 症状

三尖弁の plastering と異形成の程度により、臨床像は極めて多彩である。成人まで無症状に経過し心雑音やWPW症候群による上室性頻拍発作で発見される軽症例から、重症例では生直後より重篤な右心不全、心房間右左短絡によるチアノーゼと肺低形成による呼吸不全により、新生児期に死亡する。

#### 4. 治療法

##### 【内科的治療】

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

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

##### 【外科的治療】

軽症例では三尖弁輪形成術(Carpentier法やDanielson手術)や弁置換手術を行う。機能的右心室の狭小化が顕著な症例では、姑息手術としてBlalock-Tausigシャント手術により肺血流を維持し、最終的にGlennまたはFontan手術などの一心室修復手術を施行する。心臓移植が必要となる症例もある。

#### 5. 予後

胎児期に診断され肺低形成を合併する症例は重篤であり、胎児・新生児死亡が多い。新生児期を過ぎると、肺血管抵抗の低下により全身状態は改善する。小児期を過ぎ加齢とともに右室機能は悪化する。BTシャント手術後にFontan手術が施行された症例では、10年生存率は84%と報告されている。成人まで無症状に経過した症例の予後は良好である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 300 人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(手術療法も含め根治療法は確立されていない)
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(日本小児循環器学会作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
NYHA 心機能分類Ⅱ度以上、または 100%酸素投与下でも経皮酸素飽和度 $\leq$ 85%を対象とする。

○ 情報提供元

日本循環器学会、日本小児循環器学会、日本成人先天性心疾患学会

## <診断基準>

### エプスタイン病の診断基準

#### 臨床所見

臨床像は極めて多彩であり、重症例では胎児・新生児期にチアノーゼと心不全のために死亡する。この時期を過ぎれば、肺血管抵抗の低下により、全身状態は改善する。小児期を過ぎ加齢とともに右室機能が悪化する。軽症例では成人期に発見される場合もある。

WPW 症候群の合併により、発作性上室性頻拍を認める。

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

#### 【胸部 X 線所見】

心陰影は、右房拡大により右第 2 弓は突出し、バルーン型の心拡大を認める。

肺血流減少による肺血管陰影の減少を認める。

#### 【心電図】

右房負荷、一度房室ブロック(PQ 延長)、右脚ブロックの所見を示す。WPW 症候群の合併例では、上室性頻拍や偽性心室細動(1:1 の心房粗動)を認める。

#### 【心エコー図】

- ①断層心エコー図の心尖部四腔断面により、三尖弁中隔炎の心尖方向への附着偏位(僧房弁附着部から  $8\text{mm}/\text{m}^2$ (体表面積)以上偏位)と巨大で動きの大きい前尖を認める。
- ②右房拡大、右房化右室と機能的右室を認める。
- ③三尖弁の逆流を認める。

#### 【心臓カテーテル・造影所見】

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

#### 【診断】

心エコーにて①～③の全てを満たす場合をエプスタイン病と診断する。

<重症度基準>

NYHA 心機能分類Ⅱ度以上、または 100%酸素投与下でも経皮酸素飽和度 $\leq$ 85%

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 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	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」をおよその目安として分類した。

※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。

## 3-6 アルポート症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

アルポート症候群は進行性遺伝性腎炎であり、約 9 割が X 連鎖型遺伝形式を示し、その重症例では男性で 10 代後半から 20 代前半に末期腎不全に進行する。若年透析導入の主因である。糸球体基底膜に電子顕微鏡で特徴的網目状変化を認め診断に有用である。皮膚基底膜や糸球体基底膜の IV 型コラーゲン蛋白の異常の検出が確定診断に有用である。遺伝子解析も可能で、確定診断に有用である。

#### 2. 原因

アルポート症候群では糸球体基底膜に特徴的な変化が見られ、その病因は糸球体基底膜を構成する IV 型コラーゲンの遺伝子変異である。X 連鎖型アルポート症候群の原因遺伝子は Xq22 遺伝子座に存在する IV 型コラーゲン  $\alpha 5$ (IV)鎖遺伝子(COL4A5)、常染色体劣性アルポート症候群の原因遺伝子は第 2 染色体上の IV 型コラーゲン  $\alpha 3$ (IV)鎖遺伝子(COL4A3)と  $\alpha 4$ (IV)鎖遺伝子(COL4A4)である。腎炎進行機序の詳細は不明で、その解明が今後の課題である。

#### 3. 症状

病初期には血尿が唯一の所見である。蛋白尿は進行とともに増加してゆきネフローゼ症候群を呈することもよくある。進行性の慢性腎炎であり、小児期には通常腎機能は正常で、思春期以後、徐々に腎機能が低下しはじめ、男性患者では 10 代後半、20 代、30 代で末期腎不全に至るものが多い。X 連鎖型の女性患者は一般に進行が遅く、腎不全に進行することは稀でキャリアーになることが多い。主な合併症として、神経性難聴、特徴的眼病変(前円錐水晶体、後囊下白内障、後部多形性角膜変性症、斑点網膜など)がある。

#### 4. 治療法

現在疾患病態機序特異的治療法はなく今後の課題である。腎不全進行予防のためアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)の投与がされ一定の効果を認める。一部にシクロスポリンが有効との報告があるが、議論のあるところである。末期腎不全に至れば透析・移植が必要となる。

#### 5. 予後

進行性の慢性腎炎であり一般に予後不良である。小児期には通常腎機能は正常であるが、思春期以後徐々に腎機能が低下し、X 連鎖型男性患者では 10 代後半、20 代、30 代で末期腎不全に至るものが多い。X 連鎖型女性患者は一般に進行が遅く、腎不全に進行することは稀である。常染色体性では男女差はなく、X 連鎖型男性患者と同様に予後不良である。IV 型コラーゲンの発現有無や遺伝子変異の種類と予後に相関が認められる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 1,200 人
2. 発病の機構  
未解明(腎炎進行の機序が不明)
3. 効果的な治療方法  
未確立(腎保護、尿蛋白減少を期待してアンジオテンシン変換酵素阻害薬などを使用)
4. 長期の療養  
必要(進行性である)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類  
腎機能、聴力、視力のいずれかの重症度をみたすものを対象とする。

○ 情報提供元

「腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立」

研究分担者 和歌山県立医科大学医学部小児科 講師 中西浩一 (アルポート症候群担当)

## <診断基準>

診断例のみを対象とし、疑い例、無症候性キャリアは対象としない。

### アルポート症候群診断基準

- 主項目に加えて副項目の1項目以上を満たすもの。
- 主項目のみで副項目がない場合、参考項目の2つ以上を満たすもの

※主項目のみで家族が本症候群と診断されている場合は「疑い例」とする。

※無症候性キャリアは副項目のIV型コラーゲン所見(II-1かII-2)1項目のみで診断可能である。

※いずれの徴候においても、他疾患によるものは除く。例えば、糖尿病による腎不全の家族歴や老人性難聴など。

- |           |                            |
|-----------|----------------------------|
| I 主項目:    | I-1 持続的血尿 注1)              |
| II 副項目:   | II-1 IV型コラーゲン遺伝子変異 注2)     |
|           | II-2 IV型コラーゲン免疫組織化学的異常 注3) |
|           | II-3 糸球体基底膜特異的電顕所見 注4)     |
| III 参考項目: | III-1 腎炎・腎不全の家族歴           |
|           | III-2 両側感音性難聴              |
|           | III-3 特異的眼所見 注5)           |
|           | III-4 びまん性平滑筋腫症            |

注1) 3か月は持続していることを少なくとも2回の検尿で確認する。まれな状況として、疾患晩期で腎不全が進行した時期には血尿が消失する可能性があり、その場合は腎不全などのしかるべき徴候を確認する。

注2) IV型コラーゲン遺伝子変異:COL4A3 または COL4A4 のホモ接合体またはヘテロ接合体変異, または COL4A5 遺伝子のヘミ接合体(男性)またはヘテロ接合体(女性)変異をさす。

注3) IV型コラーゲン免疫組織化学的異常:IV型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖は糸球体基底膜だけでなく皮膚基底膜にも存在する。抗 $\alpha 5$ 鎖抗体を用いて免疫染色をすると、正常の糸球体、皮膚基底膜は線状に連続して染色される。しかし、X連鎖型アルポート症候群の男性患者の糸球体、ボーマン嚢、皮膚基底膜は全く染色されず、女性患者の糸球体、ボーマン嚢、皮膚基底膜は一部が染色される。常染色体劣性アルポート症候群では $\alpha 3, 4, 5$ 鎖が糸球体基底膜では全く染色されず、一方、ボーマン嚢と皮膚では $\alpha 5$ 鎖が正常に染色される。注意点は、上述は典型的パターンであり非典型的パターンも存在する。また、全く正常でも本症候群は否定できない。

注4) 糸球体基底膜の特異的電顕所見:糸球体基底膜の広範な不規則な肥厚と緻密層の網目状変化により診断可能である。良性家族性血尿においてしばしばみられる糸球体基底膜の広範な菲薄化も本症候群においてみられ、糸球体基底膜の唯一の所見の場合があり注意を要する。この場合、難聴、眼所見、腎不全の家族歴が

あればアルポート症候群の可能性が高い。また、IV型コラーゲン所見があれば確定診断できる。

注5) 特異的眼所見:前円錐水晶体(anterior lenticonus), 後嚢下白内障(posterior subcapsular cataract), 後部多形性角膜変性症(posterior polymorphous dystrophy), 斑点網膜(retinal flecks)など。

### <重症度分類>

腎機能、聴力、視力のいずれかの重症度をみたすものを対象とする。

#### ○腎機能

CGA 分類を用いて赤色以上、あるいは薬物療法を必要とする症例を対象とする。

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病	尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr 比 (mg/gCr)	正常		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
		30 未満		30~299	300 以上	
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他	尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)	正常		軽度蛋白尿	高度蛋白尿	
		0.15 未満		0.15~0.49	0.50 以上	
GFR 区分 (mL/分/ 1.73 m <sup>2</sup> )	G1	正常または 高値	≥90			
	G2	正常または 軽度低下	60~89			
	G3a	軽度~ 中等度低下	45~59			
	G3b	中等度~ 高度低下	30~44			
	G4	高度低下	15~29			
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15			

重症度は原疾患・GFR 区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKD の重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑 ■ のステージを基準に、黄 ■，オレンジ ■，赤 ■ の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。(KDIGO CKD guideline 2012 を日本人用に改変)

#### ○聴力

中等度以上を対象とする。

- 0 25dBHL 未満(正常)
- 1 25~40dBHL 未満(軽度難聴)
- 2 40~70dBHL 未満(中等度難聴)
- 3 70~90dBHL 未満(高度難聴)
- 4 90dBHL 以上未満(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

#### ○視力

視覚障害：良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、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。

## 3-7 ギャロウェイ・モワト症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

ギャロウェイ・モワト(Galloway-Mowat)症候群は、腎糸球体硬化症(ネフローゼ)、小頭症(てんかん、精神運動遅滞)を2主徴とし、顔面・四肢奇形を合併する症候群である。

#### 2. 原因

腎糸球体上皮細胞と中枢神経ニューロンに共通する細胞機能障害(細胞分裂、接着、遊走、等)があり、腎糸球体と脳の器官形成プロセスに異常を来すと推測される。原因となる染色体異常や遺伝子変異は、見つかっていない。研究班では収集した20家系についてエクソーム解析を行い、原因変異を探索中である。

#### 3. 症状

腎障害(蛋白尿)と中枢神経障害(てんかん・精神運動遅滞)の二つが診断に必須である。典型的な重症例では、出生早期から大量の蛋白尿(ネフローゼ症候群)を来し、腎不全に進展する。また大脳皮質形成異常や小脳低形成を伴う小頭症があり、難治性てんかんを呈する。一方、腎障害(蛋白尿)、小頭症(てんかん・発達遅滞)の程度が軽く、比較的良好な経過で成人に達する軽症例も見られる。

さまざまな外表奇形を伴うが、障害部位や程度は症例により様々で疾患特異的なものはない。顔面形態異常(前額狭小化、大きく柔らかい後方回転の耳、耳介低位、小下顎、高口蓋、眼間開離)や四肢奇形(くも状指、屈指、母指偏位)を伴う。一般に筋緊張低下があり、斜視、食道裂孔ヘルニアの合併が見られる。

#### 4. 治療法

対症療法を主体とする。ネフローゼ症候群に対しては、免疫抑制療法を試みるが、大部分が治療に抵抗性で末期腎不全に進行する。腎不全に対しては、腹膜透析や腎移植が行われる。てんかんについては、長期の薬物療法が必要となる。

#### 5. 予後

3ヶ月までに発症する早期発症の重症型では、重積てんかんによる精神遅滞や腎機能障害が進行して1-2歳までに死亡することが多い。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約200人

#### 2. 発病の機構

不明(劣性遺伝子の変異が疑われるが、同定されていない)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(てんかんには薬剤療法、腎不全には腎移植、腹膜透析など腎代替療法)

#### 4. 長期の療養

必要(進行性で、てんかん・精神運動遅滞を伴う腎不全となるため)

5. 診断基準

あり（研究班作成）

6. 重症度分類

必要となる治療に応じて、重、中、軽症の3段階に分類し、重症を対象とする。

情報提供元

「腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究」

研究代表者 神戸大学 小児科学 教授 飯島 一誠

## <診断基準>

主症状 2 項目を両方満たし、かつ副症状 1 項目以上を有し、さらに鑑別疾患を除外したものを、ギャロウェイ・モワト症候群と診断する。

### 主症状

#### 1. 中枢神経症状 (難治性てんかん 精神運動遅滞)

典型例では小頭症(頭囲が性別・年齢平均値に比し、 $-2$  SD 以上小さい)を伴う。理学的に小頭症がなくても CT・MRI で、脳皮質形成異常(脳回異常、白質髄鞘形成不全)や小脳低形成を認める。

#### 2. 腎障害(糸球体硬化症)

典型例では出生 3 ヶ月までに、ネフローゼ症候群(高度蛋白尿(夜間蓄尿で  $40\text{mg/hr/m}^2$  以上)または早朝尿で尿蛋白クレアチニン比  $2.0\text{g/gCr}$  以上, かつ低アルブミン血症(血清アルブミン  $2.5\text{g/dL}$  以下))を呈する。1-3 歳頃からネフローゼが顕性化する軽症例では、まずてんかん症状が先行している場合がある。腎障害は進行して腎不全に至ることが多いが、末期に至る年齢は 3-10 歳あるいはそれ以降までと幅が広い。腎機能が成人期まで保たれ、尿蛋白が中等度(試験紙法  $>2+$ , 一日蛋白尿  $0.5\text{g/日}$ )にとどまることもある。腎生検では巣状分節性糸球体硬化症を示すことが多い。

副症状 下記の幾つかを、主症状と合併する。

#### 1. 外表奇形

顔面形成異常(前額狭小化、大きくて柔らかい耳、耳介低位、小下顎、高口蓋、眼間開離)

四肢奇形(くも状指、屈指)

#### 2. 筋症状

筋症状(四肢緊張低下、内斜視)

食道裂孔ヘルニア

鑑別診断 先天性糖鎖異常 (congenital disorders of glycosylation), ミトコンドリア呼吸鎖異常 (mitochondria cytopathy), Peroxisome 脂質代謝異常、アミノ酸代謝異常、糖代謝異常(糖原病、ガラクトース血症)、感染症(TORCH)

### <重症度分類>

以下のいずれかを満たす場合は対象とする。

重症を対象とする。

#### 重症

下記 臓器区分 A, B の各 2 項目のうちから、

それぞれ一つ以上の治療を行っており、かつ継続的に実施する場合（断続的な場合も含めて概ね 6 か月以上）

臓器区分 A: 腎障害(ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群)	
項目 1	ステロイド and/or 免疫抑制療法、それに伴う抗凝固、感染症予防療法
項目 2	腎代替療法(腹膜透析、血液透析、腎移植)
臓器区分 B: 中枢神経障害(脳皮質形成異常)	
項目 1	抗てんかん薬療法
項目 2	胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち一つ

#### 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。

#### (解説)

腎糸球体と脳皮質の 2 臓器に発達障害が存在することが Galloway-Mowat 症候群の特徴であるため、臓器区分 A(腎障害 ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群)、臓器区分 B(中枢神経障害 脳皮質形成異常)の、両区分(A and B) のそれぞれ 1 項目以上を満たすことが必要である。

※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。

## 3-8 急速進行性糸球体腎炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

腎糸球体に急速かつ激的な炎症がおこり、数週から数ヶ月間の経過で腎機能が急速に低下して腎不全に至る。最も重篤な糸球体腎炎症候群であり、生命予後も不良、腎予後も不良で維持透析へ移行しない場合も慢性腎不全としての管理加療を要することが大半である。腎疾患の中でも最も予後が悪く、治療にも難渋することが多い。

#### 2. 原因

腎糸球体の特徴的な病理像は、ポウマン腔に形成される半月体(クレッセント)と呼ばれる構造の出現である。これにより本来の糸球体の血流が妨げられ糸球体における血液ろ過が急速に低下し腎機能が悪化する。半月体の形成機序は不明である。自己抗体(ANCA＝抗好中球細胞質抗体、抗糸球体基底膜抗体、抗核抗体)が陽性な症例や免疫複合体が沈着する病型が多く、免疫学的機序を介しておこるものと考えられている。

#### 3. 症状

自覚症状としては、全身倦怠感、微熱などの不特定な症状。検査所見としては、血尿＋たんぱく尿、腎機能の急速な低下(血清クレアチニンの急速な上昇)、貧血、などである。全身性血管炎の部分症状である場合には、腎臓以外の全身症状として、上気道を含む呼吸器や四肢の神経・血管症状がみられることがある。

#### 4. 治療法

ステロイド(経口、点滴パルス)、免疫抑制薬(シクロホスファミド、アザチオプリン、ミゾリビンなど)、抗体除去のための血漿交換ないし血液吸着療法など。完全な原因除去でなく、免疫抑制療法による、長期的な疾患コントロールが行われる経過中の免疫抑制薬等による維持治療が必須で、長期の療養が必要である。腎不全が進行した場合には透析療法が必要になる。治療を開始した場合には、重篤な感染症が合併する危険性も高く、それが原因で死亡することもある。

#### 5. 予後

2年間で死亡率 22.3%、腎不全による維持透析への移行率(腎死率)23.3%である。維持透析に至らなくとも、大半の患者で慢性腎不全としての管理加療を要する。

○要件の判定に必要な事項

1. 患者数

総患者数約 3800～5800 人と推計されている

2. 発病の機構

不明(自己抗体の関与が指摘されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである)

4. 長期の療養

必要(長期の免疫療法や腎不全の進行による透析療法を行う必要がある)

5. 診断基準

あり(日本腎臓学会と研究班が共同で作成した基準有り)

6. 重症度分類

初期治療時および再発時用と維持治療時用を用いて、重症を対象とする。

ア)初期・再発時は急速進行性糸球体腎炎の診断基準を満たす全例が重症である。

イ)維持治療期では上記の慢性腎臓病重症度分類で重症(赤)に該当するものとする。

ウ)いずれの腎機能であっても蛋白尿>0.5g/日のものは、重症として扱う。

○情報提供元

「難治性腎疾患に関する調査研究」

研究代表者 名古屋大学 医学部腎臓内科学 教授 松尾清一

## <診断基準>

確定診断例を対象とする。

### 1 急速進行性糸球体腎炎の疑い

- 1) 尿所見異常(主として血尿や蛋白尿, 円柱尿)を認める
- 2) eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>
- 3) CRP 高値や赤沈促進

上記の 1~3)を認める場合、「急速進行性糸球体腎炎の疑い」と診断する。

ただし、腎臓超音波検査を実施可能な施設では、腎皮質の萎縮がないことを確認する。

なお、急性感染症の合併、慢性腎炎に伴う緩徐な腎機能障害が疑われる場合には、1~2 週間以内に血清クレアチニンを再検し、eGFR を再計算する。

### 2 急速進行性糸球体腎炎の確定診断

- 1) 数週から数カ月の経過で急速に腎不全が進行する(病歴の聴取、過去の検診、その他の腎機能データを確認する。)。3ヶ月以内に 30%以上の eGFR の低下を目安とする。
- 2) 血尿(多くは顕微鏡的血尿、稀に肉眼的血尿)、蛋白尿、円柱尿などの腎炎性尿所見を認める。
- 3) 腎生検で壊死性半月体形成性糸球体腎炎を認める。

上記の1)と2)を認める場合には「急速進行性糸球体腎炎」と確定診断する。可能な限り腎生検を実施し3)を確認することが望ましい。

ただし、過去の検査歴等がない場合や来院時無尿状態で尿所見が得られない場合は、腎臓超音波検査、CT 等により両側腎臓の高度な萎縮がみられないことを確認し慢性腎不全との鑑別を行う。脱水の把握・補液による是正に努め高度脱水による腎前性急性腎不全を除外する。また、腎臓超音波検査、CT 等で尿路閉塞による腎後性急性腎不全を除外する。

<重症度分類>

重症度分類は、初期治療時および再発時用と維持治療時用を用いて、重症を対象とする。

ア) 初期・再発時は急速進行性糸球体腎炎の診断基準を満たす全例が重症である。

イ) 維持治療期では上記の慢性腎臓病重症度分類で重症(赤)に該当するものとする。

ウ) いずれの腎機能であっても蛋白尿>0.5g/日のものは、重症として扱う。

臨床所見のスコア化による重症度分類(初期治療時および再発時用)

スコア	血清クレアチニン (mg/dL)*	年齢 (歳)	肺病変の 有無	血清 CRP (mg/dL)*
0	□<3	<60	無	<2.6
1	3≤□<6	60~69		2.6~10
2	6≤□	≥70	有	>10
3	透析療法			

\*初期治療時の測定値

臨床重症度	総スコア
Grade I	0~2
Grade II	3~5
Grade III	6~7
Grade IV	8~9

※肺病変には、肺胞出血、間質性肺炎、肺結節影、肺浸潤影を含む。

急速進行性糸球体腎炎の診断が加わる時には、すべての患者が入院加療の上、腎生検・免疫抑制療法を中心とした高度医療の対象となるため、初期治療時に診断基準を満たした Grade I 以上を重症とする。

寛解とは、腎不全の進行が停止し、腎炎性尿所見が消失した状態である。再発とは、一度寛解した状態から、腎炎性尿所見を伴い腎不全が再度進行し、治療法の強化が必要な状態をさす。再発時にも Grade I 以上を重症とする。

## 臨床所見のスコア化による重症度分類(維持治療用)

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病		尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr 比 (mg/gCr)	正常	正常	微量アルブミン 尿	顕性アルブミン 尿
			30 未満	30~299	300 以上	
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)	正常	正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
			0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上	
GFR 区分 (mL/分/ 1.73 m <sup>2</sup> )	G1	正常または 高値	≥90			
	G2	正常または 軽度低下	60~89			
	G3a	軽度~ 中等度低下	45~59			
	G3b	中等度~ 高度低下	30~44			
	G4	高度低下	15~29			
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15			

重症度は原疾患・GFR 区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKD の重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑 ■ のステージを基準に、黄 ■、オレンジ ■、赤 ■ の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。(KDIGO CKD guideline 2012 を日本人用に改変)

※維持治療時とは、初期治療あるいは再発時治療を行い、おおむね 0.5 年経過した時点とする。

※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。

## 3-9 抗糸球体基底膜腎炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

腎糸球体に急速かつ激的な炎症がおり、数週から数ヶ月間の経過で腎機能が急速に低下して腎不全に至る。最も重篤な糸球体腎炎症候群であり、生命予後も不良、腎予後も不良で維持透析へ移行しない場合も慢性腎不全としての管理加療を要することが大半である。腎疾患の中でも最も予後が悪く、治療にも難渋することが多い。

#### 2. 原因

腎糸球体の特徴的な病理像は、ポウマン腔に形成される半月体(クレッセント)と呼ばれる構造の出現である。これにより本来の糸球体の血流が妨げられ糸球体における血液ろ過が急速に低下し腎機能が悪化する。半月体の形成機序は不明である。自己抗体(抗糸球体基底膜抗体)が沈着することで、免疫学的機序を介しておこるものと考えられている。

#### 3. 症状

自覚症状としては、全身倦怠感、微熱などの不特定な症状。検査所見としては、血尿+たんぱく尿、腎機能の急速な低下(血清クレアチニンの急速な上昇)、貧血、などである。腎臓以外の全身症状として、肺胞出血がみられることがある。

#### 4. 治療法

ステロイド(経口、点滴パルス)、免疫抑制薬(シクロホスファミド、アザチオプリン、ミゾリビンなど)、抗体除去のための血漿交換ないし血液吸着療法など。完全な原因除去でなく、免疫抑制療法による、長期的な疾患コントロールが行われる経過中の免疫抑制薬等による維持治療が必須で、長期の療養が必要である。腎不全が進行した場合には透析療法が必要になる。治療を開始した場合には、重篤な感染症が合併する危険性も高く、それが原因で死亡することもある。

#### 5. 予後

2年間での死亡率15%、腎不全による維持透析への移行率(腎死率)80%である。維持透析に至らなくとも、大半の患者で慢性腎不全としての管理加療を要する。

○要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 200～400 人
2. 発病の機構  
不明(自己抗体の関与が指摘されている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養  
必要(長期の免疫療法や腎不全の進行による透析療法を行う必要がある)
5. 診断基準  
あり(日本腎臓学会と研究班が共同で作成した基準有り)
6. 重症度分類  
時期に応じて、初期治療時および再発時用と維持治療時用を用い、いずれも重症を対象とする。

○情報提供元

日本腎臓学会

## <診断基準>

### 1 抗糸球体基底膜腎炎の疑い

- 1) 尿所見異常(主として血尿や蛋白尿, 円柱尿)を認める
- 2) eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>
- 3) CRP 高値や赤沈促進

上記の 1~3)を認める場合、「急速進行性糸球体腎炎の疑い」と診断する。

ただし、腎臓超音波検査を実施可能な施設では、腎皮質の萎縮がないことを確認する。

なお、急性感染症の合併、慢性腎炎に伴う緩徐な腎機能障害が疑われる場合には、1~2 週間以内に血清クレアチニンを再検し、eGFR を再計算する。

### 2 抗糸球体基底膜腎炎の確定診断

- 1) 数週から数カ月の経過で急速に腎不全が進行する(病歴の聴取、過去の検診、その他の腎機能データを確認する。)。3ヶ月以内に 30%以上の eGFR の低下を目安とする。
- 2) 血尿(多くは顕微鏡的血尿、稀に肉眼的血尿)、蛋白尿、円柱尿などの腎炎性尿所見を認める。
- 3) 血清抗糸球体基底膜抗体が陽性である。
- 4) 腎生検で壊死性半月体形成性糸球体腎炎を認める。

上記の1)、2)、3)を認める場合には「抗糸球体基底膜腎炎」と確定診断する。可能な限り腎生検を実施し4)を確認することが望ましい。

ただし、過去の検査歴等がない場合や来院時無尿状態で尿所見が得られない場合は、腎臓超音波検査、CT 等により両側腎臓の高度な萎縮がみられないことを確認し慢性腎不全との鑑別を行う。脱水の把握・補液による是正に努め高度脱水による腎前性急性腎不全を除外する。また、腎臓超音波検査、CT 等で尿路閉塞による腎後性急性腎不全を除外する。

<重症度分類>

初期治療時および再発時用と維持治療時用を用いて以下のいずれかを満たす場合を対象とする。

ア) 初期・再発時は重症度分類 gradeII 以上を対象とする。

イ) 維持治療期では CKD 重症度分類ヒートマップで赤に該当するものとする。

ウ) いずれの腎機能であっても蛋白尿>0.5g/日のものは、重症として扱う。

臨床所見のスコア化による重症度分類(初期治療時および再発時用)

gradeII 以上を対象とする。

スコア	血清クレアチニン (mg/dL)*	年齢 (歳)	肺病変の 有無	血清 CRP (mg/dL)*
0	□<3	<60	無	<2.6
1	3≤□<6	60~69		2.6~10
2	6≤□	≥70	有	>10
3	透析療法			

\*初期治療時の測定値

臨床重症度	総スコア
Grade I	0~2
Grade II	3~5
Grade III	6~7
Grade IV	8~9

※肺病変とは、主に肺胞出血を示す。

尚、確定診断を受けたすべての患者が入院加療の上、腎生検・免疫抑制療法を中心とした高度医療の対象となり、助成の対象となる。

※寛解とは、腎不全の進行が停止し、腎炎性尿所見が消失した状態である。再発とは、一度寛解した状態から、腎炎性尿所見を伴い腎不全が再度進行し、治療法の強化が必要な状態をさす。

臨床所見のスコア化による重症度分類(維持治療用)

CKD 重症度分類ヒートマップで赤の部分を対象とする。

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> )	G1	正常または高 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

※維持治療時とは、初期治療あるいは再発時治療を行い、おおむね 0.5 年経過した時点とする。

※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。

## 3-10 一次性ネフローゼ症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

#### 2. 原因

原因は病型により異なると考えられるが、いずれの場合も明確ではない。病型の主なものは、微小糸球体変化変化型ネフローゼ症候群、膜性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎である。膜性腎症は、原因抗原が糸球体上皮細胞に発現する M 型ホスホリパーゼ A2 受容体 (PLA2R) であることが提唱されているが、日本人における陽性率は約 50%と高くない。近年、巣状分節性糸球体硬化症の原因分子として可溶性ウロキナーゼ受容体、微小変化型ネフローゼ症候群に関わる分子として CD80 が報告されているが、不明な点が多くコンセンサスは得られていない。膜性増殖性糸球体腎炎の原因は明らかになっていない。

#### 3. 症状

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

#### 4. 治療法

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

#### 5. 予後

2 年以上免疫抑制治療を要する症例（長期治療依存型）は全体の 44%と高率である。膜性腎症 1008 例の腎生存率（透析非導入率）は 10 年で 89%、15 年で 80%、20 年で 59%である。膜性腎症の長期予後は不良である。巣状分節性糸球体硬化症 278 例の腎生存率（透析非導入率）は 10 年で 85.3%、15 年で 60.1%、20 年

で 33.5%と長期予後は膜性腎症よりも不良である。微小変化型ネフローゼ症候群は、治療反応性は良いものの、30-70%と高率に再発が見られる。また、微小糸球体変化ネフローゼ症候群(165 名)の検討では、全体で 3.6%、65 歳以上の高齢者に限ると 12.8%と高率に感染症死が見られた。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 16,000 人

2. 発病の機構

不明(いくつかの仮説は提唱されているが、依然明確ではない。)

3. 効果的な治療方法

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

4. 長期の療養

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

5. 診断基準

あり(学会承認の診断基準あり)

6. 重症度分類

以下の重症度判定基準を用いて、重症と判定された患者を対象とする。

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

#### ○ 情報提供元

「難治性腎障害に関する調査研究」

研究代表者 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

<一次性ネフローゼ症候群の診断基準>

<成人における診断基準>

1. 蛋白尿:3.5 g/日以上

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

2. 低アルブミン血症:血清アルブミン値 3.0 g/dL 以下。

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

<小児における診断基準>

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

2. 低アルブミン血症(血清アルブミン 2.5 g/dL 以下)

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

\* 明らかな原因疾患をもつものを二次性に分類する。

**二次性ネフローゼ症候群の原因疾患(エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2014、一部改変)**

- ・自己免疫疾患:ループス腎炎、IgA 血管炎、血管炎
- ・代謝性疾患:糖尿病性腎症
- ・パラプロテイン血症:アミロイドーシス、クリオグロブリン、重鎖沈着症、軽鎖沈着症
- ・感染症:溶連菌感染症、ブドウ球菌感染症、B 型・C 型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、パルボウイルス B19 梅毒、寄生虫(マラリア、シストゾミア)
- ・アレルギー・過敏性疾患:花粉症、蜂毒、ブユ刺虫症、ヘビ毒、予防接種
- ・腫瘍:固形癌、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、白血病
- ・薬剤:ブシラミン、D-ペニシラミン、金製剤、非ステロイド性消炎鎮痛薬
- ・遺伝性疾患:Alport 症候群、Fabry 病、nail-patella 症候群
- ・そのほか:妊娠高血圧腎症、放射線腎症、移植腎における拒絶反応

<重症度判定基準>

- (1)重症： 一次性ネフローゼ症候群の確定診断がなされた患者において以下のいずれかを満たす場合を対象とする。
- ①ネフローゼ症候群の基準を満たしている患者
  - ②ネフローゼ症候群の診断後、免疫抑制治療(ステロイド治療を含む)を行っても一度も完全寛解に至らない患者
  - ③ステロイド依存性あるいは頻回再発型の患者(定義は表2と表3を参照)
  - ④CKD 重症度分類の赤色の部分の患者(表1)
  - ⑤蛋白尿 0.5g/gCr が持続する場合

\* 18 歳未満の患者については、小児慢性特定疾患の状態の程度に準じる。

※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。

表1

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> )	G1	正常または高 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

表 2 ネフローゼ症候群の治療効果判定基準

治療効果の判定は治療開始後 1 カ月、6 カ月の尿蛋白量定量で行う。

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

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

表 3 ネフローゼ症候群の治療反応による分類

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

## 3-11 一次性膜性増殖性糸球体腎炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

#### 2. 原因

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

#### 3. 症状

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

#### 4. 治療法

根拠となる十分な臨床試験成績はない。小児を対象とした比較的小規模の非無作為試験では、Ⅰ型において経口ステロイド（プレドニン 2 mg/kg/隔日から開始し、20 mg/隔日を維持量）あるいは、ステロイドパルス療法と経口ステロイド2年間の治療により約半数に尿所見の正常化と腎機能維持が報告されている。

## 5. 予後

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

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約1,000人
2. 発病の機構  
不明(いくつかの仮説は提唱されているが、依然明確ではない。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(免疫抑制治療は約半数に有効であるが、確立されているとは言えない。補体活性化を制御する抗C5抗体が注目されている。)
4. 長期の療養  
必要(2年以上の免疫抑制療法を含めた長期の治療を要する。)
5. 診断基準  
あり(厚生労働省「進行性腎障害に関する調査研究班」による診療ガイドラインに記載あり)
6. 重症度分類  
以下の重症度判定基準を用いて、重症と判定された患者を対象とする。  
\*18歳未満の患者については、小児慢性特定疾患の状態の程度に準じる。

### ○ 情報提供元

日本腎臓学会

## <診断基準>

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

## <一次性膜性増殖性糸球体腎炎の診断基準>

### A. 病理診断：

メサンギウム細胞の軸部増殖、係蹄壁への伸展増殖（メサンギウム間入）、分葉構造、基底膜様物質による二重化を示す糸球体腎炎

#### I. 膜性増殖性糸球体腎炎 I 型・坂口分類

##### 1. メサンギウム増殖性腎炎型（後期ないし前期）

1a. メサンギウム細胞増殖軽度のもので、後期に多い。

1b. 中等度メサンギウム細胞増殖

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

##### 2. 慢性・巣状型

巣状分節性に、あるいは巣状全節性にメサンギウム細胞増殖、係蹄壁の2重化を見る。

##### 3. 急性・巣状型

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

##### 4. 慢性・びまん型

4a 軽度：分節性に係蹄壁の二重化が見られる。

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

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

##### 5. 急性・びまん型

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

5a. 管内増殖型：管内増殖性腎炎と鑑別がむづかしいほど類似している。

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

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

##### 6. 分葉型

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

##### 7. 終末期型

硬化糸球体となっており、証拠は見つけがたい。

#### II. 付加的所見の記載

##### 1. 糸球体

A. 全節性、分節性硬化巣の割合（％）

- B. 半月体の出現頻度 (%)
  - C. 白血球の浸潤程度 (－ ～ ++)
  - D. 泡沫細胞集積の程度 (－ ～ ++)
  - E. 沈着物の量 (－ ～ ++)
2. 尿細管・間質
- A. 皮質の尿細管・間質変化の程度 (%)
  - B. 尿細管上皮の泡沫細胞化の程度 (－～++)
3. 血管
- 細動脈硬化の程度 (－～++)

B. 臨床所見:

<成人におけるネフローゼ症候群診断基準>

1. 蛋白尿:3.5 g/日以上

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

2. 低アルブミン血症:血清アルブミン値 3.0 g/dL 以下.

<小児におけるネフローゼ症候群診断基準>

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

2. 低アルブミン血症(血清アルブミン 2.5 g/dL 以下)

\* それぞれ1と2を同時に満たすものをネフローゼ症候群と診断する。

\* 明らかな原因疾患をもつものを二次性に分類する。

二次性膜性増殖性糸球体腎炎の原因疾患

- ・免疫複合体疾患:ループス腎炎、紫斑病性腎炎など
- ・代謝性疾患:デンスデポジット病(以前のⅡ型)
- ・異常蛋白(パラプロテイン)血症:クリオグロブリン、重鎖沈着症、軽鎖沈着症など
- ・感染症:B型・C型肝炎ウイルス、パルボウイルス B19、細菌性心内膜炎、シヤント腎炎など
- ・腫瘍:悪性リンパ腫、白血病など
- ・遺伝性疾患:補体異常症
- ・肝疾患:肝硬変、アンチトリプシン欠損症

<重症度分類>

- (1)重症：  
 ①CKD 重症度分類の赤色の部分の患者(表1)  
 ②ネフローゼ症候群の基準を満たしている患者  
 ③免疫抑制治療(ステロイド治療を含む)を行っても寛解に至らないあるいは持続的低補体血症を伴う患者

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

表1

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> )	G1	正常または高 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。

## 3-12 紫斑病性腎炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

血管性紫斑病の一症状としてみられる腎炎で、紫斑病に伴い、糸球体にIgAが沈着することを特徴とする糸球体腎炎である。血管性紫斑病は、免疫学的反応に起因する全身性の小血管炎で、紫斑をはじめとした皮膚症状、腹部症状、関節症状を来す疾患である。およそ半数の例が腎炎を発症する。

#### 2. 原因

紫斑病性腎炎の病因は未だ明らかではないが、IgAを含む免疫複合体の関与する全身疾患である。IgA腎症と同様に、IgA1の糖鎖異常が指摘されている。

#### 3. 症状

血管性紫斑病の症状としては、紫斑 100%、関節炎 80%、腹痛 60%、腎炎 50%程度に認められる。腎炎は全身症状発現後の数日から1か月以内に尿所見異常が発現する。15%が血尿のみで、38%が血尿+蛋白尿、15%が急性腎炎症候群、23%が腎炎+ネフローゼ症候群、8%がネフローゼ症候群で発症している。腎炎の自覚症状としては、全身倦怠感、微熱などの不特定な症状を認める。ネフローゼ症候群や急性腎炎症候群を呈する例では、浮腫や高血圧に伴う頭痛がみられる。検査所見としては、血尿+たんぱく尿、腎機能の低下(血清クレアチニンの急速な上昇)などである。

#### 4. 治療法

血尿のみか、蛋白尿が0.5g/gCre未満であれば、経過観察あるいはレニン・アンジオテンシン系阻害薬、抗血小板薬を使用する。ただし軽度蛋白尿が1年以上続く場合には腎生検を行って治療方針を決める。

血尿と中等度蛋白尿(0.5~1.0g/gCre)を認める場合も、腎生検は行わずにレニン・アンジオテンシン系阻害薬、抗血小板薬の投与を行う。ただし蛋白尿が6か月以上続く場合には腎生検を行って治療方針を決める。

ネフローゼ症候群、高血圧、腎機能低下を認める症例や持続的蛋白尿(①高度蛋白尿(1.0g/gCr以上)が3か月以上、中等度蛋白尿(前述)が6か月以上、軽度蛋白尿(前述)が12か月以上)を認める場合、腎生検を施行し、組織学的重症度に応じて治療方針を決める。

ISKDC分類でI~IIIaの場合には前述のような抗血小板剤の投与を行い、IIIb~Vの場合には多剤併用療法(カクテル療法)、ステロイドパルス療法、ステロイド・ウロキナーゼパルス療法、血漿交換療法、およびシクロスポリン療法などを行う。

#### 5. 予後

比較的良好と考えられていたが、早期に経過が良好と判断されていても、観察を中断すると数年後には、血尿、蛋白尿が再燃したり或いは組織学的に腎炎が存続している症例が高率(66.7%)に存在することが明らかにされた(Pediatr Nephrol, 18: 471-473, 2003)。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
400 例～640 例/年
2. 発病の機構  
不明(IgA 免疫複合体の関与が指摘されている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養  
必要(長期の免疫療法や腎不全の進行による透析療法を行う必要がある)
5. 診断基準  
あり(アメリカリウマチ学会)
6. 重症度分類  
国際小児腎臓病研究班 (ISKDC)による紫斑病性腎炎の組織分類を用い、GradeIIIb 以上の場合を対象とする

○情報提供元

日本腎臓学会

### <診断基準>

紫斑病性腎炎と確定診断された例を対象とする。

#### 米国リウマチ学会の血管性紫斑病診断基準

①隆起性の紫斑、②急性の腹部痙痛、③生検組織での小動静脈壁の顆粒球の存在、④年齢が20歳以下、のうち二つ以上を満たせば血管性紫斑病と診断する。

血管性紫斑病発症後に顕微鏡的血尿や蛋白尿など尿検査異常を認めれば紫斑病性腎炎の臨床診断は可能である。血管性紫斑病の症状と腎炎の所見から判断するが、確定診断は腎生検病理組織診断で行う。腎病変だけではIgA腎症と鑑別困難であるが、腎外病変が認められる点で臨床症状から鑑別することが出来る。

### <重症度分類>

以下のいずれかと満たす場合を対象とする。

ア)国際小児腎臓病研究班(ISKDC)による紫斑病性腎炎の組織分類で GradeIIIb 以上の場合。

イ)維持治療期では上記の慢性腎臓病重症度分類で重症(赤)に該当する場合。

ウ)いずれの腎機能であっても蛋白尿>0.5g/日の場合。

### 国際小児腎臓病研究班(ISKDC)による紫斑病性腎炎の組織分類と予後

Grade I 微小変化

Grade II メサンギウム増殖のみ

Grade III a) 巣状, b) びまん性メサンギウム増殖, 半月体形成<50%

Grade IV a) 巣状, b) びまん性メサンギウム増殖, 半月体形成 50~75%

Grade V a) 巣状, b) びまん性メサンギウム増殖, 半月体形成>75%

Grade VI 膜性増殖性腎炎様病変

腎不全移行率について、血尿単独あるいは血尿と軽度蛋白尿のみで臨床症状を認めない場合は5%未満であるが、血尿と高度蛋白尿が持続する場合や急性腎炎症候群を呈する場合には15%、ネフローゼ症候群を呈する場合には40%とされ、さらに急性腎炎症候群症状でなおかつネフローゼ症候群を呈したものでは尿異常が持続し、50%以上が腎不全に進展する。組織学的にはISKDCの重症度分類でGradeIII以上の場合には約20%が末期腎不全に進行している。したがって臨床的にはネフローゼ症候群、高血圧、腎機能低下を認める症例や腎組織所見がISKDCの重症度分類でGradeIIIb以上の場合には重症紫斑病性腎炎と考えると積極的治療が行必要である。

臨床所見のスコア化による重症度分類(維持治療用)

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> )	G1	正常または高 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

※維持治療時とは、初期治療あるいは再発時治療を行い、おおむね 0.5 年経過した時点とする。

※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。

## 3-13 先天性腎性尿崩症

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

#### 2. 原因

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

#### 3. 症状

患者の年齢により症状が異なる。(1)胎児期:母体の羊水過多。(2)新生児期:生後数日頃から、原因不明の発熱をきたし、さらにけいれんをきたす。血中 Na が高値を示す。(3)幼児期~成人:多飲・多尿

#### 4. 治療法

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

#### 5. 予後

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

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 200 人

#### 2. 発病の機構

未解明(遺伝子異常が関与)

#### 3. 効果的な治療方法

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

#### 4. 長期の療養

必要(中枢神経、腎臓合併症をきたす)

#### 5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

## 6. 重症度分類

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

### ○ 情報提供元

「腎性尿崩症の実態把握と診断・治療指針作成」研究班

研究代表者 鳥取大学医学部周産期・小児医学分野 教授 神崎 晋

### <診断基準>

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

#### 先天性腎性尿崩症の診断基準

##### A 症状

1. 口渇
2. 多飲
3. 多尿

##### B 検査所見

1. 尿量は 1 日 3,000ml 以上 (乳幼児では体表面積あたりの尿量が<sup>8</sup> 2,500ml/m<sup>2</sup> 以上)
2. 尿浸透圧は 300 mOsm/kg 以下
3. 水制限試験においても尿浸透圧は 300mOsm/kg を超えない
4. 血漿バソプレシン濃度は定常状態で 1.0 pg/ml 以上である。
5. バソプレシン負荷試験で尿量の減少と尿浸透圧の上昇を認めない(完全型)  
部分型(軽症型)では軽度の尿量の減少と尿浸透圧の上昇を認める。

##### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

中枢性尿崩症、心因性多飲、高カルシウム血症、間質性腎炎、慢性腎盂腎炎

##### D 遺伝学的検査

1. 抗利尿ホルモン V2 受容体遺伝子, アクアポリン2遺伝子の変異

### <診断のカテゴリー>

Definite: Aのいずれかを満たし、Bの 5 項目すべてを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: 乳幼児期までに発症した例で、Aのいずれかを満たし、Bの 5 項目すべてを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

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

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

注1. 3歳未満では、健常人においても尿濃縮力が弱いため、3歳未満での判定には注意を要する。

注2. 上記の表において軽症腎性尿崩症が疑われる場合には、可能な限り抗利尿ホルモン V2 受容体およびアクアポリン-2 の遺伝子解析を行い、診断確定することが望ましい。

\*1 小児疾患の診断治療規準には 500～800 以上、別の文献では 600～800 台。

\*2 Gene review には 807 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。

## 3-14 間質性膀胱炎(ハンナ型)

### ○ 概要

#### 1. 概要

間質性膀胱炎とは、「膀胱の非特異的な慢性炎症を伴い、頻尿・尿意亢進・尿意切迫感・膀胱痛などの症状を呈する疾患」(間質性膀胱炎診療ガイドラインによる)である。その病型はハンナ型(ハンナ病変を有するもの)と非ハンナ型(有しないもの)に大別され、ハンナ型は内視鏡的にも病理学的にも明確な異常所見を有し、症状的にもより重症である。中高齢の女性に多いが、男性や小児にもみられる。原因は不明で、膀胱粘膜の機能障害や免疫学的機序が想定されている。頻回な排尿や膀胱の痛みによる苦痛から生活の質は大きく損なわれる。確立した治療法はなく、対症的な治療に留まる。再燃と寛解を繰り返し長期にわたる医学管理が必要となる。

#### 2. 原因

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

#### 3. 症状

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

#### 4. 治療法

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

#### 5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 2000 人
2. 発病の機構  
不明(膀胱粘膜の透過性の亢進が示唆されている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症的な治療が主体となる)
4. 長期の療養  
必要(一時的に寛解することもあるが、再発の危険がある)
5. 診断基準  
あり(間質性膀胱炎診療ガイドラインによる)
6. 重症度分類  
日本間質性膀胱炎研究会作成の重症度基準を用いて重症を対象とする。

○ 情報提供元

「間質性膀胱炎に関する調査研究」

研究代表者 東京大学大学院医学研究科 泌尿器外科学 教授 本間之夫

## <診断基準>

### 「間質性膀胱炎(ハンナ型)」の診断基準

#### A 症状

頻尿、尿意亢進、尿意切迫感、膀胱不快感、膀胱痛などの症状がある(注)

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

#### B 検査所見

膀胱内にハンナ病変を認める(注)

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

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

#### C 鑑別診断

上記の症状や所見を説明できる他の疾患や状態がない(注)

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

## <診断のカテゴリー>

Definite: A、B、C の全てを満たすもの

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

- ① 間質性膀胱炎(ハンナ型):ハンナ病変を有するもの
- ② 間質性膀胱炎(非ハンナ型):ハンナ病変はないが膀胱拡張術時の点状出血を有するもの

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

<重症度分類>

日本間質性膀胱炎研究会作成の重症度基準を用いて重症を対象とする。

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

\* 膀胱痛の程度(0-10点)の質問

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

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、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。

## 3-15 オスラー病

### ○ 概要

#### 1. 概要

オスラー病(遺伝性出血性末梢血管拡張症)は、1.鼻出血、2.舌・口腔粘膜・指・鼻の末梢血管拡張、3.内臓病変(胃腸末梢血管拡張、肺、肝、脳、脊髄動静脈奇形)、4.家族歴(遺伝性)を特徴とする疾患である。

#### 2. 原因

常染色体優性遺伝により発症する。現在まで、責任遺伝子としては、ENG(Endoglin)、ACVRL1(ALK1)、SMAD4の3つが確認されている。最近、この3つ以外の責任遺伝子の存在がいくつか推定されているが、確定はされていない。臨床病型として、ENG異常によるものはHHT1、ACVRL1異常によるものはHHT2と分類され、HHT1では肺および脳動静脈奇形が、HHT2では肝動静脈奇形が多く併発することが知られている。

#### 3. 症状

鼻出血、消化管出血、腹痛、口腔内出血、発熱、全身倦怠感、痙攣、頭痛など極めて多彩である。

#### 4. 治療法

肝臓以外の臓器に出現した血管奇形に対しては、カテーテルを用いた血管塞栓術が第一選択の治療法として行なわれる、その次に実施される治療法としては、脳血管奇形に対しては外科的摘出、定位放射線療法などがある。鼻出血に対しては、圧迫法、レーザー焼灼療法、鼻粘膜皮膚置換術などが行なわれる。消化管に生じた出血に対して内視鏡的治療が行なわれ、最近ではアルゴンプラズマ凝固が多く行なわれている。

#### 5. 予後

オスラー病による死亡率は2~4%と報告されている。本邦でも4例の死亡報告例があり、死因はそれぞれ脳膿瘍2例、敗血症1例、門脈-肝動静脈吻合による肝性脳症1例である。近年、血管塞栓術、レーザー治療などによりその殆どの血管病変が治療可能になってきており、致死的な血管病変、重篤な脳膿瘍、敗血症などの合併症が併発しなければ、予後は比較的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  
約 10,000 人
2. 発病の機構  
不明(責任遺伝子として ENG(Endoglin)、ACVRL1(ALK1)、SMAD4 の関与が確認されている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養  
必要(病態を改善させる治療法なし、対症療法のみ)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
自覚症状(mMRC 分類)、動脈血酸素分圧(酸素飽和度)、肺内シャント率、脳脊髄動静脈奇形の程度、  
肝臓動静脈奇形の程度、消化管出血の程度、鼻出血の程度を用いて、重症度3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

### <診断基準>

Definite のみを対象とする。Probable の場合は、さらにオスラー病か否かの診断を経過観察も含めて進める。

#### オスラー病(遺伝性出血性末梢血管拡張症)の診断基準

##### A 症状

1. 鼻出血:自然かつ反復性に出現
2. 末梢血管拡張症:鼻腔、眼瞼、口唇、口腔、手指などに出現する拡張性小血管病変(圧迫により退色)

##### B 検査所見

1. 内臓病変:胃腸末梢血管拡張、肺、脳、肝、脊髄の動静脈奇形
2. 家族歴(遺伝性):HHT と診断されている 1 親等の血縁者(兄弟、姉妹は 1 親等の血縁者に含まれる)

##### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

単純性肺動静脈奇形など、遺伝性でない各臓器における単純性動静脈奇形

##### D 遺伝学的検査

1. ENG(Endoglin)、ACVRL1(ALK1)、SMAD4 遺伝子の変異

### <診断のカテゴリー>

Definite: A-1, 2+B-1, 2 の中の 3 項目を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの、あるいは D を満たすもの

Probable: A-1, 2+B-1, 2 の中の 2 項目を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: A-1, 2+B-1, 2 の中の 1 項目を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

自覚症状(mMRC 分類)、動脈血酸素分圧(酸素飽和度)、肺内シャント率、脳脊髄動静脈奇形の程度、肝臓動静脈奇形の程度、消化管出血の程度、鼻出血の程度を用いて、重症度3以上を対象とする。

息切れを評価する修正 MRC 分類グレード

0: 激しい運動をした時だけ息切れがある

1: 平坦な道を早足で歩く、あるいは緩やかな上り坂を歩く時に息切れがある

2: 息切れがあるので、同年代の人よりも平坦な道を歩くのが遅い、あるいは平坦な道を自分のペースで歩いている時、息切れのために立ち止まることがある。

3: 平坦な道を約 100m、あるいは数分歩くと息切れのために立ち止まる

4: 息切れがひどく家から出られない、あるいは衣服の着替えをする時にも息切れがある

重症度	自覚症状 息切れの程度	動脈血液ガス分析 PaO <sub>2</sub>	肺内シャント率 血流シンチ法 ／100%酸素 吸入法による	肝動静脈奇形、消化管出血	脳・脊髄動静脈奇形に関する重症度	鼻出血(別に定める)
1	mMRC ≥ 1	PaO <sub>2</sub> ≥ 80 Torr (SpO <sub>2</sub> ≥ 95%)	肺内シャント率 < 5%	血管病変を認めるものの治療を要しない	なし	なし
2	mMRC ≥ 2	PaO <sub>2</sub> ≥ 70 Torr (SpO <sub>2</sub> ≥ 93%)	肺内シャント率 < 10%	血管病変を認め、治療を要するが、身体活動は制限されない	重症度 3 に至らない場合	軽度
3	mMRC ≥ 3	PaO <sub>2</sub> > 60 Torr (SpO <sub>2</sub> ≥ 90%)	肺内シャント率 < 15%	血管病変を認め、治療を要し、身体活動が中等度に制限される	欄外(下記)に示す	中等度
4	mMRC ≥ 4	PaO <sub>2</sub> ≤ 60 Torr (SpO <sub>2</sub> < 90%)	肺内シャント率 ≥ 15%	肝動静脈奇形の場合は肝不全を認め、消化管出血の場合は、輸血、内視鏡治療などの治療を要し、身体活動		重度

が高度に制限  
される。

鼻出血の重症度(申請前3ヶ月間の平均)

	頻度	持続時間	程度
軽症	週1回未		軽症(にじみ出る)
	満	< 5分	
中等症	週1回以		中等症(あふれ出る)
	上	< 15分	
重症	週2回以		重症(貧血あり、輸血歴あり)
	上	≥ 15分	

頻度、持続時間、程度の中で、最も重い重症度基準を満たすグレードを選択して、鼻出血全体の重症度とする。

脳・脊髄動静脈奇形に関する重症度3

1) 脳出血、脳梗塞、脳膿瘍などの器質的変化があり、それによる高次脳機能障害あり、2) 外科的治療・脳血管内治療・定位放射線治療の適応あり、これらの治療後5年以内、3) 再発例(新たな脳出血、脳梗塞、脳膿瘍、脊髄出血の出現)

自覚症状、動脈血液ガス分析、肺内シャント率、肝動静脈奇形、消化管出血、脳・脊髄動静脈奇形、鼻出血の項目の中で、最も重い重症度基準を満たすグレードを選択して、全体の重症度とする。治療を必要とする肺動静脈奇形が存在する場合、奇異性塞栓症の既往がある場合には重症度3とする。動脈血ガス分析ができない場合にはパルスオキシメータによる酸素飽和度で代用できる。

※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。

## 3-16 閉塞性細気管支炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

閉塞性細気管支炎は、特発性もしくは様々な原因により末梢気道である細気管支の不可逆的閉塞をきたすことにより呼吸不全を呈する疾患である。

#### 2. 原因

病因は不明であるが、免疫学的異常を背景に発症することから、難病としてその機序の解明が求められている。マイコプラズマやウイルス感染、自己免疫疾患、移植医療などの誘因により発症することがあるとされているが、原因が全く推測の出来ない特発性症例もあり、原因や病態は明らかとなっていない。

#### 3. 症状

臨床症状は、乾性咳嗽や労作時呼吸困難である。肺機能検査では、閉塞性換気障害を示す。X線写真は、正常か、わずかに過膨張を示すにすぎず、CTにおいても病勢が進行しなければ、異常ととらえられる所見は乏しい。閉塞性細気管支炎の診断には、組織診断が重要である。しかし、病変が斑紋状分布であること、病変部位を的確に画像的にとらえる手段がないことから、外科的肺生検でも時に組織診断ができないことがある。経過は様々であり、1)急激に発症し、急速に進行するもの、2)急激に発症し病初期は急速に進行するが、その後安定した状態で慢性の経過をたどるもの、3)ゆっくりと発症し、慢性の経過で進行して行くものがある。

#### 4. 治療法

確立された治療法がないことから、治療の目標は、細気管支での炎症を抑制し安定した状態に保つことである。呼吸不全に対しては、慢性閉塞性肺疾患(COPD)に準じた治療が選択される。

#### 5. 予後

病変が不可逆的であることから、予後不良である。最終的に、繰り返す気胸、気道感染、高炭酸ガス血症などで死亡する症例が多い。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 300~500 人

#### 2. 発病の機構

不明(病因は不明であるが、免疫学的異常を背景に発症することが予想される)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(確立された治療法がないことから、対症療法が実施される)

#### 4. 長期の療養

必要(治癒することはなく、慢性、時に急性に進行する)

5. 診断基準

なし(肺生検による病理診断に依存する)

6. 重症度分類

用いるとすれば、肺移植後の閉塞性細気管支炎症候群に対するBOS病期分類を使用する。

○ 情報提供元

「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究班」

「厚生労働科学研究委託業務難治性疾患実用化研究事業 びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究班」

研究代表者 本間栄 東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野(大森) 教授

### <診断基準>

Definite を対象とする。

#### A 症状

1. 労作時呼吸困難
2. 咳嗽
3. 喀痰

#### B 検査所見

1. 画像検査所見：胸部X線写真は、ほぼ正常かわずかな過膨張。高分解能CTの吸気相・呼気相での撮影における空気捕らえ込み現象。
2. 生理学的所見：肺機能検査により、閉塞性換気障害。
3. 病理所見：肺生検組織により細気管支領域における粘膜下や細気管支周辺の線維化・瘢痕化が斑紋状に分布する。

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

びまん性汎細気管支炎、COPD、気管支喘息、間質性肺疾患の鑑別に加え、肺移植や骨髄移植などの移植後発症及び薬剤性や揮発性物質の吸入による閉塞性細気管支炎を除く。

### <診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1を満たすこと+Bのうち3を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: Aのうち1を満たすこと+Bのうち1と2を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

閉塞性細気管支炎症候群(BOS)の病期分類を用いてBOS3を対象とする。

表 1 BOS の病期分類

BOS 0	FEV1>90% and FEF25-75>75%
BOS 0-p	FEV1 81-90% and/or FEF 25-75 ≤75%
BOS 1	FEV1 66-80%
BOS 2	FEV1 51-65%
BOS 3	FEV1≤50%

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、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。

# 肺胞蛋白症(自己免疫性、先天性)

## ○ 概要

### 1. 概要

肺胞蛋白症(PAP)は 1958 年 Rosen らにより記載され、我が国では 1960 年岡らによって紹介された稀少肺疾患である。肺胞蛋白症はサーファクタントの生成または分解過程に障害により肺胞腔内を主として末梢気腔内にサーファクタント由来物質である好酸性の顆粒状の蛋白様物質の異常貯留を来す疾患の総称である。

2008 年に発表した我が国の横断的疫学調査では、自己免疫性 PAP の罹患率は 0.5/百万人、有病率は 6 人/百万人と推定された。研究班では、研究および診療支援目的で、抗 GM-CSF 自己抗体を継続的に測定し、2013 年までに合計 811 名の PAP を診断した。PAP は自己免疫性 PAP(抗 GM-CSF 自己抗体未測定の場合は、特発性 PAP と呼び自己免疫性 PAP に含める)、続発性 PAP、先天性 PAP(遺伝子解析がなされた場合遺伝性 PAP と呼び先天性 PAP に含める)、未分類 PAP に分類されるが、それぞれ 92.8%、6.2%、0.4%、0.6%であった。2011 年から 2013 年までの罹患率はそれぞれ、0.5、0.7、0.8 人/百万人(平均 0.7 人/百万人)であった。このうち、指定難病は、自己免疫性 PAP と先天性 PAP である。

### 2. 原因

自己免疫性 PAP では、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)に対する中和自己抗体が存在し、肺胞マクロファージ、好中球の機能障害が病態に関与する。先天性 PAP としては surfactant protein (SP)-B、SP-C、ATP-binding cassette A3 (ABCA3)遺伝子の異常や GM-CSF レセプターの遺伝子変異が報告されているが(遺伝性 PAP)、遺伝子異常の証明されていないものも少なくない。続発性 PAP は骨髄異形成症候群などの血液疾患、粉塵やガスの吸入、感染症、リジン尿性蛋白不耐症、ベーチェット病等で認められる。

### 3. 症状

自己免疫性 PAP の男女比は 2:1、診断時年齢の中央値は男女ともに 51 歳であった。症状は労作時呼吸困難(40%)、咳(10%)、喀痰、体重減少、発熱など。約 30%の患者は無症状である。画像所見の割に症状が比較的軽微であることが本疾患の特徴である。先天性は重篤な場合が多い。続発性では PAP の呼吸器症状に加えて原疾患の症状が加わる。

### 4. 治療法

自己免疫性 PAP には、洗浄療法(全肺洗浄あるいは区域洗浄)が行われる。試験的治療法として GM-CSF の吸入療法が試みられる。先天性 PAP は、対症療法等行うも予後は不良である。続発性 PAP では基礎疾患の治療、洗浄療法が行われるが効果は現時点では未確定である。肺移植が実施され移植肺に PAP が再発した報告がある。ステロイドの効果は一般に期待されない。

## 5. 予後

自己免疫性肺胞蛋白症の5年生存率は96%、10年生存率は88%であるが、患者はこの間繰り返し全肺洗浄等の治療を要する場合が多い。先天性肺胞蛋白症の予後は極めて悪い。また続発性肺胞蛋白症は自己免疫性肺胞蛋白症に比べて予後は悪い。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約800人
2. 発病の機構  
不明(自己抗体が関与しているとされるが、発病機構の詳細は不明の点が多い)。
3. 効果的な治療方法  
未確立(根治させる治療は未確立である)。
4. 長期の療養  
必要(大多数の患者は繰り返し治療が必要である。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)。
6. 重症度分類  
重症度表を用いて管理区分重症度Ⅱ以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「肺胞蛋白症、遺伝性間質性肺疾患に関する研究:重症難治化要因とその克服」  
研究代表者 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター、臨床研究センター長 井上義一

## <診断基準>

肺胞蛋白症(PAP)(自己免疫性、先天性)の診断基準

### A 症状

症状は労作時呼吸困難(40%)、咳(10%)、喀痰、体重減少、発熱など。約 30%の患者は無症状である。画像所見の割に症状が比較的軽微であることが本疾患の特徴である。続発性では PAP の呼吸器症状に加えて原疾患の症状が加わる。先天性は重篤な場合が多い。

### B 検査所見(以下の所見は診断の参考になる)

#### 1. 血液・生化学的検査所見

血清 KL-6、サーファクタントプロテイン(SP)-A、SP-D、LDH 高値

#### 2. 画像検査所見

高分解能 CT(HRCT)にて、以下の所見を認める。

---

#### 主要所見

1. すりガラス様陰影、通常両側性
2. 小葉内間質肥厚像および小葉間隔壁肥厚像
3. Crazy-paving pattern: 所見1と2の重なり合い
4. Consolidation
5. 地図状分布 geographic distribution
6. Subpleural sparing

#### その他の所見

1. 牽引性気管支拡張像
  2. 嚢胞
  3. 蜂窩肺
- 

(PAP ほぼ確実) Crazy-paving pattern(3.)が主体でこれに地図状分布(5.)、subpleural sparing(6.)が認められれば HRCT 診断で PAP がほぼ確実。

(PAP 疑い) Crazy-paving pattern のみを認めれば PAP 疑い。

(PAP を支持する所見) PAP ほぼ確実と PAP 疑いを「PAP を支持する所見」とする。

(鑑別を要する HRCT で Crazy-paving pattern を呈する疾患)ニューモシチス肺炎、リポイド肺炎、ARDS、急性間質性肺炎、薬剤性肺炎、肺胞出血、細気管支肺胞上皮癌、非特異的間質性肺炎、器質化肺炎、サルコイドーシス、放射線肺炎、過敏性肺炎、肺静脈閉塞症、肺水腫、ウイルス性肺炎、レプトスピラ症、吸引性肺炎、肺胞微石症、菌状息肉症、カポシ肉腫など。

### 3. 生理学的所見

自己免疫性 PAP 患者は必ずしも呼吸機能上、換気障害を呈するわけではなく、画像的範囲、低酸素血症を加味した重症度を反映して、拘束性障害を呈してくる。肺活量の低下に比べ、低酸素血症や拡散能の低下をより生じやすい。

### 4. 病理組織学的所見

PAP の基本的な所見:左右肺に肺病変を来たした症例で;

---

- (1) 末梢気腔内に0.2 microns 大の弱好酸性細顆粒状物質が充満する。細顆粒状物質に数十 microns 大の好酸性顆粒状物質が混在する。数 microns 大の lipid clefts が混在する
- (2) 末梢気腔内の細顆粒状物質は PAS 染色で陽性所見を示す。
- (3) 末梢気腔内の細顆粒状物質は免疫染色で Surfactant apoprotein A (SpA)に陽性所見を示す。PAP に伴うことがある所見。
- (4) 末梢気腔内に大型泡沫細胞が集積する。細胞質の崩壊過程を示す泡沫細胞を含む。
- (5) 肺泡領域の間質にリンパ球系細胞浸潤を見る。多くは軽度まで。
- (6) 間質性線維化病変が存在することがある。稀に線維化病変が著明な症例がある。

PAP の肺病変自体では陰性の所見(他疾患を鑑別すべき所見):

- (1) 腫瘍性病変
  - (2) 肉芽腫性病変
  - (3) 好中球あるいは好酸球の浸潤
  - (4) 壊死病変
- 

### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。まれに合併する事もある。

ニューモシチス肺炎、リポイド肺炎、ARDS、急性間質性肺炎、薬剤性肺炎、肺泡出血、細気管支肺胞上皮癌、非特異的間質性肺炎、器質化肺炎、サルコイドーシス、放射線肺炎、過敏性肺炎、肺水腫、吸引性肺炎

骨髓異形成症候群などの血液疾患、粉塵やガスの吸入、感染症、リジン尿性蛋白不耐症、ベーチェット病等では続発性 PAP を認める事がある。自己免疫性と続発性との鑑別のために必ず抗 GM-CSF 自己抗体の測定をすべきである。

### <診断の流れ>

以下の表の基準で PAP の診断をまず行い、次に図に示すアルゴリズムに従い PAP の分類診断を行う。

表 PAP の診断基準

---

#### 原則、以下の 2 項目を満たすこと

1. 画像所見:胸部 CT(原則、高分解能 CT)撮影で、肺胞蛋白症を支持する所見を有する。
  2. 病理・細胞学的所見:下の a 項または b 項を満たす。
    - a. 気管支肺胞洗浄(BAL)液で白濁の外観を呈し、放置すると沈殿する。顕微鏡で、パパンニコロー染色でライトグリーンに染まる顆粒状の無構造物質の沈着と、泡沫状マクロファージ(foamy macrophage)がみられる。
    - b. 病理組織(経気管支肺生検、外科的肺生検、剖検)で肺胞蛋白症を支持する所見がみられる。
- 

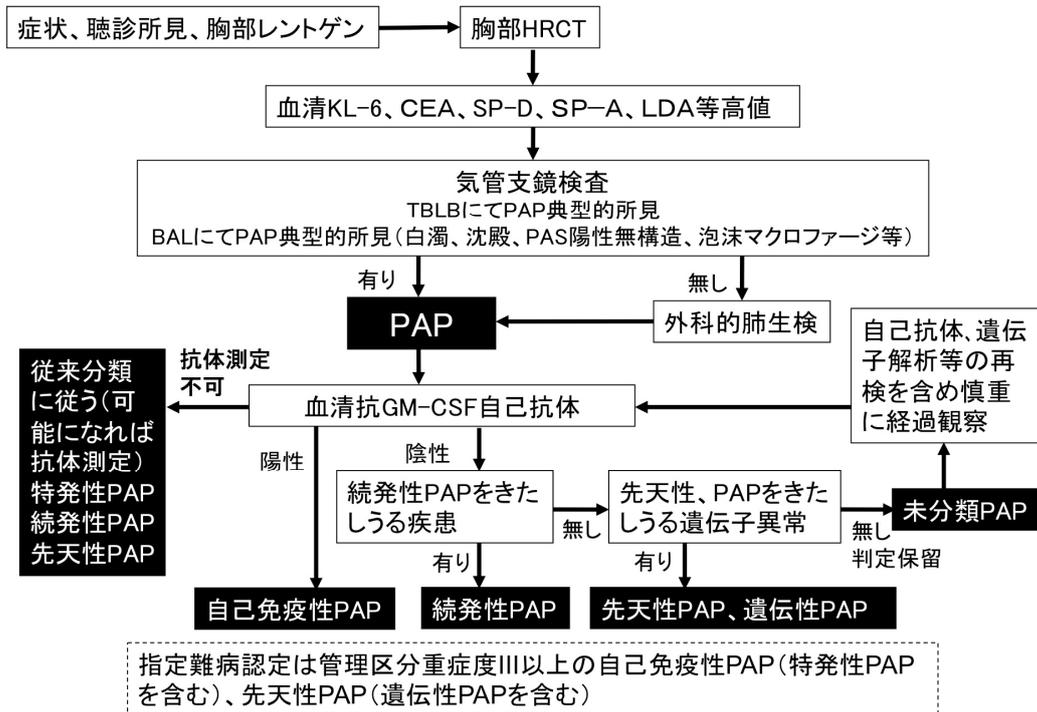
注 1)胸部高分解能 CTにて、びまん性すりガラス様陰影(GGO)が見られる。GGO の分布は、自己免疫性肺胞蛋白症では地図状(辺縁が鮮明)であり、続発性肺胞蛋白症では均一(辺縁が不鮮明)であることが多い。上記画像所見参照。

注 2)自己免疫性肺胞蛋白症の診断には血清中の抗 GM-CSF 自己抗体が陽性であることを必要とする。抗 GM-CSF 自己抗体の測定がなされていない場合はこれまでの分類に従い特発性肺胞蛋白症と呼ぶに留める。

#### 肺胞蛋白症の分類診断のアルゴリズム

以下のアルゴリズムに従って自己免疫性 PAP(抗 GM-CSF 自己抗体未測定の場合は、特発性 PAP と呼び自己免疫性 PAP に含める)、続発性 PAP、先天性 PAP(遺伝子解析がなされた場合遺伝性 PAP と呼び先天性 PAP に含める)、未分類 PAP を診断し、自己免疫性 PAP(特発性 PAP)及び先天性 PAP(遺伝性 PAP)を指定難病の対象とする。

図 肺胞蛋白症診断のアルゴリズム



註: 続発性 PAP をきたしうる疾患の一覧。尚、じん肺等に伴う PAP は歴史的に続発性と呼ばれていたが、多くは抗 GM-CSF 抗体陽性である。抗 GM-CSF 抗体による診断が推奨される。

疾患名	研究班成績 (n=56)	過去の文献から (n=57)
Hematological disorders	49 (88%)	43 (76%)
Myelodysplastic syndrome	49 (88%)	43 (76%)
Chronic myeloid leukemia	37 (66%)	6 (14%)
Myelofibrosis	3 (5%)	16 (37%)
Acute myeloid leukemia	2 (4%)	1
Acute lymphoid leukemia	2 (4%)	8 (14%)
Adult T cell leukemia	2 (4%)	3 (5%)
Aplastic anemia	1	0
Lymphoma	1	1
Multiple myeloma	1	3 (5%)
Plasmacytoma	0	1
Almphoplasia	0	1
Essential thrombocytosis	0	1
Infectious diseases	2 (3%)	3 (5%)
Autoimmune diseases	5 (9%)	4 (7%)
Post organ transplantation	0	4 (7%)
Non hematological malignancy	0	3 (5%)

<重症度分類>

【肺胞蛋白症の重症度と管理区分重症度】

PAP 重症度に難治例を考慮し管理区分重症度を計算する。管理区分重症度Ⅲ以上を対象とする。

【PAP 重症度】

重症度 (DSS)	症状	PaO <sub>2</sub>
1	無し	PaO <sub>2</sub> ≥ 70 Torr
2	有り	PaO <sub>2</sub> ≥ 70 Torr
3	不問	70 Torr > PaO <sub>2</sub> ≥ 60 Torr
4	不問	60 Torr > PaO <sub>2</sub> ≥ 50 Torr
5	不問	50 Torr > PaO <sub>2</sub>

【管理区分重症度】

以下の場合、難治例として、重症度を1度加えて管理区分重症度とする（Ⅰ～Ⅵで表記）。その場合、管理区分重症度の後に（ ）を附記し詳細を記入。 例 管理区分重症度： Ⅲ（肺線維症合併）

- (1) 明らかな肺線維症の合併
- (2) 反復、継続する感染症合併
- (3) CPAP の場合

※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。

## 3-18 肺胞低換気症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

肺胞低換気は様々な病態で起こり得るので、二次性肺胞低換気症候群 (secondary alveolar hypoventilation syndromes: SAHS) の鑑別をして、肺胞低換気症候群 (alveolar hypoventilation syndrome: AHS) を診断することは重要である。難治性稀少性疾患であり、発症機序は不明であるが、Phenotype A と B では、睡眠時の呼吸動態に違いがあることが判明している。

AHS は、呼吸器・胸郭・神経・筋肉系に異常がなく、肺機能検査上明らかな異常が認められないにもかかわらず、日中に肺胞低換気 (高度の高二酸化炭素血症と低酸素血症) を呈する病態である。肺胞低換気は覚醒中よりも睡眠中に悪化する。原因としては呼吸の化学 (代謝) 調節系を構成する化学受容体の異常 (不全) が一部関与していると推定されている。Phenotype A は従来、原発性肺胞低換気症候群 (primary alveolar hypoventilation syndrome: PAH) と考えられていた病型である。

#### 2. 原因

呼吸の自動調節 (化学、代謝呼吸調節) 系の異常 (不全) と考えられている。一部の症例で PHOX2 遺伝子の変異が報告されているが、病態との関係は不明である。

#### 3. 症状

症状としては、不眠傾向や中途覚醒などの重度の睡眠障害、それにもとづく日中の眠気 (過眠) などが現れることがある。病状が進行すれば II 型呼吸不全が進行し、右心不全の徴候 (呼吸困難、全身の浮腫など) が出現してくる。それ以外に日中活動性低下に伴う諸症状を伴う。

#### 4. 治療法

難治性稀少性疾患であり、根治的治療法は確立されていない。非侵襲的換気療法、特に非侵襲的陽圧換気療法がほとんどの例で有効であるが、対症療法である。外国では横隔膜神経刺激も行われることがあるが、日本ではまれである。酸素投与、プロゲステロンやアセタゾラマイドなどの呼吸刺激剤も軽症例には使用されることがあるが、有効性は確立されていない。phenotype A 患者は鎮静剤投与により、肺胞低換気が急激に進行して、急性呼吸不全を誘導することがあり、注意が必要である。Phenotype B 患者も同様の傾向があり、注意が必要である。

#### 5. 予後

難治性稀少疾患のため、正確な統計はとられていないが、非侵襲的換気療法の継続治療が施行されていない場合、夜間の突然死が多いことが報告されている。長期予後は不良と推定される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
3,000 人程度と推定される(呼吸不全に関する調査研究班による推定)
2. 発病の機構  
不明(機序不明の呼吸調節異常)
3. 効果的な治療方法  
未確立(非侵襲的陽圧換気療法)
4. 長期の療養  
必要(病態を改善させる治療法なし、対症療法のみ)
5. 診断基準  
あり(呼吸不全に関する調査研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類  
研究班作成の重症度分類を用いて重症度3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

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 肺胞低換気症候群の診断基準

#### A. 症状

1. 不眠傾向や中途覚醒などの重度の睡眠障害、それにもとづく日中の過眠
2. 右心不全の徴候(安静時ないしは労作時の息切れ、全身の浮腫など)
3. 日中活動性低下に伴う諸症状

#### B. 検査所見

1. 動脈血液ガス分析にて、慢性の高度の高二酸化炭素血症( $\text{PaCO}_2 > 45\text{Torr}$ )を認める。  
Phenotype A: 夜間睡眠中に主に低換気/低酸素血症を呈する  
Phenotype B: 夜間睡眠中に主に無呼吸を呈する
2. 動脈血液ガス分析: $\text{PaO}_2$  60 Torr以下の慢性呼吸不全を呈する場合はHOTの併用を考慮
3. Phenotype A, B の判定は終夜睡眠検査(ポリソムノグラフィー)にて行う。

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. 肺の器質的疾患: COPD, 特発性間質性肺炎、気管支拡張症など  
COPD は閉塞性換気障害( $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 70\%$ )で診断される疾患である。  
COPD で夜間睡眠中に無呼吸、低換気を呈することも経験される。軽症～中等症 COPD( $\% \text{FEV}_1 \geq 50\%$ )で $\text{PaCO}_2 > 50\text{Torr}$ の場合は、肺胞低換気症候群の合併を考慮する。診断には、呼吸機能検査が必須である。
2. 睡眠時無呼吸症候群(SAS)  
睡眠検査で無呼吸低呼吸指数(AHI)  $\geq 5$ は睡眠呼吸障害と診断する。AHI  $\geq 5$ で覚醒時の自覚所見を伴う場合、あるいは症状の有無に係らず AHI  $\geq 15$ の場合、睡眠時無呼吸症候群(SAS)の診断となる。  
SAS で覚醒時に $\text{PaCO}_2 > 52.5\text{Torr}$ (重症度 2 以上)を呈する場合は、肺胞低換気症候群の合併を考慮する。  
診断には、睡眠検査および覚醒時の動脈血液ガス分析が必須である。
3. 神経筋疾患: 重症筋無力症など  
薬剤などによる呼吸中枢抑制や呼吸筋麻痺が否定され、かつ神経筋疾患などの病態が否定される。  
画像診断および神経学的所見により、呼吸中枢の異常に関連する中枢神経系の器質的病変が否定される。

#### D. 遺伝学的検査

1. *PHOX-2*遺伝子の変異

Phenotype A に *PHOX-2* の変異が報告されているが、特に成人例では検査の意義は未確定。

Phenotype B は不明

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち2項目以上+Bの1を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外可能であるが、  
Bの3にてphenotype A, Bが明らかなもの

Probable: Aのうち1項目+Bの1を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外可能であるが、  
Bの3にてPhenotype AまたはBが判定困難なもの

Possible: Bの1を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外可能であるが、  
Phenotype AまたはBが判定困難なもの(ポリソムノグラフィー未施行な場合)

<重症度分類>

以下の重症度分類を用いて重症度3以上を対象とする。

息切れを評価する修正 MRC (mMRC) 分類グレード

0: 激しい運動をした時だけ息切れがある

1: 平坦な道を早足で歩く、あるいは緩やかな上り坂を歩く時に息切れがある

2: 息切れがあるので、同年代の人よりも平坦な道を歩くのが遅い、あるいは平坦な道を自分のペースで歩いている時、息切れのために立ち止まることがある。

3: 平坦な道を約 100m、あるいは数分歩くと息切れのために立ち止まる

4: 息切れがひどく家から出られない、あるいは衣服の着替えをする時にも息切れがある

重症度	自覚症状	動脈血液ガス分析		治療状況
	息切れの程度	PaCO <sub>2</sub>	PaO <sub>2</sub>	NPPV/HOT 治療
1	mMRC ≥ 1	PaCO <sub>2</sub> > 45 Torr	問わす	問わす
2	mMRC ≥ 2	A: PaCO <sub>2</sub> > 50 Torr, B: > 52.5 Torr		CPAP/NPPV 継続治療必要
3			PaO <sub>2</sub> ≤ 70 Torr	CPAP/NPPV/HOT 継続治療必要
4		A, B: PaCO <sub>2</sub> > 55 Torr	PaO <sub>2</sub> ≤ 60 Torr	NPPV/HOT 継続治療必要
5	mMRC ≥ 3	A, B: PaCO <sub>2</sub> > 60 Torr		

自覚症状、動脈血液ガス分析、治療状況の項目すべてを満たす最も高い重症度を選択、複数の重症度にまたがる項目については他の項目で判定する。

HOT に関しては治療後、夜間を含めて改善すれば中止は可能。

PaCO<sub>2</sub> の項目の A, B は Phenotype A, B を示す。

※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。

## 3-19 $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症

### ○ 概要

#### 1. 概要

$\alpha_1$ -アンチトリプシン(AAT)欠乏症( $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency:AATD)は、AAT の欠乏により、若年性に慢性閉塞性肺疾患 COPD(Chronic Obstructive Pulmonary Disease)を発症する疾患である。従来は、AAT 欠損症と呼称されたが、COPD 発症仮説から考慮すると、肺の防御因子である AAT の減少は COPD 発症素因になりうるため、AAT 欠乏症とする。

AATD は、血清 AAT 濃度  $< 90$  mg/dl(ネフェロメトリー法)と定義され、軽症(血清 AAT  $50 - 90$  mg/dl)、重症(血清 AAT  $< 50$  mg/dl)、の 2 つに分類される。なお、AATD 類縁肺疾患として、血清 AAT が正常範囲でも、AATD と類似した病態(55 歳未満で発症する閉塞性換気障害)を示す症例があり、AAT 以外の未知の発症素因による疾患が含まれると考えられる。これらは今後の研究課題である。

AATD 類縁肺疾患を含む若年発症重症 COPD は、重度の呼吸機能障害があり、薬物治療にも係らず 45%の患者で在宅酸素療法を要し、増悪の頻度が多いという重症・難治性の病像となっている。

AATD は通常の COPD とは異なる疾病であり、喫煙の影響をその発症要因としては、ほぼ考慮から外せる疾病である。

#### 2. 原因

閉塞性換気障害発症の原因としては、AAT を含む遺伝的素因、気道や肺の炎症反応の増強、プロテアーゼ・アンチプロテアーゼ不均衡、オキシダント・アンチオキシダント不均衡などが関係している。

AATD 類縁肺疾患を含めて若年発症重症 COPD は、多様な側要因の寄与度の大きい不均一な疾患である。その中で、唯一明らかになっている病因は、 $\alpha_1$ -Pi (SERPINA1) 遺伝子変異により血清中の AAT が欠乏する状態であるが、それにより何故こういった病態を示すのかについて、明らかとなっていない点も多い。

#### 3. 症状

労作時呼吸困難、慢性の咳嗽・喀痰が主な症状である。進行すると、労作時呼吸困難の程度が悪化し、酸素吸入、人工呼吸管理が必要になる。

#### 4. 治療法

AATD では、安定期では禁煙、インフルエンザワクチン、全身併存症の管理を行いつつ、重症度を総合的に判断し、呼吸リハビリテーション、薬物療法、酸素療法、補助換気療法、外科療法などを選択する。適応基準を満たせば、肺移植は重要な治療選択肢の一つである。

海外では AATD に対して AAT 補充療法が行われ、CT 画像上の気腫病変進行抑制効果が報告されている。

#### 5. 予後

診断から 5 年くらいの経過で、呼吸不全が死因になる可能性が高い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
未解明( $\alpha_1$ -Pi (SERPINA1)遺伝子の変異が関与)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養  
必要(病態を改善させる治療法なし、対症療法のみ)
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  
 $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏の程度、労作時呼吸困難の程度、閉塞性換気障害の程度を総合的に評価して、重症度を分類する。

○ 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

### <認定基準>

Definite、Probable を対象とする。

#### $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症の診断基準

##### A. 症状(発症年齢、発症要因)

1. 労作時息切れ
2. 喫煙の影響を、その発症要因からはほぼ外すことが可能であり、55 歳未満で発症・診断

##### B. 検査所見

###### 1. 呼吸機能所見:

気管支拡張薬吸入後でも  $FEV_1/FVC$ (一秒率) < 70%

###### 2. 胸部画像所見

閉塞性換気障害の発症に関与すると推定される気腫病変、気道病変

###### 3. 血清 $\alpha_1$ -アンチトリプシン濃度

$\alpha_1$ -アンチトリプシン欠乏症は血清  $\alpha_1$ -アンチトリプシン濃度 < 90 mg/dl(ネフェロメトリー法)と定義され、軽症(血清 AAT 50 - 90 mg/dl)、重症(血清 AAT < 50 mg/dl)、の2つに分類される。

##### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

通常の COPD、気管支喘息、びまん性汎細気管支炎、閉塞性細気管支炎、気管支拡張症、肺結核、塵肺症、リンパ脈管筋腫症、ランゲルハンス細胞組織球症

##### D 遺伝学的検査

1.  $\alpha_1$ -Pi (SERPINA1) 遺伝子
2. 閉塞性換気障害の発症に関与していると推定される遺伝子変異

### <認定のカテゴリー>

Definite: A-1, 2+B-1, 2, 3 を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外しえたものであり、

B-3 の血清  $\alpha_1$ -アンチトリプシン < 50 mg/dl

Probable: A-1, 2+B-1, 2, 3 を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外しえたものであり、

B-3 の血清  $\alpha_1$ -アンチトリプシン 50 - 90 mg/dl

Possible: A-1, 2+B-1, 2, 3 を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外しえたもの

AATD 類縁肺疾患では、血清  $\alpha_1$ -アンチトリプシンの値は基準を満たさないが、D-2 の未知の遺伝的素因により閉塞性換気障害を起こすと想定される。しかし現時点では AATD の認定はできない

<重症度分類>

重症度 2 以上を認定の対象とする

息切れを評価する修正 MRC 分類グレード

0: 激しい運動をした時だけ息切れがある

1: 平坦な道を早足で歩く、あるいは緩やかな上り坂を歩く時に息切れがある

2: 息切れがあるので、同年代の人よりも平坦な道を歩くのが遅い、あるいは平坦な道を自分のペースで歩いている時、息切れのために立ち止まることがある。

3: 平坦な道を約 100m、あるいは数分歩くと息切れのために立ち止まる

4: 息切れがひどく家から出られない、あるいは衣服の着替えをする時にも息切れがある

重症度	自覚症状	動脈血液ガス分析	呼吸機能検査	(血液検査)
	息切れの程度	PaO <sub>2</sub>	%FEV <sub>1</sub>	血清 α <sub>1</sub> -AT 濃度
1	mMRC ≥ 1	PaO <sub>2</sub> ≥ 80 Torr	%FEV <sub>1</sub> ≥ 80%	
2		PaO <sub>2</sub> ≥ 70 Torr	50% ≤ %FEV <sub>1</sub> < 80%	
3	mMRC ≥ 2	PaO <sub>2</sub> > 60 Torr	30% ≤ %FEV <sub>1</sub> < 50%	50~90 mg/dL (ネフェロメトリー法)
4	mMRC ≥ 3	PaO <sub>2</sub> ≤ 60 Torr	%FEV <sub>1</sub> < 30%	<50 mg/dL (ネフェロメトリー法)

自覚症状、動脈血液ガス分析、呼吸機能検査の項目の中で、最も重い重症度基準を満たすグレードを選択して、全体の重症度とする。血清 α<sub>1</sub>-AT 濃度が表の基準を満たす場合は、他の項目の値に係らず、重症度を定める。自覚症状、血液検査が2又は3の場合は他の項目で判断する

※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。

## 3-20 カーニー複合

### ○ 概要

#### 1. 概要

カーニー複合(Carney 複合)は、粘液腫、皮膚の色素斑、内分泌機能亢進状態を合併した症例をまとめ、1985年に名付けられた疾患概念であり、このうち2つ以上の症候があれば臨床的に診断されてきた。クッシング症候群、先端肥大症、女性化乳房、思春期早発症、内分泌腺腫瘍など内分泌疾患の合併が多く、それらを契機として診断に結びつくことが多いのも特徴とされる、多発性腫瘍症候群である。

#### 2. 原因

報告症例の約半数が常染色体優性遺伝形式で、残りは散发例である。原因遺伝子座位として 2p16 (CNC type2)あるいは 17q2 (CNC type1)との連鎖が示唆されており、本疾患には異質性がある。さらに、CNC type1の原因遺伝子として PRKAR1A (protein kinase A regulatory subunit 1- $\alpha$ )が2000年に同定されているが、CNC type2の原因遺伝子は未だ同定されていない。

#### 3. 症状

症状、徴候は生下時に出現していることもあるが、診断時の平均年齢は20歳過ぎとされる。

##### 1) 皮膚病変

- a.点状皮膚色素沈着
- b.皮膚粘膜粘液腫
- c.青色母斑、類上皮性青色母斑(多発性)

##### 2) 心病変

- 心粘液腫

##### 3) 内分泌病変

- a.原発性色素性結節状副腎皮質病変(primary pigmented nodular adrenocortical disease;PPNAD)
- b.成長ホルモン(GH)産生腺腫による先端肥大症
- c.甲状腺腺腫・癌

##### 4) 乳房病変

- a.乳房粘液腫症
- b.乳管腺腫

##### 5) 男性性器病変

- 大細胞石灰型セルトリ細胞腫(large-cell calcifying Sertoli cell tumor;LCCSCT)

##### 6) 末梢神経病変

- 砂腫状黒色神経鞘腫(psammomatous melanotic schwannoma; PMS)

##### 7) 骨病変

- 骨軟骨粘液腫

#### 4. 治療法

多様な腫瘍の発生に注意し、早期発見に努めることが重要である。通常、心粘液腫に対しては外科的切除、PPNAD によるクッシング症候群に対しては両側副腎摘除、皮膚および乳房粘液腫に対しては外科的切除、GH 産生下垂体腺腫に対しては外科的切除もしくはソマトスタチンアナログの併用が行われる。

#### 5. 予後

診断時の平均年齢は 20 歳とされ、多発性腫瘍の治療に奏効すれば通常の寿命を全うできるものと思われるが、一部は若年死する。また、罹患男性では妊孕性が低下している可能性があるが、明らかではない。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

##### 1. 患者数

100 人未満

##### 2. 発病の機構

不明

##### 3. 効果的な治療方法

未確立(外科治療などの対症療法のみ)

##### 4. 長期の療養

必要(進行性で、年齢が進むにつれて合併症が増えていく可能性がある)

##### 5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準)

##### 6. 重症度分類

1)または2)に該当するものを対象とする。

1)手術適応者及び術後1年間以内の患者。

2)下記の中等症以上を対象とする。

#### ○ 情報提供元

「Carney 複合の全国調査ならびに診断指針等の作成に関する調査研究」

研究代表者 旭川厚生病院 小児科部長 向井徳男

## <診断基準>

### カーニー (Carney) 複合の診断基準

#### A 主要徴候

1. 点状皮膚色素沈着 (口唇、結膜、眼角、外陰部)
  2. 粘液腫 (皮膚、粘膜) \*
  3. 心粘液腫 \*
  4. 乳房粘液腫症 \*、または脂肪抑制 MRI で乳房粘液腫症を疑わせる所見
  5. 原発性色素性結節状副腎皮質病変 (PPNAD) \*、またはデキサメサゾン負荷試験 (Liddle 法) における尿中グルココルチコイドの奇異性陽性反応
  6. 成長ホルモン産生腺腫 \* による先端肥大症
  7. 大細胞石灰型セルトリ細胞腫 \*、または精巣超音波検査での石灰化像
  8. 甲状腺癌 \*、または若年者における甲状腺超音波検査での低エコー多発結節
  9. 砂腫状黒色神経鞘腫 \*
  10. 青色母斑、類上皮性青色母斑 (多発性) \*
  11. 乳管腺腫 (多発性) \*
  12. 骨軟骨粘液腫 \*
- ( \* 病理診断で確定したもの )

#### B 補足診断項目

1. 一親等以内に Carney 複合罹患者の存在
2. *PRKAR1A* 遺伝子の不活化変異

## <診断のカテゴリー>

(1) または (2) を満たすこと

- (1) A 項目のうち 2 つ以上
- (2) A 項目の 1 つと、B 項目の 1 つ以上

<重症度分類>

1) または2)に該当するものを対象とする。

1)手術適応者及び術後1年間以内の患者。

2)下記の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

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、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。

## 3-21 ウォルフラム症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

若年発症の糖尿病が初発症状となり、次いで視神経萎縮により視力障害を来す。この2つの特徴的な症候の合併により診断される。常染色体劣性遺伝性疾患。

糖尿病と視神経萎縮に加えて内分泌代謝系、精神神経系を広範に障害し、尿崩症、難聴、尿路異常、多彩な神経・精神症状などを合併する。主要徴候を英語で現したときの頭文字を取ってDIDMOAD症候群と呼ばれることもある。

#### 2. 原因

原因遺伝子 *WFS1* が 1998 年に同定され、遺伝子診断が可能になった。日本人の患者では約60%にこの遺伝子に変異が同定されている。*WFS1* 遺伝子にコードされる蛋白、WFS1 蛋白 (wolframin)は主に細胞内小器官である小胞体に存在し、この蛋白を欠損する細胞は小胞体ストレスに脆弱であることが示されている。また、インスリンを分泌する膵臓のβ細胞では小胞体に加えてインスリン分泌顆粒にも存在していることが最近明らかになっている。しかしながらこの蛋白の機能や、症候の発症メカニズムについては依然不明な点が多い。

*WFS1* 遺伝子に変異が同定できない Wolfram 症候群患者も存在し、多様性がある。最近、WFS2 として *CISD2* 遺伝子が同定されたがヨルダン以外の患者での報告はない。

#### 3. 症状

典型例では 10 歳前後に発症するインスリン依存性の糖尿病が初発症状となる。やや遅れて視神経萎縮による視力障害が発症し、失明に至りうる。この2つの徴候の合併によりウォルフラム症候群の診断がなされている。その他、中枢性尿崩症、聴力障害(感音性難聴)や尿路異常(水腎症、尿管の拡大)、神経症状(脳幹・小脳失調、けいれん)、精神症状(抑鬱、双極性障害など)を種々の組み合わせで合併し、これらの症候に伴う多彩な症状を呈する。

症候は一般に進行性であるが、症例あるいは病期により、一部の症候のみを呈する場合がある。

尿路異常に伴う腎不全や、加えての神経症状を誘因とする種々の感染症などが生命予後を決定しうる。

#### 4. 治療法

糖尿病に対してはインスリン療法、尿崩症に対してはデスマプレッシンの投与が行われる。その他、必要な対症療法、支持療法が行われる。根本的な治療は確立されていない。

#### 5. 予後

症状は進行性である。糖尿病、尿崩症に対しては、障害インスリンや抗利尿ホルモンの投与が必要である。失明に至視力低下、難聴、神経症状が患者の生活の質を低下させる。尿路異常に伴う腎不全や、加えての神経症状を誘因とする種々の感染症(誤嚥性肺炎など)などが生命予後を決定しうる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 200 人

2. 発病の機構

不明(常染色体劣性遺伝。WFS1 遺伝子変異によるものが 60-70%)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである)

4. 長期の療養

必要(進行性である)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準)

6. 重症度分類

視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満

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。

○ 情報提供元

「Wolfram 症候群の実態調査に基づく早期診断法の確立と診療指針作成のための研究」班

研究代表者 山口大学大学院医学系研究科病態制御内科学 教授 谷澤 幸生

## <診断基準>

### 主要項目

1. 糖尿病(通常、30歳未満で発症し、インスリン依存状態に至る)
2. 視神経萎縮
3. 遺伝子診断により、WFS1 遺伝子に変異が証明される

### 参考項目

1. 感音性難聴
2. 中枢性尿崩症
3. 尿路異常(水腎症、尿管の拡大、無力性膀胱など)
4. 神経症状(脳幹・小脳失調、ミオクローヌスなど)
5. 精神症状(うつ、情動障害など)

### 診断

- 主要項目1から3のうち2つ以上を満たすことにより診断する。
- 視神経萎縮は、徐々に進行する両眼の視力障害と、眼底検査での視神経乳頭蒼白所見をもって診断する。中心フリッカー検査での閾値低下・視野検査での暗点や視野欠損を参考とする。
- 参考項目にあげた徴候を種々の組み合わせで合併する。主要項目の1または2に加えて参考項目のいずれか1つ以上の合併が見られた場合は疑い例としてその他の症状の発現を注意深く観察するとともに、同意取得を得て WFS1 遺伝子検査を行うことが望ましい。

### 注)

- 抗GAD抗体は陰性
- 糖尿病は通常インスリン依存状態に至るが、インスリン分泌は完全には廃絶しないことがある。
- 糖尿病網膜症や緑内障などに続発する2次性の視神経萎縮は主要項目から除外する。
- 参考項目を含む主要徴候(Diabetes Insipidus(尿崩症), Diabetes Mellitus(糖尿病), Optic Atrophy(視神経萎縮), Deafness(難聴))の頭文字を取って、DIDMOAD 症候群とも呼ばれる。

## <重症度分類>

視覚障害：良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満

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。

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にするべき点
0. まったく症候がない	自覚症状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。

## ペルオキシソーム病(副腎白質ジストロフィーを除く)

### ○ 概要

#### 1. 概要

ペルオキシソーム病は細胞内ペルオキシソームに局在する酵素・タンパクの単独欠損症と、それらのタンパクをペルオキシソームに局在させるために必要な PEX タンパクの遺伝子異常症(ペルオキシソーム形成異常症)の2つに分けられる。これらの遺伝子異常により様々なペルオキシソーム代謝系が障害され、中枢神経系を中心に対象となる臓器に障害をきたして多岐にわたる臨床像を呈する。これまでに最も頻度の高い副腎白質ジストロフィーや、最も重篤かつペルオキシソーム病の極型であるツェルベーター症候群など15の疾患に分類されている。ここではすでに指定難病の対象となっている副腎白質ジストロフィーを除いたペルオキシソーム病を対象とする。

#### <疾患分類>

##### 1.ペルオキシソーム形成異常症(PEX 遺伝子異常症)

- (1) ツェルベーター症候群
- (2) 新生児型副腎白質ジストロフィー
- (3) 乳児レフサム病
- (4) 根性点状軟骨異形成症1型 Rhizomelic chondrodysplasia punctata (RCDP) type 1

##### 2.単独欠損症

- (1) 副腎白質ジストロフィー
- (2)  $\beta$ -酸化系酵素欠損症
  - アシル-CoA オキシダーゼ (AOX) 欠損症
  - D-二頭酵素 (DBP) 欠損症
  - Sterol carrier protein X (SCPx)欠損症
  - 2-Methylacyl-CoA racemase (AMACR) 欠損症
- (3) レフサム病
- (4) プラスマローゲン合成系酵素欠損症
  - 根性点状軟骨異形成症2型, 3型 Rhizomelic chondrodysplasia punctata (RCDP) type 2, type 3
- (5) 原発性高シュウ酸尿症 I 型
- (6) アカタラセミア(無カタラーゼ血症)

##### 3.その他

Contiguous *ABCD1 DXS1357E* deletion syndrome (CADD5)

#### 2. 原因

ペルオキシソームには極長鎖脂肪酸の  $\beta$  酸化やフィタン酸  $\alpha$  酸化、プラスマローゲン合成系、過酸化水素分解系、グリオキシル酸解毒系など生体に必要な多くの代謝系の酵素・タンパクが存在している。それら酵素・タンパクの単独遺伝子異常症では、これまで10個の疾患と原因遺伝子が解明されており、それぞれの遺伝子異常に起因する様々な代謝障害と多岐にわたる臨床像を呈している。一方、それらのタンパクのペルオキシソームへの輸送に関わる PEX 遺伝子異常によるペルオキシソーム形成異常症では、これまで13個の原

因となる PEX 遺伝子が知られており、臨床的にはペルオキシソーム代謝機能全般の障害により重篤な症状をきたす最重症のツェルベーター症候群から、より軽症の臨床型まで存在している。

### 3. 症状

ペルオキシソーム病の極型であるツェルベーター症候群では、出生直後からの筋緊張低下や異常顔貌を呈し、脳肝腎など全身に重篤な障害をきたす。ペルオキシソーム病に共通する症状は認めないが、疾患ごとに発達障害から神経障害(けいれん、知能障害など)、視覚、聴覚の異常から肝臓、腎臓、骨など全身に様々な症状がみられる。発症時期や臨床経過も疾患ごとに異なり、同じ疾患でも症状や重症度には幅がある。

### 4. 治療法

多くのペルオキシソーム病では根治療法としての治療法は確立しておらず、対症療法が中心となっている。その中でもレフサム病でのフィタン酸制限食や、原発性高シュウ酸尿症での肝移植や腎移植、無カタラーゼ血症での口腔内衛生管理が治療法として挙げられている。いずれにしても稀少疾患であるペルオキシソーム病の治療の第一歩は、できるだけ早期に正確に診断することにある。

### 5. 予後

ペルオキシソーム病の極型であるツェルベーター症候群では乳児期早期に死亡するが、他のペルオキシソーム病は疾患により予後は様々である。

## ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100 人未満
2. 発病の機構  
不明(病因遺伝子は解明も病態は不明な疾患が多い)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法が中心で、一部に移植や食事療法がある)
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(疾患ごとに研究班で作成)
6. 重症度分類  
modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが 3 以上を対象とする。

## ○ 情報提供元

「ライソゾーム病 & ペルオキシソーム病に関する調査研究班」  
研究代表者 東京慈恵会医科大学 名誉教授 衛藤義勝

## <診断基準>

### ペルオキシソーム形成異常症の診断基準

#### A 症状

各臨床病型の所見は以下の通りである。

1～3は12個の *PEX* 遺伝子のどれかに異常をもつツェルベータースペクトラムとして、臨床的重症度の違いにより、分類されている。4の根性点状軟骨異形成症1型は *PEX7* 遺伝子異常による。

##### 1. ツェルベーター症候群

出生直後よりの筋緊張低下、前額突出・大泉門開大・鼻根部扁平・内眼角贅皮・眼間開離・小顎などの顔貌異常、白内障や緑内障、角膜混濁、網膜色素変性などの眼科的異常、月齢とともに著明になる肝腫大、腎皮質小嚢胞、関節の異常石灰化に哺乳障害、重度の精神運動発達遅滞、けいれんを呈する。また肝機能障害も伴い、トランスアミナーゼの高値、直接・間接ビリルビンの高値、凝固因子の低下などが経過とともに進行し、多くは乳児期前半に死亡する。

##### 2. 新生児型副腎白質ジストロフィー

ツェルベーター症候群より臨床的に軽症で、顔貌異常も軽微で、出生時の筋緊張低下や眼科的異常、難聴、肝腫大の頻度やその程度も若干軽い。精神運動発達も数ヶ月レベルまでは認めて、その後退行する。また腎嚢胞、関節の石灰化は認めない。ただ新生児けいれんに関してはツェルベーター症候群より重症で、脳波でヒプスアリスミアを認める症例もあり、抗けいれん剤にても極めて難治である。幼児期前半まで生存する。

##### 3. 乳児レフサム病

ツェルベータースペクトラムの中で臨床的に最も軽症型にあたり、症状の発症や程度も軽い。生後半年以降に気づかれる軽度の顔貌異常や肝腫大以外には、発達も1歳頃までは比較的順調で、伝い歩きから独歩、言語も有意語から会話可能な例もみられる。その後、筋緊張低下や失調歩行から退行を来し、視覚・聴覚異常も明らかになる。網膜色素変性症や感音性難聴は最終的にはほぼ全例に認める。成人生存例も存在する。

##### 4. 根性点状軟骨異形成症1型 (RCDP type1)

近位優位な対称性の四肢短縮症と関節の点状石灰化、小頭症、前額突出や鼻根部扁平などの異常顔貌、白内障、重度の精神運動発達遅滞、成長障害を呈し、多くはけいれんや呼吸器感染を繰り返して1、2歳までに死亡する。また皮膚所見として1/3程度に魚鱗癬を認める。

#### B 検査所見

##### 1. 血中ペルオキシソーム代謝産物の測定(診断マーカー)

###### ① 極長鎖脂肪酸

ツェルベータースペクトラムでは C26:0, C25:0, C24:0 などの血中極長鎖脂肪酸の増加を認める。軽症型では、増加の程度も軽度になるが、診断マーカーとしては最も有用である。一方、RCDP type1 では増加を認めない。

###### ② フィタン酸、プリスタン酸

ツェルベールガススペクトラムではフィタン酸、プリスタン酸とも増加する傾向にある。但し、食事に依存しており、出生時からの哺乳障害を認める重症型では増加しないことがある。一方、RCDP type1 ではフィタン酸の増加は認められ、プリスタン酸の増加は認めない。

### ③ プラスマローゲン

ツェルベールガススペクトラムでも RCDP type1 でも低下し、その程度は重症度に相関する傾向にある。

## 2. 画像診断(頭部 MRI, 頭部 CT)

ツェルベール症候群の頭部 CT では側脳室拡大(胎児エコーで見つかることもある)、MRI 画像では髄鞘化障害と脳回形成異常が特徴的で側脳室拡大や脳梁低形成も認める。一方、新生児型副腎白質ジストロフィーの脳画像所見では、形成異常は乏しく、進行性の脳萎縮と白質変性がみられる。また乳児レフサム病の脳 MRI 所見では錐体路、小脳歯状核、脳梁に異常信号が認められ、その後、小脳から大脳白質に広がる症例もみられる。RCDP type1 では軽度の大脳、小脳の萎縮や MRI にて髄鞘化遅延や白質の異常信号、頸椎狭窄などを認める症例も散見される。

## 3. 患者細胞を用いた免疫染色

皮膚生検により培養線維芽細胞等を樹立して、ペルオキシソームタンパクの細胞内局在を免疫染色で観察する。主にカタラーゼ抗体が用いられており、ツェルベールガススペクトラムでは通常、細胞内に点状に染まるカタラーゼ顆粒(ペルオキシソーム)はみられない。ただし、軽症型では対照に比べて少数、またはモザイク様に顆粒がみられることがある。一方、RCDP type1 では対照とほぼ同様に観察される。

## 4. 相補性解析

ツェルベールガススペクトラムでは、既知の相補性群の患者細胞と細胞融合して、カタラーゼ顆粒の出現を認めれば異なる相補性群、出現しなければ同じ相補性群に属するとして、12個ある相補性群のどれに属するかを決定する。

## C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

### 1. ツェルベール スペクトラム

#### <新生児期>

ダウン症候群、プラダウィリー症候群、脊髄性筋萎縮症、他の先天性筋疾患、染色体異常症、原因不明の奇形症候群など

#### <乳幼児期以降>

アッシャー症候群、レーベル病、コケイン症候群、先天感染症、白質変性をきたすライソゾーム病やミトコンドリア病、他の網膜色素変性症、白質変性症、脊髄小脳変性症など

全経過でペルオキシソームβ酸化酵素欠損症、CADD5、副腎白質ジストロフィー、レフサム病、原発性高シュウ酸尿症1型などのペルオキシソーム病の鑑別は必要である。

### 2. 根性点状軟骨異形成症1型 (RCDP type1)

点状軟骨異形成症をはじめとする骨系統疾患(放射線科専門医による骨レ線像の診断が重要)、プラスマローゲン合成酵素欠損症の RCDP type2 および3、ツェルベールガススペクトラム、レフサム病などのペルオキシソーム病など。

## D 遺伝学的検査

### 1. ツェルバーガースペクトラム

12個の *PEX* 遺伝子(*PEX1, PEX2, PEX3, PEX5, PEX6, PEX10, PEX12, PEX13, PEX14, PEX16, PEX19, PEX26*)の変異

### 2. RCDP type1

*PEX7* 遺伝子の変異

#### <診断のカテゴリー>

##### 1. ツェルバーガースペクトラム

- (1) 主要症状及び臨床所見で述べた項目。
- (2) 血中ペルオキシソーム代謝産物の異常。
- (3) 患者細胞を用いた免疫染色にてペルオキシソームタンパクの局在化異常を認める。

確診例としては、下記①または②のいずれかに該当する症例とする。

- ① 上記、診断基準(1)~(3)の項目を満たすもの。
- ② *PEX* 遺伝子変異が同定されたもの。

##### 2. 根性点状軟骨異形成症1型 (RCDP type1)

- (1) 主要症状及び臨床所見で述べた項目。
- (2) 血中ペルオキシソーム代謝産物の測定で、フィタン酸の増加およびプラスマローゲンの減少。極長鎖脂肪酸は正常。
- (3) *PEX7* 遺伝子変異が同定されたもの。

確診例としては、(1)~(3)の項目を満たすもの。

## <診断基準>

### ペルオキシソーム $\beta$ 酸化系酵素欠損症の診断基準

#### A 症状

各臨床病型の所見は以下の通りである。

##### 1. アシル CoA オキシダーゼ(AOX)欠損症

新生児期からの筋緊張低下と乳児期以降のけいれん、発達の遅れと2歳前後からの退行が認められる。顔貌異常は軽度、もしくは明らかでない症例も多く、その他の症状としては眼振や視覚・聴覚障害、発育障害などに加えて、約半数に肝腫大を認める。平均生存年齢は5歳(4~10歳)とされているが、成人生存例も見つかっている。

##### 2. D-二頭酵素(DBP)欠損症

ほとんどが新生児期からの筋緊張低下と1ヶ月以内のけいれんを認める。その多くは脳波異常が認められ、一部には点頭てんかんを認める。さらに哺乳不良や成長障害、眼振、視覚・聴覚障害に、ツェルベーター症候群類似の前額突出、大泉門開大、眼間開離、鼻根部扁平、高口蓋、小顎症、耳介低位などの顔貌異常に、肝腫大を認める。多くは2歳までに肺炎にて死亡するが、まれに、幼小児期の発症で緩徐な経過を示す成人例も知られており、その臨床像は、難聴、小脳性運動失調、錐体路徴候、末梢神経障害などで、言語発達の障害を防ぐために、難聴の早期診断と介入が重要である。

##### 3. ステロールキャリアプロテイン X(SCPx)欠損症

17歳より強直性斜頸、不随意運動、小脳症状を呈し、頭部MRIで視床、橋にT2高信号域を認めた45歳男性患者が報告されている。

##### 4. 2-メチルアシル CoA ラセマーゼ(AMACR)欠損症

乳児期に肝障害、脂溶性ビタミンの欠乏をきたすタイプと、成人発症の感覚運動ニューロパチーに網膜色素変性、性腺機能低下、てんかん、発達遅滞、再発性の脳症などを伴うタイプが存在する。

#### B 検査所見

##### 1. 血中ペルオキシソーム代謝産物の測定(診断マーカー)

###### ① 極長鎖脂肪酸

C26:0、C25:0、C24:0などの直鎖脂肪酸を基質とするAOXとDBP欠損症では極長鎖脂肪酸の蓄積を認める。特にAOXではその基質特異性より、直鎖の極長鎖脂肪酸の蓄積が唯一の生化学的特徴である。一方、SCPxとAMACR欠損症では、主に分枝鎖脂肪酸を基質とするため、極長鎖脂肪酸の蓄積は認めない。

###### ② フィタン酸、プリスタン酸、胆汁酸中間代謝産物

ペルオキシソーム $\beta$ 酸化系ではプリスタン酸や胆汁酸の中間代謝産物DHCA/THCAの分枝鎖脂肪酸の短縮も行っているため、DBPやSCPx欠損症では蓄積する傾向にある。また両者のR体はAMACRによりS体に変換されてから $\beta$ 酸化を受けるため、AMACR欠損症でも蓄積を認める。さらにプリスタン酸の前駆体であるフィタン酸も蓄積する。但し、フィタン酸は食事に由来するため、フィタン酸とプリスタン酸値の評価は検査時の摂食状況に注意を要する。

## 2. 画像診断(頭部 MRI、頭部 CT)

AOX 欠損症ではほとんどの症例で大脳、小脳に白質異常を認める。また DBP 欠損症患者の脳 MRI や CT では脳室拡大や皮質異形成、髄鞘化遅延、脱髄、脳萎縮、germinolytic cystなどを認める。SCPx 欠損症患者では頭部 MRIにて視床、橋、後頭葉に、AMACR 欠損症では脳幹や視床、小脳に T2 高信号域を呈した症例が報告されている。

## 3. 患者細胞を用いた解析

イムノブロットや免疫染色法により、当該タンパクの欠損を認めることもある。また AOX と DBP 欠損症患者細胞の抗カタラーゼ抗体を用いた免疫染色では、カタラーゼ含有顆粒(ペルオキシソーム)が、通常より大型の形態を呈している。

## C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

### 1. AOX および DBP 欠損症

白質変性症や脊髄小脳変性症に、ペルオキシソーム形成異常症や副腎白質ジストロフィーなどのペルオキシソーム病。

### 2. SCPx 欠損症

白質変性症。

### 3. AMACR 欠損症

先天性胆汁酸合成異常症、感覚運動ニューロパチーや網膜色素変性症、てんかん、発達遅滞、再発性の脳症、adrenomyeloneuropathy やレフサム病などのペルオキシソーム病。

## D 遺伝学的検査

### 1. AOX, DBP, SCPx, AMACR 遺伝子の変異

#### <診断のカテゴリー>

- (1) 主要症状及び臨床所見で述べた項目。
- (2) 各疾患に特徴的なペルオキシソーム代謝産物の異常を認める。
- (3) イムノブロットまたは細胞染色による病因タンパクの欠損を認める。

確診例としては、下記①または②のいずれかに該当する症例とする。

- ① 上記、診断基準(1)-(3)の項目を満たすもの。
- ② 各疾患の(1)-(3)の項目1つ以上に病因遺伝子変異が同定されたもの。

## <診断基準>

プラスマローゲン合成系酵素欠損症 根性点状軟骨異形成症2型3型 Rhizomelic chondrodysplasia punctata (RCDP) type 2, type 3 の診断基準

### A 症状

RCDP type 2,3とも type 1 に共通する根性点状軟骨異形成症の臨床像を認める。すなわち近位優位の四肢短縮症と関節の点状石灰化、異常顔貌、白内障、重度の精神運動発達遅滞を呈する。また四肢短縮が近位優位でない例や、異常顔貌や発達遅滞などが軽度の variant type の報告もみられる。

### B 検査所見

#### 1. 血中・組織のプラスマローゲン含量の低下

生化学的には type2,3ともに血漿・血清、赤血球や線維芽細胞等におけるプラスマローゲン含量の減少をみとめる。一方、type1 ではプラスマローゲン含量の減少以外に、血漿・血清でのフィタン酸の増加も認める。

#### 2. 線維芽細胞を用いたプラスマローゲン合成系酵素活性の低下

RCDP type2 では DHAP acyltransferase 活性、type3 では alkyl-DHAP synthase 活性の低下を認める。ただし、DHAP acyltransferase は alkyl-DHAP synthase とのヘテロトリマーを形成して機能しているため、alkyl-DHAP synthase 欠損症の type3 においても type2 の欠損酵素である DHAP acyltransferase 活性が 15%程度減少することが報告されている。また type1 も病因である PEX7 が alkyl-DHAP synthase の受容体であるため、両酵素活性の低下を認める。

### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

臨床像からの鑑別としては骨系統疾患、特に根性以外の chondrodysplasia punctata が挙げられ、放射線科専門医による臨床、X 線所見の診断が重要である。RCDP type1 との鑑別はフィタン酸の蓄積や thiolase のプロセッシングに異常を認めないことより、ツェルバーガー症候群との鑑別は極長鎖脂肪酸の蓄積を認めないことや免疫染色で形態的に細胞内ペルオキシソームが存在していることより可能である。

### D 遺伝学的検査

1. RCDP type 2 は *dihydroxyacetonephosphate (DHAP) acyltransferase*、type 3 は *alkyl-DHAP synthase* 遺伝子の変異

## <診断のカテゴリー>

- (1) 主要症状及び臨床所見で述べた項目。
- (2) 血中や組織のプラスマローゲン含量の低下。フィタン酸、極長鎖脂肪酸は正常。
- (3) DHAP acyltransferase または alkyl-DHAP synthase の活性低下。

確診例としては、下記①または②のいずれかに該当する症例とする。

- ① 上記、診断基準(1)-(3)の項目を満たすもの。
- ② (1)-(3)の項目1つ以上に DHAP acyltransferase または alkyl-DHAP synthase の遺伝子変異を認めるもの。

## <診断基準>

### レフサム病の診断基準

#### A 症状

発症年齢は7ヶ月から50歳で、発症時期と重症度は必ずしも相関しない。多くの症例は必発である網膜色素変性症による夜盲で発症するが、小児期には気づかれないこともある。さらに視野狭窄も来す。その他の症状は頻度順に嗅覚障害、多発ニューロパチー、聴力障害、小脳失調、魚鱗癬を呈する。さらに不整脈や心筋症、突然死を来す症例も存在する。未治療症例の予後は不良で、約半数は30歳前に死亡しており、死因として心筋症による突然死が最も多い。経過は慢性進行性であるが、体重減少やストレス、外傷、感染を契機に多発ニューロパチーや筋力低下、失調などを急激に来す“急性レフサム病”の報告もある。

#### B 検査所見

##### 1. 血中フィタン酸の測定

血漿フィタン酸は食事の影響が大きいが、多くの症例で200  $\mu$ M以上を示す。またプリスタン酸の増加は認めないため、同時に測定してフィタン酸/プリスタン酸比の増加を確認することも診断に有用である。

##### 2. 髄液タンパク

細胞数の増多を伴わない髄液タンパクの増加を認める。

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

網膜色素変性症、難聴、成人発症の末梢神経障害や小脳失調、魚鱗癬や、フィタン酸の蓄積を認めるペルオキシソーム病。

#### D 遺伝学的検査

##### 1. *PHYH* 遺伝子の変異

## <診断のカテゴリー>

(1) 主要症状及び臨床所見で述べた項目。

(2) 血中フィタン酸の増加。

確診例としては、下記①または②のいずれかに該当する症例とする。

① 上記、診断基準(1)、(2)の項目を満たすもの。

② *PHYH* 遺伝子変異が同定されたもの。

## <診断基準>

### 原発性高シュウ酸尿症 I 型の診断基準

#### A 症状

発症は乳児期より 50 歳までみられるが、半数以上の症例は 5 歳以前に、90% 以上は 25 歳までに尿路結石の典型的症状である腎仙痛や無症候性血尿で発症する。その後、尿路結石を繰り返し、腎石灰化症、腎不全が進行して、ほとんどの症例で末期の腎不全状態に陥る。診断時までの臨床経過としては、①乳児期に腎結石から腎不全で、②小児から思春期に反復性尿路結石から腎不全で、③成人期に結石で、④腎移植後の再発で、⑤家族歴より発症前に、など多岐に渡る。

腎以外の症状では、致命的な症状として心筋内へのシュウ酸カルシウム沈着による不整脈が挙げられ、本症の透析患者の死因の半数を占めている。さらに痛風に類似した骨痛や網膜症、歯の異常、末梢神経障害、腎不全による成長障害などがみられる。

#### B 検査所見

##### 1. 生化学的検査

尿中シュウ酸、グリコール酸排泄量、血中シュウ酸値の増加を認める。原発性高シュウ酸尿症 II 型ではグリコール酸の尿中排泄増加は認めず、L-グリセリン酸の尿中排泄増加を認める。

##### 2. 腎エコー

##### 3. 肝生検による AGT 酵素活性の測定

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

繰り返す尿路結石症、腎石灰化症。

#### D 遺伝学的検査

##### 1. AGXT 遺伝子の変異

### <診断のカテゴリー>

- (1) 主要症状及び臨床所見で述べた項目。
- (2) 尿中シュウ酸、グリコール酸排泄量、血中シュウ酸値の上昇。
- (3) 肝生検による AGT 酵素活性の低下
- (4) AGXT 遺伝子変異を認める。

確診例としては、下記①または②のいずれかに該当する症例とする。

- ① 上記、診断基準(3)または(4)の項目を満たすもの。
- ② (3)または(4) 未実施でも(1)および(2)の項目を満たすもの。

## <診断基準>

### アカタラセミア(無カタラーゼ血症)の診断基準

#### A 症状

多くは幼少期に歯肉部に発症する口腔壊疽を特徴とする。進行性で歯肉辺縁の潰瘍から歯周組織全般の壊疽、骨壊死にまで進行する重症例から、歯槽膿漏程度の軽症例までである。前述した様に、近年では口腔環境の改善や抗生物質の普及により、発症は減少傾向にあると考えられている。また皮膚においては過酸化水素の塗布、付着による黒化で気づく場合もある。

#### B 検査所見

##### 1. 血中カタラーゼ活性の測定

血液が過酸化水素で黒褐色に変わることよりも可能だが、血液中のカタラーゼ活性を測定することによる。ほとんど認めなければアカタラセミア、50%程度、残存していればヒポカタラセミアと診断される。

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

進行性壊疽性口内炎、歯槽膿漏

#### D 遺伝学的検査

##### 1. *catalase* 遺伝子の変異

## <診断のカテゴリー>

(1) 主要症状及び臨床所見で述べた項目。

(2) 血中カタラーゼ活性の低下。

確診例としては、下記①または②のいずれかに該当する症例とする。

① 上記、診断基準(1)、(2)の項目を満たすもの。

② *catalase* 遺伝子変異が同定されたもの。

## <重症度分類>

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

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

#### modified Rankin Scale

#### 参考にすべき点

0_ まったく症候がない	自覚症状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。

## 3-23 副甲状腺機能低下症

### ○ 概要

#### 1. 概要

副甲状腺機能低下症は、副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone: PTH)分泌低下による PTH 作用障害から低カルシウム(Ca)血症や高リン血症が惹起され、主に低 Ca 血症による症状が問題となる疾患である。

#### 2. 原因

副甲状腺機能低下症の原因は、遺伝子異常、頸部手術後、肉芽腫性疾患、免疫異常など、多岐に渡る。

#### 3. 症状

低 Ca 血症による口周囲や手足などのしびれ感・錯感覚、テタニー、喉頭痙攣、全身痙攣が問題となる場合が多い。これに加え、白内障や大脳基底核の石灰化、抑うつ、不整脈、皮膚や毛髪の異常など、多彩な症候を呈しうる。

#### 4. 治療法

テタニーや全身痙攣などに対しては、グルコン酸 Ca の静脈投与が行われる。慢性期の治療には、血中 Ca 濃度を上昇させるために活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤が主として使用される。これに加え、Ca 製剤が併用される場合がある。ただしこれらの治療は、病因に基づく治療法ではなく、高 Ca 血症や高 Ca 尿症、腎石灰化や尿路結石、腎機能障害などの有害事象を惹起する場合がある。

#### 5. 予後

現状の治療により、血中 Ca 濃度を上昇させ、テタニーや全身痙攣を予防することはある程度可能である。ただし、不規則な服薬や食事量低下による Ca 摂取量の減少などにより、症状が出現する場合がある。さらに上述のように、治療薬による有害事象が問題となる場合もある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 900 人
2. 発病の機構  
不明(遺伝子異常の場合でも、該当遺伝子変異が PTH 分泌障害を惹起する機序は不明な場合が多い。  
また、特発性副甲状腺機能低下症と呼ばれる疾患の病因は明らかではない。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤が、治療に用いられている。しかし本治療は、病因に基づく治療ではなく、しばしば高 Ca 血症や腎機能障害などの有害事象が問題となる。)
4. 長期の療養  
必要(発症すると生涯持続し、治療を中断することができない。)
5. 診断基準  
あり
6. 重症度分類  
重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

日本内分泌学会

### <診断基準>

副甲状腺機能低下症の診断基準で Definite、Probable とされたものを対象とする。ただし、二次性副甲状腺機能低下症、マグネシウム補充により治癒する場合を除く。

### 副甲状腺機能低下症の診断基準

#### A 症状

1. 口周囲や手足などのしびれ、錯感覚
2. テタニー
3. 全身痙攣

#### B 検査所見

1. 低 Ca 血症、正または高リン血症
2. eGFR 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上
3. Intact PTH 30 pg/ml 未満

### <診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち 1 項目以上 + Bのうち 3 項目を満たすもの

Probable: Bのうち 3 項目を満たすもの

Possible: B のうち 2 項目を満たすもの

### <除外項目>

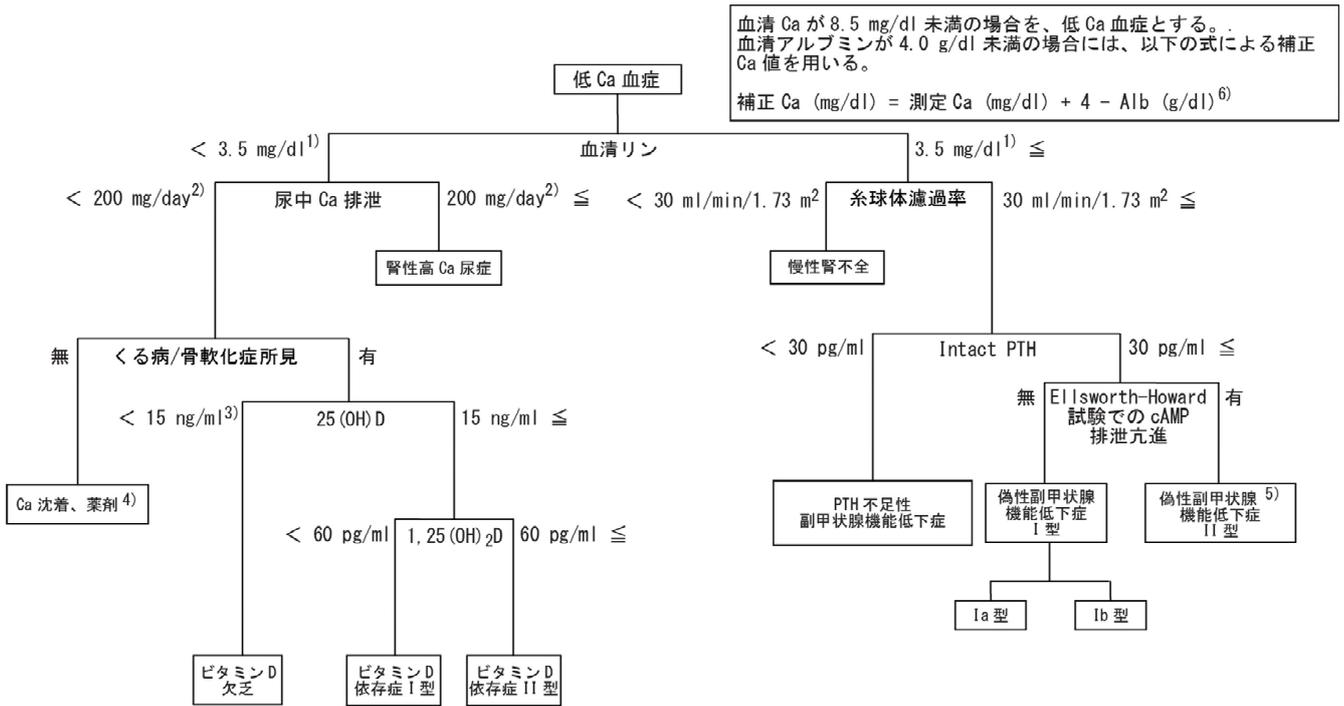
#### 1. 二次性副甲状腺機能低下症

二次性に副甲状腺機能低下を来す疾患は以下のとおり

- ・頸部手術後
- ・放射線照射後
- ・悪性腫瘍の浸潤
- ・肉芽腫性疾患
- ・ヘモクロマトーシス
- ・ウィルソン病
- ・母体の原発性副甲状腺機能亢進症(新生児・一過性)

#### 2. マグネシウム補充により治癒する場合

低マグネシウム血症を認める場合には硫酸マグネシウム等による補充を行い、低マグネシウム血症の改善に伴い低 Ca 血症が消失する場合には、低マグネシウム血症に対する治療を継続する。



- 1) 乳児では 5.5 mg/dl、小児では 4.5 mg/dl を用いる。
- 2) 小児では 4 mg/kg/day を用いる。
- 3) 特に小児では、血清 25(OH)D が 15 ng/ml を超えていても、ビタミン D 欠乏が否定できない場合がある。このような場合には、まずビタミン D の補充が薦められる。
- 4) 副甲状腺手術後の飢餓骨症候群、骨形成性骨転移、急性肺炎、ビスフォスフォネートなどの薬剤が含まれる。
- 5) 報告されている偽性副甲状腺機能低下症 II 型患者には、尿管障害を伴う例や抗癌薬による治療中の例が含まれている。これらの Ca 代謝に影響する原因を有さない偽性副甲状腺機能低下症 II 型患者が存在するかどうかは、明らかではない。
- 6) クエン酸などのキレート剤は、総 Ca 濃度を変化させずにイオン化 Ca 濃度を低下させる。

図 1. 低 Ca 血症の鑑別フローチャート

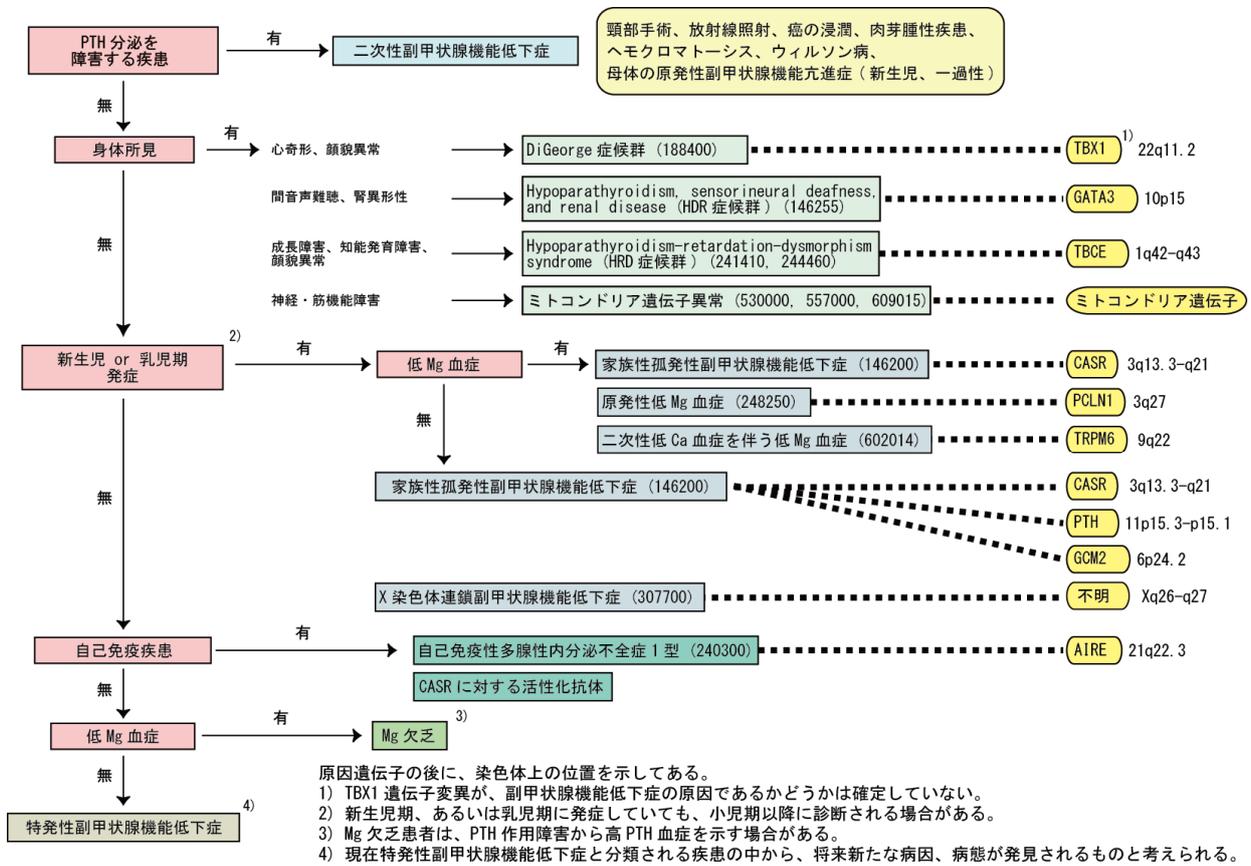


図 2. PTH 不足性副甲状腺機能低下症の鑑別フローチャート

<重症度分類>

下記を用いて中等症以上を対象とする。

主要徴候により、分類される。

軽症: 生化学異常を認めるものの、感覚異常やテタニーなどの症候を認めず、日常生活に支障がない。

中等症: 低 Ca 血症を認め、しびれなどの感覚異常を認め、日常生活に支障がある。

重症: 低 Ca 血症を認め、テタニーや痙攣などにより、日常生活に著しい支障がある。

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、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。

## 3-24 偽性副甲状腺機能低下症

### ○ 概要

#### 1. 概要

副甲状腺ホルモン(PTH)が正常に分泌されているにもかかわらず、PTHに対して標的組織が抵抗性を示し、低カルシウム血症、高リン血症など、副甲状腺機能低下症と同じような症状を呈する病態である。偽性副甲状腺機能低下症にオルブライト遺伝性骨ジストロフィー(Albright hereditary osteodystrophy: AHO)の症候を合併する病型をIa型、合併しないものをIb型と呼ぶ。その他にIc型、II型の病型が提唱されているが、Ic型の区分は意義が確立されておらず、II型は独立した疾患として存在するのか疑問視されている。

#### 2. 原因

PTHの受容体であるPTH/PTHrP受容体(PTHr1)と、細胞内シグナル伝達系のサイクリックAMP(cAMP)を生成するadenylyl cyclase(AC)との間に介在するGs $\alpha$ タンパクの活性低下が原因である。Gs $\alpha$ タンパクをコードするGNAS遺伝子領域は複雑なインプリンティング調節を受けている。母由来アレルのGs $\alpha$ タンパク発現と父由来アレルのGs $\alpha$ タンパク発現抑制には組織特異性があり、多くのホルモン標的組織では母由来アレルの発現が優位であるために異常Gs $\alpha$ タンパクをコードする遺伝子が母から由来したときにはホルモン抵抗性をきたし偽性副甲状腺機能低下症Ia型となる。一方、異常Gs $\alpha$ タンパクをコードする遺伝子が父から由来したときには子はホルモン抵抗性を伴わない偽性偽性副甲状腺機能低下症となる。

Ib型ではGNAS遺伝子近傍のDNAメチル化パターン異常がみられGs $\alpha$ タンパク発現量の低下が原因であると推測されるが、その機序は不明である。

#### 3. 症状

低カルシウム血症による症状は、口周囲や手足などのしびれ感・錯感覚、テタニー、喉頭痙攣、全身痙攣が問題である。これに加え、白内障や大脳基底核の石灰化、抑うつ、不整脈、皮膚や毛髪の異常など、多彩な症候を呈しうる。PTH以外のホルモンに対する抵抗性をしめす症例があり、甲状腺機能低下症、性腺機能低下症を合併することがある。オルブライト遺伝性骨ジストロフィー(Albright hereditary osteodystrophy: AHO)の症候を合併する。AHOの症候とは、異所性皮下骨化、短指趾症、円形顔貌、肥満、低身長、知能障害である。

#### 4. 治療法

低カルシウム血症に対して活性型ビタミンD投与により治療する。TSH抵抗性による甲状腺機能低下症を合併する場合には甲状腺ホルモン薬の補充療法、GHRH抵抗性による成長ホルモン分泌不全を合併する場合には成長ホルモン投与を行う。

#### 5. 予後

活性型ビタミンD投与を継続することで低カルシウム血症は是正されこれによる症状はほぼなくなるが、過剰なビタミンD投与による尿路結石、腎機能低下が治療にともなう合併症となることがある。オルブライト

遺伝性骨ジストロフィーはすべての症例にみられる訳ではなく、症状の程度も多様であるが、異所性皮下骨化は発生した部位、大きさによっては運動制限、生活制限の原因となる。外科的切除以外対処方法がないが、同一部位に再発することもある。知能障害の程度も多様であるが、ホルモン補充療法によっては改善しないものと考えられている。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 400 人
2. 発病の機構  
不明(*GNAS* 遺伝子の関連が示唆されている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(ホルモン受容機構異常に関する調査研究班)
6. 重症度分類  
重症度分類を用いて重症を対象とする。

#### ○ 情報提供元

「ホルモン受容機構異常に関する調査研究班」  
千葉県こども病院 診療部長 皆川真規

### <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

#### ホルモン受容機構異常に関する調査研究班の診断基準

##### A 症状

1. 口周囲や手足などのしびれ、錯感覚
2. テタニー
3. 全身痙攣

##### B 検査所見

1. 低カルシウム血症、正または高リン血症
2. eGFR 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上
3. Intact PTH 30 pg/ml 以上

##### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

##### ビタミン D 欠乏症

\* 血清 25 水酸化ビタミン D (25(OH)D) が 15ng/ml 以上であっても B の検査所見であること。25(OH)D が 15ng/ml 未満の場合にはビタミン D の補充等によりビタミン D を充足させたのちに再検査をおこなう。

##### D 遺伝学的検査

1. *GNAS* 遺伝子の変異
2. *GNAS* 遺伝子の転写調節領域の DNA メチル化異常

### <診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1項目以上+Bのすべてを満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dのいずれかを満たすもの

Probable: Aのうち1項目以上+Bのすべてを満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aのうち1項目以上+Bのすべてを満たすもの

<重症度分類>

下記を用いて重症を対象とする。

重症:PTH 抵抗性による低カルシウム血症に対して薬物療法を必要とすることに加え、異所性皮下骨化、短指趾症、知能障害により日常生活に制約があるもの。

中等症:PTH 抵抗性による低カルシウム血症に対して薬物療法を必要とするもの。

軽症:特に治療を必要としないもの。

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、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。

## 3-25 副腎皮質刺激ホルモン不応症

### ○ 概要

#### 1. 概要

ACTH 不応症は、家族性アジソン病から独立した疾患単位であり、先天性の要因により、グルココルチコイドであるコルチゾール、および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するが、ミネラルコルチコイドであるアルドステロンの分泌は保たれている状態である。ACTH 不応症は、無涙症(alacrima)、アカラシア(achalasia)を合併することがあり、Triple A 症候群(Allgrove 症候群)と呼ばれる。

#### 2. 原因

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 受容体の膜表面移送に必要な MRAP 異常、ミトコンドリアの nicotinamide nucleotide transhydrogenase(NNT) や TXNRD2 (thioredoxin reductase) の異常が、一部で同定されている。Triple A 症候群(Allgrove 症候群)における遺伝子異常としては、ALADIN(AAAS)異常が同定されている。

#### 3. 症状

嘔吐、哺乳不良、色素沈着、低血糖などで発症する。発症時期は主に新生児期～乳幼児期であるが、学童になってから発症する例がある。新生児黄疸が重症・遷延化することもある。なかに高身長を呈する患者もいる。

Triple A 症候群(Allgrove 症候群)では、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の速やかな補充と、水分・糖分の補給が必要であり、治療が遅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の補充が必要である。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量の2～3倍服用する。

#### 5. 予後

副腎機能の回復は期待できないので、生涯にわたりグルココルチコイドの補充が必要である。適切な治療が行われれば予後は比較的良好である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(遺伝子の異常などが示唆されている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(根本的治療法なし)
4. 長期の療養  
必要(生涯にわたりグルココルチコイドの補充が必要となる)
5. 診断基準  
あり(研究班作成)
6. 重症度分類  
1)~3)のいずれか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」
  - 2)「負荷試験への反応性低下」
  - 3)「何らかの副腎不全症状がある」
  - 4)「ステロイドを定期的に補充している者」

○ 情報提供元

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班」

研究分担者 国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部 基礎内分泌研究室長 勝又規行  
(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)

## <診断基準>

確実例を対象とする。

副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)不応症

### 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. 全身の色素沈着
3. トリプル A 症候群の場合には ACTH 不応に加え無涙症、アカラシア、精神運動発達の遅れを程度の差はあるが伴う。

### II. 検査所見

1. コルチゾール、副腎アンドロゲンの産生低下
  - (1)血中コルチゾールの低値
  - (2)血中副腎性アンドロゲンの低値
  - (3)尿中遊離コルチゾールの低値
  - (4)ACTH 負荷試験における血中コルチゾールの反応性の低下または消失
2. 血中 ACTH の高値
3. 血漿アルドステロンは正常、血漿レニン活性または濃度正常。

### III. 遺伝子診断

MC2R 遺伝子, MRAP 遺伝子, NNT 遺伝子, TXNRD2 遺伝子等の異常  
トリプル A 症候群は ALADIN 遺伝子異常。

### IV. 除外項目

- ・副腎低形成症
- ・21-水酸化酵素欠損症
- ・先天性リポイド過形成症

(注1)MC2R(ACTH 受容体)、MRAP(MC2R-accessory protein)は ACTH 受容体と相互作用する蛋白、NNT (nicotinamide nucleotide transhydrogenase)、TXNRD2 (thioredoxin reductase) はミトコンドリア蛋白

### [診断基準]

確実例:Iのいずれかひとつ, IIのすべておよび IIIのいずれかの1つの遺伝子異常を満たすもの  
ほぼ確実例:Iのいずれかひとつおよび IIのすべてを満たすもの

### <重症度分類>

日常生活が障害されており、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対象とする。

1)「血中コルチゾールの低下を認める」

血中コルチゾール基礎値  $4 \mu\text{g/dL}$  未満

2)「負荷試験への反応性低下」

迅速 ACTH 負荷( $250 \mu\text{g}$ )に対する血中コルチゾールの反応  $15 \mu\text{g/dL}$  未満

3)「何らかの副腎不全症状がある」

以下に示すような何らかの副腎不全症状がある

- ・特徴的な色素沈着
- ・半年間で5%以上の体重減少
- ・低血圧
- ・脱毛
- ・低血糖症状
- ・消化器症状(悪心、嘔吐など)
- ・精神症状(無気力、嗜眠、不安など)
- ・関節痛
- ・過去1年間に急性副腎皮質不全症状に伴う入院歴がある

4)「ステロイドを定期的に補充している者」

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、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。

## 3-26 ビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症

### ○ 概要

#### 1. 概要

別名、低リン血症性くる病・骨軟化症と呼ばれる疾患である。このうち、成長軟骨帯閉鎖以前に発症するものを、くる病と呼んでいる。くる病・骨軟化症は、骨石灰化障害を特徴とする疾患で、下記の症状により、罹患患者の QOL を重度に障害しうる。ビタミン D 欠乏性くる病・骨軟化症とは異なり、天然型ビタミン D により完治しない。

#### 2. 原因

近年の研究により、ビタミン D 抵抗性くる病・骨軟化症の多くは、繊維芽細胞増殖因子 23 (fibroblast growth factor 23: FGF23) の過剰産生によるものであることが明らかにされてきた。FGF23 は、腎尿細管リン再吸収と、血中 1,25-水酸化ビタミン D 濃度の低下を介する腸管リン吸収の抑制により、血中リン濃度を低下させるホルモンである。FGF23 は、生理的には骨で産生されるものと考えられている。遺伝性のビタミン D 抵抗性くる病では、いくつかの遺伝子異常により骨での FGF23 産生が亢進するものと考えられている。ただし、これらの原因遺伝子変異がどのような機序により FGF23 を促進しているかは不明である。また、後天性ビタミン D 抵抗性骨軟化症の代表的疾患である腫瘍性骨軟化症では、PMTMCT (Phosphaturic mesenchymal tumor, mixed connective tissue variant) などの良性の腫瘍より FGF23 が過剰産生される。この場合にも、腫瘍による FGF23 過剰産生の機序は不明である。

#### 3. 症状

ビタミン D 抵抗性くる病では、O 脚や X 脚などの骨変形、成長障害、脊柱の湾曲、頭蓋癆、大泉門の開離、肋骨念珠、関節腫脹が生じうる。ビタミン D 抵抗性骨軟化症では、筋力低下や骨痛が主徴となる。適切な治療が行われないと、著明な筋力低下から、ビタミン D 抵抗性骨軟化症患者は完全に寝たきりになってしまう場合もある。

#### 4. 治療法

リン製剤と活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤が、使用されている。ただし、これらは病因に基づく治療ではなく、また下痢や高カルシウム血症などによる腎機能障害、二次性副甲状腺機能亢進症などの有害事象が問題となる場合がある。

#### 5. 予後

現在の治療により、ビタミン D 抵抗性くる病患者の成長障害はある程度改善するものの、成人後も平均身長を下回る場合が多い、また、特に下肢の骨変形の完全な防止は困難である。ビタミン D 抵抗性骨軟化症患者は、治療により筋力低下や骨痛が改善する場合が多いものの、服薬を中止できない場合が殆どである。

## ○ 要件の判定に必要な事項

### 1. 患者数

厚生労働省ホルモン受容機構異常に関する研究班の全国調査から、本邦での年間発症症例数 117 例 (95% CI 75-160)と推定されている。

### 2. 発病の機構

不明(上述のように、FGF23 過剰産生の機序は不明である。)

### 3. 効果的な治療方法

未確立(リン製剤と活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤が使用されているものの、病因に基づく治療法ではない。)

### 4. 長期の療養

必要(遺伝性のくる病では、低リン血症は生涯継続する。ビタミン D 抵抗性骨軟化症でも、服薬を中止できない場合が多い。)

### 5. 診断基準

あり(厚生労働省ホルモン受容機構異常に関する研究は、日本内分泌学会、日本骨代謝学会の合同で作成。)

### 6. 重症度分類

重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

## ○ 情報提供元

「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」

研究代表者 和歌山県立医科大学 教授 赤水尚史

## <診断基準>

下記の疑いを含め、①血清リン低値、②FGF23 高値を満たす、図では別名の FGF23 関連低リン血症と記載されているビタミン D 抵抗性くる病・骨軟化症を対象とする。

### 【診断指針】

#### ●くる病

##### 大項目

- a) 単純 X 線像でのくる病変化(骨幹端の杯状陥凹、または骨端線の拡大や毛ばだち)
- b) 高アルカリホスファターゼ血症\*

##### 小項目

- c) 低リン血症\*、または低カルシウム血症
- d) 臨床症状
  - 脚・X 脚などの骨変形、脊柱の彎曲、頭蓋癆、大泉門の開離、肋骨念珠、関節腫脹のいずれか

\*年齢に応じた基準値を用いて判断する。

低カルシウム血症 血清カルシウム補正值 8.4 mg/dl 以下

イオン化カルシウム 2.1 mmol/l 以下

低リン血症と判定するための年齢別の基準値を示す(施設間での差を考慮していないので、参考値である)。

血清リン値(示した値以下を低リン血症と判定する)

1 歳未満	4.5 mg/dl
1 歳から小児期	4.0 mg/dl
思春期以降成人まで	3.5 mg/dl

##### 高アルカリホスファターゼ血症

血清 ALP	1 歳未満	1200 IU/L 以上
	1 歳から小児期	1000 IU/L 以上
	思春期の成長加速期	1200 IU/L 以上

#### 1) くる病

大項目 2 つと小項目の 2 つをみたすもの

#### 2) くる病の疑い

大項目 2 つと小項目の 2 つのうち 1 つをみたすもの

ただし、下記の除外診断を考慮すること

ビタミン D 欠乏症、ビタミン D 依存症 1 型、2 型、低ホスファターゼ症、骨幹端骨異形成症、Blount 病、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症

●骨軟化症\*\*

大項目

- a) 低リン血症、または低カルシウム血症
- b) 高骨型アルカリホスファターゼ血症

小項目

c) 臨床症状

筋力低下、または骨痛

(筋力低下の程度:しゃがんだ位置から立ち上がれない、階段昇降不可など)

d) 骨密度

若年成人平均値(YAM)の 80%未満

e) 画像所見

骨シンチグラフィーでの肋軟骨などへの多発取り込み、または単純 X 線像での

Looser's zone

1) 骨軟化症

大項目 2 つと小項目の 3 つをみたまもの

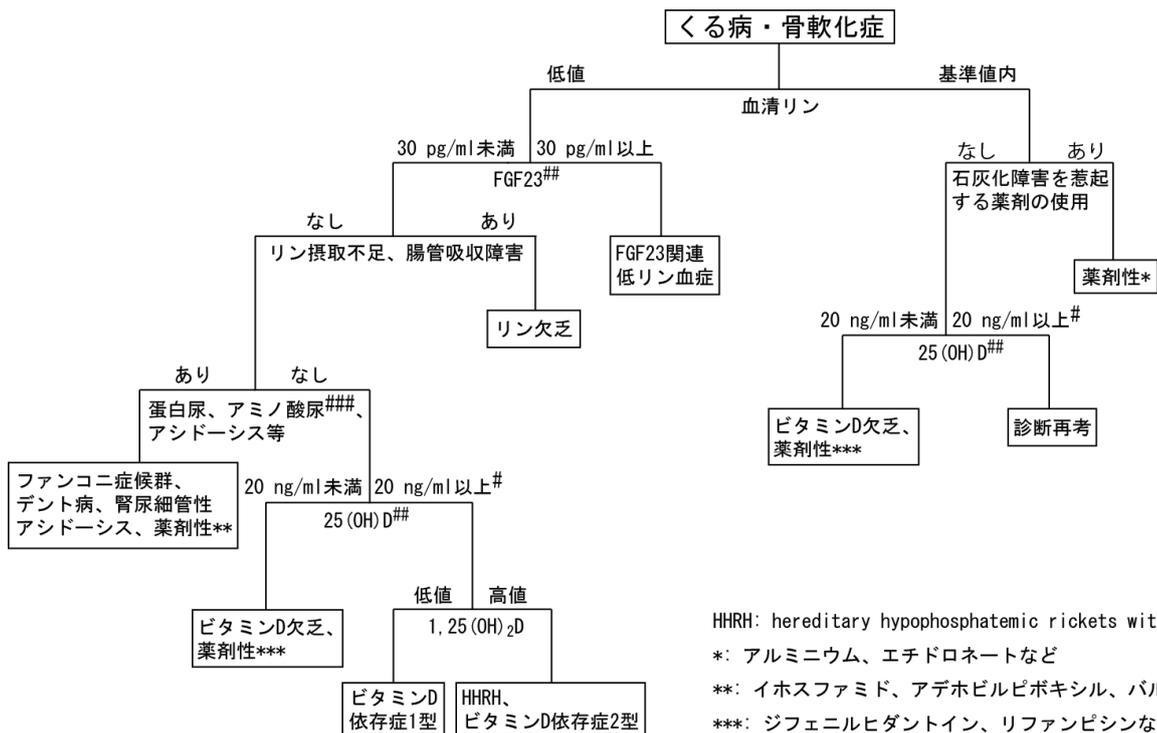
2) 骨軟化症の疑い

大項目 2 つと小項目の 2 つをみたまもの

除外すべき疾患

骨粗鬆症、癌の多発骨転移、多発性骨髄腫、腎性骨異常栄養症、原発性副甲状腺機能亢進症

\*\*くる病として発症した症例は、くる病の診断指針に準じる。



# 小児では、より高値であってもくる病の原因となることがある。  
 ## 保険適用外検査。  
 ### ビタミンD代謝物作用障害でも認められる場合がある。

<重症度分類>

下記を用いて中等症以上を対象とする。

主要徴候により、分類される。

軽症: 生化学異常を認めるものの、骨変形や成長障害、筋力低下などを認めず、日常生活に支障がない。

中等症: 骨変形や成長障害(-2.5SD から-2SD の間)、筋力低下(歩行困難)、骨痛(鎮痛剤の使用)などにより、日常生活に支障がある。低カルシウム血症による筋肉攣縮や全身けいれん、骨 X 線による骨折像、2 次性の副甲状腺機能亢進症

重症: 骨変形(四肢の機能障害を伴う)や成長障害(-2.5SD 以下)、筋力低下(立ち上がれない)、骨痛(運動制限)などにより、日常生活に著しい支障がある。3次性の副甲状腺機能亢進症

※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。

## 3-27 ビタミン D 依存性くる病/骨軟化症

### ○ 概要

#### 1. 概要

ビタミン D 依存性くる病/骨軟化症は、ビタミン D 依存症ともいい、遺伝性に天然型ビタミン D に対する抵抗性を示すくる病(骨軟化症)をきたす疾患で、生理量のビタミン D ではその作用が不足する病態である。通常生後数カ月以内に、くる病所見や、低カルシウム血症によるテタニーやけいれんで発症する。腎臓の 25 位水酸化ビタミン D 1 $\alpha$  位水酸化酵素遺伝子(*CYP27B1*)の不活性型変異によりビタミン D 活性化が障害されるビタミン D 依存症 1 型(Vitamin D-dependent rickets, type 1: VDDR 1)と、ビタミン D 受容体遺伝子(*VDR*)の不活性型変異によりビタミン D の作用が障害されるビタミン D 依存症 2 型(Vitamin D-dependent rickets, type 2: VDDR 2)に分類される。

#### 2. 原因

ビタミン D 依存症 1 型: 25 位水酸化ビタミン D 1 $\alpha$  位水酸化酵素遺伝子の異常、ビタミン D 依存症 2 型: ビタミン D 受容体遺伝子の異常の 2 つに分けられる。しかし、活性型ビタミン D の治療量に症例により差があること、自然軽快する例があること、2 型の症状の一つの禿頭は病態が不明で治療法がないことなど、機序が不明な点が残されている。

#### 3. 症状

通常生後数カ月以内に、くる病所見や、低カルシウム血症によるテタニーやけいれんで発症する。その他、低リン血症、高 ALP 血症、高 PTH 血症を呈する。血中 1,25(OH)<sub>2</sub>D の濃度は、1 型では低値で、2 型では高値となる。2 型では禿頭を伴うことが多い。

#### 4. 治療法

##### ビタミン D 依存症 1 型

生理量のビタミン D 投与に抵抗する(3,000~4,000 単位ビタミン D の 4 週間の治療に反応しない)のに対し、活性型ビタミン D を治療に用いれば通常量で治癒させうる。アルファカルシドールで初期量約 0.1  $\mu$ g/kg/日、維持量 0.05  $\mu$ g/kg/日程度投与すると、早期に血清カルシウム値は増加し、2-3 か月でくる病の骨所見の改善がみられる。

##### ビタミン D 依存症 2 型

治療の基本は活性型ビタミン D の大量投与であるが、VDR の活性低下の程度には症例毎に差があるため、その必要量はさまざまである。持続する低カルシウム血症に対しては、カルシウムを点滴で十分に投与する必要がある。経過中に自然寛解がみられる場合がある。

#### 5. 予後

適切な治療の継続は必要で、骨変形、低身長、禿頭などが持続する場合がある。治療により筋力低下や骨痛が改善する場合は多いものの、服薬を中止できない場合が殆どである。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100 人未満
2. 発病の機構  
不明(ビタミン D の活性化の異常と感受性の異常(受容体異常)であるが、腸管でのカルシウム吸収および骨形成・吸収に、ビタミン D 依存性の部分と非依存性の部分があり、その詳細な機構は解明されていない。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤とカルシウム剤が使用されている。一部の症例では、症状の改善に乏しいので、より良い治療法が必要)
4. 長期の療養  
必要(服薬を中止できない場合が多い。)
5. 診断基準  
あり
6. 重症度分類  
重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」

研究代表者 和歌山県立医科大学 教授 赤水尚史

### <診断基準>

確実例を対象とする。

#### ビタミンD依存性くる病/骨軟化症1型(ビタミンD依存症1型)

1. 低カルシウム血症
2. 低リン血症
3. 血中PTH高値
4. 血中ALP高値
5. 血中1,25(OH)<sub>2</sub>D低値
6. 血中25OHD値正常
7. 骨X線像でくる病/骨軟化症の存在

診断基準 確実例:1-7のすべての項目を満たす。

疑い例:1-7のうち6つの項目を満たす。

25水酸化ビタミンD1 $\alpha$ 水酸化酵素遺伝子異常が証明されれば、1-7のうち2つの項目を満たすと本症の確実例と診断できる。

#### ビタミンD依存性くる病/骨軟化症2型(ビタミンD依存症2型)

1. 低カルシウム血症
2. 低リン血症
3. 血中PTH高値
4. 血中ALP高値
5. 血中1,25(OH)<sub>2</sub>D高値
6. 血中25OHD値正常
7. 骨X線像でくる病/骨軟化症の存在

参考所見:ビタミンD受容体遺伝子異常、禿頭の存在

診断基準 確実例:1-7のすべての項目を満たす。

疑い例:1-7のうち6つの項目を満たす。

ビタミンD受容体遺伝子異常が証明されれば、1-7のうち2つの項目を満たすと本症の確実例と診断できる。

参考:高カルシウム尿を伴う遺伝性低リン血症性くる病(HHRH)とは、ビタミンD依存性くる病では、低カルシウム血症となること、高カルシウム尿を呈さないことで鑑別可能である。

## 判定のための参考値

### 1. 低カルシウム血症

血清カルシウム補正值 8.4 mg/dl 以下

イオン化カルシウム 2.1 mmol/l 以下

### 2. 低リン血症

1 歳未満 4.5 mg/dl 以下

1 歳から小児期 4.0 mg/dl 以下

思春期以降成人まで 3.5 mg/dl 以下

### 3. 血中 PTH 高値:施設基準を用いて判定する。

### 4. 高アルカリホスファターゼ血症

血清 ALP 1 歳未満 1200 IU/L 以上

1 歳から小児期 1000 IU/L 以上

思春期の成長加速期 1200 IU/L 以上

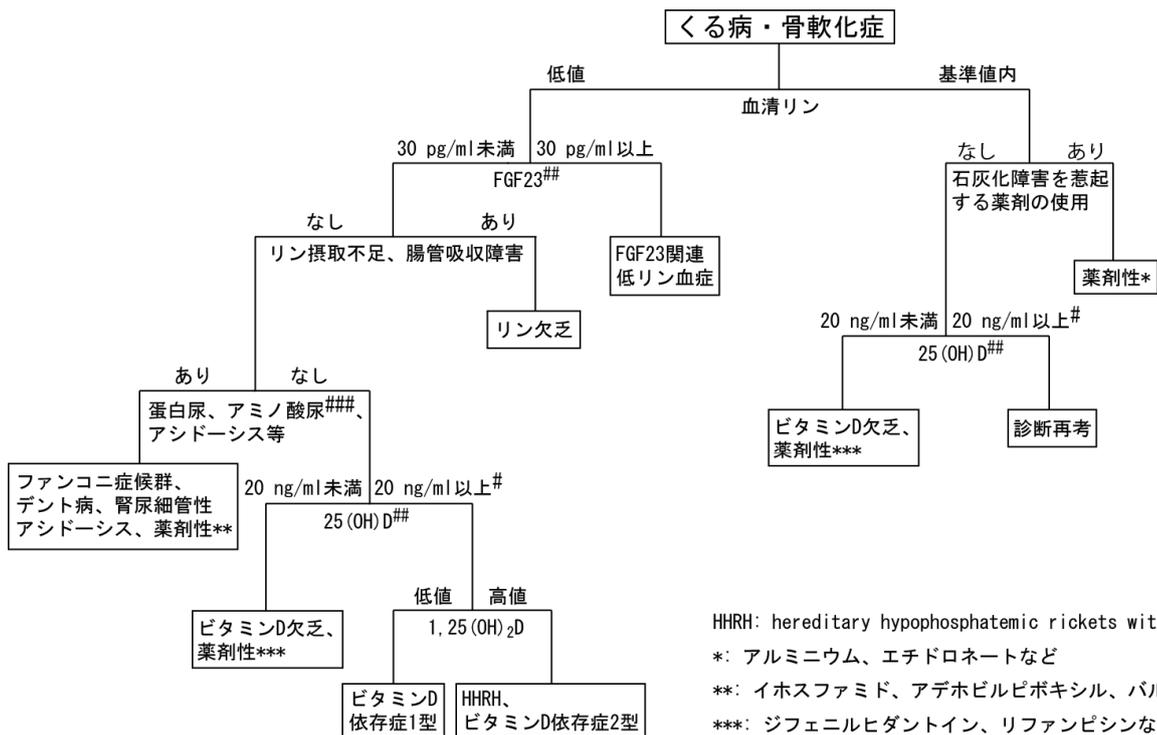
### 5. 血中 1,25(OH)<sub>2</sub>D 低値、高値:施設基準を用いて判定する。

### 6. 血中 25OHD: およそ 20–80 ng/ml は欠乏症、過剰症として扱わない。

## 除外すべき疾患

ビタミン D 欠乏症、ビタミン D 抵抗性くる病(低リン血症性くる病)、低ホスファターゼ症、骨幹端骨異形成症、Blount 病、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症

くる病・骨軟化症の画像診断から、ビタミン D 依存症1型、2型の診断に至る経路を下図で示す。



# 小児では、より高値であってもくる病の原因となることがある。  
 ## 保険適用外検査。  
 ### ビタミンD代謝物作用障害でも認められる場合がある。

### <重症度分類>

重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

主要徴候により、分類される。

軽症: 生化学異常を認めるものの、骨変形や成長障害、筋力低下などを認めず、日常生活に支障がない。

中等症: 骨変形や成長障害(-2.5SD から-2SD の間)、筋力低下(歩行困難)、骨痛(鎮痛剤の使用)などにより、日常生活に支障がある。低カルシウム血症による筋肉攣縮や全身けいれん、骨 X 線による骨折像、2 次性の副甲状腺機能亢進症

重症: 骨変形(四肢の機能障害を伴う)や成長障害(-2.5SD 以下)、筋力低下(立ち上がれない)、骨痛(運動制限)などにより、日常生活に著しい支障がある。3次性の副甲状腺機能亢進症

※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。

## 3-28 フェニルケトン尿症

### ○ 概要

#### 1. 概要

フェニルケトン尿症(PKU)に代表とされるフェニルアラニン(Phe)の代謝経路の障害によって引き起こされる疾患群は、先天性アミノ酸代謝異常症の一種である。Phe は必須アミノ酸のひとつで、正常な蛋白合成を営むためには体外から摂取する必要がある。この食事の中の Phe は蛋白合成に用いられる以外は、主に Phe 水酸化酵素 (PAH)によりチロシン (Tyr)に変換され Tyr 代謝経路で分解される。Phe 水酸化反応が障害された場合、Phe が蓄積し血中 Phe 値が上昇し、尿中には Phe のほかその代謝産物のフェニルピルビン酸が大量に排泄されることから PKU と呼ばれている。過剰の Phe とともにこれらの代謝産物は正常の代謝を阻害し、新生児・乳児期では脳構築障害による精神発達遅滞を代表とする臨床症状を引き起こすが、成人においてもさまざまな精神症状を引き起こしたり、酸化ストレスの成因となることが示唆されている。

#### 2. 原因

PAH は PAH 遺伝子によりコードされ、PAH 遺伝子の異常により酵素活性の低下を引き起こす。さらに、PAHは補酵素としてテトラヒドロビオプテリン(BH4)を利用するため、BH4の合成系あるいは再生系の代謝経路の異常によってもPAH酵素活性が低下する。BH4はPAHの補酵素として利用される以外に、脳内のチロシン水酸化酵素にも利用されるため、BH4の低下は、ドーパの産生低下を生じ、ドーパミン、ノルエピネフリン、エピネフリンの低下を引き起こす。またトリプトファン水酸化酵素の異常によるセロトニンの低下が起こるため、高 Phe 血症による中枢神経障害だけでなく、神経伝達物質の低下による重篤な中枢神経症状が出現する。わが国で新生児マス・スクリーニングが開始されてから 2011 年度までの約30年間に累積で約 500 人以上の高 Phe 血症(PKU、BH4 反応性高 Phe 血症、BH4 欠損症を含む)が発見された。発生頻度は約 7 万人に 1 例で全国で年間 20 人前後発見される。

#### 3. 症状

通常生後数ヶ月から 2 歳頃までに脳の発達障害をきたす。小頭症、てんかん、重度の精神発達遅滞、行動上の問題などの徴候と症状を示す。特有の尿臭(ネズミ尿臭、カビ臭)、赤毛、色白、湿疹がみられることがある。画像所見として脳萎縮、MRI にて白質病変を認めることがある。

#### 4. 治療法

新生児では早期に Phe 投与量を適切に制限して、数日のうちに血中 Phe 値が 10mg/dl 以下になるよう治療する。そして血中 Phe 値が 2~4mg/dl まで低下するように Phe の摂取量を調節する。Phe 忍容能は症例により異なるので血中 Phe 値を連日測定しながら Phe の摂取量を決定する(具体的には下記の PAH 欠損症の治療指針を参照)。このような初期治療は原則として入院して行う。PAH 欠損症であることが確定できれば、以下 PAH 欠損症の治療指針に従って治療をすすめる。BH4 欠損症と診断された場合には、神経伝達物質の補充療法が必要となるので注意を要する。

#### 5. 予後

フェニルアラニン値が上昇すると精神症状が不可逆的に進行するため、定期的に知能発達検査(3 歳までは津守・稲毛式などの発達指数の検査、3 歳以後は知能指数の検査)を行う。また適宜脳波検査と脳の画像検査を行うことが望ましい。食事療法は少なくとも成人になるまで継続すべきであり、一生続けていく必要が

ある。中学生以降でも可能な限り血中Phe値を10以下に維持することが望ましい。患者が女性の場合、妊娠中の高Phe血症は、胎児に、小頭症や心奇形など重篤な影響を与える。これを予防するには、PKU患者が妊娠を希望する場合、受胎前よりPhe制限食を開始し、全妊娠期間を通じて血中Phe値を厳格にコントロールすることが必要である。患者がBH4反応性である場合には、BH4療法が母性PKUに対しても有効と考えられるが、安全性については確立されていない。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約500人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(食事療法によってPheの摂取を制限し体内のPheとその代謝産物の蓄積を改善させる。)
4. 長期の療養  
必要(生涯にわたる食事療法が必要である)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類  
先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

#### ○ 情報提供元

「新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドラインの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究」

研究代表者 熊本大学生命科学研究部小児科学分野 教授 遠藤文夫

### <診断基準>

確定例を対象とする。

① アミノ酸分析(HPLC 法)

血中フェニルアラニン値: 2mg/dl(120  $\mu$  mol/L)以上(基準値 0.7-1.8mg/dl)

② プテリジン分析: BH4 欠損症で異常パターンが見られる。

③ DHPR 酵素解析: DHPR 欠損症では DHPR 活性の著しい活性低下を認める。

④ BH4・1 回負荷試験: 通常、血中 Phe 値が 6 mg/dl(360  $\mu$  mol/L)以上の場合に行われる。

BH4 10mg/kg を経口 1 回投与。負荷前および負荷後 4、8、24 時間の血中 Phe 値を測定。古典型 PKU もしくは DHPR 欠損症では変化なし。BH4 欠損症(DHPR 欠損症を除く)で血中 Phe 正常化。BH4 反応性高 Phe 血症で前値より 20%以上低下。

⑤ 遺伝子解析: PAH 遺伝子などの責任遺伝子において 2 アレルに病因となる変異が同定されること。

診断の根拠となる①を認めるものを生化学診断例とし、②③を施行し(必要に応じて④⑤を施行)、PAH 欠損症、BH4 欠損症、BH4 反応性高 Phe 血症のいずれかに病型分類できたものを確定例とする。BH4 反応性高 Phe 血症の診断の確認のために、特殊検査④に加えて、4 歳以降(家族の希望があれば乳児期後半から)に BH4・1 週間投与試験にて血中 Phe 30%以上の低下を確認することが望ましい。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

**先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)**

	点数
<b>I 薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 治療を要しない	0
b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c 疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
<b>II 食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 食事制限など特に必要がない	0
b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c 特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e 経管栄養が必要である	4
<b>III 酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 特に異常を認めない	0
b 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
<b>IV 現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 異常を認めない	0
b 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
<b>V 現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- |   |   |   |
|---|---|---|
| d | 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である<br>(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) | 4 |
|---|---|---|

**VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- |   |               |   |
|---|---------------|---|
| a | 自立した生活が可能     | 0 |
| b | 何らかの介助が必要     | 1 |
| c | 日常生活の多くで介助が必要 | 2 |
| d | 生命維持医療が必要     | 4 |

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- |                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| (1)4点の項目が1つでもある場合               | 重症  |
| (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 | 重症  |
| (3)加点した総点数が3-6点の場合              | 中等症 |
| (4)加点した総点数が0-2点の場合              | 軽症  |

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、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。

## 3-29 高チロシン血症(Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅲ型)

### ○ 概要

#### 1. 概要

チロシンはチロシンアミノ基転移酵素によって4-ヒドロキシフェニルピルビン酸、続いて4-ヒドロキシフェニルピルビン酸酸化酵素によってホモゲンチジン酸、ホモゲンチジン酸酸化酵素によってマレイルアセト酢酸、マレイルアセト酢酸イソメラーゼによってフマリルアセト酢酸、フマリルアセト酢酸分解酵素によってフマル酸とアセト酢酸に分解される。高チロシン血症には種々の原因があり、Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅲ型の3つの病型に分類されている。これらの疾患は、遺伝的・酵素学的に別の疾患であり、臨床症状出現の機序も異なる。遺伝形式はいずれも常染色体劣性である。高チロシン血症Ⅰ型はフマリルアセト酢酸ヒドラーゼ(FAH)が欠損することで発症する。低血糖、アミノ酸やその他の代謝障害、凝固因子の低下、若年性肝臓癌、肝不全が進行する。近位尿細管においても細胞障害が出現し、アミノ酸尿、糖尿、代謝性アシドーシスなどのFanconi症候群が発症する。

高チロシン血症Ⅱ型は細胞質チロシンアミノ基転移酵素(TAT)の欠損症、高チロシン血症Ⅲ型は4-ヒドロキシフェニルピルビン酸酸化酵素(HPD)が欠損している。世界における頻度はⅠ型で10万~12万人に1人と推定されている。わが国におけるⅠ型の頻度はさらに低いと考えられている。Ⅱ型もまれな疾患であり、わが国で確定診断された症例として4例が報告されている。また、Ⅲ型もまれな疾患であるが、無症状で経過することもあるため、診断されていない症例が存在すると考えられる。

#### 2. 原因

常染色体劣性の遺伝形式をとり、15番染色体長腕(15q23-q25)上に原因遺伝子であるFAHが存在する。世界における頻度は10万~12万人に1人と推定されている。わが国における頻度はさらに低いと考えられている。フマリルアセト酢酸ヒドラーゼが欠損することによって細胞内に蓄積するフマリルアセト酢酸の毒性のために種々の病態が生じる。肝細胞では遺伝子発現の異常、酵素活性の阻害、アポトーシス、染色体の不安定および癌化が生じている。

#### 3. 症状

肝実質細胞と近位尿細管細胞の障害を認める。臨床的には、進行する肝障害と腎尿細管障害が特徴である。急性型、亜急性型、慢性型の3つの病型があり、急性型では生後数週から始まる肝腫大、発育不良、下痢、嘔吐、黄疸などが見られる。重症例では肝不全へ進行し、無治療であれば生後2~3ヶ月で死亡する。亜急性型では、生後数ヶ月から1年程度で肝障害を発症する。肝硬変、肝不全に至る。肝臓癌を発生する症例も多く、多発性腫瘍も報告されている。腎臓では尿細管機能障害が出現し、低リン血症くる病、ビタミンD抵抗性くる病などが認められる。また、腹痛発作、ポリニューロパチーなどの急性間欠性ポルフィリン症に類似した症状が出現する。

#### 4. 治療法

ニチシノンを使用し、食事療法(低フェニルアラニン・低チロシン食)を併用する。早期に治療を開始すると約90%がニチシノンに反応するといわれている。治療の効果判定には肝機能検査と血清αフェタンパク値の測定が有用である。

#### 5. 予後

血清αフェタンパクを正常範囲に保つことができれば予後が期待できる。ニチシノンを使用しない例で

は肝不全に至ることが多く、肝移植が行われる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明（フマリルアセト酢酸ヒドラーゼ(FAH: EC 3.7.1.2)の欠損による）
3. 効果的な治療方法  
未確立（ニチシノンを使用し、食事療法を併用するが根治療法ではない。）
4. 長期の療養  
必要（生涯にわたる薬物と食事療法が必要である）
5. 診断基準  
あり（研究班作成の診断基準あり）
6. 重症度分類  
先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「高チロシン血症を示す新生児における最終診断への診断プロトコールと治療指針の作成に関する研究」  
研究代表者 熊本大学生命科学研究部小児科学分野 准教授 中村公俊

### <診断基準>

確定診断例を対象とする。

#### <高チロシン血症Ⅰ型>

##### ①タンデムマス検査

高チロシン血症Ⅰ型 Tyr >200 血中 SA >10 nmol/L

##### ②血中アミノ酸分析 診断に必須である

Tyr >200nmol/L (3.6mg/dl)であれば可能性があるが、それ以外の原因による高チロシン血症が多く存在する。

##### ③尿有機酸分析

高チロシン血症Ⅰ型:診断に必須である。サクシニルアセトン上昇を認める

確定診断:①~③の全てを満たすものを高チロシン血症Ⅰ型と確定診断する。

#### <高チロシン血症Ⅱ型>

##### ①タンデムマス検査

高チロシン血症Ⅱ型 Tyr >600  $\mu$  mol/L (10mg/dl)

##### ②血中アミノ酸分析 診断に必須である

Tyr >600  $\mu$  mol/L (10mg/dl)であれば可能性がある。

##### ③酵素活性測定、または遺伝子解析

国内では困難である。

##### ④臨床症状 特徴的な角膜または手掌・足底の症状

確定診断:診断の根拠となる特徴的な症状を呈し、アミノ酸分析で特異的所見を認めるものを確定診断とする。

#### <高チロシン血症Ⅲ型>

##### ①タンデムマス検査

高チロシン血症Ⅲ型 Tyr >400  $\mu$  mol/L (7mg/dl)

##### ②血中アミノ酸分析 診断に必須である

Tyr >400  $\mu$  mol/L (7mg/dl)であれば可能性がある。

##### ③酵素活性測定、または遺伝子解析

国内では困難である。

確定診断:診断の根拠となる特徴的な症状を呈し、アミノ酸分析で特異的所見を認めるものを確定診断とする。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

**先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)**

点数

I	<b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 治療を要しない	0
	b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c 疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	<b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 食事制限など特に必要がない	0
	b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c 特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
	e 経管栄養が必要である	4
III	<b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 特に異常を認めない	0
	b 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
	c 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
	d 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 異常を認めない	0
	b 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
	c 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
	d 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	<b>現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
	c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- |   |   |   |
|---|---|---|
| d | 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である<br>(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) | 4 |
|---|---|---|

**VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- |   |               |   |
|---|---------------|---|
| a | 自立した生活が可能     | 0 |
| b | 何らかの介助が必要     | 1 |
| c | 日常生活の多くで介助が必要 | 2 |
| d | 生命維持医療が必要     | 4 |

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- |                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| (1)4点の項目が1つでもある場合               | 重症  |
| (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 | 重症  |
| (3)加点した総点数が3-6点の場合              | 中等症 |
| (4)加点した総点数が0-2点の場合              | 軽症  |

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、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。

## 3-30 メープルシロップ尿症

### ○ 概要

#### 1. 概要

メープルシロップ尿症(MSUD)は分枝鎖アミノ酸(BCAA:バリン、ロイシン、イソロイシン)由来の分枝鎖ケト酸(BCKA)の酸化的脱炭酸反応を触媒する分枝鎖ケト酸脱水素酵素(BCKDH)の障害に基づく先天代謝異常症である。遺伝子異常が明らかにされており、常染色体劣性遺伝形式を示す。新生児期発症の急性期では元気がない、哺乳力低下、不機嫌、嘔吐などで発症する。進行すると意識障害、けいれん、呼吸困難、筋緊張低下、後弓反張などが出現し、治療が遅れると死亡するか重篤な神経後遺症をのこす。慢性症状としては発達障害、精神運動発達遅滞、失調症、けいれんなどがみられる。新生児マススクリーニングの対象疾患であり、ほとんどすべての患者はこのスクリーニングによって発見される。わが国での頻度は出生約50万人に1人と考えられている。

#### 2. 原因

血中に増加したBCAAおよびBCKAの中枢神経障害と二次的な代謝性アシドーシス、低血糖症による臓器障害が出現する。MSUDの中枢神経障害はロイシンの濃度に相関することが知られており、ロイシンおよびそのアミノ基転移産物である $\alpha$ ケトイソカプロン酸が直接、脳神経細胞の発達抑制、ミエリン合成障害をきたすことが知られている。さらに高濃度のロイシンは他の中性アミノ酸の脳内転送を抑制し、アミノ酸やその由来の神経伝達物質の欠乏をきたすものと考えられている。

#### 3. 症状

新生児期発症の急性期では元気がない、哺乳力低下、不機嫌、嘔吐などで発症する。進行すると意識障害、けいれん、呼吸困難、筋緊張低下、後弓反張などが出現し、治療が遅れると死亡するか重篤な神経後遺症をのこす。慢性症状としては発達障害、精神運動発達遅滞、失調症、けいれんなどがみられる。

#### 4. 治療法

急性期は適切なカロリー(80kcal/kg以上)と電解質輸液、ビタミン投与(B1反応型もある)、蛋白制限を行う。アシドーシスが強く、アルカリ療法の効果がなければ、血液ろ過透析を行う。慢性期は分枝鎖アミノ酸の制限食が中心となり、特殊ミルクを使用する。

#### 5. 予後

わが国のMSUDは新生児マススクリーニングで発見治療されているが、マススクリーニングの対象疾患の中で最も死亡率が高く、神経学的予後も良好とは言えない。欧米の報告でも同じような予後成績であったが、早期に診断、治療する事により、新生児期の初回急性増悪を抑えることができれば良好な経過が期待される。さらに肝臓移植により良好な経過が得られることが判明している。早期発見、早期治療、肝臓移植により予後は良好になることと考えられる。今後我が国においても脳死肝移植が普及することによって、本疾患の予後は改善するものと期待される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 100 人
2. 発病の機構  
不明(病態推定はできている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(進行性である)
4. 長期の療養  
必要(進行性のものがある)
5. 診断基準  
あり(研究班作成)
6. 重症度分類  
先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

研究代表者 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学 教授 遠藤文夫

## <診断基準>

確定例を対象とする。

### 診断基準

血中ロイシン値が 4 mg/dl(300  $\mu$  mol/L)以上であれば本症の診断を進める。

診断の根拠となる検査の①および②、もしくは③を認めるものを確定例とする。

### 鑑別診断

ケトーシスやチアミン欠乏で分枝鎖ケト酸の上昇を認める。

低血糖に伴って分枝鎖アミノ酸の上昇を認める。

いずれも、血中・尿中アミノ酸分析と尿有機酸分析によって鑑別が可能である。

### 診断の根拠となる検査

#### ① 中・尿中アミノ酸分析

診断に必須の検査である。ロイシン、イソロイシン、バリンの増加、アラニンの低下を認める。

#### ② 有機酸分析

分枝鎖 $\alpha$ ケト酸、分枝鎖 $\alpha$ ヒドロキシ酸の増加を認める。

#### ③ 酵素活性

酵素診断においてはリンパ球、皮膚線維芽細胞、羊水細胞、絨毛細胞などを用いた分枝鎖ケト酸脱水素酵素の酵素活性の測定をおこなう。

患者では酵素活性は正常対照の20%以下である。

病型分類においては5%未満の場合は古典型、5-20%の場合は中間型あるいは間欠型である。

#### ④ 遺伝子解析

複合体を形成するそれぞれの酵素について解析が必要であり、日本人に特異的な変異も認められていないため、診断には用いられていない。

⑤(参考)アロイソロイシンの出現も特徴的である(質量分析計によるアミノ酸分析では測定できない)。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

**先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)**

		点数
I	<b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 治療を要しない	0
	b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c 疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	<b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 食事制限など特に必要がない	0
	b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c 特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
	e 経管栄養が必要である	4
III	<b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 特に異常を認めない	0
	b 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
	c 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
	d 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 異常を認めない	0
	b 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
	c 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
	d 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	<b>現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
	c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- |   |   |   |
|---|---|---|
| d | 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である<br>(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) | 4 |
|---|---|---|

**VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- |   |               |   |
|---|---------------|---|
| a | 自立した生活が可能     | 0 |
| b | 何らかの介助が必要     | 1 |
| c | 日常生活の多くで介助が必要 | 2 |
| d | 生命維持医療が必要     | 4 |

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- |                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| (1)4点の項目が1つでもある場合               | 重症  |
| (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 | 重症  |
| (3)加点した総点数が3-6点の場合              | 中等症 |
| (4)加点した総点数が0-2点の場合              | 軽症  |

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、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。

## 3-31 プロピオン酸血症

### ○ 概要

#### 1. 概要

プロピオン酸血症(PA)は、プロピオニオニル CoA カルボキシラーゼの活性低下によって、プロピオン酸をはじめとする有機酸が蓄積し、代謝性アシドーシスに伴う各種の症状を呈する常染色体劣性遺伝形式の先天代謝異常症である。

#### 2. 原因

プロピオニル CoA の代謝に障害をきたす原因としては、(1)プロピオニオニル CoA カルボキシラーゼ欠損症(2)プロピオニオニル CoA カルボキシラーゼの補酵素であるピオチンの代謝障害、(3)ピオチンとPCC のアポ蛋白の共有結合を触媒する酵素であるホロカルボキシラーゼ合成酵素(HCS)欠損症がある。ピオチン代謝障害、HCS 欠損症はマルチプルカルボキシラーゼ欠損症として発症する。わが国のタンデムマスによる新生児マススクリーニングの成績では発症頻度は約5万人1人と高頻度に発見され、有機酸代謝異常では最も発症率が高いとされている。

この中には軽症プロピオン酸血症と呼ばれる病型が多く含まれることが知られている。酵素活性が正常の6.9~7.5%程度のY435Cのホモ接合体であり、重篤なケトアシドーシス発作を発症しないと考えられている。生涯ケトアシドーシス発作を起こさないかは不明である。厳しいタンパク制限は不要であるものの、感染症罹患時は早期のブドウ糖輸液などの特別な管理が必要であると考えられる。

#### 3. 症状

新生児期から乳児期にかけて、重度の代謝性アシドーシス、ケトーシス、高アンモニア血症などが出現し、哺乳不良・嘔吐・呼吸障害・筋緊張低下などから嗜眠~昏睡など急性脳症の症状へ進展する。初発時以降も同様の急性増悪を繰り返しやすく、特に感染症罹患などが契機となることが多い。コントロール困難例では経口摂取不良が続き、身体発育が遅延する。呼吸障害、中枢神経障害、意識障害、けいれん、嘔吐発作、心障害、骨髄抑制、視神経萎縮などを主な症状として認める

#### 4. 治療法

診断確定までは、新生児マス・スクリーニング陽性例では、診断確定までの一般的注意として、感染症などによる体調不良・食欲低下時には早めに医療機関を受診するよう指示した上で、必要によりブドウ糖輸液を実施する。診断確定後の治療としては、食事療法として、母乳や一般育児用粉乳にバリン・イソロイシン・メチオニン・スレオニン・グリシン除去ミルク(雪印 S-22)を併用して、タンパク摂取制限(1.5~2.0g/kg/日)を開始する。急性期、急性増悪時には、気管内挿管と人工換気、ブドウ糖を含む輸液、代謝性アシドーシスの補正、水溶性ビタミン投与、高アンモニア血症の薬物療法、血液浄化療法などが必要となる。

#### 5. 予後

早期発症の重症例の予後は不良である。これらの症例を中心として、生体肝移植が試みられている。治療効果に乏しく、高アンモニア血症、代謝性アシドーシス発作を繰り返す症例が適応となる。食欲改善、食事療法緩和、救急受診・入院の大幅な減少など QOL が向上し、基底核梗塞様病変、精神発達遅滞については進行が抑制できるとされている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 300 人
2. 発病の機構  
不明(プロピオニオニル CoA カルボキシラーゼの活性低下によって、プロピオン酸をはじめとする有機酸が蓄積し、代謝性アシドーシスに伴う各種の症状を呈する。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(薬物治療によるアシドーシスの改善を図り、食事療法を併用する。)
4. 長期の療養  
必要(生涯にわたる薬物と食事療法が必要である)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類  
先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドラインの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究」

研究代表者 熊本大学生命科学研究部小児科学分野 教授 遠藤文夫

### <診断基準>

確定診断例を対象とする。

#### ①血中アシルカルニチン分析

プロピオニルカルニチン (C3) の増加

#### ②尿中有機酸分析

メチルクエン酸, 3-ヒドロキシプロピオン酸, 3-ヒドロキシグリシンなどの排泄増加がみられる。これらの有機酸は、メチルマロン酸血症と共通の所見であるが、プロピオン酸血症ではメチルマロン酸の排泄増加は認められない。

#### ③酵素活性測定

末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞の破碎液による PCC 酵素活性測定において、活性が正常の 5%未満である。

#### ④遺伝子解析

PCCA 遺伝子 (MIM 232000) と PCCB 遺伝子 (MIM 232050) のいずれかに、原因となる遺伝子変異を有する。

①②で特異的所見が得られたものを確定診断とする。尿中有機酸分析で特異的所見が不十分な場合には、③④酵素活性測定や遺伝子解析による確定診断が必要な場合もある。メチルマロン酸血症との鑑別が重要である。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

**先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)**

点数

I	<b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	治療を要しない	0
b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	<b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	食事制限など特に必要がない	0
b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e	経管栄養が必要である	4
III	<b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	特に異常を認めない	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	異常を認めない	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	<b>現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- |   |   |   |
|---|---|---|
| d | 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である<br>(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) | 4 |
|---|---|---|

**VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- |   |               |   |
|---|---------------|---|
| a | 自立した生活が可能     | 0 |
| b | 何らかの介助が必要     | 1 |
| c | 日常生活の多くで介助が必要 | 2 |
| d | 生命維持医療が必要     | 4 |

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- |                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| (1)4点の項目が1つでもある場合               | 重症  |
| (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 | 重症  |
| (3)加点した総点数が3-6点の場合              | 中等症 |
| (4)加点した総点数が0-2点の場合              | 軽症  |

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、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。

## 3-32 メチルマロン酸血症

### ○ 概要

#### 1. 概要

メチルマロン酸血症は、メチルマロニル CoA (MM-CoA) ムターゼ (EC 5.4.99.2; MCM) の活性低下によって、メチルマロン酸をはじめとする有機酸が蓄積し、代謝性アシドーシスに伴う各種の症状を呈する疾患である。メチルマロニル CoA の代謝に障害を来す原因としては、(1) MCM 欠損症 (MIM #251000) と、(2) ビタミン B<sub>12</sub> の摂取・腸管での吸収・輸送から、MCM の活性型補酵素アデノシルコバラミン (コバマミド) 合成までの諸段階における障害が知られている。コバラミン代謝異常は相補性解析から cblA~cblG に分類され、cblA, cblB は アデノシルコバラミン合成だけに障害を来して MCM 欠損症と同様の症状を呈するのに対し、メチオニン合成酵素に必要なメチルコバラミンの合成に共通する経路の障害である cblC, cblE, cblF, cblG はホモシステイン増加を伴い、臨床像を異にする。CblD は、責任分子 MMADHC が cblC の責任分子 MMACHC による修飾を受けたコバラミン代謝中間体の細胞内局在(ミトコンドリアまたは細胞質)の振り分けを担っており、遺伝子変異の位置によって、メチルマロン酸血症単独型/ホモシステイン尿症単独型/混合型に分かれる。本診断基準では、MCM 欠損症, cblA, cblB, および cblD のうちホモシステイン増加を伴わない病型を対象として取り扱う。いずれも常染色体劣性遺伝性疾患である。

#### 2. 原因

メチルマロニル CoA の代謝に障害を来す原因としては、(1) MCM 欠損症 (MIM #251000) と、(2) ビタミン B<sub>12</sub> の摂取・腸管での吸収・輸送から、MCM の活性型補酵素アデノシルコバラミン (コバマミド) 合成までの諸段階における障害が知られている。タンデムマス新生児スクリーニング試験研究(1997年~2011年, 被検者数 157万人)による国内での頻度は 1/12万人で、これはプロピオン酸血症の 1/5万人に次ぐ数字である。発症後診断例の全国調査では、メチルマロン酸血症が国内最多の有機酸代謝異常症と報告されている。

#### 3. 症状

典型的には新生児期から乳児期にかけて、ケトアシドーシス・高アンモニア血症などが出現し、哺乳不良・嘔吐・呼吸障害・筋緊張低下などから嗜眠~昏睡など急性脳症の症状へ進展する。初発時以降も同様の急性増悪を繰り返しやすく、特に感染症罹患などが契機となることが多い。コントロール困難例では経口摂取不良が続き、身体発育が遅延する。呼吸障害、意識障害・けいれん、食思不振・嘔吐、中枢神経障害、腎障害などが主な症状として認められる。

#### 4. 治療法

診断確定までは、新生児マス・スクリーニング陽性例では、診断確定までの一般的注意として、感染症などによる体調不良・食欲低下時には早めに医療機関を受診するよう指示した上で、必要によりブドウ糖輸液を実施する。診断確定後の治療としては、(1)ビタミン B<sub>12</sub> 反応性メチルマロン酸血症の可能性を考慮して、ヒドロキソコバラミンまたはシアノコバラミン 10mg/日 の内服を開始する。投与前後の血中アシルカルニチン分析・尿中有機酸分析とで効果の有無を判定する。(2)食事療法として、母乳や一般育児用粉乳にバリン・イソロイシン・メチオニン・スレオニン・グリシン除去ミルクを併用して、軽度のタンパク摂取制限(1.5~2.0g/kg/日)を開始する。急性期、急性増悪時には、気管内挿管と人工換気、ブドウ糖を含む輸液、代謝性アシドーシスの補正、水溶性ビタミン投与、高アンモニア血症の薬物療法、血液浄化療法などが必要となる。

## 5. 予後

早期発症の重症例の予後は不良である。これらの症例を中心として、生体肝移植が試みられている。食欲改善、食事療法緩和、救急受診・入院の大幅な減少など QOL が向上する症例もあるが、移植後にもかかわらず急性代謝不全や中枢神経病変進行などが発症することもある。腎機能低下は長期生存例における最も重大な問題のひとつで、肝移植によって全般的な代謝コントロールが改善しても腎組織障害は進行し、末期腎不全に至りうる。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 300 人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(薬物治療によるアシドーシスの改善を図り、食事療法を併用する。)
4. 長期の療養  
必要(生涯にわたる薬物と食事療法が必要である)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類  
先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドラインの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究」

研究代表者 熊本大学生命科学研究部小児科学分野 教授 遠藤文夫

<診断基準>

確定例を対象とする。

①血中アシルカルニチン分析

プロピオニルカルニチン (C3) の増加

②尿中有機酸分析

メチルクエン酸, 3-ヒドロキシプロピオン酸, 3-ヒドロキシグリシンなどの排泄増加がみられる。これらの有機酸は、プロピオン酸血症と共通の所見であるが、メチルマロン酸血症ではメチルマロン酸の排泄増加を認める。

③ビタミン B12 欠乏症とホモシスチン尿症の除外

血漿総ホモシステイン濃度 正常 ( < 15  $\mu$  mol/L)

血清ビタミン B12 正常 ( > 200pmol/L)

によってビタミン B12 欠乏症やホモシスチン尿症ではないことを確認する。

① 加えて、②にて特異的所見があり、③においてビタミン B12 欠乏症とホモシスチン尿症を除外することができれば、メチルマロン酸血症の確定例とする。

原因となっている代謝障害(MCM 欠損症, cblA, cblB, cblD)の確定には、酵素活性測定や遺伝子解が必要である。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

**先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)**

点数

I	<b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 治療を要しない	0
	b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c 疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	<b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 食事制限など特に必要がない	0
	b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c 特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
	e 経管栄養が必要である	4
III	<b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 特に異常を認めない	0
	b 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
	c 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
	d 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 異常を認めない	0
	b 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
	c 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
	d 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	<b>現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
	c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- |   |   |   |
|---|---|---|
| d | 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である<br>(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) | 4 |
|---|---|---|

**VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- |   |               |   |
|---|---------------|---|
| a | 自立した生活が可能     | 0 |
| b | 何らかの介助が必要     | 1 |
| c | 日常生活の多くで介助が必要 | 2 |
| d | 生命維持医療が必要     | 4 |

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- |                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| (1)4点の項目が1つでもある場合               | 重症  |
| (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 | 重症  |
| (3)加点した総点数が3-6点の場合              | 中等症 |
| (4)加点した総点数が0-2点の場合              | 軽症  |

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、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。

## 3-33 イソ吉草酸血症

### ○ 概要

#### 1. 概要

イソ吉草酸血症はロイシンの中間代謝過程で働くイソバレリル CoA 脱水素酵素の障害によって生じる、常染色体劣性遺伝の疾患である。本疾患は「足の蒸れたような」とか「汗臭い」と形容される特徴的な体臭を呈し、多くは新生児期に哺乳不良や嘔吐、意識障害で発症する。強い代謝性アシドーシスや高アンモニア血症、低血糖などがしばしば認められる。日本での罹患頻度は約 50 万出生に 1 人と推定されている。食事療法や薬物療法で症状をコントロールできれば予後良好だが、急性期の治療が遅れると神経学的後遺症を残すことがある。また治療は一生継続する必要がある。

本疾患は早期診断・治療により健常な発達が見込まれることから、新生児マススクリーニングの一次対象疾患となっている。

#### 2. 原因

イソバレリル CoA 脱水素酵素をコードする IVD 遺伝子の異常による。

#### 3. 症状

##### 1) 特有の臭気

急性期に「足の蒸れた」とか「汗臭い」と形容される特異な体臭がある。

##### 2) 神経症状

哺乳不良や嘔吐、意識障害、無呼吸、筋緊張低下、けいれんなどで発症する。発達遅滞もみられる。

##### 3) 体重増加不良・食癖

しばしば高タンパク食品を嫌う食癖がみられる。

##### 4) その他

急性膵炎や不整脈の報告がある。

#### 4. 治療法

##### 1) 食事療法

代謝経路上流のロイシンを制限することでイソバレリル CoA の蓄積を防ぐことを目的とする。自然タンパクの制限のために、母乳や一般粉乳にロイシン除去フォーミュラ(明治 8003)を併用する。

##### 2) 薬物療法

L-カルニチン: 50-150mg/kg/day

グリシン: 150-250mg/kg/day (新生児期から乳児期では髄液中グリシン濃度が上昇する可能性があり、使用しない方が良くとされている)

いずれも体内に蓄積した異常代謝産物の排泄を促進する。

##### 3) 急性期の対処

異化亢進を防ぐための 10%濃度以上のブドウ糖を含む電解質輸液や代謝性アシドーシスの補正、高アンモニア血症に対する対処療法を行う。高アンモニア血症が内科的にコントロール出来ない場合には、速やかに血液透析による血液浄化療法を行う。

## 5. 予後

特に初発時の対応が遅れると、死亡したり重度の発達遅滞などの後遺症を残すことがある。急性期後の、薬物療法や食事療法によるコントロールが良好であれば、正常な発達も見込まれる。新生児マススクリーニングによって発症前に診断され、治療介入できれば、発症予防も可能と思われる。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

100人未満

#### 2. 発病の機構

不明

#### 3. 効果的な治療方法

未確立

#### 4. 長期の療養

必要

#### 5. 診断基準

あり(研究班作成)

#### 6. 重症度分類

先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

日本先天代謝異常学会

## <診断基準>

確定診断例を対象とする。

### A 症状

#### 1) 特有の臭気

急性期に「足の蒸れた」とか「汗臭い」と形容される特異な体臭がある。

#### 2) 神経症状

哺乳不良や嘔吐、意識障害、無呼吸、筋緊張低下、けいれんなどで発症する。発達遅滞もみられる。

#### 3) 体重増加不良・食癖

しばしば高タンパク食品を嫌う食癖がみられる。

#### 4) その他

急性膵炎や不整脈の報告がある

### B 検査所見

#### 1. 血中アシルカルニチン分析

C5(イソバレリルカルニチン)の上昇が特徴的である。

cut off 値は $>0.7\mu\text{mol/L}$ とされるが、各スクリーニング施設で若干異なることに注意する。

#### 2. 尿中有機酸分析

イソバレリルグリシン、3-ヒドロキシイソ吉草酸の著明な排泄増加がみられ、化学診断が可能である。特にイソバレリルグリシンは急性期にも安定期にも認められる。イソバレリルグリシンの定量値については分析方法により異なるが、本症患者では健常者対照値上限(約  $10\text{nmol/mol}\cdot\text{Cr}$ )をはるかに超える排泄量となる。

#### 3. 酵素活性

リンパ球や皮膚線維芽細胞などを用いたイソバレリル CoA 脱水素酵素活性測定により活性値が低下していれば本症の診断が可能である。

### C 鑑別診断

疾患ではないが、ピボキシル基を含む抗菌薬を中心とした薬剤投与時には、アシルカルニチン分析で抗菌薬の代謝産物であるピバロイルカルニチンが C5として検出されるため、鑑別が必要な場合がある。

また、グルタル酸尿症 2 型では尿中イソバレリルグリシンの軽度増加を認めることがあるが、それ以外に疾患特異的な有機酸(エチルマロン酸など)が排泄されているので、鑑別は容易である。

### D 遺伝学的検査

#### 1. IVD 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

1) 疑診: 臨床症状のうち少なくとも1つ以上があり、診断の根拠となる検査のうちタンデムマスによる血中アシルカルニチン分析が陽性のみの場合は疑診。

2) 確定診断: 上記に加えて、尿中有機酸分析にて特にイソバレリルグリシンと3-ヒドロキシイソ吉草酸の排泄増加を認め、3-メチルクロトニルグリシンやメチルクエン酸などの他の代謝産物がない場合に確定診断とする。もしくは酵素診断、遺伝子診断されたものを確定診断とする。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

**先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)**

		点数
I	<b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 治療を要しない	0
	b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c 疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	<b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 食事制限など特に必要がない	0
	b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c 特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
	e 経管栄養が必要である	4
III	<b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 特に異常を認めない	0
	b 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
	c 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
	d 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 異常を認めない	0
	b 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
	c 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
	d 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	<b>現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
	c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- |   |   |   |
|---|---|---|
| d | 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である<br>(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) | 4 |
|---|---|---|

**VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- |   |               |   |
|---|---------------|---|
| a | 自立した生活が可能     | 0 |
| b | 何らかの介助が必要     | 1 |
| c | 日常生活の多くで介助が必要 | 2 |
| d | 生命維持医療が必要     | 4 |

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- |                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| (1)4点の項目が1つでもある場合               | 重症  |
| (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 | 重症  |
| (3)加点した総点数が3-6点の場合              | 中等症 |
| (4)加点した総点数が0-2点の場合              | 軽症  |

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、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。

## 3-34 グルコーストランスポーター1欠損症症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

グルコーストランスポーター1欠損症症候群(glucose transporter type 1 deficiency syndrome; GLUT-1 DS) は、脳のエネルギー代謝基質であるグルコースが中枢神経系に取り込まれないことにより生じる代謝性脳症で、1991年にDe Vivoらにより初めて報告された。血糖は正常値であるが髄液糖が低値となることにより中枢神経系内の低血糖状態を生じ、様々な中枢神経系機能不全を起こす。中でも難治性てんかんや発達遅滞、痙性麻痺、運動失調等の原因となる。GLUT-1DSはケトン食による治療が有効な疾患であり、早期発見・治療により予後を改善する可能性がある。

#### 2. 原因

大多数に *SLC2A1* 遺伝子(1p34.2)におけるヘテロ接合性の *de novo* 変異を認め、ハプロ不全が発症に関与する。孤発症例が多いが、家族例の報告も散見される。常染色体優性遺伝が多数である。現在までに欧米を中心に200例以上の報告がある。2011年度のわが国における全国調査では57例確認されている。

#### 3. 症状

生下時には異常を認めない。てんかん発作は乳児期早期に発症し、オブソクローヌスに疑似した異常眼球運動発作や無呼吸発作が先行することがある。発作型は全般性強直間代、ミオクロニー、非定型欠神、定型欠神、脱力、部分発作とさまざまであるが、てんかん発作のない症例も報告されている。またてんかん症候群として早期発症欠神発作てんかん(4歳以下発症)や家族性の欠神発作てんかん、Doose症候群の一部においてもGLUT-1DSが存在する可能性が指摘されている。神経学的所見として筋緊張低下を認める。小脳失調、痙性麻痺、ジストニアなどの複合的な運動障害が遅発性に出現する。構語障害は全例に認め、失調性である。認知障害は、学習障害の程度から重度精神遅滞までさまざまである。社会性があり、親しみやすい。重症例で後天性小頭症が合併する。運動失調、精神錯乱、嗜眠・傾眠、不全片麻痺、全身麻痺、睡眠障害、頭痛、嘔吐を発作性に認めることがある。最近、発作性労作誘発性ジスキネジアにおいて *SLC2A1* 遺伝子のヘテロ接合性変異が同定されたが、てんかん発症は遅く、髄液糖低値も有意でなく、GLUT-1DSの典型例とは異なっている。

GLUT-1DSに認める症状は、空腹、運動により増悪し、特に早朝空腹時に強く、食後に改善する。年齢とともに改善し、思春期を経て安定してくる。血液検査では、低血糖の不在下に髄液糖は40 mg/dL以下、髄液糖/血糖比は0.45以下(平均0.35)、髄液乳酸値は正常～低下を呈する。頭部CT・MRIでは大脳萎縮、髄鞘化遅延など非特異的所見を呈する。発作間欠期脳波では背景脳波の徐波化を認める。てんかん波はないことが多いが、初期に焦点性棘波を、成長とともに2.5-4 Hzの全般性棘徐波を認める。脳波異常は食事やグルコース静注で改善する。遺伝子検査にて確定診断されるが、遺伝子変異がない場合には赤血球3-O-methyl-D-glucose取り込み試験で低下していればGLUT-1DSと診断できる。

#### 4. 治療法

抗てんかん薬に対しては治療抵抗性である。グルコースに代わりケトンエネルギー源として供給するケトン食療法(3:1~4:1)は、診断がつき次第早期に開始されるべきである。修正アトキンス食は、従来のケトン食に比べ調理が容易で、カロリー、蛋白制限がないため空腹感がなく、長期継続しやすい利点がある。GLUT-1DSでは、尿のケトスティックス検査で2~3+程度維持できれば有効である。成人例では、修正アトキンス食あるいは低グリセミック指数食が实际的である。GLUT1を抑制する薬剤(フェノバルビタール、抱水クロラル、テオフィリン)や飲食物(アルコール、カフェイン)は避けるべきである。

## 5. 予後

本疾患自体生命予後は悪くないため未診断の成人例も多く存在することが予想される。症状の項で既述したように神経学的症状は慢性で、かつ緩徐進行性であり、小脳性失調、精神遅滞、痙性麻痺などの固定した症状に加え、これも既述の発作性症状が出現、特に空腹・運動によって増悪する。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(遺伝子異常が関与)
3. 効果的な治療方法  
未確立
4. 長期の療養  
必要(生涯にわたる痙攣をはじめとする神経症状に対する薬物療法と低血糖予防の食事療法が必要である)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類  
先天性代謝異常症の重症度評価を用いて中等症以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドラインの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究班

## <診断基準>

(1)空腹、運動により増悪し、特に早期空腹時に強く、食後に改善する下記の症状・臨床検査からGLUT1欠損症を疑う。

症状:

乳児期早期発症の難治性てんかん(発作型は全般性強直間代、ミオクロニー、非定型欠神、定型欠神、脱力、部分発作とさまざまである。)発作性異常眼球運動発作、乳児期の筋緊張低下、発達遅滞、痙性麻痺、ジストニア

注:非定型例ではてんかん発作を呈さない軽症例もある。

臨床検査:

- ① 糖値:正常
- ② 髄液検査:髄液糖40mg/dl以下、髄液糖/血糖比 0.45 以下、髄液乳酸値は正常～低下
- ③ 脳波:背景脳波の徐波化(発作間歇期)。食後またはグルコース静注により脳波異常が改善する。
- ④ 画像検査:頭部CT・MRIで大脳萎縮、髄鞘化遅延など非特異的所見を認める。

(2)確定診断の検査

- ①SLC2A1遺伝子検査にて病因となる遺伝子変異を確定する。
- ②赤血球 3-O-methyl-D-glucose 取り込み試験:低下(正常の60%以下)を認める。

診断基準:

- ①SLC2A1遺伝子検査にて病因となる遺伝子変異を確定する。  
または、
- ②赤血球 3-O-methyl-D-glucose 取り込み試験:低下(正常の60%以下)を認める。  
を認めたものを診断確定例とする。

<重症度分類>

中等症を対象とする。

**先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)**

		点数
I	<b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 治療を要しない	0
	b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c 疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	<b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 食事制限など特に必要がない	0
	b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c 特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
	e 経管栄養が必要である	4
III	<b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 特に異常を認めない	0
	b 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
	c 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
	d 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 異常を認めない	0
	b 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
	c 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
	d 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	<b>現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
	c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- |   |   |   |
|---|---|---|
| d | 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である<br>(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) | 4 |
|---|---|---|

**VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- |   |               |   |
|---|---------------|---|
| a | 自立した生活が可能     | 0 |
| b | 何らかの介助が必要     | 1 |
| c | 日常生活の多くで介助が必要 | 2 |
| d | 生命維持医療が必要     | 4 |

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- |                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| (1)4点の項目が1つでもある場合               | 重症  |
| (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 | 重症  |
| (3)加点した総点数が3-6点の場合              | 中等症 |
| (4)加点した総点数が0-2点の場合              | 軽症  |

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、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。

## 3-35 グルタル酸血症 1 型

### ○ 概要

#### 1. 概要

グルタル酸血症 1 型はリジン、ヒドロキシリジン、トリプトファンの中間代謝過程で働くグルタリル CoA 脱水素酵素の障害によって生じる、常染色体劣性遺伝の疾患である。中間代謝産物であるグルタル酸、3-ヒドロキシグルタル酸などの蓄積が中枢神経、特に線条体の尾状核や被殻の障害をきたす。多くは生後 3-36 か月の間に、胃腸炎や発熱を伴う感染などを契機に急性脳症様発作で発症する。頭囲拡大や退行で発症し、錐体外路症状が徐々に進行する症例もある。日本での罹患頻度は約 21 万出生に 1 人と推定されている。一旦発症するとほとんどが神経学的後遺症を残し、治療は一生継続する必要がある。

本疾患は早期診断・治療により健常な発達が見込まれることから、新生児マススクリーニングの一次対象疾患となっている。

#### 2. 原因

グルタリル CoA 脱水素酵素をコードする GCDH 遺伝子の異常による。

#### 3. 症状

##### 1) 頭囲拡大

出生後より頭囲拡大を認める、あるいは乳児期以降に頭囲拡大を示す。

##### 2) 神経症状

急性発症型の場合、典型的には発熱後 1-3 日後より嘔吐が出現し、急激な筋緊張低下がみられ、頸定の消失や、けいれん、硬直、ジストニアなどの錐体路症状が認められる。その後、いったんは緩やかな改善を認めるが、感染時などに同様の発作を反復しながら症状は進行し、不可逆的な変化を示すことが多い。

慢性進行型では退行や運動発達遅延、筋緊張低下、ジストニア・ジスキネジアなどの不随意運動(錐体外路症状)が緩徐に出現、進行する。

#### 4. 治療法

##### 1) 食事療法

前駆アミノ酸の負荷を軽減し、異常代謝産物の蓄積を防ぐことを目的とする。自然タンパクの制限のために、母乳や一般粉乳にリジン・トリプトファン除去ミルクを併用する。

##### 2) 薬物療法

L-カルニチン: 100-150mg/kg/day

体内に蓄積した異常代謝産物の排泄を促進する。

##### 3) 急性期の対処

異化亢進を防ぐための 10%濃度以上のブドウ糖を含む電解質輸液を行う。代謝性アシドーシスや、高アンモニア血症が認められた場合には対処療法を行う

##### 4) 発熱時の対策

38.5°C以上の場合には、積極的にイブプロフェン 10-15mg/kg/dose を 6-8 時間毎に使用(max 60mg/kg/day)し、体温の上昇を抑える。

#### 5. 予後

一旦発症すると、重度の発達遅滞などの後遺症を残すことが多く、予後不良である。早期に発見・診断され薬物療法や食事療法によるコントロールが良好であれば、正常発達も見込まれる。新生児マススクリーニングによって発症前に診断され、治療介入できれば、発症予防も可能と考えられている。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100 人未満
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立
4. 長期の療養  
必要(進行性のものがある)
5. 診断基準  
あり(研究班作成)
6. 重症度分類  
先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

#### ○ 情報提供元

島根大学医学部小児科 助教 長谷川有紀

## <診断基準>

確定診断例を対象とする。

### 先天代謝異常学会の診断基準

#### A 症状

##### 1) 頭囲拡大

出生後より頭囲拡大を認める、あるいは乳児期以降に頭囲拡大を示してくる。

##### 2) 神経症状

急性発症型の場合、典型的には、発熱後 1-3 日後より嘔吐が出現し、急激な筋緊張低下がみられ、頸定の消失や、けいれん、硬直、ジストニアなどの錐体路症状が認められる。その後、いったんは緩やかな改善を認めるが、感染時などに同様の発作を反復しながら症状は進行し、不可逆的な変化を示すことが多い。

慢性進行型では退行や運動発達遅延、筋緊張低下、ジストニア・ジスキネジアなどの不随意運動(錐体外路症状)が緩徐に出現、進行する。

#### B 検査所見

##### 1. 血中アシルカルニチン分析

C5-DC(グルタリルカルニチン)の上昇が特徴的である。また C0(遊離カルニチン)の低下もしばしば認められる。

cut off 値は $>0.25\mu\text{mol/L}$ とされるが、各スクリーニング施設で若干異なることに注意する。

##### 2. 尿中有機酸分析

グルタル酸、3-ヒドロキシグルタル酸の排泄増加がみられ、化学診断が可能である。特に3-ヒドロキシグルタル酸の排泄は本疾患に特徴的である。

##### 3. 中枢神経系の画像診断(CT, MRI)

Sylvius 裂や側脳室の拡大を伴う前頭葉と側頭葉の脳萎縮様変化を示すのが特徴である。これは子宮内の脳発達障害を反映しており、委縮というよりむしろ低形成といえる。

急性期には基底核、特に線条体(被殻、尾状核)の障害を反映し、萎縮性変化とMRIでの異常信号(T1 強調で低信号、T2 強調やDW で高信号)を示す。時間が経過すると同部位の神経脱落により、T2 強調で永続的な高信号を示す。

##### 4. 酵素活性

リンパ球や皮膚線維芽細胞などを用いてグルタリル CoA 脱水素酵素活性の著しい低下もしくは欠損によって診断が可能である。

## C 鑑別診断

アシルカルニチン分析、尿中有機酸分析で特徴的な所見を示し、確定診断にいたる。

## D 遺伝学的検査

### 1. CGDH 遺伝子の変異

#### <診断のカテゴリー>

1) 疑診: 臨床症状のうち少なくとも1つ以上があり、診断の根拠となる検査のうちタンデムマスによる血中アシルカルニチン分析が陽性のみの場合は疑診。

2) 確定診断: 上記に加えて、尿中有機酸分析にて特に3-ヒドロキシグルタル酸とグルタル酸の排泄増加を認めたものを確定診断とする。もしくは酵素診断、遺伝子診断されたものを確定診断とする。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

**先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)**

	点数
<b>I 薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 治療を要しない	0
b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c 疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
<b>II 食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 食事制限など特に必要がない	0
b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c 特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e 経管栄養が必要である	4
<b>III 酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 特に異常を認めない	0
b 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
<b>IV 現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 異常を認めない	0
b 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
<b>V 現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- |   |   |   |
|---|---|---|
| d | 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である<br>(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) | 4 |
|---|---|---|

**VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- |   |               |   |
|---|---------------|---|
| a | 自立した生活が可能     | 0 |
| b | 何らかの介助が必要     | 1 |
| c | 日常生活の多くで介助が必要 | 2 |
| d | 生命維持医療が必要     | 4 |

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- |                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| (1)4点の項目が1つでもある場合               | 重症  |
| (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 | 重症  |
| (3)加点した総点数が3-6点の場合              | 中等症 |
| (4)加点した総点数が0-2点の場合              | 軽症  |

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、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。

## 3-36 グルタル酸血症2型

### ○ 概要

#### 1. 概要

ミトコンドリア内の電子伝達フラビン蛋白(electron transfer flavoprotein: ETF)および ETF 脱水素酵素(ETF dehydrogenase: ETFDH)の先天的欠損により生じる疾患である。ETF および ETFDH はミトコンドリア内における $\beta$ 酸化経路を含む複数の脱水素酵素反応によって生じる電子を電子伝達系に供給する。このため、マルチプルアシル CoA 脱水素酵素欠損症などと記載される事もある。臨床像は幅広い。新生児期に種々の奇形や多嚢胞性嚢胞腎を合併し、極めて重篤な代謝性アシドーシス等で発症し早期に死亡する例から、乳幼児期に代謝性アシドーシスや低血糖、筋力低下として発症する症例、成人期に発症し筋痛、筋力低下を契機に診断される症例もある。遺伝形式は常染色体劣性である。我が国における新生児マススクリーニングのパイロット研究の結果によると約 31 万人に 1 人の発見頻度である。

#### 2. 原因

ミトコンドリア内の電子伝達フラビン蛋白(electron transfer flavoprotein: ETF)および ETF 脱水素酵素(ETF dehydrogenase: ETFDH)の先天的欠損が原因となる。原因遺伝子に *ETFA*, *ETFB* および *ETFDH* があり、それぞれは ETF $\alpha$ 、ETF $\beta$  および ETFDH に対応する。本疾患では遺伝子型と表現型の明らかな対応はないが、ETFDH の変異症例には乳幼児期以降に発症する例が多い傾向はある。

#### 3. 症状

本症は重症度や発症年齢から1)新生児期発症型、2)乳幼児・学童期発症型、および3)成人発症型、の三病型に分ける事ができる。新生児発症型は、生後早期からの重篤な心筋症、心不全、非ケトン性低血糖を有する症例が多い。出生時から Potter 様顔貌や多嚢胞性嚢胞腎などの奇形を伴う場合、これらの異常は伴わない場合がある。いずれもきわめて予後不良であり、治療に反応せず出生後早期に死亡する事が多い。乳幼児・学童期発症型は、発症形態を 2 つに大別できる。すなわち A)主に乳幼児期に低血糖や Reye 様症候群として発症する場合、B) 主に学童期以降に横紋筋融解症やミオパチーなどの骨格筋症状として発症する場合である。前者は他の脂肪酸代謝異常症と同様、感染や飢餓が契機となる事が多い。後者は飢餓に加えて運動などの骨格筋への負荷が誘因となる場合も少なくない。成人発症型は青年期以降に筋力低下や筋痛などを主要な症状として発症する。小児期には低血糖、筋力低下などの症状は原則として認めない。

#### 4. 治療法

急性期は対症的な治療に加え、十分量のブドウ糖を供給し、早期に異化亢進の状態を脱する事が重要である。本疾患では分子鎖アミノ酸やリジン・トリプトファン代謝過程の脱水素酵素も阻害されるので、有機酸代謝異常症に準じた治療も必要である。

安定期の治療は異化亢進の予防が非常に重要となる。特に乳幼児においては飢餓状態を防ぐことが重要である。食事間隔を脂肪の異化が起こらない程度にとどめる事が重要となる。また、飢餓時の早期ブドウ

糖投与は重篤な発作を防ぐためにも重要である。過度の運動は避けるべきである。年長例ではミオパチーや筋痛が中心となる事が多いが、軽度～中等度の運動によっても症状の増悪がみられる事がある。その他にも、食事療法として、低タンパク・低脂肪、高炭水化物食が行われることもある。

薬物療法として、リボフラビン(フラビタン®)大量療法が行われることがある。乳幼児以降に発症するなかの一部の症例ではリボフラビンの大量療法(100-300 mg/日)が有効である場合があり、使用される場合がある。レボカルニチン(エルカルチン®)投与も行われる事がある。しかし、本症に対するカルニチン補充の是非については結論が得られていない。

## 5. 予後

新生児発症型については致死的である。乳幼児発症例についても重篤な低血糖発作として発症する場合は初回発作で死亡する場合も少なくない。筋症状を主症状として発症する場合も、姓名を脅かす治療により筋症状の著明な改善を見ない場合も少なくない。本症では乳幼児・学童発症型、成人発症型についての予後は患者数が少なく、不明な点が多い。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立
4. 長期の療養  
必要(治癒が困難であり、筋症状などは進行することが報告されている)
5. 診断基準  
あり(学会認定の診断基準あり)
6. 重症度分類  
先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

島根大学医学部小児科 助教 小林弘典

## <診断基準>

確定診断例を対象とする。

### 1. 臨床所見

#### ① 意識障害、けいれん

低血糖によって起こる。急激な発症形態から急性脳症、肝機能障害を伴う場合はライ様症候群と臨床診断される場合も多い。

#### ② 心筋症状

心筋症は新生児期発症例で見られることがあり、治療に難渋する。

#### ③ 不整脈

心筋症に伴うことが多い。

#### ④ 肝腫大

病勢の増悪時には著しい腫大を認めることもあるが、間欠期には明らかでないことも多い。

#### ⑤ 骨格筋症状

ミオパチー、筋痛、易疲労性を呈する事が多い。本疾患ではしばしば横紋筋融解症を来す。幼少時には肝型の臨床像であっても、年長になるに従い、骨格筋症状が中心となる症例がある。

#### ⑥ 消化器症状

乳幼児期発症型において、低血糖時に嘔吐が主訴になることがある。

#### ⑦ 発達遅滞

診断に至らなかった急性発作からの回復後や繰り返す低血糖発作によると考えられる。

### 2. 参考となる検査所見

#### ① 低～非ケトン性低血糖

低血糖の際に血中および尿中ケトン体が低値となる。血中ケトン体分画と同時に血中遊離脂肪酸を測定し、遊離脂肪酸/総ケトン  $> 2.5$ , もしくは 遊離脂肪酸/3-ヒドロキシ酪酸  $> 3.0$  であれば本症を含む脂肪酸 $\beta$ 酸化異常が疑われる。

#### ② 肝逸脱酵素上昇

肝逸脱酵素の上昇を認め、急性期には脂肪肝を合併していることが多く、画像診断も参考になる。

#### ③ 高CK血症

非発作時に軽度高値でも、急性期には著明高値となることもある。

#### ④ 高アンモニア血症

急性発作時に高値となる。

#### ⑤ 筋生検

診断に筋生検が必須ではないが、筋生検の所見では赤筋を中心に所見がみられ、赤色ぼろ繊維や Oil red O 染色での強反応は脂肪酸代謝異常症を強く疑う所見になる。

### 3. 診断の根拠となる特殊検査

#### ① タンデムマス検査所見

新生児マススクリーニングでは C10:1 の上昇によってスクリーニングされるが、実際には短鎖～長鎖アシルカ

ルニチンが広範に上昇するプロフィールが特徴である。再検査、精密検査時はこれらの所見にも十分に留意してアシルカルニチン全体のプロフィールを俯瞰する必要がある。重症例はマススクリーニング以前に発症する。この場合、一見長鎖脂肪酸代謝異常症の様なアシルカルニチンプロフィールとなる事がある。

タンデムマス検査のみでは生化学診断は困難であるので、軽度であっても異常が続く場合は、漫然と再検を繰り返すのではなく、確定診断のための検査が推奨される。

#### ②尿中有機酸分析所見

複数の脱水素酵素反応が障害されることによって非ケトン性ジカルボン酸尿、エチルマロン酸尿、ヘキサノイルグリシン、スベリルグリシン、イソバレリルグリシン、メチルブチリルグリシン、グルタル酸、2-ヒドロキシグルタル酸などの排泄増加がみられる。

#### ③遺伝子解析

GA2の原因となる遺伝子に ETFA, ETFB および ETFDH があり、それぞれは ETF $\alpha$ 、ETF $\beta$  および ETFDH に対応する。本疾患では遺伝子型と表現型の明らかな対応はないが、ETFDHの変異症例には乳幼児期以降に発症する例が多い傾向はある。

#### ④酵素診断

イムノブロットィング: 培養皮膚線維芽細胞を用いて、ETF $\alpha$  および ETF $\beta$ 、ETFDH の蛋白発現を評価することで確定診断ができる。

#### ⑤脂肪酸代謝能検査(in vitro probe assay による)

タンデムマスを用いて、培養皮膚線維芽細胞の培養液中のアシルカルニチン分析を行う方法である。間接的に酵素活性を反映した結果を得ることができる。臨床病型の予測などが可能とされる。ただし、皮膚生検を行い結果まで2-3ヶ月を要する事もあり、確定診断には補助的な役割と位置づけ出来る。

### 4. 診断基準

疑診: ①のタンデムマス・スクリーニングのプロフィールで本疾患が疑われれば疑診とする。タンデムマス検査のみでは生化学診断は困難である。上記に加え、②で明らかな異常所見を認めた場合は、治療を開始する。

診断の根拠となる検査のうち②において本症と診断可能な典型的異常所見を示すか③～⑤の少なくとも一つで疾患特異的異常を認めるとき、確定診断とする。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)

点数

I	<b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	治療を要しない	0
b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	<b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	食事制限など特に必要がない	0
b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e	経管栄養が必要である	4
III	<b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	特に異常を認めない	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	異常を認めない	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	<b>現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- |   |   |   |
|---|---|---|
| d | 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である<br>(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) | 4 |
|---|---|---|

**VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- |   |               |   |
|---|---------------|---|
| a | 自立した生活が可能     | 0 |
| b | 何らかの介助が必要     | 1 |
| c | 日常生活の多くで介助が必要 | 2 |
| d | 生命維持医療が必要     | 4 |

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- |                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| (1)4点の項目が1つでもある場合               | 重症  |
| (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 | 重症  |
| (3)加点した総点数が3-6点の場合              | 中等症 |
| (4)加点した総点数が0-2点の場合              | 軽症  |

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、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。

## 3-37 尿素サイクル異常症

### ○ 概要

#### 1. 概要

尿素サイクルは主に肝臓においてアンモニアから尿素を産生する経路であり、オルニチン、シトルリン、アルギニノコハク酸、アルギニンの4つのアミノ酸から構成されている。尿素サイクル異常症は尿素合成経路の代謝系に先天的な異常があり、高アンモニア血症の症状などで発症する一群の疾患をさす。N アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症、カルバミルリン酸合成酵素欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、古典型シトルリン血症、アルギニノコハク酸尿症、アルギニン血症が含まれる。

#### 2. 原因

それぞれの代謝の段階における遺伝的異常が原因である。小児期に発症する高アンモニア血症の原因は、尿素サイクル異常症をはじめとする先天代謝異常症のほか、先天的脈管形成異常、重症感染症や薬物など多岐にわたる。尿素サイクル異常症の診療では、これらの疾患の鑑別を進める必要がある。先天代謝異常症では、「血中アンモニアが上昇」「アニオンギャップが正常」「低血糖がない」場合には尿素サイクル異常症の存在が強く疑われる。

#### 3. 症状

尿素サイクル異常症の高アンモニア血症は、異化の亢進(発熱、絶食など)、タンパクの過剰摂取、薬物などによって生じる。臨床症状は非特異的な神経学的異常であることが多く、嘔吐、哺乳力低下、多呼吸、痙攣、意識障害、行動異常、発達障害などがみられる。同じ遺伝子変異を持つ同胞でも発症時期や重症度が異なることもある。女性患者では出産後に発症、または症状の悪化がみられることがある。OTC 欠損症の女性では、X 染色体不活化の偏りの程度によって、無症状から新生児期発症まで様々な病態が存在する。また、髪の毛のねじれはアルギニノコハク酸尿症に、小児期から進行する両側麻痺はアルギニン血症によくみられる症状であり、これらは高アンモニア血症がほとんど見られなくても進行する。

#### 4. 治療法

薬物治療によるアンモニアの低下を図る。蛋白異化を抑制するため、ブドウ糖電解質液の十分な輸液(60-100kcal/kg/d)を行う。高血糖の際はインスリンを併用する。薬物治療として、アルギニンやシトルリンが使用される。さらに、安息香酸ナトリウムやフェニル酪酸ナトリウムの投与、高アンモニア血症の改善が困難であれば血液透析を行う。また、慢性期の治療では食事療法と薬物・アミノ酸療法が基本になる。急性増悪時には、ブドウ糖電解質液輸液(60-100kcal/kg/d)を開始し、アンモニアの上昇の程度によって、急性期に準じた薬物治療を行う。蛋白制限を行うときには、必須アミノ酸の投与を合わせて行う。

#### 5. 予後

新生児期発症の OTC 欠損症、CPS1 欠損症では死亡例が少なくない。OTC 欠損症のヘテロ女性においては、長期的には急性増悪を発症し、生命に関わることもある。生命予後や重篤な後遺症は発症時の最高血中アンモニア値やその持続時間と関連している。一時的に著明な高アンモニア血症を呈しても、治療によって速やかに正常化させることができれば、予後が良好な症例もある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
OTC 欠損症 約 500 人  
CPSI 欠損症 約 100 人  
アルギニノコハク酸尿症 約 100 人  
その他の尿素サイクル異常症 それぞれ 100 人未満
2. 発病の機構  
不明(それぞれの代謝の段階における遺伝的異常が原因)
3. 効果的な治療方法  
未確立(薬物治療によるアンモニアの低下を図り、食事療法を併用する。)
4. 長期の療養  
必要(生涯にわたる薬物と食事療法が必要である)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
先天性代謝異常症の重症度評価を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドラインの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究」

研究代表者 熊本大学生命科学研究部小児科学分野 教授 遠藤文夫

<診断基準>

確定診断例を対象とする。

(1)臨床症状・家族歴

- ①嘔気、嘔吐、意識障害、痙攣など非特異的な臨床症状
- ②3親等内の尿素サイクル異常症の存在(OTC欠損症の場合)
- ③新生児期における同胞の突然死

(2)検査データ

- ①血中アンモニア高値 新生児  $>120 \mu\text{mol/L}$ ( $200 \mu\text{g/dL}$ )、乳児期以降  $>60 \mu\text{mol/L}$ ( $100 \mu\text{g/dL}$ )以上が持続してみられる。
- ②アニオンギャップ正常( $<20$ )である。
- ③血糖が正常範囲である(新生児期 $>40\text{mg/dL}$ )。

(3)特異的検査

- ①血中・尿中アミノ酸分析、尿有機酸分析(オロト酸)の特徴的高値あるは低値(表1)
- ②酵素活性あるいは遺伝子解析における異常

(1)のうち1項目かつ(2)の①を含めた2項目以上を満たす場合、尿素サイクル異常症が疑われ、確定診断のための検査を行う。

確定診断:診断の根拠となる(3)①もしくは②で疾患特異的所見を認めるとき確定診断とする。

疾患名	主な症状	血中アミノ酸の特徴的な異常 (血中で上昇するアミノ酸)	尿中に増加する 特徴的なアミノ酸	診断における尿中オ ロット酸異常の有無	遺伝形式	変異を生じる遺伝子名	活性が低下 している酵素 名	患者における 酵素活性の低下	酵素活性性の測定 (対象臓器細胞)
CPS1欠損症	高アンモニア血症	グルタミン グルタミン酸		低下	AR	CPS1	カルバミル リン酸合成 酵素 I	正常の10%以下	肝臓
OTC欠損症	高アンモニア血症	グルタミン グルタミン酸		上昇	XLR	OTC	オルニチン トランスカル バミラーゼ	正常の20%以下	肝臓
シトルリン血症(古典型、 I型)	高アンモニア血症	シトルリン		上昇	AR	ASS	アルギニノ コハク酸合 成酵素	正常の5%以下	リンパ球、培養皮 膚繊維芽細胞、肝 臓
アルギニノコハク酸尿症	高アンモニア血症 肝腫大、毛髪異常	アルギニノコハク酸、 シトルリン	アルギニノコハク 酸	上昇	AR	ASL	アルギニノ コハク酸分 解酵素	正常の5%以下	リンパ球、培養皮 膚繊維芽細胞、肝 臓
アルギニン血症	高アンモニア血症 痙性対麻痺	アルギニン	アルギニン リジン シスチン	上昇	AR	ARG1	アルギナー ゼ	正常の5%以下	赤血球、リンパ 球、培養皮膚織 維芽細胞、肝臓
NAGS欠損症	高アンモニア血症	グルタミン グルタミン酸		低下	AR	NAGS	N-アセチ ルグルタミ ン酸合成酵 素	正常の5%以下	肝臓

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

**先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)**

	点数
<b>I 薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 治療を要しない	0
b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c 疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
<b>II 食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 食事制限など特に必要がない	0
b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c 特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e 経管栄養が必要である	4
<b>III 酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 特に異常を認めない	0
b 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
<b>IV 現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 異常を認めない	0
b 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
<b>V 現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- |   |   |   |
|---|---|---|
| d | 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である<br>(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) | 4 |
|---|---|---|

**VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- |   |               |   |
|---|---------------|---|
| a | 自立した生活が可能     | 0 |
| b | 何らかの介助が必要     | 1 |
| c | 日常生活の多くで介助が必要 | 2 |
| d | 生命維持医療が必要     | 4 |

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- |                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| (1)4点の項目が1つでもある場合               | 重症  |
| (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 | 重症  |
| (3)加点した総点数が3-6点の場合              | 中等症 |
| (4)加点した総点数が0-2点の場合              | 軽症  |

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、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。

## 3-38 リジン尿性蛋白不耐症

### ○ 概要

#### 1. 概要

二塩基性アミノ酸の輸送蛋白の一つである  $y^+$ LAT-1 ( $y^+$ L amino acid transporter-1) の機能異常によって、二塩基性アミノ酸(リジン、アルギニン、オルニチン)の輸送異常(小腸での吸収障害、腎での再吸収障害)を生じるために、アミノ酸バランスの破綻、蛋白合成の低下などを招き、諸症状を来す。

初発時の主な臨床所見は高アンモニア血症、蛋白嫌い、成長障害、嘔吐、肝腫大などであるが個人差が大きい。本症は常染色体劣性遺伝を呈し、近年の本邦患者数は 30-40 人と推定される。LPI の責任遺伝子 *SLC7A7* (Solute carrier family7, member7) は  $y^+$ LAT-1 をコードしている。

#### 2. 原因

$y^+$ LAT-1 の責任遺伝子である *SLC7A7* の異常が報告されている。ただしその詳細な病態は未解明である。

#### 3. 症状

出生時には異常は認めず、離乳期以後に嘔吐、下痢、体重増加不良、筋緊張低下などで気づかれることが多い。肝脾腫は新生児期から認める場合もある。蛋白過剰摂取後に嘔気/嘔吐、高  $\text{NH}_3$  血症による意識障害を呈するため、1歳前後で多くは牛乳、肉、魚、卵を嫌うようになる(蛋白嫌い)。

離乳期以後、低身長(四肢・体幹均衡型)、低体重、疎な毛髪、皮膚や関節の過伸展を呈する。骨粗鬆症・頻回骨折を呈する割合は半数近くあり、なかには骨成熟の遅延、骨変形も認められる。また約 1/3 の症例に血液免疫学的異常所見を有する。ウイルス感染の重症化や感染防御能の低下、さらに血球貪食症候群、自己免疫疾患合併の報告がある。肺合併症(間質性肺炎、肺胞蛋白症)、腎病変(腎炎、尿細管障害)、血管内皮機能障害に基づくとと思われる脳梗塞も報告されている。妊娠時には貧血、出血傾向、妊娠中毒症が生じやすい。

本疾患の臨床症状と重症度は非常に多彩であり、症例によっては診断が学童、成人期まで遅れる。

#### 4. 治療法

高アンモニア血症の急性期は蛋白を除去し、静脈栄養によるカロリー調整を行う。またアンモニア代謝改善のため、L-アルギニン、安息香酸ナトリウム、フェニル酪酸ナトリウム、必要に応じ L-シトルリンを投与する。無効な場合は、持続血液透析の導入を図る。

維持療法としては、十分なカロリー摂取と蛋白制限(1-1.5g/kg/D)、アミノ酸補充が主体となる。Ca、Fe、Zn や VitD 等は欠乏しやすく、蛋白除去乳の併用も考慮する。

L-シトルリン内服(日本では医薬品として認可されていない)は本疾患に有効である。L-アルギニンも有効だが、吸収障害のため効果が限られ、また浸透圧性下痢を来しうる。二次的な低カルニチン血症には、L-カルニチンが有効である。その他、免疫能改善のための  $\gamma$ グロブリン投与、肺、腎合併症に対するステロイド投与などが試みられている。

#### 5. 予後

合併症の重症度によるが、寝たきりの例から一応日常生活が可能な例までが存在し、また高アンモニア血症の程度により知能障害を残す。就業できた例においても体力的に継続できない場合も多い。肺、腎、骨症状は進行を阻止しきれず、これらの晩期合併症への対応が課題となっている。死亡原因としては肺病変の進行や重症感染症などがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(責任遺伝子は判明しているが、病態は未解明な点が多い)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養  
必要(根治療法がなく、諸臓器症状は緩徐進行性)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業 リジン尿性蛋白不耐症における最終診断への診断プロトコールと治療指針の作成に関する研究」  
研究代表者 秋田大学小児科 教授 高橋 勉

## <診断基準>

以下の臨床所見(A)のいずれかを満たし、かつ主要な検査所見(B)のうち3項目を満たすもの。

### **A 臨床所見**

- 低身長、体重増加不良、肝腫大、脾腫大のいずれかを呈する
- 蛋白摂取後の嘔吐・腹痛がある。もしくは高蛋白食品（肉、魚、卵・乳製品）を嫌う

（参考所見）

- ◇ ウイルス感染の重症化、免疫異常、自己免疫疾患
- ◇ 骨粗鬆症
- ◇ 筋力低下、易疲労

### **B 検査所見**

- 尿中アミノ酸分析でリジン（症例によりアルギニン、オルニチンも）の排泄亢進（必須項目）
- 高アンモニア血症の既往
- 血清LDH、フェリチン値の上昇
- SLC7A7 遺伝子変異の確定

（参考所見）

- ◇ 血中アミノ酸分析で、リジン、アルギニン、オルニチンのいずれかまたは3者の低値
- ◇ 末梢白血球・血小板減少、貧血

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

**先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)**

		点数
I	<b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 治療を要しない	0
	b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c 疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	<b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 食事制限など特に必要がない	0
	b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c 特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
	e 経管栄養が必要である	4
III	<b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 特に異常を認めない	0
	b 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
	c 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
	d 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 異常を認めない	0
	b 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
	c 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
	d 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	<b>現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
	c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある	2

(目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)

- d 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である 4  
(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)

**VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- a 自立した生活が可能 0  
b 何らかの介助が必要 1  
c 日常生活の多くで介助が必要 2  
d 生命維持医療が必要 4

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- (1)4点の項目が1つでもある場合 重症  
(2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 重症  
(3)加点した総点数が3-6点の場合 中等症  
(4)加点した総点数が0-2点の場合 軽症

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、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。

## 3-39 複合カルボキシラーゼ欠損症

### ○ 概要

#### 1. 概要

ビオチンを補酵素とする 4 種類のカルボキシラーゼとして、プロピオニル CoA カルボキシラーゼ(PCC)、メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ(MCC)、ピルビン酸カルボキシラーゼ(PC)アセチル CoA カルボキシラーゼ(ACC)がある。先天性ビオチン代謝異常ではこれらの活性が同時に低下する複合カルボキシラーゼ欠損症となる。先天性ビオチン代謝異常症はホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症とビオチニダーゼ欠損症の 2 種類に大別される。臨床像はホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症では一般に新生児期～乳児期早期に嘔吐、筋緊張低下で発症し、やがて難治性湿疹、痙攣をきたす。ビオチニダーゼ欠損症では乳児期以降に、筋緊張低下、難治性湿疹様皮膚病変をきたす。ともに薬理量のビオチン(10-100 mg/日)の経口投与により臨床的、生化学的にも軽快する。

#### 2. 原因

複合カルボキシラーゼ欠損症はホロカルボキシラーゼ合成酵素(HCS)欠損症とビオチニダーゼ欠損症の 2 種類の原因に大別される。

#### 3. 症状

臨床像はホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症では一般に新生児期～乳児期早期に嘔吐、筋緊張低下で発症し、やがて難治性湿疹、痙攣をきたす。ビオチニダーゼ欠損症では乳児期以降に、筋緊張低下、難治性湿疹様皮膚病変をきたす。

#### 4. 治療法

HCS 欠損症、ビオチニダーゼ欠損症とも薬理量 HCS 欠損症、ビオチニダーゼ欠損症とも薬理量のビオチン(10-100 mg/日)の経口投与により臨床的、生化学的にも軽快する本邦の HCS 欠損症では重症型が多く、コントロールのため 100 mg に及ぶ超大量のビオチンを要する場合がある。L-カルニチンカルニチン内服を血中遊離カルニチン濃度 50  $\mu$  mol/L 以上に保つよう実施する。

#### 5. 予後

治療は生涯継続する必要がある、ビオチン内服を怠ると成人でもアシドーシス発作(急性増悪)の可能性はある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

本邦での HCS 欠損症の発症頻度は 1/100 万である。ピオチニダーゼ欠損症は数例の報告である。

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要(治療は生涯継続する必要がある)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

6. 重症度分類

先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

日本先天代謝異常学会

### <診断基準>

確定診断例を対象とする。

- 1) タンデムマス検査: 3-ヒドロキシイソバレリルカルニチン (C5-OH) の高値
- 2) 尿中有機酸分析: 複合カルボキシラーゼ欠損症に特徴的なパターン(3-ヒドロキシプロピオン酸、メチルクエン酸、3-ヒドロキシイソ吉草酸、3-メチルクロトニルグリシンの排出)
- 3) 遺伝子検査: 本邦の HCS 欠損症においては高頻度変異(p.L237P、c. 780delG)が存在するため、この検出が診断に有用である。
- 4) 酵素活性測定\*\*: ビオチニダーゼ活性測定を実施

複合カルボキシラーゼ欠損症は 2) および栄養性ビオチン欠乏症を否定することで確定診断される。  
さらに HCS 欠損症、ビオチニダーゼ欠損症の確定診断にはそれぞれ 3)、4) を要す。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

**先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)**

		点数
I	<b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 治療を要しない	0
	b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c 疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	<b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 食事制限など特に必要がない	0
	b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c 特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
	e 経管栄養が必要である	4
III	<b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 特に異常を認めない	0
	b 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
	c 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
	d 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 異常を認めない	0
	b 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
	c 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
	d 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	<b>現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
	c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- |   |   |   |
|---|---|---|
| d | 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である<br>(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) | 4 |
|---|---|---|

**VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- |   |               |   |
|---|---------------|---|
| a | 自立した生活が可能     | 0 |
| b | 何らかの介助が必要     | 1 |
| c | 日常生活の多くで介助が必要 | 2 |
| d | 生命維持医療が必要     | 4 |

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- |                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| (1)4点の項目が1つでもある場合               | 重症  |
| (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 | 重症  |
| (3)加点した総点数が3-6点の場合              | 中等症 |
| (4)加点した総点数が0-2点の場合              | 軽症  |

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、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。

## 3-40 筋型糖原病

### ○ 概要

#### 1. 概要

糖原病は、先天的なグリコーゲンの代謝異常症で、大きく肝型、筋型、肝筋型の病型に大別できるがある。しかし酵素発現の臓器特異性から、肝臓、筋肉以外の他臓器の障害が臨床症状として並存していることもある。

肝型では低血糖、肝機能障害、成人期に肝硬変、肝腫瘍を呈するものもある。筋型では急性症状として横紋筋融解症、ミオグロビン尿症などをきたし、腎不全に陥る症例もある。また老年期では筋力低下（進行性）を示すものもある。

筋型糖原病の好発病型はII、III、V、VII型で、全体の90%を占めている。その他の希な筋型病型として0型、IV型、IX型、ホスホグリセリン酸キナーゼ(PGK)欠損症、X型、XI型、XII型、XIII型、XIV型、XV型がある(筋型糖原病対応表参照)。

#### 2. 原因

先天性のグリコーゲン代謝に関わる酵素異常症で、それぞれの酵素蛋白をコードする遺伝子異常が示同定されている。

#### 3. 症状

筋症状: 運動時筋痛、筋硬直、横紋筋融解症、ミオグロビン尿症、筋力低下、筋萎縮、心筋障害など  
合併症状(一部の病型において): 知的障害、てんかん、小奇形、黄疸、肝腫大、不整脈、突然死など

#### 4. 治療法

現在では根本的な治療法はない。病態に応じた対症療法として、II型(Pompe病)では酵素補充療法が可能となり、生命予後が飛躍的に改善した。V型(McArdle病)でビタミンB6療法が日本人で2例有効な報告がある。その他経験的にアラニン、カルニチン、ATP、ショ糖、コーンスターチなどの投与がされているがエビデンスはない。

#### 5. 予後

好発病型:

II型(Pompe病)では生命予後は改善したが、症例によっては筋力低下が著明で、呼吸器装着の症例も多い。III型(Cori病)では心筋障害を伴う例では予後が不良で死にいたる。V型は一部進行性の筋力低下、あるいは乳児期に死亡する致死型もある。

希な病型:

0型では突然死、IV型では致死型が、PGK欠損症では知的障害、てんかん、進行性筋力低下、報告されている。X~XV型は筋症状が主体であり、比較的予後は良好である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
推定約 3000～6000 人
2. 発病の機構  
不明(遺伝子異常による)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法が主体で根本的な治療法の開発ができていない)
4. 長期の療養  
必要(進行性、致命的、重大な合併症をもつものがある)
5. 診断基準  
あり(日本先天代謝異常学会策定)
6. 重症度分類  
先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

研究代表者 杉江秀夫 常葉大学保健医療学部 教授

## <診断基準>

確定診断例を対象とする。

### 1. 臨床病型(対応表参照)

- ①発作性に筋症状を示す型  
(V型, VII型, IXd型, PGK欠損症, XIV型, XI型)
- ②固定性筋症状を示す型(0型, II型, III型, IV型, XII型)

### 2. 主要症状

- ①発作性に筋症状を示す型では運動不耐、運動時痛性筋けいれん、ミオグロビン尿症。強い短時間の等尺性運動で運動不耐、筋痛、痛性筋けいれんが生じる。
- ②固定性筋症状を示す型では持続するあるいは進行する筋力低下を認める。

### 3. その他の特徴的症狀または随伴症狀

- ①V型では運動を続けるうちに、突然筋痛や痛性筋けいれんが軽快し再び運動の持続が可能となる“セカンドウィンド現象”を高率に認める。
- ②VII型では溶血を認めることがある。
- ③PGK欠損症では溶血を認める。精神遅滞を伴う場合がある。
- ④XII型では溶血、精神遅滞を伴う場合がある。

### 4. 参考となる検査所見

血清CK値高値。発作性筋症状出現時には血清CK値は著明に上昇する。ミオグロビン、血清尿酸、BUN, クレアチニンの上昇。

溶血所見、高ビリルビン血症、網状赤血球の増加(VII型、PGK欠損症、XII型)

### 5. 診断の根拠となる特殊検査

阻血下前腕運動負荷試験または非阻血下前腕運動負荷試験で、乳酸・ピルビン酸が上昇しない。(前値の1.5倍未満の乳酸上昇を異常とするが、アンモニアを同時に測定し、アンモニアが上昇しない場合には、負荷が十分にかかっていないと判断する必要がある)

組織化学検査: 生検筋組織化学では筋漿膜下にグリコーゲンの蓄積を認める。V型ではホスホリラーゼ染色が陰性である。

#### 参考

前腕運動負荷試験で、II型とIXd型では乳酸の反応は正常である。XI型ではピルビン酸の著明な上昇に関わらず、乳酸の上昇がない。

### 6. 確定診断のための検査

- ①遺伝子検査: V型の日本人好発変異708/709 del TTC)を同定した場合にはV型と診断する。
- ②酵素活性測定: 生検筋の解糖系酵素測定で低下を証明する。PGK欠損症では赤血球でも測定可能である。

③日本人好発変異以外の遺伝子検査

7. 鑑別診断

脂肪酸代謝異常症、ミトコンドリア異常症

8. 診断基準

疑診 主要症状及び臨床所見の項目のうち、運動不耐、運動時痛性筋けいれんが存在し、阻血下(非阻血下)前腕運動負荷試験で乳酸が上昇しない例を筋型糖原病疑診とする。

確定診断

酵素診断または遺伝子診断をしたものを確定診断とする。

筋型糖原病対応表

病型	Synonym	症状	低下酵素活性	原因遺伝子
O型		運動時失神、運動不耐	グリコーゲン合成酵素	<i>GYS1</i>
II型	Pompe病	筋力低下、心筋障害、肝腫大	酸 $\alpha$ グルコシダーゼ	<i>GAA</i>
III型	Cori病	筋力低下、運動不耐、肝腫大。低血糖、心筋障害、心不全	脱分枝酵素	<i>AGL</i>
IV型	Andersen病	新生児死亡、呼吸障害、筋力低下、	分枝酵素	<i>GBE1</i>
V型	McArdle病	運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症 筋力低下	筋ホスホリラーゼ	<i>PYGM</i>
VII型	Tarui病	運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症	ホスホフルクトキナーゼ	<i>PFKM</i>
IXd型		運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症	ホスホリラーゼキナーゼ	<i>PHKB</i>
PGK欠損症		運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症、知的障害、てんかん、進行性筋力低下	ホスホグリセリン酸キナーゼ	<i>PGK1</i>
X型		運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症	ホスホグリセリン酸ムターゼ	<i>PGAM2</i>
XI型	Kanno病	運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症	乳酸脱水素酵素	<i>LDHA</i>
XII型		運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症、黄疸、発達遅滞	アルドラーゼ	<i>ALDOA</i>
XIII型		運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症	エノラーゼ	<i>ENO3</i>
XIV型		運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症、糖鎖修飾異常	ホスホグルコムターゼ	<i>PGM1</i>
XV型		筋力低下、不整脈	グリコゲンin1	<i>GYG1</i>

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

**先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)**

	点数
<b>I 薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 治療を要しない	0
b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c 疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
<b>II 食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 食事制限など特に必要がない	0
b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c 特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e 経管栄養が必要である	4
<b>III 酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 特に異常を認めない	0
b 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
<b>IV 現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 異常を認めない	0
b 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
<b>V 現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- |   |   |   |
|---|---|---|
| d | 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である<br>(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) | 4 |
|---|---|---|

**VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- |   |               |   |
|---|---------------|---|
| a | 自立した生活が可能     | 0 |
| b | 何らかの介助が必要     | 1 |
| c | 日常生活の多くで介助が必要 | 2 |
| d | 生命維持医療が必要     | 4 |

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- |                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| (1)4点の項目が1つでもある場合               | 重症  |
| (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 | 重症  |
| (3)加点した総点数が3-6点の場合              | 中等症 |
| (4)加点した総点数が0-2点の場合              | 軽症  |

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、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。

## 3-41 肝型糖原病

### ○ 概要

#### 1. 概要

糖原病は糖代謝の経路に関与する酵素の異常によって発症する疾患群。糖をエネルギーとして蓄積するためにグリコーゲンへと変換する系、および蓄積したグリコーゲンを代謝する系に関わる酵素の先天性異常により糖代謝が障害され、組織にグリコーゲンが蓄積する。障害を受けた酵素の発現部位により肝型・筋型に大別できる。しかし酵素発現の臓器特異性から、肝臓、筋肉以外の他臓器の障害が臨床症状として並存していることもある。肝型糖原病にはI,III,IV,VI,IX型があり、低血糖、肝機能障害、成人期に肝硬変、肝腫瘍を呈するものもある。

#### 2. 原因

以下の酵素をコードする遺伝子の異常によりおこる。

I型: Ia型 グルコース-6-ホスファターゼ欠損症,

Ib型 グルコース-6-ホスファターゼトランスポーター異常症

III型 IIIa IIIb グリコーゲン脱分枝酵素欠損症

IIIc グルコシダーゼ欠損症

IIId トランスフェラーゼ欠損症

IV型 アミロ 1, 4→1, 6トランスグルコシラーゼ欠損症

VI型 肝グリコーゲンホスホリラーゼ欠損症

IX型 ホスホリラーゼキナーゼ欠損症

IXa  $\alpha$  サブユニット異常症 (肝型)

IXb  $\beta$  サブユニット異常症 (肝筋型)

IXc  $\gamma$  サブユニット異常症(肝型)

#### 3. 症状

I型は、糖新生で最も重要な酵素の欠損であるため、低血糖・肝腫大・乳酸アシドーシスをきたす。低血糖は重篤で頻回のことも多い。人形様顔貌、成長障害、高脂血症、高尿酸血症を認める。Ib型では好中球減少を認める。III型は進行性の(心)筋症がみられる。IV型は筋症状を伴う。

#### 4. 治療法

血糖値の維持が目標。食事療法(乳糖、ショ糖除去、果糖の制限)、特殊ミルク、コーンスターチの摂取、特に夜間頻回または持続補給を行う。好中球減少には G-CSF 定期投与、高尿酸血症には尿酸降下剤を用いる。急性期はグルコース静注による低血糖の改善、アシドーシスの補正を行う。一部の症例で肝移植が行われている。

## 5. 予後

低血糖発作反復による発達遅滞、てんかん。I型では肝腺腫など肝腫瘍、腎不全、出血傾向、骨粗鬆症。

IV型は肝硬変、肝不全、脾腫。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 1200 人

#### 2. 発病の機構

不明(遺伝子異常による。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(食事療法など)

#### 4. 長期の療養

必要

#### 5. 診断基準

あり(日本先天代謝異常学会作成の診断基準あり)

#### 6. 重症度分類

先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「日本先天代謝異常学会」

「小児希少難病(先天性アミノ酸代謝異常症等)の新規治療導入状況と実態の把握及び長期フォローアップ体制の確立」

研究代表者 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学 教授 遠藤文夫

「厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 有機酸代謝異常症(メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症)、尿素サイクル異常症(CPS1 欠損症,OTC 欠損症)、肝型糖原病の新規治療法の確立と標準化に関する研究」

研究代表者 国立成育医療研究センター内分泌代謝科 医長 堀川玲子

## <診断基準>

日本先天代謝異常学会の診断基準を用いて、それぞれの病型に確定診断された例を対象とする。

### I 糖原病I, III, VI, IX型

#### A 症状

主要症状には繰り返す低血糖、人形様顔貌、低身長、発育障害、発達障害、肝腫大(腹部膨満)がある。

##### 1 I型

繰り返す低血糖(アシドーシスあり)、人形様顔貌、発育障害、発達障害、肝腫大、筋萎縮、出血傾向(鼻出血)。Ib型では易感染性を認めることがある。

##### 2 III型

IIIa型低血糖、肝腫大、低身長を呈するが、I型に比し症状が軽度である。経過中筋力低下、心筋症をきたす。IIIb型低血糖、肝腫大、低身長を呈するが、筋症状を呈さない。IIId型IIIa型と同様の症状を示す。

##### 3 VI型

低血糖、肝腫大、低身長を呈するが、I型に比し症状が軽度であり、無症状例もある。

##### 4 IX型

低血糖、肝腫大、低身長を呈するが、I型に比し症状が軽度であり、無症状例もある。IXb型では筋症状は軽いことが多い。

#### B 検査所見

##### 1. 参考となる検査所見

- ① 低血糖の証明
- ② 血糖日内変動にて糖尿病パターンを示す
- ③ 乳酸の上昇
- ④ 肝機能障害
- ⑤ 高尿酸血症
- ⑥ 画像検査肝臓超音波検査で輝度上昇。肝臓CTでは信号強度の上昇。ただし、高脂血症の程度により脂肪沈着のためCT値低下を示す場合もある。
- ⑦ Ib型では好中球減少
- ⑧ IIIa型では高CK血症

##### 2. 診断の根拠となる特殊検査

###### ①食後の乳酸変化あるいは糖負荷試験

空腹時高乳酸血症を呈する場合I型の疑いが強く、I型では食後もしくは糖負荷で乳酸値は低下する。

###### ②グルカゴン負荷試験

III型では空腹時の試験では血糖が上昇しない。食後2時間の試験では血糖が上昇する。

VI型では空腹時および食後2時間の血糖が上昇しない。

IX型では空腹時および食後2時間の血糖が上昇する。

### ③肝生検

肝組織にグリコーゲンの著明な沈着および脂肪肝を認める。

### ④筋生検

肝筋型では筋組織に著明なグリコーゲンの蓄積を認める。特にIII型ではvacuolar myopathyの像を呈する。

⑤酵素診断末梢血白血球もしくは生検肝組織、生検筋組織(IIIa)を用いた酵素診断が可能である。ただし、IX型のうち、XLG type2では、赤血球では酵素活性が低下しない。肝組織では酵素診断の信頼性が上昇するが、酵素活性低下がなくてもXLG type2は否定できない。

⑥遺伝子診断:末梢血リンパ球を用いた遺伝子診断が可能である。I型では日本人好発変異がある。

参考:補助検査について

糖負荷試験、グルカゴン負荷試験、ガラクトース負荷試験を糖原病診断のためのFernandes負荷試験という。典型的なパターンを示さない場合がある。特にI型ではグルカゴン負荷試験で急激な代謝性アシドーシスをきたした事例があるため、通常I型が疑われる場合にはグルカゴン負荷試験は行わない。遺伝子検査などその他の検査を優先して行う方が安全である。

## C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

糖原病I型:フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ欠損症

その他の肝腫大、低血糖を示す疾患、肝炎

## D 遺伝学的検査

以下の酵素をコードする遺伝子の異常によりおこる。

I型: Ia型 グルコース-6-ホスファターゼ欠損症,

Ib型 グルコース-6-ホスファターゼトランスポーター異常症

III型 IIIa IIIb グリコーゲン脱分枝酵素欠損症

IIIc グルコシダーゼ欠損症

III d トランスフェラーゼ欠損症

VI型 肝グリコーゲンホスホリラーゼ欠損症

IX型 ホスホリラーゼキナーゼ欠損症

IXa  $\alpha$  サブユニット異常症(肝型)

IXb  $\beta$  サブユニット異常症(肝筋型)

IXc  $\gamma$  サブユニット異常症(肝型)

## E 酵素活性

以下の酵素活性低下を認める

I型: Ia型 グルコース-6-ホスファターゼ

- Ib 型 グルコース-6-ホスファターゼトランスポーター
- III 型 IIIa IIIb グリコーゲン脱分枝酵素
  - IIIc グルコシダーゼ
  - IIId トランスフェラーゼ
- VI 型 肝グリコーゲンホスホリラーゼ
- IX 型 ホスホリラーゼキナーゼ

#### <診断のカテゴリー>

##### 疑診

- ①主要症状及び臨床所見の項目のうち、肝機能障害、低血糖もしくは肝腫大のいずれか1つが存在し、参考となる検査のうち糖負荷試験で乳酸低下を認めた場合は、糖原病I型の疑診例とする。
- ②主要症状および臨床所見の項目のうち、肝機能障害、低血糖もしくは肝腫大のいずれか一つが存在し、参考となる検査のうち糖負荷試験で糖原病I型の疑診例とならなかった症例は、I型以外の肝型糖原病の疑診例とする。

##### 確定診断

酵素活性、遺伝子解析で診断されたものを確定診断例

## II IV 型糖原病

### A 症状

#### 1. 臨床病型

- ①肝型(重症肝硬変型)
- ②非進行性肝型
- ③致死新生児神経・筋型
- ④幼児筋・肝型
- ⑤成人型(ポリグルコサン小胞体病)

#### 2. 主要症状

- ①肝型(重症肝硬変型)では、低血糖は認めず、乳児期に進行する肝不全、肝硬変、脾腫、筋緊張低下を示す。徐々に肝硬変、門脈圧が亢進する。
- ②非進行性肝型では、肝機能異常のみで肝硬変を示さない。
- ③致死新生児神経・筋型では、重度の神経症状を示す。
- ④幼児筋・肝型筋力低下、肝機能異常を示す。
- ⑤成人型では、40歳以降に認知症、神経症状を呈する。

### B 検査所見

#### 1. 参考となる検査所見

- ①肝機能障害(AST, ALTの上昇)。
- ②肝組織所見

光顕では、間質の線維化、肝細胞の腫大、細胞質内に好塩基性のジアスターゼ耐性のPAS陽性封入体を認める。

電顕ではアミロペクチン様グリコーゲンが凝集蓄積する。

## 2. 診断の根拠となる特殊検査

グリコーゲン分枝鎖酵素活性の低下を証明する(赤血球または肝臓)または、遺伝子検査。

### C 鑑別診断

他の肝硬変を呈する疾患

致死新生児神経・筋型では他のfloppy infantを示す疾患

### D 遺伝学的検査

アミロ1, 4→1, 6トランスグルコシラーゼ遺伝子異常

### E 酵素活性

アミロ1, 4→1, 6トランスグルコシラーゼ活性低下

### <診断のカテゴリー>

肝組織にアミロペクチン様グリコーゲンが蓄積する場合または酵素診断あるいは遺伝子診断されたものを確定診断とする。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)

		点数
I	<b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 治療を要しない	0
	b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c 疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	<b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 食事制限など特に必要がない	0
	b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c 特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
	e 経管栄養が必要である	4
III	<b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 特に異常を認めない	0
	b 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
	c 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
	d 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 異常を認めない	0
	b 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
	c 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
	d 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	<b>現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
	c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- |   |   |   |
|---|---|---|
| d | 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である<br>(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) | 4 |
|---|---|---|

**VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- |   |               |   |
|---|---------------|---|
| a | 自立した生活が可能     | 0 |
| b | 何らかの介助が必要     | 1 |
| c | 日常生活の多くで介助が必要 | 2 |
| d | 生命維持医療が必要     | 4 |

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- |                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| (1)4点の項目が1つでもある場合               | 重症  |
| (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 | 重症  |
| (3)加点した総点数が3-6点の場合              | 中等症 |
| (4)加点した総点数が0-2点の場合              | 軽症  |

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、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。

## 3-4-2 ガラクトース1リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症

### ○ 概要

#### 1. 概要

ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼの先天性な欠損または活性低下により、ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の蓄積が生じる疾患である。

#### 2. 原因

常染色体性劣性遺伝形式をとる遺伝性疾患。

#### 3. 症状

新生児早期から、哺乳開始後、不機嫌、食欲不振、下痢、嘔吐などの消化器症状、体重増加不良、採血後の止血困難などがみられる。低血糖、尿細管障害、白内障、肝障害(黄疸、肝脾腫、肝逸脱酵素上昇など)をきたし、凝固系異常、溶血性貧血の所見を示すこともある。ガラクトース高値が大腸菌発育を促進するため敗血症、髄膜炎などの感染症を併発することが多い。乳糖除去を行わなければ致命的疾患である。また早期に診断され治療開始されても、慢性期に神経精神症状、卵巣機能不全などの合併症を来すことがあり注意が必要である。

#### 4. 治療法

食事療法によるガラクトース制限を行う。

#### 5. 予後

適切な治療が行われなければ致命的であり、早期診断され治療開始されても慢性期に合併症を認めることがあり注意を要する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(進行性である)
4. 長期の療養  
必要(食餌療法の継続と合併症発生の観察が必要)
5. 診断基準  
あり(日本先天代謝異常学会診断基準作成委員会の診断基準)
  
6. 重症度分類  
先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

小児科学会

<診断基準> 確定診断例を対象とする。

### (1) 臨床症状

#### ① ガラクトース血症 I 型: ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ (GALT) 欠損症

常染色体性劣性遺伝疾患で、日本での発生頻度は約 1/90 万。新生児早期から、哺乳開始後、不機嫌、食欲不振、下痢、嘔吐などの消化器症状、体重増加不良がみられる。低血糖、尿細管障害、白内障、肝障害(黄疸、肝脾腫、肝逸脱酵素上昇など)をきたし、敗血症、髄膜炎などの感染症を併発する。乳糖除去を行わなければ致命的疾患である。

### (2) 一般検査所見

病状に応じて肝逸脱酵素の上昇、ビリルビン値の上昇、腎機能異常、易感染性を認める。

### (3) 診断の根拠となる特殊検査

ガラクトース血症は新生児マススクリーニングの対象疾患であり、ボイトラー法により GALT 活性が、酵素法によりガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の定量が行われる。

ガラクトース血症 I 型: GALT 欠損症

ボイトラー法、ペイゲン法ともに異常となる。酵素法によるガラクトース、ガラクトース-1-リン酸値の測定ではともに 40~50mg/dl 以上となることが多い。

- ① ボイトラー法で、正常でみられる蛍光反応が減弱あるいは消失している。
- ② 酵素法によるガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の測定で異常高値を示す(ガラクトース-1-リン酸: 15mg/dl 以上)もの。

遺伝子解析は一般的には行われていない。

### (4) 鑑別診断

#### ① ガラクトース血症 II 型: ガラクトキナーゼ欠損症

ボイトラー法正常。ガラクトース高値を認めるが、ガラクトース-1-リン酸を検出しないもの。

#### ② ガラクトース血症 III 型: UDP ガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症

ボイトラー法正常で、酵素活性測定によって UDP ガラクトース-4-エピメラーゼ活性低下を認めるもの。

#### ③ 胆汁うっ滞を来す疾患

ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の上昇のほか、胆汁うっ滞、肝機能障害など病状に合わせた種々の症状を認める。

④ 門脈体循環シャント

総胆汁酸高値を認めるが、ビリルビン、肝機能障害は原則として認めない。アンモニア値の高値も認めることがある。シャント血管の自然閉鎖は生後1年ころまで期待できるが、それ以降はコイル塞栓術や外科手術が必要となることが多い。胆汁酸高値が持続する場合は腹部エコー、造影CTなどで異常血管を検索する。

⑤ シトルリン欠損症

胆汁うっ滞性肝障害に加え、血中アミノ酸分析においてスレオニン/セリン比の上昇、シトルリン、チロシン、フェニルアラニン、メチオニンの高値などが認められる。

⑥ Fanconi-Bickel 症候群

汎アミノ酸尿、尿糖、ガラクトース尿などを認める。

⑦ G6PD欠損症

ポイトラー法では異常を認めるが、ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の上昇は認めない。乾燥が不十分など、濾紙血の検体不良でも同様の所見となるので注意が必要である。

**診断のカテゴリー**

診断の根拠となる特殊検査の①かつ②を満たし、鑑別疾患を除外できるものを確定診断とする。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

**先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)**

	点数
<b>I 薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 治療を要しない	0
b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c 疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
<b>II 食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 食事制限など特に必要がない	0
b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c 特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e 経管栄養が必要である	4
<b>III 酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 特に異常を認めない	0
b 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
<b>IV 現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 異常を認めない	0
b 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
<b>V 現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- |   |   |   |
|---|---|---|
| d | 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である<br>(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) | 4 |
|---|---|---|

**VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- |   |               |   |
|---|---------------|---|
| a | 自立した生活が可能     | 0 |
| b | 何らかの介助が必要     | 1 |
| c | 日常生活の多くで介助が必要 | 2 |
| d | 生命維持医療が必要     | 4 |

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- |                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| (1)4点の項目が1つでもある場合               | 重症  |
| (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 | 重症  |
| (3)加点した総点数が3-6点の場合              | 中等症 |
| (4)加点した総点数が0-2点の場合              | 軽症  |

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、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。

## 3-43 レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症

### ○ 概要

#### 1. 概要

家族性レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ（LCAT）欠損症はまれな常染色体劣性疾患であり、現在のところ世界で 80 症例ほど報告されている。とりわけ、北欧や我が国での報告が多い。コレステロールのエステル化に重要な酵素 LCAT の酵素欠損や活性低下により、遊離コレステロールやレシチン（フォスファチジルコリン）が増加し、その結果 HDL コレステロールの著名な低下および血清コレステロールエステル比の低下を認める。組成の変化したリポタンパクが組織に沈着することで、角膜混濁、溶血性貧血、腎障害などの症状を生じる。

#### 2. 原因

第 16 番染色体短腕に存在する LCAT 遺伝子の異常が関与する。LCAT 蛋白欠損により、高比重リポ蛋白（HDL）コレステロールの極端な低下をきたす。組成の変化した異常リポタンパクが角膜・骨髄・肝・脾・腎系球体基底膜などの組織に沈着し、泡沫細胞、組織球がみられる。大動脈や腎動脈では動脈硬化巣や内膜などへの遊離コレステロールの沈着が認められる。

#### 3. 症状

遊離コレステロールの角膜への沈着により、全例にびまん性の角膜混濁が認められる。赤血球膜では遊離コレステロールとレシチンの増加のため膜の脆弱性が高まり、溶血による正色素性貧血を起こす。LCAT 欠損症には古典型（LCAT 活性 10%未満）と部分欠損型（LCAT 活性 15～40%）がある。古典型ではアルブミンを中心としたタンパク尿は大部分の症例で認められ、進行性の腎障害を呈し末期腎不全に至るが、部分欠損型では腎機能障害を認めない。また腎障害をきたさず角膜混濁のみを呈する「魚眼病」という LCAT 欠損症の一亜型も存在する。

#### 4. 治療法

古典型 LCAT 欠損症に対して、LCAT 遺伝子導入前脂肪細胞移植による遺伝子治療臨床研究が厚労省より認定されている。

#### 5. 予後

進行性の腎障害が予後を規定する。タンパク尿から始まり、40～50 歳で末期腎不全に至る。角膜混濁では角膜移植が必要となる例もあり、QOL の低下が問題となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明（LCAT 遺伝子異常が関与している）
3. 効果的な治療方法  
未確立（LCAT 遺伝子導入前脂肪細胞移植による遺伝子治療臨床研究が厚労省に認定された）
4. 長期の療養  
必要（遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため）
5. 診断基準  
あり
6. 重症度分類  
血中 HDL コレステロール値 10mg/dl 未満を対象とする。

○ 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

### <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

#### LCAT 欠損症の診断基準

#### 必須項目

血中 HDL コレステロール値 10mg/dl 未満

#### A 症状

1. 蛋白尿、腎機能障害
2. 角膜混濁

#### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見 (Cut Off 値を設定)
  - (1) 貧血 (ヘモグロビン値<11g/dl)
  - (2) 赤血球形態の異常 (いわゆる「標的赤血球」「大小不同症」「奇形赤血球症」「口状赤血球」)
  - (3) コレステロールエステル比の低下 (正常 70%)

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

遺伝性低 HDL コレステロール血症 (タンジール病、アポリポタンパク A-I 異常症)

肝疾患 (肝硬変・劇症肝炎)、胆道閉塞、低栄養、悪液質など蛋白合成低下を呈する病態

#### D 遺伝学的検査

1. LCAT 遺伝子の変異、LCAT 活性・LCAT 蛋白の欠如

### <診断のカテゴリー>

必須項目を満たした例において、以下のように判定する。

Definite: A・B のうち 1 項目以上を満たし C の鑑別すべき疾患を除外し、D を満たすもの

Probable: A・B のうち 1 項目以上を満たし C の鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

食事療法・薬物療法を行っても血中 HDL コレステロール値 10mg/dl 未満を対象とする。

※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。

## 3-44 シトステロール血症

### ○ 概要

#### 1. 概要

シトステロール血症は、常染色体劣性遺伝をとる遺伝性脂質代謝異常であり、果物や野菜に含まれる植物ステロールの一種であるシトステロールの排泄低下により血中または組織にシトステロールが蓄積し、黄色腫や早発性冠動脈疾患といった臨床症状を呈する疾患である。

#### 2. 原因

シトステロール血症は、ATP 結合カセットトランスポーター(ABC)G5/8 の遺伝子変異が病態形成に関与する。食物中に含まれるステロール類は、小腸のステロール輸送蛋白 NPC1L1 により吸収される。小腸上皮内でコレステロールはエステル化されカイロミクロン形成の材料となるが、利用されない植物ステロールはABCG5/8を介して腸管内へと排泄される。本症ではABCG5/8 遺伝子変異に伴う機能異常によって植物ステロールの排泄が障害され、体内に蓄積する。蓄積した植物ステロール(多くはシトステロール)は皮膚や腱などの組織に沈着し黄色腫を形成、また血管壁に蓄積して動脈硬化プラークを形成する。

#### 3. 症状

皮膚・腱黄色腫、早発性冠動脈疾患を呈する。本症での動脈硬化プラークには植物ステロールの蓄積が確認されている。異常赤血球、溶血発作、血小板減少、関節炎などがみられることもある。

#### 4. 治療法

根治療法はなく、対症療法のみである。

・食事療法として、植物ステロールを多く含む食品(植物性オイル、マーガリン、ナッツ、アボカド、チョコレートなど)や貝類を極力避ける。それ以外の野菜・果物は摂取可能である。しかし食事療法による効果が得られない例も散見される。

・薬物療法としてエゼチミブ(小腸からのステロール吸収蛋白 NPC1L1 受容体の阻害薬)、コレステリド(陰イオン交換樹脂でステロール吸収を抑制する)などがある。

・外科的治療法として、小腸におけるステロール吸収面積を低下させる部分的回腸バイパス手術がある。

・プラズマフェレシスが一部有効との報告もある。

#### 5. 予後

早発性冠動脈疾患により生命予後が規定され、不良となることが多い。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

100 人未満

#### 2. 発病の機構

不明（ABCG5/8 遺伝子異常の関与が示唆されている）

3. 効果的な治療方法

未確立（食事療法（植物ステロール制限）、薬物療法（エゼチミブ、コレステリド）、部分的回腸バイパス術、プラズマフェレシスなど）

4. 長期の療養

必要（遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため）

5. 診断基準

あり（研究班作成）

6. 重症度分類

治療に対する血清システロール濃度の反応を用いて下記重症度 2 以上を対象とする。

**○ 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

## <診断基準>

### シトステロール血症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

#### A 症状

1. 皮膚黄色腫または腱黄色腫の存在
2. 早発性冠動脈疾患(男性 45 歳未満、女性 55 歳未満)

#### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見(Cut Off 値を設定)  
血清シトステロール濃度 1mg/dL 以上 (本症患者では通常 10~65mg/dL)

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

家族性高コレステロール血症、脳腱黄色腫症

#### D 遺伝学的検査

1. ABCG5/8 遺伝子の変異

## <診断のカテゴリー>

Definite: A-1 およびB-1 を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: A-1 およびB-1 を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: A-1、2 および B-1 を満たすもの

<重症度分類>

早発性冠動脈疾患を予防することが困難な例は部分的小腸バイパス術や、プラズマフェレシスが必要となる可能性があり、社会生活が障害されると考えられ、薬物療法でもシステロールのコントロールが困難な例を対象とする。

治療に対する血清システロール濃度の反応を用いて下記重症度 2 以上を対象とする。

重症度 1 食事療法・薬物療法により血清システロール濃度が 1mg/dL 未満にコントロールされる

重症度 2 食事療法・薬物療法によっても血清システロール濃度が 1mg/dL 未満にコントロールされない

※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。

## 3-45 タンジール病

### ○ 概要

#### 1. 概要

タンジール病は、血清 HDL コレステロール・アポリポタンパク A-I 濃度が著しい低値を示す常染色体劣性遺伝疾患であり、HDL コレステロール欠損症のほかオレンジ色の咽頭扁桃腫大、肝脾腫、角膜混濁、末梢神経障害が特徴である。アポ A-I による細胞からのコレステロール引き抜きにおいて重要な ATP binding cassette transporter A1(ABCA1)の遺伝子異常が関与していることが明らかになっている。世界的にもまれで我が国では 10 家系程度の報告しかない。若年性冠動脈疾患をきたすため、早期の診断が重要である。

#### 2. 原因

血中の遊離アポ A-I が ABCA1 に結合することで HDL コレステロールの形成の第一段階である。ABCA1 は細胞内からコレステロール搬出する機能を持ち、アポ A-I と結合することでコレステロールを付加して pre $\beta$ -HDL とする。本症では ABCA1 の機能喪失により HDL コレステロールが産生されない。また細胞内からのコレステロール搬出が障害された結果、コレステロールエステルが細網内皮系、皮膚、粘膜、末梢神経のシュワン細胞などに蓄積し、骨髄、肝、脾、リンパ節、皮膚、大腸粘膜、平滑筋などに泡沫細胞が認められ、その結果種々の症状をきたす。

#### 3. 症状

##### 臓器腫大

オレンジ扁桃：扁桃は分葉・腫大し、明らかなオレンジまたは黄～灰色の表面を持つ。再発性扁桃炎や扁桃摘出の病歴がしばしば認められる。

脾腫：軽度の血小板低下症と網状赤血球増加を伴う。

肝腫大：約 3 分の 1 に認めるが、肝機能障害は通常認めない。

その他臓器へのコレステロール蓄積：リンパ節、胸腺、腸管粘膜、皮膚、角膜(角膜混濁をきたす)

末梢神経障害：軽度から重症まで様々な末梢神経障害が報告されている。

知覚障害、運動障害または混合障害が、一過性にあるいは持続性に出現する。深部知覚や腱反射の低下はまれで、脳神経を含む末梢神経の再発性非対称性障害や下肢に強い対称性の末梢神経障害や脊髄空洞症様の末梢神経障害として出現する。

##### 心血管病変

タンジール病(変異 ABCA1 遺伝子ホモ接合体)中の 20%で動脈硬化性心血管病変の症状が認められる。さらに 35～65 歳のタンジール病患者では 44%と対照群(男性 6.5%、女性 3.2%)と比較すると高頻度であるとされる。ただ、ABCA1 のミスセンス変異の機能障害の違いにより動脈硬化の程度は個々の症例により異なる。

##### 血清脂質検査

タンジール病(変異 ABCA1 遺伝子ホモ接合体)の患者では、血中 HDL コレステロールは  $3 \pm 3$ mg/dl と正

常の約 6%に低下しており、アポ A-I 値も 10mg/dl 以下に低下する。LDL コレステロールも約 37%に低下している。軽度のトリグリセリド血症を認めることが多い。一方変異 ABCA1 遺伝子ヘテロ接合体では血中 HDL コレステロールおよびアポ A-I 値は正常者の約 50%である。

#### 4. 治療法

遺伝子治療などの根本的な治療はなく、合併する動脈硬化性疾患の予防・治療が中心となる。糖尿病（耐糖能異常）を合併することが多くその治療が重要であり、また高血圧、喫煙などの危険因子の管理も重要である。

#### 5. 予後

冠動脈疾患などの動脈硬化性疾患により大きく異なる。狭心症、心筋梗塞などの発症に留意し、定期的な動脈硬化性疾患のチェックが重要である。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 100 人未満
2. 発病の機構  
不明（ABCA1 遺伝子変異が関与する）
3. 効果的な治療方法  
未確立（併存する動脈硬化性疾患危険因子の予防・治療が重要である）
4. 長期の療養  
必要（遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため）
5. 診断基準  
あり
6. 重症度分類  
血清 HDL コレステロールが 10mg/dl 未満を対象とする。

### ○ 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

## <診断基準>

### タンジール病の診断基準

#### A 必須項目

- 1) 血清 HDL コレステロールが 10mg/dl 未満
- 2) 血中アポ A-I 濃度 10mg/dl 未満
- 3) 以下の疾患を除外できる。:LCAT 欠損症、二次性低 HDL コレステロール血症

#### B 症状

1. オレンジ色の特徴的な扁桃腫大
2. 肝腫大または脾腫
3. 角膜混濁
4. 末梢神経障害

#### C 遺伝子検査

ABCA1 遺伝子変異の同定

上記 A をすべて満たす例のうち、B の 2 項目以上をみたし、C を認める例をタンジール病と診断する。

<重症度分類>

食事療法・薬物療法を行っても血清 HDL コレステロールが 10mg/dl 未満を対象とする。

※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。

## 3-46 家族性Ⅲ型高脂血症

### ○ 概要

#### 1. 概要

アポ蛋白 E2/2 遺伝子型(稀にアポ蛋白 E 欠損)を基盤として発症し、高レムナントリポタンパク血症(高IDL血症)、早期の冠動脈疾患を特徴とする。レムナントはトリグリセリド rich、コレステロール rich、アポ E rich リポタンパクであり、容易にマクロファージに取り込まれ動脈硬化を惹起する。日本人のⅢ型高脂血症においても高頻度の冠動脈疾患の合併が報告されている。本高脂血症は治療によく反応するので早期診断、早期治療がきわめて重要である。

#### 2. 原因

家族性Ⅲ型高脂血症の遺伝的背景として、脂質の代謝に重要なアポリポ蛋白 E2 の関与が知られている。カイロミクロンおよび VLDL がリポ蛋白リパーゼにより水解された結果レムナントとなり、肝臓のレムナントレセプター(アポ E レセプター)と LDL レセプター(アポ B、E レセプター)により代謝される。本症アポ E には主に E2、E3、E4 の 3 種類のアイソタイプが存在し、それぞれアポ E 対立遺伝子  $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$  によりコードされる。本症はアポ E2/E2 ホモ接合体から発症する。アポ E2 の受容体結合活性はアポ E3 の約 2%と結合能が極めて低いため、肝へのレムナント取り込みが阻害された結果血中へのレムナントの蓄積が起こる。アポ E2/E2 遺伝型を持つ個体のすべてが臨床的に本症を発症するわけではなく、この状態に他の因子(肥満、糖尿病、甲状腺機能低下症、妊娠など)が加わって発症すると考えられている。

#### 3. 症状

動脈硬化性疾患:虚血性心疾患や末梢動脈の動脈硬化を発症しやすい。未治療例では40~50歳から冠動脈硬化症を発症する。

黄色腫:手掌線状黄色腫が手のひらのしわに沿って黄色いすじのように認められることがあり、Ⅲ型高脂血症に特徴的と言われる。

#### 4. 治療法

根治療法はない。

- ・食事療法・・・エネルギー制限を基本とし、アルコールも制限する。
- ・運動療法
- ・薬物療法・・・フィブラート系薬剤を第一選択とする。スタチンやエゼチミブも有効である。

#### 5. 予後

虚血性心疾患の発症率が上昇する。フィブラート系薬剤が奏功するため脂質管理が比較的容易であるものの、診断が困難なため疾患としての実際の長期予後は不明である。

糖尿病を合併する場合に、本症による高レムナント血症が糖尿病性腎症を早期にかつ高頻度に発症することが報告されている。糖尿病性腎症は透析導入原疾患の第1位であることから、本症では冠動脈疾患

の予防のみならず、糖尿病併存時の腎症予防も念頭に置いたトリグリセリド/レムナント低下療法を積極的に行うことが重要である。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 2～3 万人
2. 発病の機構  
不明（アポ蛋白 E のサブタイプ E2/E2 が関与するが、他のサブタイプ (E5 や E7) も関与が示唆される）
3. 効果的な治療方法  
未確立（食事療法 (カロリー制限、コレステロール制限)、運動療法、薬物療法 (スタチン、フィブラート、エゼチミブ、 $\omega$ -3 系不飽和脂肪酸製剤、ニコチン酸))
4. 長期の療養  
必要（遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため）
5. 診断基準  
あり（原発性高脂血症研究班作成の診断基準）
6. 重症度分類  
治療後の空腹時血中トリグリセリド値を用いて、以下の重症度 3 以上を重症とする

#### ○ 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

<診断基準>

確診例を対象とする。

家族性Ⅲ型高脂血症の診断基準

※大項目

- 1). 血清コレステロール、TG がいずれも高値
- 2). 血漿リポ蛋白の電気泳動で VLDL から LDL への連続性の broad  $\beta$  パターンを示す
- 3). アポ蛋白質の等電点電気泳動でアポ E の異常 (E2/2、アポ E 欠損等) を証明

※小項目

- 1). 黄色腫 (ことに手掌線状黄色腫)
- 2). 血清中のアポ E 濃度増加 (アポ E/T-ch  $\geq$  0.05)
- 3). VLDL-ch/T-ch  $\geq$  0.25
- 4). LDL-ch の減少
- 5). ASO・虚血性心疾患等の動脈硬化性疾患を伴う

★診断基準: 確診: 大項目の 3 個全て揃う時

疑診: 大項目の 2 個と小項目 1 個以上

## <重症度分類>

治療後の空腹時血中トリグリセリド値を用いて、以下の重症度 3 以上を重症とする

治療後空腹時血中トリグリセリド値

重症度1	300mg/dl 未満
重症度2	300mg/dl 以上 500mg/dl 未満
重症度3	500mg/dl 以上

なおアポ E2/E2 の組み合わせを呈さないアポ E 異常(アポ E 欠損症、常染色体優性遺伝を示すアポ E 異常症など)が原因の症例は、重症度を1段階増す。

※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。

## 3-47 原発性高カイロミクロン血症

### ○ 概要

#### 1. 概要

カイロミクロン代謝に必要な酵素の欠損や、輸送蛋白の欠損などにより、血中に異常にカイロミクロンが蓄積し、黄色腫(発疹性黄色腫)や、時に急性膵炎を発症させる疾患である。脂質異常症の WHO 分類では I 型(カイロミクロンの増加)および V 型(カイロミクロンと VLDL の増加)を呈し、高トリグリセリド血症を示す。

原発性高カイロミクロン血症の原因となる疾患として、リポ蛋白リパーゼ(LPL)欠損症、アポリポタンパク C-II 欠損症、アポリポタンパク A-V 欠損症、GPIHBP1 欠損症、LMF1 欠損症、原発性 V 型高脂血症が知られている。いずれの疾患も血清トリグリセリド上昇により急性膵炎の発症・重症化リスクが高くなる。

#### 2. 原因

原発性高カイロミクロン(食物由来の、中性脂肪に富む軽くて大きなリポ蛋白)血症の遺伝的原因として、カイロミクロン中の中性脂肪を分解する酵素であるリポ蛋白リパーゼ(LPL)、あるいはこの分解反応に必要なアポリポ蛋白 C II、GPIHBP1、LMF1 の先天的欠損症がある。アポリポタンパク A-V の遺伝子変異では、トリグリセリド低下作用が障害され高カイロミクロン血症となる。原発性 V 型高脂血症は原因不明である。

LPL 欠損症は常染色体劣性遺伝を示し、患者となるホモ接合体は約 50~100 万人に 1 人とされる。アポリポタンパク C-II、GPIHBP1、LMF1 および A-V 欠損症はさらに頻度が低いとされている。

#### 3. 症状

血清トリグリセリド値の上昇が主要な臨床所見である。血清トリグリセリド値が 1,000mg/dl を超えると急性膵炎の発症リスクが高まり、発症例ではほとんどが 2,000mg/dl を超えているとされる。そのため、食後でも 1,500mg/dl を超えない程度にまで食事での脂肪摂取を制限する。

小児期から脂肪摂取後時の膵炎による上腹部痛を繰り返す。また、肝臓や脾臓の腫大がおきる。皮膚には発疹性黄色腫という小さなピンクがかかった黄色い皮疹ができる。

血清トリグリセリド値が 4,000mg/dl をこえると、網膜脂血症(眼底検査で網膜血管が白色ピンク状に見える)を呈する。

#### 4. 治療法

高カイロミクロン血症に対しては、食事療法が中心となる。1 日の脂肪を 15~20g 以下、または総カロリー の 15%以下にする脂質制限を行う。中鎖脂肪酸は小腸におけるカイロミクロン形成に関与しないため、高カイロミクロン血症の予防および治療に有効である。

LPL 欠損症、アポリポタンパク C-II 欠損症に対しては薬物療法の効果は限定的である。VLDL も上昇を示す成人例に対してはフィブラートを用いることがある。原発性 V 型高脂血症では発症要因とされる環境因子(糖尿病、飲酒、エストロゲンやステロイド補充、妊娠、利尿剤や $\beta$ 遮断薬、他疾患の合併)の是正を行い、フィブラートおよび $\omega$ -3 系多価不飽和脂肪酸製剤を用いる。

海外では家族性 LPL 欠損症に対する遺伝子治療薬が近年認可されており、膵炎発作の減少効果が期待されている。

#### 5. 予後

急性膵炎の発症、重症度により生命予後が左右される。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

##### 1. 患者数

約 300 人

##### 2. 発病の機構

不明（リポ蛋白リパーゼやアポタンパク C-II、GPIHBP1、LMF1 およびアポリポタンパク A-V の関与が考えられている）

##### 3. 効果的な治療方法

未確立（根本的な治療法はない。食事療法（脂肪制限、中鎖脂肪酸）の他、薬物療法（フィブラート、 $\omega$ 3 系不飽和脂肪酸製剤）が有効である場合がある）

##### 4. 長期の療養

必要（遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続、治療に抵抗性で致死的合併症を伴うため）

##### 5. 診断基準

あり（原発性高脂血症研究班による）

##### 6. 重症度分類

治療中の空腹時血清トリグリセリド値を用いて下記重症度2以上を対象とする。

#### ○ 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

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 原発性高カイロミクロン血症 の診断基準

必須条件:(1)および(2)を認め、鑑別診断(下記 D)が除外される。

(1)血清トリグリセリド値 1,000 mg/dl 以上(空腹時採血(食後12時間以上))

(2) カイロミクロンの証明(血清静置試験\*1、超遠心法、電気泳動法、HPLC 法による)

(\*1: 血清を 4°C で 24~48 時間静置した後に、血清の上清にクリーム層を認める)

確定診断(Definite): 必須条件に、B あるいは C のいずれかの異常(疾患関連あり)が確認された場合

臨床的診断(Probable): 必須条件に、A の主症状のいずれかを認める場合

疑い例(Possible): 必須条件のみ、あるいは、必須条件に A の副症状を認める場合

#### A. 症状

##### <主症状>

1. 繰り返す腹痛 AND/OR 急性膵炎
2. 発疹性黄色腫
3. 網膜脂血症の存在
4. 肝腫大 AND/OR 脾腫大

##### <副症状>

5. 呼吸困難感
6. 神経精神症状(認知症、うつ病、記憶障害)

#### B. 検査所見

1. LPL 活性の欠損あるいは著明な低下(正常の10%以下)  
(ヘパリン静脈注射後血漿、脂肪組織生検検体、単球由来マクロファージ)
2. アポリポ蛋白 C-II の欠損あるいは著明な低下(正常の10%以下)
3. アポリポ蛋白 A5 の欠損あるいは著明な低下(正常の10%以下)
4. LPL、ヘパリン、アポリポ蛋白 C-II に対する自己抗体の証明

#### C. 遺伝学的検査

1. リポ蛋白リパーゼ遺伝子の変異
2. アポリポタンパク C-II 遺伝子の変異
3. GPIHBP1 遺伝子の変異
4. LMF1 遺伝子の変異
5. アポリポタンパク A-V 遺伝子の変異

#### D. 鑑別診断

##### 1. III型高脂血症

##### 2. 家族性複合型高脂血症(FCHL)

- ##### 3. 二次性高脂血症(アルコール多飲、ネフローゼ症候群、神経性食思不振症、妊娠、糖尿病、リポジストロフィー、Weber-Christian病、甲状腺機能低下症、先端巨大症、クッシング症候群、ネルソン症候群、薬剤(エストロゲン、ステロイド、利尿薬、 $\beta$ ブロッカー、SSRIなど抗精神病薬、痤瘡治療薬、HIV治療薬、免疫抑制剤など)、その他高TG血症を来す疾患(多発性骨髄腫、SLE、悪性リンパ腫、サルコイドーシスなど))

<重症度分類>

治療中の空腹時血清トリグリセリド値を用いて下記重症度2以上を対象とする。

	空腹時血清トリグリセリド値 (mg/dl)
重症度1	~499
重症度2	500~999
重症度3	1000~2000
重症度4	2000以上

※確実な急性膵炎の既往がある場合には重症度を1つあげて判断する。

※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。

## 3-48 脳腱黄色腫症

### ○ 概要

#### 1. 概要

脳腱黄色腫症(27-ヒドロキシラーゼ欠損症)は、シトクロム P-450(CYP)遺伝子異常により CYP 蛋白である27-ヒドロキシラーゼ(CYP27)活性が低下する常染色体劣性遺伝性疾患である。神経組織や腱組織に蓄積した脂質成分が、コレステロールおよびコレスタノール(コレステロールに類似した構造を示す物質)であったことから、先天性ステロール蓄積症であることが同定された。我が国では 60 例ほどの報告がみられ、20 歳以前に多くが発症し、平均年齢が男性 40.4 歳、女性 36.8 歳となっている。本症は知能低下・錘体路症状・小脳症状などの進行性神経障害、アキレス腱黄色腫および若年性白内障、早発性心血管疾患などにより特徴づけられる疾患である。

#### 2. 原因

CYP27 遺伝子異常による欠損から C27-ステロール側鎖の酸化障害がおきると、コレステロールから胆汁酸が合成される経路が障害される。コール酸と CDCA の合成経路に入るが、CYP27 欠損のために CDCA 合成が行われず、コレスタノールや胆汁アルコールの過剰産生が起こる。CDCA によるコレステロール分解へのネガティブフィードバックが消失するため、コレスタノール・胆汁アルコールの産生が助長される。

また、27-水酸化コレステロールが、コレステロール逆転送系で重要な機能をもつ LXR の内因性リガンドであることから、LXR 機能低下によるマクロファージからのコレステロール排出障害の結果、黄色腫や若年性動脈硬化症の一因となっている可能性がある。

#### 3. 症状

進行性の神経障害(知能低下・錘体路症状・小脳症状など)

皮膚・腱黄色腫

若年性白内障

早発性心血管疾患

#### 4. 治療法

胆汁酸プール補充目的に CDCA を投与することで、コレステロール・コレスタノールの産生を抑制しうる。海外の報告では、CDCA 長期投与 1 年後から知能低下、錘体路症状、小脳症状、末梢神経症状などの臨床症状および脳波異常、CT スキャンでの異常所見の改善を認めたという報告がある。

#### 5. 予後

進行性の神経障害により若年時より著しく ADL が低下する。早発性心血管疾患による心血管死が生命予後を規定する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明（CYP27 遺伝子異常が関与している）
3. 効果的な治療方法  
未確立（CDCA 長期投与が有効である可能性が示されている）
4. 長期の療養  
必要（遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため）
5. 診断基準  
あり（研究班作成の診断基準）
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

「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

### <診断基準>

Definite、Probableを対象とする。

#### 脳腱黄色腫症の診断基準

#### A 症状

1. 若年発症の白内障
2. 思春期以降発症のアキレス腱黄色腫
3. 成人期発症の進行性の神経症状  
(認知症, 精神症状, 錐体路症状, 小脳症状, 痙攣など)

#### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見 (Cut Off 値を設定)
  - (1) 血清コレステロール濃度  $5 \mu\text{g/ml}$  以上、または血清コレステロール:コレステロール比 0.3% 以上  
参考… 血清コレステロール濃度正常値  $2.35 \pm 0.73 \mu\text{g/ml}$
  - (2) 正常～低コレステロール血症
  - (3) ケノデオキシコール酸低値
  - (4) 胆汁アルコール濃度高値
2. 画像所見  
頭部 MRI T2 強調画像での歯状核の高信号

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

家族性高コレステロール血症、シトステロール血症、閉塞性胆道疾患、甲状腺機能低下症

#### D 遺伝学的検査

1. CYP27 遺伝子の変異

### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの2項目以上+Bのうち1-(1)を含む2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: Aの2項目以上+Bのうち1-(1)を含む2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aのうち2項目以上+Bのうち1項目以上

## <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。

## 3-49 無 $\beta$ リポタンパク血症

### ○ 概要

#### 1. 概要

無 $\beta$ リポタンパク血症は著しい低コレステロール血症および低トリグリセリド血症をきたす、まれな常染色体劣性遺伝疾患である。アポB含有リポタンパクであるカイロミクロン、VLDL、LDLが欠如しており、患者血中にアポBはアポB-48、アポB-100ともに認めない。脂肪吸収障害とそれによる脂溶性ビタミン欠乏症が授乳開始時より持続するため、適切な治療を長期に継続しないと不可逆的な眼症状、神経障害をきたしうる。1993年に本疾患においてMTPの遺伝子異常が同定され、MTP欠損症とも呼ばれる。

#### 2. 原因

MTP遺伝子異常が病態形成に大きく関与する。MTPは肝・小腸で合成されたアポB蛋白にトリグリセリドが付加されVLDLおよびカイロミクロン粒子が形成される過程に不可欠である。肝でのVLDL産生により末梢組織に必要なコレステロールの輸送がなされ、小腸でのカイロミクロン形成により脂肪が吸収される。MTPの欠損によりトリグリセリドと結合しないアポBは速やかに分解されて血中に分泌されない。

#### 3. 症状

脂肪吸収障害と、それに伴う脂溶性ビタミンの吸収障害(特にビタミンE欠乏)。  
脂肪吸収の障害により、授乳開始とともに始まる脂肪便、慢性下痢、嘔吐と発育障害を呈する。  
また、脂溶性ビタミンの吸収障害により、思春期までに網膜色素変性などの眼症状、多彩な神経症状(脊髄小脳変性による運動失調や痙性麻痺、末梢神経障害による知覚低下や腱反射消失など)を呈する。ほかにビタミンK欠乏による出血傾向や心筋症による不整脈死の報告もある。

#### 4. 治療法

根治療法はなく対症療法のみ。  
脂溶性ビタミンの補充療法を行うが、とくにビタミンEが重要である。幼児には1日1,000~2,000mg、成人には5,000~10,000mgの長期大量投与によって神経症状の発症及び進展を遅延させる可能性がある。消化器症状に対しては脂肪制限、特に長鎖脂肪酸を制限する。栄養障害に対してはカイロミクロンを経ずに吸収される中鎖脂肪(medium-chain triglyceride:MCT)を投与することもある。

#### 5. 予後

未治療では30歳前後までに歩行障害など著しいADL障害をきたすこともある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満（わが国では1983年に第1例が報告されて以降数家系のみ）
2. 発病の機構  
不明（MTP遺伝子異常が関与している）
3. 効果的な治療方法  
未確立（ビタミンEの長期大量補充療法、脂溶性ビタミン補充、中鎖脂肪投与などの対症療法）
4. 長期の療養  
必要（遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため）
5. 診断基準  
あり（研究班作成）
6. 重症度分類  
血中総コレステロール 50mg/dl未満 または、  
血中トリグリセリド値 15mg/dl未満 を満たす場合を対象とする。

○ 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

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

無 $\beta$ リポタンパク血症の診断基準

### 必須項目

血中総コレステロール 50mg/dl 未満

血中トリグリセリド値 15mg/dl 未満

### A 症状

1. 脂肪便または慢性下痢
2. 神経症状（運動失調、痙性麻痺、末梢神経障害による知覚低下や腱反射消失など）
3. 網膜色素変性症（夜盲、視野狭窄、視力低下など）

### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見

血中アポB濃度 5mg/dl 未満

有棘赤血球の存在

### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

家族性低 $\beta$ リポタンパク血症、カイロミクロン停滞病（Anderson 病）、甲状腺機能亢進症

※家族性低 $\beta$ リポタンパク血症ホモ接合体との確実な鑑別は、本人のデータのみでは困難であり遺伝子変異の同定を要するが、以下の所見を参考に鑑別可能である。

- ・1～2 親等親族のコレステロール低値

本症は常染色体劣性遺伝であり1 親等家族に軽度低脂血症を認めないが、家族性低 $\beta$ リポタンパク血症は常染色体共優性遺伝であるため、ホモ接合体の1 親等親族（ヘテロ接合体）に正常の1/2程度の低脂血症を認める。両親・兄弟の血清脂質・血中アポB濃度、脂溶性ビタミン濃度の測定も参考になる。

### D 遺伝学的検査

1. MTP 遺伝子の変異

## <診断のカテゴリー>

Definite: 必須項目を満たす例で、A・B の各1 項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: 必須項目を満たす例で、A・B の3項目以上（B の1項目を含む）を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

食事療法・薬物療法を行っても

血中総コレステロール 50mg/dl 未満 または、

血中トリグリセリド値 15mg/dl 未満 を満たす場合を対象とする。

※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。

## 3-50 脂肪萎縮症

### ○ 概要

#### 1. 概要

脂肪萎縮症は全身性あるいは部分性に脂肪組織が消失する疾患で、脂肪組織の消失とともに重度のインスリン抵抗性糖尿病や高中性脂肪血症、非アルコール性脂肪肝炎など様々な代謝異常を発症する予後不良な難治性疾患である。脂肪萎縮そのものに対する根治療法は開発されていないが、脂肪萎縮に伴うインスリン抵抗性を中心とする代謝異常に対しては、レプチンの有効性が証明され、レプチン製剤の市販が最近開始された。

#### 2. 原因

脂肪萎縮症には遺伝子異常による先天性のものと、自己免疫などによる後天性のものが存在し、それぞれに全身の脂肪組織が欠如する全身性脂肪萎縮症と、下肢などの特定の領域に局限して脂肪組織が消失する部分性脂肪萎縮症が存在する。先天性脂肪萎縮症の原因遺伝子は近年相次いで報告されているが、脂肪萎縮のメカニズムについては不明なものが多い。後天性の多くは自己免疫異常によるものと考えられているが、こちらもその詳細は明らかでない。

#### 3. 症状

脂肪萎縮症では脂肪組織の減少に伴いインスリン抵抗性を特徴とする糖尿病を発症する。強いインスリン抵抗性のため従来の糖尿病治療薬ではコントロールが困難で、糖尿病性網膜症や腎症、神経障害を高頻度に合併する。また著明な高中性脂肪血症や非アルコール性脂肪肝も認められる。血中中性脂肪濃度の著しい上昇はしばしば急性膵炎をひき起す。非アルコール性脂肪肝も重度であることが多く、肝硬変への進展もしばしば認められる。インスリン抵抗性は高インスリン血症をもたらす、さらに骨格筋肥大や心筋肥大をはじめとする臓器腫大や黒色表皮腫をもたらす。これはインスリンが有している細胞増殖作用や成長促進作用に加えて、インスリンとインスリン様成長因子受容体とのクロストークによる機序が考えられている。これに関連して先天性脂肪萎縮症では小児期の発育速度は早い骨端閉鎖の時期も早く、成人症例では先端巨大症様の外観を呈する。さらに女性症例では多嚢胞性卵巣症候群や高アンドロゲン血症を呈し、月経異常や多毛症、外性器肥大が高頻度に認められる。

#### 4. 治療法

現在のところ脂肪萎縮そのものに対する治療法は無い。このため脂肪萎縮症に対する治療は美容上の問題に対する形成外科的手術や代謝合併症に対する対症治療に限られている。最近、脂肪萎縮症に伴う高血糖、高中性脂肪血症に対してレプチン製剤の市販が開始された。レプチンは脂肪組織から分泌されるホルモンであり、脂肪組織の減少に伴う血中レプチン濃度の低下が脂肪萎縮症でみられる糖脂質代謝異常の主因であると考えられている。実際、レプチン治療により脂肪萎縮症の糖尿病や高中性脂肪血症、脂肪肝が劇的に改善することが報告されている。

## 5. 予後

脂肪萎縮症患者は糖尿病合併症以外にも、高中性脂肪血症からくる急性膵炎や肝硬変、肥大型心筋症が死因となることが多く、平均寿命は 30～40 歳と言われ、極めて予後不良である。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 100 人

#### 2. 発病の機構

不明(先天性では遺伝子異常、後天性では自己免疫異常が主に関与すると考えられている)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(代謝合併症に対してはレプチン製剤が有効)

#### 4. 長期の療養

必要(現在のところ脂肪萎縮そのものに対する根治療法が無いため)

#### 5. 診断基準

あり(難治疾患等克服研究事業「脂肪萎縮症に関する調査研究」)

#### 6. 重症度分類

インスリン抵抗性を認め、糖尿病、高インスリン血症又は高中性脂肪血症を有する脂肪萎縮症を対象とする。

### ○ 情報提供元

「難治疾患等克服研究事業「脂肪萎縮症に関する調査研究」

研究代表者 自治医科大学 准教授 海老原 健

## <診断基準>

確定例のみ対象とする。ただし、D. 後天性部分性脂肪萎縮症のうち抗 HIV 治療薬によるものおよび骨髄移植後のものは薬剤性や二次性であることから対象除外とする。

### 脂肪萎縮症の診断基準

#### A. 先天性全身性脂肪萎縮症

出生直後より全身の脂肪組織の消失が認められ、下記の1および2を満たす場合を確定とする。

1. MRI T1 強調画像にて全身の皮下脂肪組織、腹腔内脂肪組織の消失を認めること
2. 神経性食思不振症等の拒食症、悪性疾患や慢性疾患に伴う悪液質が除外されること

なお、原因遺伝子変異としては AGPAT2、BSCL2、CAV1、PTRF 各遺伝子のホモ接合体変異または複合ヘテロ接合体変異が知られている。

#### B. 後天性全身性脂肪萎縮症

出生時には脂肪組織の異常が認められないが、その後、全身の脂肪組織の消失が認められ、下記の1および2を満たす場合を確定とする。

1. MRI T1 強調画像にて全身の皮下脂肪組織、腹腔内脂肪組織の消失を認めること
2. 神経性食思不振症等の拒食症、悪性疾患や慢性疾患に伴う悪液質が除外されること

なお、脂肪組織の減少・消失が出現する以前にしばしば皮下脂肪織炎や若年性皮膚筋炎、若年性関節リウマチなどの膠原病の合併が認められる。

#### C. 家族性部分性脂肪萎縮症

思春期前後に四肢の皮下脂肪組織の消失が認められ、下記の1、2、3の全てを満たす場合を確定、1、2のみを満たす場合を疑い例とする。

1. MRI T1 強調画像にて四肢の皮下脂肪組織の消失を認めること
2. 神経性食思不振症等の拒食症、悪性疾患や慢性疾患に伴う悪液質が除外されること
3. LMNA、PPARG、AKT2、ZMPSTE24、CIDEA、PLIN1 のいずれかの遺伝子にヘテロ接合体変異または PSMB8 遺伝子にホモ接合体変異あるいは複合ヘテロ接合体変異をみとめること

なお、LMNA、PPARG、AKT2、ZMPSTE24、CIDEA、PLIN1 の変異による場合には常染色体優性の遺伝形式をとることからしばしば家族内発症が認められる。

#### D. 後天性部分性脂肪萎縮症

出生時には脂肪組織の異常を認められないが、その後、四肢の皮下脂肪組織や上半身の脂肪組織の消失が認められ、下記の1、2、3の全てを満たす場合を確定、1、2のみを満たす場合を疑い例とする。

1. MRI T1 強調画像にて四肢の皮下脂肪組織あるいは頭頸部を含む上半身の脂肪組織の消失を認めること
2. 神経性食思不振症等の拒食症、悪性疾患や慢性疾患に伴う悪液質が除外されること
3. 抗 HIV 治療薬の使用、骨髄移植後あるいは C3 補体価の低下を認めること

なお、抗 HIV 治療薬の使用や骨髄移植後では皮下脂肪組織の消失が認められ、C3 補体価の低下には上半身の脂肪組織の消失を合併する。

#### <重症度分類>

インスリン抵抗性を認め、糖尿病、高インスリン血症又は高中性脂肪血症を有する脂肪萎縮症を重症例とし、対象とする。

インスリン抵抗性は、以下を満たす場合とする

HOMA-IR(空腹時血糖値 mg/dl x 空腹時インスリン値 microU/ml / 405) ≥ 2.6

#### 糖尿病

日本糖尿病学会の糖尿病診断基準

1. 早朝空腹時血糖値 126mg/dl 以上
2. 75gOGTT で2 時間値 200mg/dl 以上
3. 随時血糖値 200mg/dl 以上
4. HbA1c 6.5%以上

のいずれかが確認された場合

高インスリン血症は、以下を満たす場合とする

空腹時インスリン値 30 μ U/ml 以上

#### 高中性脂肪血症

日本動脈硬化学会およびメタボリックシンドロームの診断基準

血中中性脂肪値 150mg/dl 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。