

指定難病として検討する疾患
(個票)

「4 - 1 家族性地中海熱」から

「4 - 4 4 好酸球性副鼻腔炎」まで

4-1 家族性地中海熱

○ 概要

1. 概要

家族性地中海熱(Familial Mediterranean fever)は、炎症経路のひとつであるインフラマソームの働きを押さえるパイリンの異常で発症する自己炎症性疾患である。発作性の発熱や随伴症状として漿膜炎による激しい疼痛を特徴とする。

2. 原因

MEFV 遺伝子が疾患関連遺伝子として知られているが、その発症メカニズムは明らかになっていない。また、浸透率が高くないことや典型的な家族性地中海熱の症状を呈しながらも MEFV 遺伝子に疾患関連変異を認めない症例が少なくないことから、発症には他の因子も関与していると考えられている。

3. 症状

典型例では突然高熱を認め、半日から3日間持続する。発熱間隔は、4週間毎が多い。随伴症状として漿膜炎による激しい腹痛や胸背部痛を訴える。胸痛によって呼吸が浅くなる。また、関節炎や丹毒様皮疹を伴うことがある。非典型例は、発熱期間が 1-2 週間のことが多く、上肢の関節症状などを伴いやすい。検査所見は、発作時に CRP、血清アミロイド A の著明高値を認め、間歇期にこれらは劇的に陰性化する。

4. 治療法

根治療法はなく、副腎皮質ステロイド薬は無効であり、発作の抑制にはコルヒチンが約 90%以上の症例で奏効する。コルヒチンの無効例では高 IL-1 療法(カナキヌマブ)や TNF- α 阻害剤(インフリキシマブ、エタネルセプト)、サリドマイドなどが有効であると報告されている。

5. 予後

無治療で炎症が反復するとアミロイドーシスを合併することがある。

○ 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(疾患関連遺伝子: MEFV 遺伝子)

3. 効果的な治療方法

未確立(コルヒチンの投与で寛解状態が得られるが、継続的な治療が必要。コルヒチン無効例もある。)

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

6. 重症度分類

下記の(1)、(2)のいずれかを満たした場合は重症例とし助成対象とする。

(1)発作頻回例

(2)アミロイドーシス合併例

情報提供元

「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」

研究代表者 京都大学大学院医学研究科発達小児科 教授 平家 俊男

<診断基準>

臨床的 FMF 典型例、または遺伝子解析による FMF 診断例を対象とし、FMF 非典型例は対象としない

診断方法

以下にて FMF の診断を行う

1. 臨床所見

① 必須項目:12 時間から 72 時間続く 38 度以上の発熱を 3 回以上繰り返す。発熱時には、CRP や血清アミロイド A(SAA)などの炎症検査所見の著明な上昇を認める。発作間歇期にはこれらが消失する。

② 補助項目

i)発熱時の随伴症状として、以下のいずれかを認める

- a 非限局性の腹膜炎による腹痛
- b 胸膜炎による胸背部痛
- c 関節炎
- d 心膜炎
- e 精巣漿膜炎
- f 髄膜炎による頭痛

ii)コルヒチンの予防内服によって発作が消失あるいは軽減する

2. MEFV 遺伝子解析

1) 臨床所見で必須項目と、補助項目のいずれか 1 項目以上を認める場合に、臨床的に FMF 典型例と診断する。

2) 繰り返す発熱のみ、あるいは補助項目のどれか 1 項目以上を有するなど、非典型的症状を示す症例については、MEFV 遺伝子の解析を行い、以下の場合に FMF あるいは FMF 非典型例と診断する

- a) Exon 10 の変異(M694I, M680I, M694V, V726A)(ヘテロの変異を含む)を認めた場合には、FMF と診断する。
- b) Exon 10 以外の変異(E84K, E148Q, L110P-E148Q, P369S-R408Q, R202Q, G304R, S503C)(ヘテロの変異を含む)を認め、コルヒチンの診断的投与で反応があった場合には、FMF 非典型例とする
- c) 変異がないが、コルヒチンの診断的投与で反応があった場合には、FMF 非典型例とする

<重症度分類>

下記の(1)、(2)のいずれかを満たした場合は重症例とし助成対象とする。

(1)発作頻回例

当該疾病が原因となる CRP 上昇を伴う 38.0℃以上の発熱を発熱発作とする。

その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。

発作と発作の間には少なくとも 24 時間以上の無発熱期間があるものとし、それを満たさない場合は 1 連の発作と考える。

上記の定義による発熱発作を年 4 回以上認める場合を発作頻回例とする。

(2)アミロイドーシス合併例

当該疾病が原因となり、アミロイドーシスを合併した例。

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

4-2 高 IgD 症候群

○ 概要

1. 概要

高 IgD 症候群(HIDS:Hyper IgD Syndrome)は、別名メバロン酸キナーゼ欠損症(MKD:Mevalonate Kinase Deficiency)とも言い、コレステロール生合成経路に関わるメバロン酸キナーゼ(MVK)の活性低下により発症する周期性発熱症候群である。血清 IgD が高値である症例が多いことで命名がなされているが、本邦での初診時に IgD の上昇を認めないことが多く、診断には注意を要する。

2. 原因

MVK 遺伝子の機能低下変異により常染色体劣性遺伝形式にて発症する。本遺伝子変異が炎症を惹起する機序はまだ明らかになっていない。

3. 症状

典型例は乳児期早期より発症し、CRP 上昇を伴う、反復性あるいは遷延性の発熱発作を認める。発作時にはしばしば皮疹、腹部症状、関節症状を認める。重症例では先天奇形や精神発達遅滞などの中枢神経症状を伴う。

4. 治療法

非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)が発熱、疼痛の緩和に一定の効果が期待されるが、発作の予防、病態の改善にはつながらない。発作期間中のステロイド内服により発作時症状が抑えられるが、重症例では効果不十分である。生物学的製剤の開発が進められているが、未だ確立されたものとはなっていない。

5. 予後

慢性の発熱発作や関節症状によるQOLが著しく低下し、またステロイド長期投与による合併症を伴うことが問題となる。最重症型とされるメバロン酸尿症においては早期の治療がなされない場合、重篤な発達発育遅滞を来す。

○ 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(MVK 遺伝子)

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

6. 重症度分類

下記の(1)、(2)、(3)のいずれかを満たした場合は重症例とし助成対象とする。

(1)発熱発作頻回例

(2)炎症持続例

(3)合併症併発例

情報提供元

「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」

研究代表者 京都大学大学院医学研究科発達小児科 教授 平家 俊男

<診断基準>

確定診断例を対象とする。

必須条件:CRP の上昇を伴う、6か月以上続く反復性発熱発作

補助項目:

- 1 6歳未満の発症
- 2 有痛性リンパ節腫脹・嘔吐・下痢の1つ以上を認める

必須条件を満たし、かつ補助項目を1つ以上有する症例を HIDS(MKD)疑い例とする。疑い例では遺伝子検査を行い、HIDS(MKD)の確定診断を行う。診断基準として以下の3項目のうち、どれかに該当すること。

- 1) MVK 遺伝子検査にて両アレルに疾患関連変異を認める。
- 2) MVK 遺伝子検査にて片方のアレルのみに疾患関連変異をみとめ、発熱時尿中メバロン酸高値を示す。
- 3) MVK 遺伝子検査にて疾患関連変異を認めないが、発熱時尿中メバロン酸高値且つ MK 活性が¹⁾10%未満である。

<重症度分類>

下記の(1)、(2)、(3)のいずれかを満たした場合は重症例とし対象とする。

(1)発熱発作頻回例

当該疾病が原因となる CRP 上昇を伴う 38.0°C以上の発熱を発熱発作とする。

その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。

発作と発作の間には少なくとも 24 時間以上の無発熱期間があるものとし、それを満たさない場合は 1 連の発作と考える。

上記の定義による発熱発作を年 4 回以上認める場合を発熱発作頻回例とする。

(2)炎症持続例

当該疾病が原因となり、少なくとも 2 ヶ月に 1 回施行した血液検査において CRP 1mg/dl 以上、または血清アミロイドが^g 10 μ g/ml 以上の炎症反応陽性を常に認める。その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。

(3)合併症併発例

以下の合併症を併発した症例については重症とし、助成対象とする。

①活動性関節炎合併例

当該疾病が原因となり、1カ所以上の関節の腫脹、圧痛を認め、関節エコーまたは MRI において関節滑膜の炎症所見を認める例

②関節拘縮合併例

当該疾病が原因となり、1カ所以上の関節の拘縮を認め、身の回り以外の日常生活動作の制限を認める例

③アミロイドーシス合併例

当該疾病が原因となり、アミロイドーシスを合併した例。

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

4-3 中條・西村症候群

○ 概要

1. 概要

慢性反復性の炎症と進行性のやせ・消耗を特徴とする、特異な遺伝性自己炎症疾患であり、常染色体劣性遺伝性である。1939 年の中條、1950 年の西村らの報告以来、「凍瘡を合併する骨骨膜症」などの病名で、和歌山・泉南を中心とした関西と関東・東北から、これまでに 30 例ほどの報告がある。

幼小児期に凍瘡様皮疹にて発症し、結節性紅斑様皮疹や周期性発熱を繰り返しながら、次第に長く節くれ立った指、顔面と上肢を主体とする部分的脂肪筋肉萎縮が進行する。

本邦特有とされたが、2010 年に本疾患と臨床的に酷似する症例が JMP 症候群・CANDLE 症候群という病名で欧米・中東から報告された。3疾患とも、プロテアソーム複合体の誘導型サブユニットをコードする *PSMB8* 遺伝子に変異のあることが報告され、これを原因とする同一疾患と考えられている。

2. 原因

PSMB8 遺伝子の変異により、細胞内で蛋白質分解を行うプロテアソーム複合体の機能が低下することによって発症すると考えられるが、詳しいメカニズムは不明である。

3. 症状

幼小児期に手足の凍瘡様皮疹にて発症し、その後結節性紅斑様皮疹が全身に出没したり、発熱や筋炎症状を繰り返すようになる。低身長など発育障害を呈する症例もある。早期より大脳基底核の石灰化を伴うが、精神発達障害ははっきりしない。次第に特徴的な長く節くれ立った指と、顔面と上肢を主体とする部分的脂肪筋肉萎縮、やせが進行し、手指や肘関節の屈曲拘縮を来す場合がある。血清 LDH、CPK、CRP や AA アミロイド値が高く、抗核抗体が陽性になることがある。一方、ステロイド内服により逆に腹部や下半身の肥満を来す場合もある。脂質代謝異常ははっきりしないが、恐らく呼吸障害や心機能低下のために早世する症例がある。

4. 治療法

標準的治療法はない。ステロイド内服が行われ、発熱、皮疹などの炎症の軽減には有効だが、萎縮ややせには無効である。むしろ長期内服による成長障害、代償性肥満、緑内障、骨粗鬆症など弊害も多い。

5. 予後

一部の軽症例を除くと、繰り返す発熱・筋炎、発育障害、進行性の脂肪筋肉萎縮・関節拘縮などにより QOL が著しく低下する。重症例では若年での突然死もありうる。

疾患の典型例においては、以下の様な進行パターンに分類できる。

軽症パターン：発達発育障害を認めず、萎縮・拘縮も軽度。発作時も全身状態が良好で、発疹も非露出部のみ。

重症パターン：低身長などの発育障害を認め、萎縮・拘縮も高度。発作時に倦怠感や筋炎、肝障害などを伴う。顔面など露出部の発疹がめだつ。

最重症パターン:早期より萎縮・拘縮が進行する。心肺機能が低下し酸素吸入を要する。突然死するリスクがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
100人未満
2. 発病の機構
不明(遺伝子変異により、細胞内で蛋白質分解を行うプロテアソーム複合体の機能が低下することが関与する)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養
必要(進行性である)
5. 診断基準
あり(研究班作成)
6. 重症度分類
重症度分類にて中等症以上の症例を助成対象とする。

○ 情報提供元

「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」

研究代表者 京都大学大学院医学研究科発達小児科 教授 平家 俊男

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

中條・西村症候群診断基準

以下にて中條-西村症候群の診断を行う

1. 臨床症状

1. 常染色体劣性遺伝（血族婚や家族内発症）
2. 手足の凍瘡様紫紅色斑（乳幼児期から冬季に出現）
3. 繰り返す弛張熱（周期熱）（必発ではない）
4. 強い浸潤・硬結を伴う紅斑が出現（環状のこともある）
5. 進行性の限局性脂肪筋肉萎縮・やせ（顔面・上肢に著明）
6. 手足の長く節くれだつた指、関節拘縮
7. 肝脾腫
8. 大脳基底核石灰化

2. *PSMB8* 遺伝子解析

<診断のフローチャート>

- 1) 臨床症状の 5 項目以上陽性で他の疾患を除外できる場合に中條-西村症候群と臨床診断し、またこの基準を満たさない場合は臨床的疑いとし、*PSMB8* 遺伝子解析を行う
- 2) *PSMB8* 遺伝子の双遺伝子座に疾患関連変異があれば、上記5項目以上陽性でなくても診断確定 (Definite)
- 3) *PSMB8* 遺伝子の双遺伝子座に疾患関連変異がない場合でも、上記5項目以上を認めれば臨床的診断とする (Probable)

<重症度分類>

重症度分類にて中等症以上の症例を助成対象とする。

重症度分類

以下の表を参照し、

軽症:スコアがすべて0か1

中等症:1つでもスコア2がある

重症:1つでもスコア3がある

(注1)発熱発作の定義は当該疾病が原因となる 38.0℃以上の発熱を発熱発作とする。その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。発作と発作の間には少なくとも 24 時間以上の無発熱期間があるものとし、それを

スコア	発熱発作 (注1)	皮疹	脂肪筋肉萎縮・関節拘縮	内臓(心・肺・肝臓)病変
0	なし	なし	なし	なし
1	38度以上の発作が年3回以内	非露出部のみ	日常生活動作には制限なし	検査異常のみ・自他覚症状なし (治療を要さない)
2	38度以上の発作が年4回以上	露出部に出没	身の回り以外の日常生活動作の制限	自他覚症状あり (要治療・可逆性)
3			身の回りの日常生活動作の制限	機能廃絶(非可逆性)

満たさない場合は1連の発作と考える。

※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。

4-4 化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群

○ 概要

1. 概要

PSTPIP1(CD2BP1)の機能獲得型変異により発症する自己炎症性疾患である。若年で発症し、進行性のびらん性関節炎および、難治性の皮膚症状(壊疽性膿皮症様病変、嚢胞性座瘡)を伴う。

2. 原因

PSTPIP1(CD2BP1)の機能獲得型変異により常染色体優性遺伝形式にて発症するが、その詳しいメカニズムは明らかになっていない。

3. 症状

3歳以下に進行性の化膿性無菌性関節炎として発症し、思春期以降に壊疽性膿皮症様病変、嚢腫性ざ瘡(膿疱が目立ちしこりを形成するざ瘡)を呈する。関節炎は再発性、無菌性で、関節腔内には好中球が優位に存在する。壊疽性膿皮症様病変は、炎症性の紅色丘疹、膿疱、結節ではじまり、その後潰瘍化して急速に拡大し、潰瘍底は壊死を起こす。潰瘍が融合し、しばしば蜂巣状または篩状の瘢痕を生じる。

4. 治療法

根治的治療が存在しないが、対症療法として非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド、免疫抑制剤や生物学的製剤などが使用されている。

5. 予後

生命予後は比較的良好であるが、脾腫、溶血性貧血、血小板減少などの血液疾患、炎症性腸疾患、ブドウ膜炎などの炎症疾患、糸球体腎炎、糖尿病など、様々な慢性疾患の合併が報告されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 100 人未満

2. 発病の機構

不明(PSTPIP1(CD2BP1)の機能獲得型変異)

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

6. 重症度分類

下記の(1)、(2)、(3)のいずれかを満たした場合を対象とする。

(1)活動性関節炎発症例

(2)壊疽性膿皮症様病変・囊腫性ざ瘡発症例

(3)合併症併発例

○ 情報提供元

「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」

研究代表者 京都大学大学院医学研究科発達小児科 教授 平家 俊男

<診断基準>

診断方法

化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群(PAPA 症候群)の診断基準:

下記①、②の症状は PAPA 症候群に特徴的である。

- ① 幼児期に発症する反復性の化膿性無菌性関節炎*
- ② 思春期前後より認められる壊疽性膿皮症や重症嚢腫性ざ瘡**

*関節炎は外傷により惹起される事がある

**初期には、ワクチン接種等の際に注射部位に膿疱が出来る過敏反応
(pathergy)も参考になる

上記①ないし②を認めた場合、*PSTPIP1* 遺伝子解析を施行し、疾患関連変異を有する症例を化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群と診断する。

<重症度分類>

下記の(1)、(2)、(3)のいずれかを満たした場合を対象とする。

(1)活動性関節炎発症例

関節炎による疼痛の持続、または関節破壊・拘縮が進行がみられる。なお、関節炎の診断は単純レントゲン検査、関節エコーまたは MRI 検査により確認する。

(2)壊疽性膿皮症様病変・囊腫性ざ瘡発症例

(3)合併症併発例

当該疾患が原因となり、血液疾患(脾腫、溶血性貧血、血小板減少)、炎症性疾患(炎症性腸疾患、ブドウ膜炎)、糸球体腎炎、糖尿病を合併した例

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

4-5 慢性再発性多発性骨髄炎

○ 概要

1. 概要

原因不明な、無菌性・非腫瘍性の骨・骨髄の炎症性疾患である。病変は単発性あるいは多発性に発症し、急性・慢性・再発性いずれの経過もとるが、このうち多発性に発症し慢性・再発性の経過をとる病態を慢性再発性多発性骨髄炎とよぶ。症状として骨痛および、その部位に一致した皮膚の熱感と発赤を認める。

2. 原因

未解明

3. 症状

高熱を呈する事は稀であり、倦怠感や局所の疼痛・腫脹などで緩徐に発症する事が多い。疼痛は夜間に強く、運動や寒冷暴露により悪化する傾向がある。

4. 治療法

非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)に対して 50-80%の患者が反応すると報告されている。NSAIDs による反応が不十分である場合にビスフォスホネートの追加治療が行われる。上記治療無効例に対しては抗 TNF 製剤、抗 IL-1 製剤の有効例が報告されている。

5. 予後

長期的には炎症部の骨の成長障害、変形を来す。また関節炎、掌蹠膿胞症や尋常性乾癬、炎症性腸疾患等の合併が比較的多く報告されている。その他、Sweet 症候群、壊死性膿皮症、仙腸関節炎、硬化性胆管炎などの合併も報告されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法として非ステロイド抗炎症薬、ビスフォスホネート、抗 TNF 療法、抗 IL-1 療法の有効性が報告されているが根治療法はない。)

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

6. 重症度分類

下記の(1)、また(2)を満たした場合は重症例とし助成対象とする。

(1)骨髄炎持続例

(2)合併症併発例

情報提供元

「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」

研究代表者 京都大学大学院医学研究科発達小児科 教授 平家 俊男

<診断基準>

慢性再発性多発性骨髄炎診断基準

- 1) 画像検査所見:単純レントゲン検査で骨融解と骨硬化の混在像を呈し、かつ MRI 検査で骨・骨髄浮腫の所見を認める(T_1 強調画像で低信号、 T_2 強調および STIR 画像で高信号)。FDG-PET や骨・ガリウムシンチで多発性病変を確認してもよい。
- 2) 組織検査所見:病変部位の骨・骨髄生検で非特異的炎症像があり、生検組織の培養検査もしくは PCR 法により細菌・真菌などの感染症が否定される。
- 3)他の自己免疫疾患・自己炎症性疾患、悪性腫瘍などの関節炎・骨髄炎の原因となる他疾患を除外する。
上記の 1)~3)のすべての項目を満たす場合、慢性再発性多発性骨髄炎と診断する。

<重症度分類>

下記の(1)、または(2)を満たした場合は重症例とし助成対象とする。

(1)骨髄炎持続例

骨髄炎による疼痛が持続する。なお、骨髄炎の診断は単純レントゲン検査または MRI 検査により確認する。

(2)合併症併発例

当該疾病とともに、慢性関節炎、掌蹠膿疱症、尋常性乾癬、炎症性腸疾患、Sweet 症候群、壊死性膿皮症、仙腸関節炎、硬化性胆管炎のいずれかを認める。

※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。

4-6 強直性脊椎炎

○ 概要

1. 概要

主に脊椎・骨盤(仙腸関節)および四肢の大関節を侵す慢性進行性の自己免疫性疾患である。多くが 30 歳前の若年者に発症し、頸～背～腰殿部、胸部、さらには股、膝、肩関節など全身広範囲に炎症性疼痛が拡がり、次第に各部位の拘縮(運動制限)や強直(運動性消失)を生じる。このため、身体的のみならず心理的・社会的にも QOL の著しい低下を招き、特に若年者では就学・就労の大きな障壁となる。重症例では、頸椎から腰椎(骨盤)まで全脊椎が後弯(前屈)位で骨性に強直して運動性が消失し、前方を注視できない、

上方を見上げられない、後ろを振り向けない、周囲を見回せない、長時間同じ姿勢(立位・座位・臥位)を維持するのが困難になるなど、多彩かつ独特の体幹機能障害が生じる。さらには、このような日常生活上の不便にとどまらず、脊椎骨折やこれに伴う脊髄損傷(麻痺)など外傷発生の危険性も高まる。

遺伝的背景により、我が国の患者数は欧米に比べ極めて少なく、医師の間でも十分に周知されていないため診断が遅れがちとなり、初発から診断までに平均 9.3 年を要している。

2. 原因

原因は不明であるが、HLA-B27 遺伝子との強い関連性がみられ、そのような遺伝的要因を背景に細菌感染などの後天的要因による免疫異常が生じた結果、発症すると推測されているが、未だ研究段階である。

3. 症状

仙腸関節炎や脊椎炎による腰背部痛や殿部痛が初発症状となることが多い。疼痛が運動により軽快し、安静や就寝により増悪するのが特徴である。アキレス腱の付着部である踵部を初め身体各所の靭帯付着部(関節周辺の骨性突出部など)の炎症徴候(疼痛、腫脹)がしばしば見られ、時に股、膝、肩など四肢の大関節の疼痛や運動制限も生じる。進行に伴い脊椎や関節の可動域が減少し、重症例では運動性が完全に消失する。一方、胸郭の拡張制限も徐々に進み、拘束性換気障害を生じて肺合併症の危険性も高まる。さらに、視力低下、稀に失明を招くぶどう膜炎(虹彩炎)が約 1/3 に併発し、その他、消化器(炎症性腸疾患)、循環器(弁閉鎖不全症、伝導障害)、呼吸器(肺線維症)などの病変を合併することがある。

4. 治療法

根治療法はなく、治療は、薬物療法および各種物理療法・運動療法などの対症療法に終始する。症状軽減には非ステロイド性抗炎症薬が有効であるが、関節リウマチに汎用される抗リウマチ薬(メトトレキサート、サラゾスルファピリジンなど)の本疾患の主たる病態である脊椎炎・仙腸関節炎に対する有効性は証明されていない。このように治療薬の選択肢は少ないが、近年、生物学的製剤(TNF α 阻害剤)の適応が承認され、約 60%の患者でその有効性が証明されている。高度の脊柱後弯変形に対しては広範囲の脊椎矯正固定術、また関節の破壊・強直に対しては人工関節置換術が施行される。

5. 予後

病状は数十年にわたり徐々に進行し、広範囲の激しい疼痛に加え、脊椎や四肢関節の運動制限により日常生活動作は著しく制限されるようになる。約 1/3 の患者が全脊椎の強直(竹様脊椎.bamboo spine.1本の棒のようになる)に進展する。併発する臓器病変や長期の薬物治療の影響も加わって、一般人より平均余命は短い。強直した脊椎では炎症性骨粗鬆症とあいまって軽微な外力により容易に骨折を起こし、その際には一般人に比べて脊髄麻痺の発生が数倍であることも余命短縮の一因となっている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 4500 人
2. 発病の機構
不明(HLA-B27 遺伝子との関連性が高く、これが遺伝的要因として関与していると推測される)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養
必要(慢性進行性で完治は不可能である)
5. 診断基準
あり(世界中の主要学会で汎用されているニューヨーク改訂基準)
6. 重症度分類
下記のいずれかを満たす場合を対象とする
 - ・BASDAI スコアが4以上 かつ CRP が 2.0 mg/dl 以上
 - ・BASMI スコアが 5 以上
 - ・脊椎 X-P 上、2 椎間以上に強直(竹様脊椎)が認められる
 - ・内科的治療が無効の高度な破壊や変形を伴う末梢関節炎がある
 - ・治療抵抗性・反復性の前部ぶどう膜炎がある

○ 情報提供元

「HLA 多型が寄与する自己免疫疾患の発症機序の解明」班

研究代表者 (国立国際医療研究センター(研究所) 分子炎症制御プロジェクト 反町 典子)

<診断基準>

鑑別診断を除外した確実例を対象とする。

1. 臨床症状

- a) 腰背部の疼痛、こわばり(3ヶ月以上持続。運動により改善し、安静により改善しない)
- b) 腰椎可動域制限(Schober 試験で 5 cm以下)
- c) 胸郭拡張制限(第 4 肋骨レベルで最大呼気時と最大吸気時の胸囲の差が 2.5 cm以下)

2. X 線所見(仙腸関節)

両側の 2度以上の仙腸関節炎、あるいは一側の3度以上の仙腸関節炎所見

0度: 正常

1度: 疑い(骨縁の不鮮明化)

2度: 軽度(小さな限局性の骨のびらん、硬化、関節裂隙は正常)

3度: 明らかな変化(骨びらん・硬化の進展と関節裂隙の拡大、狭小化または部分的な強直)

4度: 関節裂隙全体の強直

確実例

臨床症状の1、2、3のうちの1項目以上 + X 線所見

疑い例

- a) 臨床基準 3 項目
- b) 臨床症状なし + X 線所見

<鑑別診断>

- ・強直性脊椎炎以外の脊椎関節炎(乾癬性関節炎、反応性関節炎、炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎など)
- ・SAPHO 症候群・掌蹠膿疱症性骨関節炎
- ・線維筋痛症・慢性疼痛
- ・関節リウマチ
- ・リウマチ性多発筋痛症
- ・強直性脊椎骨増殖症
- ・硬化性腸骨骨炎
- ・変形性脊椎症・変形性仙腸関節症

<重症度基準>

(重症例判断基準)

下記のいずれかを満たす場合を重症例として対象とする。

- ・BASDAI スコアが4以上 かつ CRP が 2.0 mg/dl 以上
- ・BASMI スコアが 5 以上
- ・脊椎 X-P 上、2 椎間以上に強直 (bamboo spine) が認められる
- ・内科的治療が無効の高度な破壊や変形を伴う末梢関節炎がある
- ・治療抵抗性・反復性もしくは視力障害を伴う急性前部ぶどう膜炎がある

なお、症状の程度が上記の重症度分類で一定以上に該当しない者であっても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。

[参考]

1) BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) スコア

以下の A)～F) について VAS (10cm スケール) により評価し、以下の計算式で算出した値 (0～10) とする。

$$\text{BASDAI} = 0.2(A+B+C+D+0.5(E+F))$$

- A) 疲労感の程度
- B) 頸部や背部～腰部または臀部の疼痛の程度
- C) 上記 B 以外の関節の疼痛・腫脹の程度
- D) 触れたり押したりした時に感じる疼痛の程度
- E) 朝のこわばりの程度
- F) 朝のこわばりの継続時間 (0～120 分)

2) BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)

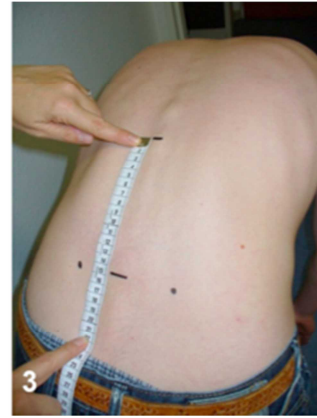
下記5つの計測指標を実測値により点数化し、その合計点数にて脊椎・股関節の可動性と肢位を評価する。

	0点	1点	2点
A、耳珠-壁距離	<15cm	15～30cm	>30cm
B、腰椎前屈	>4cm	2～4cm	<2cm
C、頸椎旋回	>70°	20～70°	<20°
D、腰椎側屈	>10cm	5～10cm	<5cm
E、内顆間距離	>120cm	70～100cm	<70cm

A、踵部(かかと)と背中を壁に付け、顎を引いてできるだけ後頭部を壁に近づける。壁と耳珠部(耳の前のでっぱり)との間の距離を測定する(2回測定し、少ない方の距離で、左右の平均を cm で記録する)。



B、患者は直立し上部腸骨棘の高さとその 10cm 上の部分に印をつける。前屈後 2 つの印の間の距離を測定し 10cm からの増加分を cm で記録する(Schober 試験)。



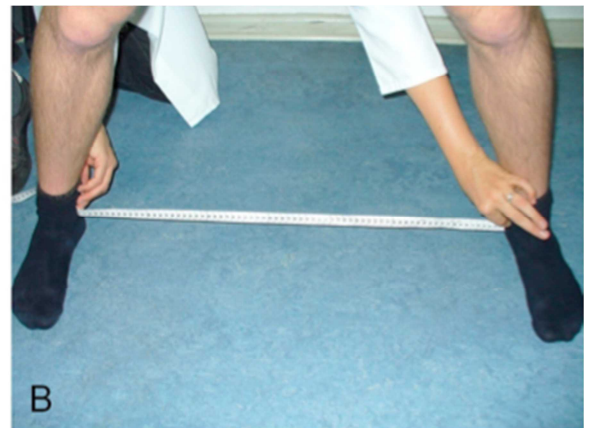
C、患者は椅子に座り、検者は角度計を鼻のラインに合わせる。首を左に回し、初めのラインと新しいラインの角度を測定する。右も同様に行い左右の回旋角度の平均値を $^{\circ}$ で記録する。



D、踵部(かかと)と背中を壁に付けて立ち、直立の状態での床から指先までの距離と左に体を曲げた時の床から指先までの距離の差を測定する。その際に膝を曲げたり踵を浮かせたり、肩や殿部を動かしたりしないこと。右でも同様に測定し、左右の平均値を cm で記録する。



E、患者は横になり(A)、または立った状態で(B)、膝を伸ばしたまま足をできるだけ広げ、左右の内果(内くるぶし)の間の距離を測定し cm で記録する。



4-7 進行性骨化性線維異形成症

○ 概要

1. 概要

進行性骨化性線維異形成症(Fibrodysplasia ossificans progressiva: FOP)は、小児期から全身の骨格筋や筋膜、腱、靭帯などの線維性組織が進行性に骨化し、このために四肢関節の可動域低下や強直、体幹の可動性低下や変形を生じる疾患である。先天性の母趾形態異常を伴うという特徴がある。有病率は 200 万人に1人とされている。

2. 原因

家系例の検索から本疾患は常染色体優性遺伝形式を取るとされている。BMP type I の受容体である ACVR1 の遺伝子変異(617G>A; R206H)が原因であり、日本人の罹患者でもこの変異が確認されている。近年、common mutation である R206H 以外の ACVR1 遺伝子変異を示す非典型例も報告されている。ACVR1 の遺伝子変異が本疾患における進行性異所性骨化をはじめとした症状にどうつながるかは十分に解明されていない。

3. 症状

本疾患の主症状である異所性骨化は、乳児期から学童期にかけて初発することが多く、皮下軟部組織に腫脹や腫瘤を生じ、時に熱感や疼痛を伴うことがある(フレアアップと呼ぶ)。これが消退を繰り返しながら骨化が進行し、四肢では関節の拘縮、強直、体幹では可動性低下や変形につながる。骨化は体幹(傍脊柱や項頸部)や肩甲帯、股関節周囲から始まり、徐々に末梢へ進行する傾向があり、移動能力は進行性に低下する。胸郭の軟部組織や咀嚼に関係する組織にも可動性の低下や骨化を生じ、呼吸障害、開口制限につながる。外傷や医療的介入(筋肉注射や手術など)が誘因となることもある。平滑筋と心筋には骨化を生じないとされている。

異所性骨化以外の症状として、母趾の形態異常(外反を伴う短趾が多い)、母指の短縮、小指の彎曲、長管骨骨幹端部の外骨腫、禿頭、聴力障害を伴うことがある。

4. 治療法

現時点で本疾患に対して有効性が証明された治療法はない。フレアアップを生じた際に骨化への進行を防ぐために、ステロイド、非ステロイド性消炎鎮痛剤、ビスフォスフォネートなど様々な薬剤が試みられているが、明らかな有効性が確認されたものはない。

一方、フレアアップを予防するためには、外傷を避ける必要がある。特に転倒、転落はフレアアップだけでなく、受身の姿勢を取れずに頭部外傷などにつながるので特に注意する。筋肉内注射は避けるべきであるが、皮下注射や静脈注射は問題がないといわれている。インフルエンザやインフルエンザ様のウイルス感染もフレアアップの危険因子とされている。

5. 予後

機能予後は、加齢とともに徐々に悪化する。研究班が行った Health Assessment Questionnaire 日本語版 (JHAQ)を用いた機能障害評価では、10歳台から着衣、身繕い、衛生、リーチ動作等で障害が強く、20～39歳ではほぼ全項目で機能障害が進み、40歳以上ではほぼ全介助となることが判明している。

生命予後に関しては、胸郭の可動性低下による呼吸障害と、開口障害等による栄養障害が関与するとされているが、50歳代以降の生存者も少数確認されている。

○ 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(ACVR1 遺伝子の変異が判明しているが、この変異が異所性骨化を引き起こすメカニズムは完全には解明されていない)

3. 効果的な治療方法

未確立(フレアアップから骨化を予防する薬剤は提唱されているがエビデンスが無く、根本的治療法は未確立である)

4. 長期の療養

必要(進行性であり、機能障害が年齢とともに進行する)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

6. 重症度分類

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

「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究」

研究代表者 東京医科歯科大学 教授 大川淳

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

進行性骨化性線維異形成症の診断基準

A 症状

1) 進行性の異所性骨化(以下の特徴を満たす)

- ・ 乳児期から学童期に初回のフレアアップ(皮下軟部組織の炎症性腫脹)を生じ、その後引き続いて筋肉、腱、筋膜、靭帯などの軟部組織が骨化する。フレアアップは外傷(手術などの医療行為を含む)に引き続いて生じることが多いが、先行する外傷がはっきりしないこともある。フレアアップは移動性のこともある。
- ・ 骨化を生じる順序は、背側から腹側、体幹から四肢、頭側から尾側が典型的で、多くは頭部か背部に初発する。
- ・ 横隔膜、舌、外眼筋、心筋、平滑筋に骨化は生じない。

2) 母趾の変形・短縮(以下の特徴を満たす)

- ・ 変形・短縮は生下時から認める。
- ・ 変形としては、外反母趾が多く、第一中足骨遠位関節面が傾いていることが多い。
- ・ 短縮は、基節骨、第一中手骨に認める。
- ・ 年齢とともに基節骨と末節骨が癒合することがある。

3) その他の身体的特徴

- ・ 生下時から認める頸部可動域制限の頻度は高い。X線では棘突起の肥大、高い椎体高、椎間関節の癒合を認める。
- ・ 頻度は高くないが、母指の短縮、斜指、太い大腿骨頸部、脛骨近位内側の骨突出を認めることがある。

B 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

外傷性骨化性筋炎、進行性骨性異形成症、Albright 遺伝性骨異栄養症

C 遺伝学的検査

1. ACVR1 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1項目以上を満たしBの鑑別すべき疾患を除外し、Cを満たすもの

Probable: Aのうち1)及び2)を満たしB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

<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。

4-8 肋骨異常を伴う先天性側弯症

○ 概要

1. 概要

小児に発症する脊柱側弯症はその原因も様々で、その態様も個々の患者ごとで大変大きな差がある。成長期、特に思春期に悪化しやすいが、脊柱変形の悪化が少ないものは予後も良くQOL(生活の質)の観点からも大きな問題にはならないことが多い。一方、新生児、乳幼児期に発症する脊柱変形の中にはその変形悪化が著しい症例が少なからずありそれに伴い胸郭変形も高度になり、胸郭容量の減少により肺成長が阻害され呼吸機能低下を来す。患者によっては成長に伴いさらに悪化して、最終的には拘束性換気障害、閉塞性換気障害などの病態を引き起こし、慢性呼吸不全の状態となる症例も存在する。このように脊柱変形など種々の原因で小児成長期に高度胸郭変形が発症する症例では、結果として正常な肺の成長やその呼吸機能をサポートできない病態を呈する。その治療としてVEPTRと呼ばれる人工肋骨が開発されている。本症候群の中で、特に一次性としてまとめられているものは、椎骨と肋骨の両方の発生学的異常により形態的变化をきたし脊柱変形のみならず胸郭変形とそれらの成長障害を引き起こし、最終的には呼吸器系の障害から生命にも重大な影響を与える。本疾患の自然経過や病態には未だ未解明なものが多々あるが、VEPTRを代表とした成長温存手術治療は、本疾患に罹患した小児患者の成長後の生活を改善させるのみならず、生命予後も改善させることが期待されている。

2. 原因

重症タイプの患者が多い国もあると言われているが、いまだ、その原因は明確にされておらず、その原因因子は不明であるが、突然変異で生じると考えられている。

3. 症状

症状は無症状から高度呼吸器障害により死に至るものまで様々な病態と症状を呈する。先天性脊椎奇形や肋骨異常は成長により悪化し脊柱側弯症や後弯症、胸郭変形を引き起こすため、初期は軽度な側弯や胸郭変形であることも少なくない。奇形椎のタイプや肋骨異常の範囲などによりその変形には大きな差があり、また、差が生じてくる。初期は風邪を引きやすい、身体が傾く、外見が非対称などであるが、高度になると呼吸障害として肺活量の減少が生じ、肺炎を頻回に引き起こし、努力性呼吸、呼吸数の増加、夜間無呼吸発作などが認められるようになる。一方、体幹の変形と短縮、一側胸郭の虚脱、立位や座位バランス不良、などが生じる。

4. 治療法

根治的治療は未だない。以前は、脊柱変形の悪化に対する脊柱矯正固定術が早期より行われてきたが、成長をも止めてしまうため、高度悪化症例においては最終的には胸郭の発育不全から呼吸機能障害を予防することはできなかった。そのため、治療は対症療法としての呼吸管理であり、在宅酸素療法、BIPAP療法などが小児科医師により行われてきた。現在は胸郭と脊柱変形の悪化予防と変形矯正をVEPTR(Vertical Expandable Prosthetic Titanium Rib)などのインプラントを用いる成長温存手術が行なわれてきている。しかし、この方法は半年に一度の追加手術が必要であり、長期にわたって患者は入退院を繰り返す必要がある。最終的には成長がほぼ終了した、あるいは思春期になったところで脊柱固定術をおこ

なっているが、高度に変形した胸郭や脊柱の矯正には限界がある。一方、あまりに早期に高度な悪化を示す症例には時間稼ぎのために矯正ギプスや矯正装具を手術可能になるまで繰り返し行う保存的治療も行われている。

5. 予後

症例により差が大きい。軽度な症例では体幹の変形が主症状であり、悪化症例では成人後に背部の疼痛や手術における脊柱固定状態により運動制限や就業制限などが必要になるものもある。高度な胸郭変形が生じた症例では、肺活量が減少し、拘束性喚起障害により慢性呼吸不全状態に陥り、体重減少、などから体力低下の状態から死亡する場合もある。生命予後は呼吸機能がどれだけ維持できるかで決まることが多く、たとえ重症な状態にはならなかったとしても、生活における行動制限や就業不可などの状態になりQOLの観点からみれば決して満足のいく状態にはならない症例も少なくない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

10歳以下の小児において、およそ2000人以下

2. 発病の機構

不明(遺伝子の要素も報告されているが、原因や発病のメカニズムは明らかでない)

3. 効果的な治療方法

未確立(VEPTREなどの成長温存手術があるが、十分に確立されていない。)

4. 長期の療養

必要(未治療では胸郭変形と脊柱変形が悪化し、呼吸不全に陥り、最終的には人工呼吸管理を必要とする。手術治療では半年に一度の追加手術が必要であり、成長終了まで長期の加療、療養を要する病態となる)

5. 診断基準

あり(学会承認の診断基準あり)

6. 重症度分類

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

「平成23年度厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)事業実績報告書」

研究代表者 国家公務員共済組合連合会名城病院 院長補佐、脊椎脊髄センター長 川上紀明

<診断基準>

年齢と変形の程度からみた基準—肋骨異常を伴う先天性(後)側弯症

画像診断にて先天性脊椎奇形と肋骨異常を合併し、下記の項目にあてはまるもの

ここで言う肋骨異常とは、胸郭不全に関与すると判断される肋骨の形態、あるいは数的、または量的な異常として定義する。

1. 0-2歳未満

- 立位(座位)X線写真で側弯が85度以上ある症例:(経過観察なしで唯一診断可能)
- 側弯が45度~85度の症例:年間10度以上の進行が認められた症例(原則として比較は立位か座位で測定)
- 側弯が45度以下の症例(下記の条件が必要、但しすべてを含む必要はない):
 - ① NPPV(Noninvasive Positive Pressure Ventilation:非侵襲的陽圧換気)が必要で、下記のうち少なくとも二項目の特徴を有する胸郭形態異常がある
 - ✓ 胸郭形態異常で両側 rib-vertebral angle が90度以上
 - ✓ 第5胸椎での横径が第12胸椎での胸郭横径の50%以下の胸郭形態異常
 - ✓ 胸郭変形の中で Jeune 症候群と呼ばれるもの、または SAL が70%以下の胸郭形態異常
 - ② 年間20度以上の悪化が認められた症例

2. 2歳以上~6歳未満

- 少なくとも立位(または座位)X線写真で側弯が85度以上ある症例:
 - ✓ 年間10度以上の側弯悪化が認められる症例
- 側弯が45度~85度の症例:
 - ✓ 立位(または座位)X線写真で年間10度以上の進行が認められ、かつ SAL が70%以下の症例
 - ✓ 上記以下の側弯でも NPPV が必要な症例

3. 6歳以上(10歳以下)

- 少なくとも立位(座位)X線写真で側弯が85度以上ある症例:
 - ✓ 年間10度以上の側弯悪化が認められる
- 立位(座位)X線写真で側弯が45~85度の症例:
 - ✓ 少なくとも6ヶ月以上の保存的治療(ギプスや装具治療)でも5度以上の悪化が認められる

<重症度分類>

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

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

呼吸 (R)

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

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

4-9 タナトフォリック骨異形成症

○ 概要

1. 概要

タナトフォリック骨異形成症 thanatophoric dysplasia は 1967 年に Maroteaux らが独立した疾患として報告した。”thanatophoric”とは death bearing (致死性)を意味するギリシヤ語である。主な特徴は長管骨(特に上腕骨と大腿骨)の著明な短縮である。線維芽細胞増殖因子3遺伝子の点突然変異が原因で発症することが判明している。そのX線所見から大腿骨が彎曲(受話器用変形)し、頭蓋骨の変形のない1型と、大腿骨の彎曲は少なく、頭蓋骨がクローバー葉様に変形した2型に分類される。いずれにおいても肋骨の短縮による胸郭低形成で、ベル状胸郭となり、重度の呼吸障害を来す。また巨大頭蓋と前頭部突出を示し、顔面は比較的低位形成である。

2. 原因

疾患の原因は線維芽細胞増殖因子3遺伝子の点突然変異による。1型では 複数の遺伝子変異の集中部位が報告され、アミノ酸の置換(Arg248Cys、Ser249Cys、Gly370Cys、Ser371Cys、Tyr373Cys)や、終止コドンのアミノ酸への置換(stop807Gly、stop807Arg、stop807Cys)などを引き起こす。日本人 では Arg248Cys が1型の約 60～70%にみられ最も多く、次いで Try373Cys が 20～30%に見られる。それ以外の変異や既知の変異が検出 されないものが、～10%程度存在する。2型については全例で Lys650Glu 変異が検出されている。

3. 症状

児は著明な四肢長管骨の短縮を認め、これは特に近位肢節に著しい。頭蓋骨は巨頭を示し、前頭部突出と鼻根部の陥凹が顕著である。胸郭は低位形成でこれによる呼吸不全症状を示す。また腹部膨満と相対的な皮膚過剰による四肢皮膚の皺壁などが特徴である。

本疾患は妊娠期間中にその可能性を疑われることも多く、胎児の段階では妊娠 16～18 週といった妊娠中期から著明な四肢短縮を示す。妊娠 20 週の後半からはほとんど大腿骨の伸長はみられず、妊娠 30 週頃からは羊水過多を伴うことが多い。これらの所見があれば本疾患が疑われ、先端的な医療としては羊水細胞を用いた FGFR3 遺伝子の変異を検出することで確定診断が可能である。ただし、遺伝子診断では本疾患であれば診断は確定するが、他の骨系統疾患の場合には 診断は不明のままである。そこで近年は胎児の 3 次元ヘリカル CT の実施により確定診断にかなり迫ることができるようになり、他の骨系統疾患も含めて診断に迫ることが可能であることから、実施される頻度が増えてきている。ただしレントゲン被曝の問題があることから適応には慎重である必要がある。胎児は児頭が大きいことから、分娩予定日前後になると児頭骨盤不適合から経膈分娩が困難になりやすい。

出生後は呼吸不全のため、呼吸管理を行わない限り、早期に死亡することが多い。呼吸管理を行った場合には、長期生存した例が報告されているが、こうした周産期の積極的な治療に関しては、生命倫理の点からは議論のあるところであるが、現実の対応としては個別の状況での判断が一般的ではないかと思われる。胸郭低位形成に伴う重症の呼吸障害がみられ、死亡の原因となる。

出生後のレントゲン診断では顔面と頭蓋底の低形成、大きな頭蓋冠と側頭部の膨隆、前頭部突出が特徴である。肋骨の短縮により胸郭は著しく低形成で、ベル型となる。肋骨も含め長管骨は著しく弯曲しており、特に大腿骨は、正面像で電話の受話器様の変形を示す特徴的な所見である。また長管骨の骨幹端は拡大し、いわゆる杯状変形や棘状変形という所見をみる。脊椎は扁平化し、正面像では逆U字型やH字型を呈するが、椎間腔は保たれる。鎖骨は高位で、肩甲骨は低形成である。骨盤は腸骨翼の垂直方向の低形成により方形化を示し、臼蓋は水平化、坐骨切痕の短縮がみられる。

なお、2型では頭蓋の変形がより著明でいわゆるクローバー葉様頭蓋を示す。これは1型よりも側頭部がより顕著に膨隆していることによる所見である。また大腿骨の短縮の程度は1型よりは軽度で、弯曲は認めないか軽度である。ただし1型でもクローバー葉様変形を認めることもあり、明確に区別できないケースもある。

4. 治療法

根治的な治療はなく、対症療法を行う。

5. 予後

出生後すぐに死亡する（周産期死亡）ことが多いが、呼吸管理を行えば、長期生存した例も報告されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100人未満

2. 発病の機構

不明(FGFR3 遺伝子変異により発症することは判明している)

3. 効果的な治療方法

未確立(人工呼吸)

4. 長期の療養

必要(寝たきりで会話等もまったくできない)

5. 診断基準

あり(一般に日本整形外科学会編 骨系統疾患マニュアルを参照)

6. 重症度分類

診断基準自体を重症度分類等とし、診断基準を満たすものをすべて対象とする。

○ 情報提供元

「致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究班」 研究代表者 兵庫医科大学 教授 澤井英明

「胎児・新生児骨系統疾患の診断と予後に関する研究班」 研究代表者 兵庫医科大学 教授 澤井英明

<診断基準>

本診断基準によりタナトフォリック骨異形成症 1 型または 2 型の診断を確定する。それぞれの項目については下の解説を参照すること。

A. 症状

- 1) 著明な四肢の短縮
- 2) 著明な胸郭低形成による呼吸障害
- 3) 巨大頭蓋(または相対的的巨大頭蓋)

B. 出生時の単純エックス線画像所見(正面・側面)

- 1) 四肢(特に大腿骨と上腕骨)長管骨の著明な短縮と特有の骨幹端変形
- 2) 肋骨の短縮による胸郭低形成
- 3) 巨大頭蓋(または相対的的巨大頭蓋)と頭蓋底短縮
- 4) 著明な椎体の扁平化
- 5) 方形骨盤(腸骨の低形成)

C. 遺伝子検査

線維芽細胞増殖因子受容体 3 (fibroblast growth factor receptor 3 : FGFR3) 遺伝子のアミノ酸変異を生じる点突然変異

D. 診断の確定

次の1)と2)の両方を満たせば診断が確定する。また1)は満たすが、2)は満たさないまたは明確ではない場合は、1)と3)の両方を満たせば診断が確定する。

- 1) 「A. 症状」の項目1)～3)のすべてを満たすこと。
- 2) 「B. 出生時の単純エックス線画像所見」の項目1)～5)のすべてを満たすこと。
- 3) 「C. 遺伝子検査」でいずれかの変異が同定されること。

<解説>

A. 症状

- 1) 著明な四肢の短縮は、特に近位肢節(大腿骨や上腕骨)にみられ、低身長となるが、体幹の短縮は軽度またはほぼ正常である。骨の短縮に対して、軟部組織は正常に発育するため、四肢で長軸と直角方向に皮膚の皺襞が生じる。
- 2) 著明な胸郭低形成により呼吸障害や腹部膨隆を示す。胎児期には嚥下困難による羊水過多がほぼ必発で、しばしば胎児水腫を呈する。多くは出生直後から呼吸管理が必要で、呼吸管理を行わない場合は、呼吸不全により新生児死亡に至ることが多い。

- 3) 巨大頭蓋は頭蓋冠の巨大化によるもので、顔面中央部は比較的低位形成となり、前頭部突出や鼻根部陥凹(鞍鼻)と中央部の平坦な顔貌を示す。なお、相対的的巨大頭蓋(relative macrocephaly)とは実際には頭蓋の大きさは標準値と変わらないか軽度の拡大であるが、胸郭低位形成、四肢の長管骨の著明な短縮と椎体の扁平化により生じた低身長など、四肢体幹が小さくなるため、頭蓋が相対的に大きく見えることを意味する。
- 4) その他の症状としては筋緊張の低下、大泉門開大、眼球突出などがある。短管骨も短縮するので短指趾症となり、三尖手(trident hand)を示すこともある。また、加齢により皮膚の黒色表皮腫が出現することが多い。

B. 出生時の単純エックス線画像所見(正面・側面)

エックス線画像では骨格異常の全体パターンの認識が重要であり、上記の個々の所見の同定にあたっては、診断経験の豊富な医師の読影意見や成書の図譜等を参照し、異常所見を診断することが必須である。なお、これらのエックス線画像所見の診断は出生時(出生後満 28 日未満の新生児期)に撮影された画像を対象とする。

- 1) 四肢(特に大腿骨と上腕骨)長管骨は著明な短縮を示す。しかし四肢長管骨の短縮の程度を客観的に評価するための出生後の身体計測やエックス線の計測値は報告されていない。ひとつの指標としては出生前の超音波検査の胎児大腿骨長(femur length: FL)計測値で、少なくとも妊娠 22 週以降 28 週未満では 4SD 以上、妊娠 28 週以降は 6SD 以上の短縮がみられる。出生後の身体計測やエックス線の計測においてもこれらの値を指標としうる。
また、特有の骨幹端変形があり、長管骨の骨幹端は軽度不整と骨幹方向への杯状陥凹(cupping)、軽度拡大(flaring または splaying)を示し、骨幹端縁は角状突起様(spur)となる。これらの所見により近位端骨幹端には骨透亮像を認める。1 型では大腿骨の彎曲が著明で電話受話器様変形(French telephone receiver femur)を示す。2 型では大腿骨は直状で短縮の程度は 1 型よりやや軽度のことが多く、彎曲は認めないかきわめて軽度である。
- 2) 肋骨の短縮により胸郭は低位形成となりベル状胸郭となる。
- 3) 巨大頭蓋と頭蓋底短縮のために、前頭部が突出し、顔面中央部は比較的低位形成である。2 型では側頭部の膨隆により頭蓋骨のクローバー葉様変形(cloverleaf skull)を認めることが多いが、これは 1 型でも認めることがあり、また 2 型でも認めないことがあるので、1 型と 2 型の確定には大腿骨の所見が優先される。また、大後頭孔の狭窄による脳幹圧迫症状を呈することが多い。
- 4) 著明な椎体の扁平化により椎間腔は拡大し、椎体は正面像では H 字または U 字型を示し、側面像では前縁がやや丸みを帯びる。正面像での腰椎椎弓根間距離の狭小化は診断のための客観的な指標であるが、在胎週の早い例では目立たないこともある。
- 5) 方形骨盤(腸骨の低位形成)は骨盤骨の所見として重要である。腸骨は低位形成で垂直方向に短縮し、横径は相対的に拡大する。腸骨翼は正常の扇型を示さず方型である。坐骨切痕は狭く短縮し、臼蓋は水平化している。Y 軟骨部分の陥凹骨突起と組み合わせは三尖臼蓋として観察される。

C. 遺伝子検査

遺伝子検査は確定診断としての意義が大きい。

- 1) 1 型: 線維芽細胞増殖因子受容体 3 (fibroblast growth factor receptor 3 : FGFR3) 遺伝子の点突然変異によりアミノ酸の置換や終止コドンへの置換が生じることが原因である。アミノ酸の置換 (c.742C>T ⇒ Arg248Cys、c.746C>G ⇒ Ser249Cys、c.1108G>T ⇒ Gly370Cys、c.1111A>T ⇒ Ser371Cys、c.1118A>G ⇒ Tyr373Cys、c.1949A>T ⇒ Lys650Met) や、終止コドンのアミノ酸への置換 (c.2419T>G ⇒ stop807Gly、c.2419T>C または c.2419T>A ⇒ stop807Arg、c.2421A>T または c.2421A>C ⇒ stop807Cys、c.2420G>T ⇒ stop807Leu、c.2421A>G ⇒ stop807Trp) などが報告されている。日本人では Arg248Cys が 1 型の約 60~70% にみられ最も多く、次いで Tyr373Cys が 20~30% に見られる。それ以外の変異や既知の変異が検出されないものが、~10% 程度存在する。
- 2) 2 型: 全例で FGFR3 遺伝子の c.1948A>G ⇒ Lys650Glu 変異が報告されている。
- 3) 遺伝子変異については新たな変異が報告される可能性があるため、必ずしも前項の変異に限定されるものではないが、アミノ酸変異を伴わない遺伝子変異では疾患原因とはならない。こうした遺伝子変異の情報についてはウェブ上の GeneReviews® (米国 NCBI のサイト <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/> の中のデータベース) などの記載を参考にする。
- 4) 理論上は常染色体優性遺伝形式をとるが、出生後の新生児期から乳幼児期に死亡することが多く、ほとんどは妊孕性のある年齢に至らないことや、その年齢に至ったとしても妊孕性は期待できないことから、実際の発症は全例が新生突然変異である。従って発症頻度は出生児 (死産を含む) の 1/20,000~1/50,000 程度と稀である。

<重症度分類>

診断基準自体を重症度分類等とし、診断基準を満たすものをすべて対象とする。

4-10 骨形成不全症

○ 概要

1. 概要

骨形成不全症(Osteogenesis imperfecta)は、全身の骨脆弱性による易骨折性や進行性の骨変形に加え、様々な程度の結合組織症状を示す先天性疾患である。発生頻度は約2~3万人に1人とされている。2010年版の骨系統疾患国際分類では、Sillence(Ann N Y Acad Sci 1988)による1型(非変形型)、2型(周産期致死型)、3型(変形進行型)、4型(中等症型)に加えて、骨間膜石灰化・過形成仮骨を伴う型(5型)、その他の型、に分類されている。

2. 原因

骨形成不全症の90%以上の症例では、結合組織の主要な成分であるI型コラーゲンの遺伝子変異(*COL1A1*,*COL1A2*)により、質的あるいは量的異常が原因で発症するとされているが、I型コラーゲン遺伝子に異常を認めない症例も存在する。近年それらの遺伝子異常が続々見つかり、*FKBP10*, *LEPRE1*, *CRTAP*, *PPIB*, *SERPINH1*, *SERPINF1*, *BMP1*などの異常が報告されている。遺伝形式は、常染色体優性遺伝のものと常染色体劣性遺伝のものがある。

3. 症状

骨形成不全症の臨床像は非常に多彩であり、生まれてすぐに死亡する周産期致死型から、生涯にわたり明らかな症状がなく偶然発見されるものまである。

臨床症状は易骨折性、骨変形などの長管骨の骨脆弱性と脊椎骨の変形に加え、成長障害、青色強膜、歯牙(象牙質)形成不全、難聴、関節皮膚の過伸展、心臓弁の異常などである。中でも骨変形による骨痛、脊柱変形による呼吸機能障害、難聴、心臓弁(大動脈弁、僧帽弁に多い)の異常による心不全が年長期以降に生じることが多い。

骨脆弱性のために運動発達が遅延する。また骨脆弱性は成人後も継続し、妊娠・出産や加齢に関係した悪化が知られるため、生涯に渡る管理・治療が必要である。

4. 治療法

内科的治療と外科的治療に大きく分けられる。

(1) 内科的治療

骨折頻度の減少を目的としてビスフォスフォネート製剤投与が行われる。骨折頻度の減少のみならず骨密度の増加、骨痛の改善、脊体の圧迫骨折の改善などの効果も得られている。小児ではビスフォスフォネート製剤としてパミドロネートの周期的静脈内投与が行われ、2014年から日本において保険適用となった。年長児や成人では、経口のビスフォスフォネート製剤が有効であり、近年海外より、テリパラチドの有効性も示されている。

(2) 外科的治療

骨折した際に観血的骨整復術、四肢変形に対して骨切り術、長管骨の骨折変形予防を目的とした髓内

釘挿入、脊柱変形に対する矯正固定手術などが行われる。

これら以外に、歯牙(象牙質)形成不全およびこれに伴う咬合異常に対する歯科的管理、難聴に対する内科的・外科的治療、心臓弁の異常による心機能低下に対する内科的・外科的治療、などが行われる。

5. 予後

前述のとおり臨床像が多様なため予後も症例によってさまざまである。Shapiro(J Pediatr Orthop 1985)による報告では、出生前・出生時に多発骨折があり、四肢に変形・短縮があるとほぼ全例死亡、出生前・時の骨折があり、四肢に短縮・変形がないと約 6 割が車いす生活、出生時までには骨折がなく歩行開始前に初回骨折があると、3 分の 1 が車いす生活、歩行開始後に初回骨折では全例歩行可とされている。しかし、この報告以降治療法の進歩がある一方、個々の患者の機能は徐々に低下するため、画一的な予後予測は困難である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 6000 人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(根本的治療はなし)
4. 長期の療養
必要(中等症から重症患者では、運動制限が一生続き、長期の療養が必要である。)
5. 診断基準
あり
6. 重症度分類
modified Rankin Scale(mRS)、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究」

研究代表者 大阪大学大学院医学系研究科 教授 大藪 恵一

日本内分泌学会、日本整形外科学会

<診断基準>

Definite を対象とする。

骨形成不全症の診断基準

A 症状

1. 骨脆弱性症状(易骨折性や進行性の骨変形など)
2. 成長障害
3. 青色強膜
4. 歯牙(象牙質)形成不全
5. 難聴
6. 家族性
7. 小児期に骨折歴あり

B 検査所見(骨レントゲン)

1. 長管骨の変形を伴う骨折および変形
2. 変形を伴う細い長管骨および変形
3. 頭蓋骨の Wormian bone(頭蓋骨縫合線に沿ってみられる小さなモザイク状の骨)
4. 椎骨圧迫骨折
5. 骨密度低下

診断のための参考基準

脆弱性骨折、易骨折性:軽微な外力での骨折、2回以上の骨折歴

成長障害:-2SD 以下の低身長

歯牙形成不全:色調異常(光沢のない灰色の歯)、象牙質の損傷

難聴:30デシベル以上の低下(小さな声の会話が聞きとりにくい程度より重度)

骨密度低下:YAM 値または小児期の場合には同年齢の基準値の 80%未満

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

- ・虐待児症候群
- ・原発性骨粗鬆症
- ・低フォスファターゼ症
- ・多骨性線維性骨異形成症
- ・Ehlers Danlos 症候群

D 遺伝学的検査

1. *COL1A1*、*COL1A2*、*IFITM5*、*SERPINF1*、*CRTAP*、*LEPRE1*、*PPIB*、*SERPINH1*、*FKBP10*、*SP7*、*BMP1*、*TMEN38B*、*WNT1* 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち3項目以上+Bのうち3項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの
または

Aのうち4項目以上+Bのうち4項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: Aのうち3項目以上+Bのうち2項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aのうち3項目以上+Bのうち2項目以上を満たしたもの

<重症度分類>

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

呼吸 (R)

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

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

4-11 軟骨無形成症

○ 概要

1. 概要

軟骨無形成症は四肢短縮型低身長症を呈する骨系統疾患の代表で、およそ 2 万出生に 1 人の割合で発生する。特徴的な身体所見と X 線像から診断は容易であるが有効な治療法はない。成人身長は男性で約 130 cm、女性で約 125 cm と低く著明な四肢短縮のため、患者は日常生活で様々な制約をうける。脊柱管狭窄のため中高年になると両下肢麻痺を呈したり、下肢アライメントの異常による変形性関節症を発症し歩行障害を生じたりすることが少なくない。

2. 原因

原因遺伝子は染色体領域 4p16.3 に存在する FGFR3 (線維芽細胞増殖因子受容体 3) である。遺伝様式は常染色体優性遺伝であるが、約 90% 以上は新規突然変異によるものとされ、健康な両親から生まれる。患者の 95% に FGFR3 の G380R 点変異 (380 番目のグリシンがアルギニンに置換される変異) をみとめる。FGFR3 の構造は、細胞外領域、膜貫通領域、細胞内領域 (チロシンキナーゼドメインを含む) の 3 つの部分に分けられるが、本症の点変異は膜貫通領域に存在する。一方、同じ FGFR3 のチロシンキナーゼドメインに存在する点変異 (N540K 点変異が代表的) では軟骨低形成症となる。FGFR3 のシグナルは軟骨細胞の増殖に対し抑制的に作用するが、本症の原因となる変異型 FGFR3 は受容体シグナルが恒常的に活性化される機能獲得型変異であり、軟骨細胞の分化が促進され内軟骨性骨化の異常をきたし長管骨の成長障害、頭蓋底の低形成などを生じると考えられている。

3. 症状

出生時から四肢短縮をみとめるが、出生身長はさほど小さくはない。成長とともに低身長が目立つようになり、成長期の身長増加は小さい。成人身長は男性で約 130cm、女性で約 125cm である。顔貌の特徴は出生時からみられる。乳幼児期 (3 歳頃まで) に問題になるのは、大孔狭窄および頭蓋底の低形成による症状である。大孔狭窄では延髄や上位頸髄の圧迫により、頸部の屈曲制限、後弓反張、四肢麻痺、深部腱反射の亢進、下肢のクローヌス、中枢性無呼吸がみられる。水頭症も 2 歳までに生じる可能性がもっとも高い。無呼吸、呼吸障害は中枢性と鼻咽頭狭窄による閉塞性の要因から生じる。胸郭の低形成が高度な場合、拘束性肺疾患や呼吸器感染症の反復、重症化も問題になる。中耳炎の罹患も多く、本症の約 90% で 2 歳までに発症する。多くは慢性中耳炎に移行し、30~40% で伝音性難聴を伴う。脊柱管狭窄は必発であり、小児期に症状が発現することはまれであるが、成長とともに狭窄が増強し、しびれ、脱力、間欠性跛行、下肢麻痺、神経因性膀胱による排尿障害などを呈することが多い。側彎や亀背などの脊柱障害や、腰痛、下肢痛もしばしばみられる。乳児期に運動発達の遅延はあるが知能は正常である。このほか、咬合不整、歯列不整がみられる。

4. 治療法

本質的な治療はない。大孔狭窄による神経症状を呈したものでは減圧手術をおこなう。水頭症で明らかな頭蓋内圧亢進症状や進行性の脳室拡大をていしたものではシャント手術をおこなう。低身長に対しては成長ホルモン投与や創外固定を用いた四肢延長術などがおこなわれる。脊柱管狭窄症に対しては外科的除圧術(椎弓形成術や固定術)がおこなわれる。

5. 予後

積極的な医学的評価をおこなわない場合は乳幼児期に約2~5%の突然死が生じる。突然死の原因はおもに無呼吸であると考えられている。大半が知能面では正常であり、平均余命も正常であるとされる。脊柱管狭窄に伴う両下肢麻痺や下肢のアライメント異常による下肢変形が経年的に増加する。厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)軟骨無形成症の病態解明と治療法の開発における芳賀の報告によると、歩行障害が6歳で2%、12歳で5%、20歳から60歳までの成人で17%と明らかに増加しており成長終了後早期からの下肢・脊椎病変による歩行障害が発生する頻度が高い。

○要件の判定に必要な事項

1. 患者数

全国で6000人(発生頻度から推定)

2. 発病の機構

不明(患者の90%以上は正常の両親から生まれた突然変異である。)

3. 効果的な治療方法

未確立(現在のところ有効な治療法はない。)

4. 長期の療養

必要(脊柱管狭窄症、変形性関節症に対する予防や治療が必要である。)

5. 診断基準

あり(日本小児内分泌学会によるもの)

6. 重症度分類

脊柱管狭窄症を認め、modified Rankin Scale(mRS)の評価スケールを用いて、3以上を対象とする。

○情報提供元

「重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究」

研究代表者 大阪大学大学院医学系研究科 教授 大藺 恵一

日本内分泌学会、日本整形外科学会

<診断基準>

Definite を対象とする

軟骨無形成症の診断基準

A 症状

1. 近位肢節により強い四肢短縮型の著しい低身長
($-3SD$ 以下の低身長、指極/身長 <0.96 の四肢短縮)
2. 特徴的な顔貌(頭蓋が相対的に大きい、前額部の突出、鼻根部の陥凹、顔面正中部の低形成、下顎が相対的に突出) :頭囲 $>+1SD$
3. 三尖手(手指を上げた時に中指と環指の間が広がる指)

B 検査所見

単純 X 線検査

1. 四肢(正面) 管状骨は太く短い、長管骨の骨幹端は幅が広く不整で盃状変形(カップリング)、大腿骨頸部の短縮、大腿骨近位部の帯状透亮像、大腿骨遠位骨端は特徴的な逆 V 字型、腓骨が脛骨より長い(腓骨長/脛骨長 >1.1 、骨化が進行していないため乳幼児期には判定困難)
2. 脊椎(正面、側面) 腰椎椎弓根間距離の狭小化(椎弓根間距離 $L4/L1<1.0$)(乳児期には目立たない)、腰椎椎体後方の陥凹
3. 骨盤(正面) 坐骨切痕の狭小化、腸骨翼は低形成で方形あるいは円形、臼蓋は水平、小骨盤腔はシャンパングラス様
4. 頭部(正面、側面) 頭蓋底の短縮、顔面骨低形成
5. 手(正面) 三尖手、管状骨は太く短い

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

骨系統疾患(軟骨低形成症、変容性骨異形成症、偽性軟骨無形成症など。臨床症状、X 線所見で鑑別し、鑑別困難な場合、遺伝子診断を行う。)

D 遺伝学的検査

線維芽細胞増殖因子受容体 3 型(FGFR3)遺伝子の G380R 変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち 3 項目+、Bのうち 5 項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したものまたは、

Probable、Possible のうち D を満たしたもの

Probable: Aのうち 2 項目以上+、Bのうち 3 項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aのうち 2 項目以上+Bのうち 2 項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

脊柱管狭窄症を認め、modified Rankin Scale(mRS)の評価スケールを用いて、3以上を対象とする。

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

呼吸 (R)

0. 症候なし。

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

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

4-12 リンパ管腫症/ゴーハム病

○ 概要

1. 概要

中枢神経系を除く、骨や胸部(肺、縦隔、心臓)、腹部(腹腔内、脾臓)、皮膚、皮下組織など全身臓器にびまん性に異常に拡張したリンパ管組織が浸潤する原因不明の希少性難治性疾患である。小児、若年者に多く発症するが先天性と考えられている。症状や予後は様々であるが、胸部に病変を認める場合は予後不良である。骨溶解を起こすゴーハム病も、骨病変だけでなく同様の内臓病変を持つ場合があるため、類縁疾患と考えられ、現時点では1つの疾患としてとらえられている。病理学的には不規則に拡張したリンパ管が同定されるが、内皮細胞の MIB-1 は陰性で腫瘍性の増殖は無い。また鑑別上問題となるリンパ管奇形(リンパ管腫)は多くの場合病変の範囲拡大や離れた部位の新たな出現はなく、一方でリンパ管腫症は多発性・びまん性(多臓器に及ぶ、リンパ液貯留や周囲の組織に浸潤傾向があるなど)である。なおリンパ管腫症/ゴーハム病は、びまん性リンパ管腫症、ゴーハム・スタウト症候群、大量骨溶解症と呼ばれることもある。

2. 原因

原因は不明である。遺伝性は認められていない。

3. 症状

症状は病変の浸潤部位による。

- a) 胸水(胸腔内に液体が貯留)、乳び胸、心嚢水、縦隔浸潤、肺浸潤により、息切れ、咳、喘鳴、呼吸苦、慢性呼吸不全、心タンポナーデ、心不全を起こす。胸部単純エックス線写真、CT で(両側肺に)びまん性に広がる肥厚した間質陰影や縦隔影拡大、胸水貯留、胸膜肥厚、心嚢水を認める。多くは致命的で、特に小児例は予後不良である。
- b) 骨溶解、骨欠損による疼痛や病的骨折、四肢短縮、病変周囲の浮腫、脊椎神経の障害などを起こす。頭蓋骨が溶解し、髄液漏や髄膜炎、脳神経麻痺などを起こす場合もある。単純 X 線写真にて骨皮質の菲薄化や欠損、骨内の多発性骨溶解病変などを認める。
- c) 腹水(腹腔内に液体が貯留)や脾臓内および他の腹腔内臓器に多発性の嚢胞性リンパ管腫(リンパ管奇形)病変を認める。また皮膚、軟部組織のリンパ浮腫、リンパ漏や、血小板減少、血液凝固異常(フィブリノーゲン低下、FDP、D-dimer 上昇)なども起こす。

4. 治療法

局所病変のコントロール目的に外科的切除が行われるが、全身性、びまん性であるため、根治は困難である。胸部病変に対して胸腔穿刺、胸膜癒着術、胸管結紮術、腹部病変に対しては腹腔穿刺、脾臓摘出などの外科的治療を行う。病変部位によっては放射線治療を行うこともあるが、小児例が多く推奨されない。手術困難な病変に対しては、ステロイド、インターフェロン α 、プロプラノロール、化学療法(ビンクリスチン)などが試されるが治療効果は限られる。

5. 予後

乳び胸などの胸部病変を持つと生命予後は不良である。また病変が多臓器に渡り、様々な症状を引き起こし、慢性呼吸不全や運動機能障害などの永続的な障害を残す場合が多い。多くの症例が長期間に渡って診療が必要であり、治癒率は極めて低い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 100 人(研究班全国調査より推定)

2. 発病の機構

不明(リンパ管の発生異常と考えられている)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療はなく、対症療法が主である)

4. 長期の療養

必要(治癒しないため、永続的な診療が必要である)

5. 診断基準

あり(学会で承認された診断基準あり)

6. 重症度分類

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

○ 情報提供元

「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究班」

研究代表者 聖マリアンナ医科大学放射線医学講座 病院教授 三村秀文

「リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究班」

研究代表者 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 助教 小関道夫

<リンパ管腫症・ゴーハム病診断基準>

リンパ管腫症・ゴーハム病の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準を追加して行なう。鑑別疾患は除外する。

(I)脈管奇形(血管奇形およびリンパ管奇形)診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形(海綿状血管腫)、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑)および混合型脈管奇形(混合型血管奇形)が含まれる。

鑑別診断

1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患
例)乳児血管腫(イチゴ状血管腫)、血管肉腫など
2. 明らかな後天性病変
例)静脈瘤、リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

(II)細分類 リンパ管腫症/ゴーハム病診断基準

下記(1)のa)~c)のうち一つ以上の主要所見を満たし、(2)の病理所見を認めた場合に診断とする。病理検査が困難な症例は、a)~c)のうち一つ以上の主要所見を満たし、臨床的に除外疾患を全て否定できる場合に限り、診断可能とする。

(1)主要所見

- a) 骨皮質もしくは髄質が局在性もしくは散在性に溶解(全身骨に起こりうる)
- b) 肺、縦隔、心臓など胸腔内臓器にびまん性にリンパ管腫様病変、またはリンパ液貯留
- c) 肝臓、脾臓など腹腔内臓器にびまん性にリンパ管腫様病変、または腹腔内にリンパ液貯留

(2)病理学的所見

組織学的には、リンパ管内皮によって裏打ちされた不規則に拡張したリンパ管組織よりなり、一部に紡錘形細胞の集簇を認めることがある。腫瘍性の増殖は認めない。

特記事項

・除外疾患:リンパ脈管筋腫症などの他のリンパ管疾患や悪性新生物による溶骨性疾患、遺伝性先端骨溶解症、特発性多中心性溶骨性腎症、遺伝性溶骨症候群などの先天性骨溶解疾患。(皮膚、皮下軟部組織、脾臓単独のリンパ管腫症は、医療費助成の対象としない。)

・リンパ管奇形(リンパ管腫)が明らかに多発もしくは浸潤拡大傾向を示す場合には、リンパ管腫症と診断する。

<重症度分類>

リンパ管腫症・ゴーハム病の重症度分類

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。

4-13 頸部顔面巨大リンパ管奇形

○ 概要

1. 概要

頸部顔面巨大リンパ管奇形(リンパ管腫)は顔面・口腔・咽喉頭・頸部に先天性に発症する巨大腫瘍性のリンパ管形成異常であり、ゴーハム病(リンパ管腫症)とは異なる。リンパ管奇形(リンパ管腫)は大小のリンパ嚢胞を中心に構成される腫瘍性病変で、多くの場合病変の範囲拡大や離れた部位の新たな出現はない。血管病変を同時に有することもあり、診断・治療に注意を要する。生物学的には良性であるが、特に病変が大きく広範囲に広がるものは難治性で、機能面のみならず整容面からも患者のQOLは著しく制限される。全身どこにでも発生しうるが、特に頭頸部や縦隔、腋窩、腹腔・後腹膜内、四肢に好発する。

なかでも頸部顔面巨大病変は、気道圧迫、摂食・嚥下困難など生命に影響を及ぼし、さらに神経や他の主要な脈管と絡み合って治療が困難となることから、他部位の病変とは別の疾患概念を有する。病変内のリンパ嚢胞の大きさや発生部位により主に外科的切除と硬化療法が選択されるが、完治はほぼ不可能で、出生直後から生涯にわたる長期療養を必要とする。

2. 原因

胎生期のリンパ管形成異常により生じた病変と考えられている。発生原因は明らかでない。

3. 症状

ほとんどの場合症状は出生時から出現する。頸部・舌・口腔病変で中下咽頭部での上気道狭窄、縦隔病変で気管の狭窄による呼吸困難の症状を呈し、多くにおいて気管切開を要する。舌・口腔・鼻腔・顔面病変では摂食・嚥下困難、上下顎骨肥大、骨格性閉口不全、閉塞性睡眠時無呼吸、構音機能障害をきたす。眼窩・眼瞼病変では開瞼・閉瞼不全、眼球突出・眼位異常、視力低下を呈し、眼窩内出血・感染などにより失明に至ることもある。耳部病変では外耳道閉塞、中耳炎、内耳形成不全などにより聴力障害・平衡感覚障害などをきたす。皮膚や粘膜にリンパ管病変が及ぶ場合は集簇性丘疹がカエルの卵状を呈し(いわゆる限局性リンパ管腫)、リンパ瘻・出血・感染を繰り返す。顔面巨大病変では腫瘤形成・変色・変形により高度の醜状を呈し、社会生活への適応を生涯にわたり制限される。どの部位の病変においても、経過中に内部に感染や出血を起こし、急性の腫脹・炎症を繰り返す。

4. 治療法

呼吸困難、摂食障害、感染などの各症状に対しては状態に応じて対症的に治療する。リンパ管奇形(リンパ管腫)自体の治療の柱は外科的切除と硬化療法であり、多くの場合この組み合わせで行われる。硬化療法にはOK-432、ブレオマイシン、アルコール、高濃度糖水、フィブリン糊等が用いられる。一般的にリンパ嚢胞の小さいものは硬化療法が効きにくい。抗癌剤、インターフェロン療法、ステロイド療法などの報告があり、プロプラノロール、mTOR阻害剤、サリドマイド等が国外を中心として治療薬として検討されているが効果は証明されていない。頸部顔面巨大リンパ管奇形は、現時点でいずれの治療法を用いても完治は困難である。

5. 予後

頸部顔面の巨大病変で広範囲かつ浸潤性の分布を示す場合、原疾患のみで死に至ることは稀であるが、治療に抵抗性で持続的機能的障害(呼吸障害、摂食・嚥下障害、視力障害、聴覚障害、など)のみならず整容面(高度醜状)からも大きな障害を生じ、出生直後から生涯にわたり療養を要する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 600 人
2. 発病の機構
不明 (遺伝性はなく、リンパ管の発生異常と考えられている。)
3. 効果的な治療方法
未確立
4. 長期の療養効果的治療はない
必要 (療養は多くの場合出生直後から長期に渡る)
5. 診断基準
あり (研究班作成、学会の承認の診断基準あり)
6. 重症度分類
 - ①～④のいずれかを満たすものを対象とする。
 - ①modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸の評価スケールを用いて、いずれかが3以上
 - ②聴覚障害:高度難聴以上
 - ③視覚障害:良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満
 - ④以下の出血、感染に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上

○ 情報提供元

平成 26 年度「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」
研究代表者 聖マリアンナ医科大学放射線医学講座 病院教授 三村秀文
平成 21-23 年度「日本におけるリンパ管腫患者(特に重症患者の長期経過)の実態調査及び治療指針の作成に関する研究」研究代表者、平成 24-25 年度「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」、平成 26 年度「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究班」、平成 26 年度「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査および診療ガイドライン作成に関する研究班」研究分担者
慶應義塾大学 小児外科 講師 藤野明浩)

<診断基準>

頸部顔面巨大リンパ管奇形(リンパ管腫)の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準にて頸部顔面巨大リンパ管奇形(リンパ管腫)と診断されたものを対象とする。鑑別疾患は除外する。

(I)脈管奇形(血管奇形およびリンパ管奇形)診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形(海綿状血管腫)、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑)および混合型脈管奇形(混合型血管奇形)が含まれる。

鑑別診断

1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患
例)乳児血管腫(イチゴ状血管腫)、血管肉腫など
2. 明らかな後天性病変
例)一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

(II)細分類

①頸部顔面巨大リンパ管奇形(リンパ管腫) 診断基準

生下時から存在し、以下の1、2、3、4のすべての所見を認め、かつ5の(a)または(b)または(c)を満たす病変。巨大の定義は患者の手掌大以上の大きさとする。手掌大とは、患者本人の指先から手関節までの手掌の面積をさす。

1. 理学的所見

頸部顔面に圧迫により変形するが縮小しない腫瘍性病変を認める。

2. 画像所見

超音波検査、CT、MRI等で、病変内に大小様々な1つ以上の嚢胞様成分が集簇性もしくは散在性に存在する腫瘍性病変として認められる。嚢胞内部の血流は認めず、頸部顔面の病変が患者の手掌大以上である。

3. 嚢胞内容液所見

リンパ(液)として矛盾がない。

4. 除外事項

奇形腫、静脈奇形(海綿状血管腫)、被角血管腫、他の水疱性・嚢胞性疾患(ガマ腫、正中頸嚢胞)等が否定されること。

単房性巨大嚢胞のみからなるものは対処から除外。

5. 補助所見

(a) 理学的所見

・深部にあり外観上明らかでないことがある。

- ・皮膚や粘膜では丘疹・結節となり、集簇しカエルの卵状を呈することがあり、ダーモスコピーにより嚢胞性病変を認める。
- ・経過中病変の膨らみや硬度は増減することがある。
- ・感染や内出血により急激な腫脹や疼痛をきたすことがある。
- ・病変内に毛細血管や静脈の異常拡張を認めることがある。

(b) 病理学的所見

肉眼的には、水様ないし乳汁様内容液を有し、多嚢胞状または海綿状断面を呈する病変。組織学的には、リンパ管内皮によって裏打ちされた大小さまざまな嚢胞状もしくは不規則に拡張したリンパ管組織よりなる。腫瘍性の増殖を示す細胞を認めない。

(c) 嚢胞内容液所見

嚢胞内に血液を混じることがある。

特記事項

上記のリンパ管病変が明らかに多発もしくは浸潤拡大傾向を示す場合には、リンパ管腫症・ゴーハム病と診断する。

<重症度分類>

①～④のいずれかを満たすものを対象とする。

①modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

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。

②聴覚障害: 以下の3 高度難聴以上

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

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

③視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が0.3 未満

④以下の出血、感染に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

出血

1. ときおり出血するが日常の務めや活動は行える
2. しばしば出血するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える
3. 出血の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって出血予防・止血が得られるもの
4. 致死的な出血のリスクをもつもの、または、慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの
5. 致死的な出血のリスクが非常に高いもの

感染

1. ときおり感染を併発するが日常の務めや活動は行える
2. しばしば感染を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える
3. 感染・蜂窩織炎の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって感染症状の進行を抑制できるもの
4. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクをもつもの
5. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの

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

4-14 頸部口腔咽頭びまん性巨大静脈奇形

○ 概要

1. 概要

頸部口腔咽頭びまん性巨大静脈奇形は、頸部・口腔・咽頭の全領域にびまん性連続性に発症する巨大腫瘍性の静脈形成異常である。

静脈奇形は胎生期における脈管形成の異常であり、静脈類似の血管腔が増生する低流速の血液貯留性病変である。先天異常の一種と考えられるが、学童期や成人後の後天的な発症も少なくない。従来「海綿状血管腫」「筋肉内血管腫」「静脈性血管腫」等と呼ばれてきたが、血管腫・脈管奇形の国際学会であるISSVA(International Society for the Study of Vascular Anomalies)が提唱するISSVA分類では、「静脈奇形」に統一されている。単一組織内で辺縁明瞭に局限するものから、辺縁不明瞭で複数臓器にびまん性に分布するものまで様々な病変があるが、びまん性巨大病変は難治で多種の障害をひきおこす。病状は加齢、妊娠、外傷などの要因により進行し、巨大なものでは血液凝固異常や心不全に至る。

なかでも頸部口腔咽頭びまん性巨大静脈奇形は、気道圧迫、摂食・嚥下困難など生命に影響を及ぼし、さらに重要な神経、血管や主要臓器と絡み合って治療困難であり、進行に伴い血液凝固異常や心不全、致死性的出血などをきたすことから、他の病変とは別の疾患概念を有する。

静脈奇形の治療法としては主に外科的切除と硬化療法が選択されるが、頸部口腔咽頭びまん性巨大静脈奇形では完全切除は頸部・口腔・咽頭の重要機能の喪失につながりうるため不可能で、部分切除は致死的大量出血につながり、硬化療法は治療効果が限定的かつ一時的で悪化につながる場合もある。頸部口腔咽頭びまん性巨大静脈奇形は、高度難治性に進行し、大量出血や心不全による致死的な病態もあるため、対症療法も含めて生涯にわたる長期療養を必要とする。

2. 原因

先天性病変。胎生期における脈管形成の異常とされているが、発生原因は不明である。

3. 症状

頸部口腔咽頭びまん性巨大静脈奇形は先天性病変であることから発症は出生時から認めることが多いが、乳児期では奇形血管の拡張度が少なく、小児期での症状初発も稀ではない。女性では月経や妊娠により症状増悪を見る。自然消退はなく、男女とも成長や外的刺激などに伴って症状が進行・悪化する。進行に伴い、奇形血管内結石、血液凝固障害、疼痛、感染などが増悪し、高度の感染、出血、心不全は致死的となる。気道狭窄による呼吸困難の症状を呈し気管切開を要するが、前頸部に病変がある場合には気管切開すら困難となる。摂食・嚥下困難、顎骨の変形・吸収・破壊、骨格性咬合不全、閉塞性睡眠時無呼吸、構音機能障害をきたす。皮膚や粘膜に病変が及ぶ場合は軽度の刺激で出血・感染を繰り返す。顔面巨大病変を伴う場合には腫瘍形成・変色・変形が顔面の広範囲にわたることにより高度の醜状を呈し、就学・就職・結婚など社会生活への適応を生涯にわたり制限される。

4. 治療法

静脈奇形一般の保存的治療として、血栓・静脈石予防としてアスピリンなどの投与が行われることがある。

血管拡張抑制のために弾性ストッキングなどを用いた圧迫療法があるが、頸部口腔咽頭びまん性巨大静脈奇形では圧迫自体が呼吸・咀嚼・嚥下などの機能を阻害しかねない。また圧迫自体で疼痛増悪をきたす場合もあり、継続困難となる場合が多い。血液凝固異常に対しては抗腫瘍剤投与や放射線照射は無効とされ、低分子ヘパリンなどの投与が行われる。日常的な疼痛や感染などの症状には、鎮痛剤・抗菌薬などによる一般的な対症療法が行なわれる。

侵襲的治療の主なものは硬化療法と切除手術である。薬物療法や放射線照射に有効性は認められていない。硬化療法は多数回の治療を要し、頸部口腔咽頭びまん性巨大静脈奇形では、硬化剤が頸静脈などを介して急速に大循環に流出するため治療効果が限定的かつ一時的で、むしろ悪化や心停止などにつながる場合もある。

頸部口腔咽頭びまん性巨大静脈奇形での完全切除は頸部・口腔・咽頭の重要機能の喪失につながりうるため不可能で、部分切除は術中止血困難でかつ慢性的血液凝固障害が播種性血管内凝固症候群(DIC)に移行するため、術中術後出血ともに致命的となる。

5. 予後

頸部口腔咽頭びまん性巨大静脈奇形は成長と共に病変が増大し、時間経過に伴い成人後も進行する。呼吸・嚥下・摂食・構音・疼痛・醜状などの重大な機能障害が進行し、高度の感染、出血、心不全は致命的となることなどから、社会的自立が困難となる。硬化療法、切除術などのあらゆる治療を単独もしくは複合的に用いても完治は望めず、病状の一時的制御にとどまる。進行性かつ難治性で、生命の危険に晒されうる疾患であり、対症療法も含めて生涯にわたる長期永続的な病状コントロールを必要とする。

○ 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(脈管の発生異常と考えられている)
3. 効果的な治療方法
未確立(硬化療法、切除術。効果は一時的で難治性である)
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり(研究班作成、日本形成外科学会、日本 IVR 学会承認の診断基準あり。)
6. 重症度分類
あり(重症度分類において、①～④のいずれかを満たすものを対象とする。)

○ 情報提供元

「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究班」
研究代表者 聖マリアンナ医科大学放射線医学講座 病院教授 三村秀文

<診断基準>

頸部口腔咽頭びまん性巨大静脈奇形の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準にて頸部口腔咽頭びまん性巨大静脈奇形と診断されたものを対象とする。鑑別疾患は除外する。

(I)脈管奇形(血管奇形およびリンパ管奇形)診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形(海綿状血管腫)、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑)および混合型脈管奇形(混合型血管奇形)が含まれる。

鑑別診断

1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患
例)乳児血管腫(イチゴ状血管腫)、血管肉腫など
2. 明らかな後天性病変
例)一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

(II)細分類

②頸部口腔咽頭びまん性巨大静脈奇形診断基準

画像検査上、頸部・口腔・咽頭のすべての領域にびまん性連続性に病変を確認することは必須である。1の画像検査所見のみでは質的診断が困難な場合、2あるいは3を加えて診断される。巨大の定義は患者の手掌大以上の大きさとする。手掌大とは、患者本人の指先から手関節までの手掌の面積をさす。

1. 画像検査所見

超音波検査、MRI検査、血管造影検査(直接穿刺造影あるいは静脈造影)、造影CT検査のいずれかで、頸部・口腔・咽頭のすべての領域にわたってびまん性かつ連続性に、拡張または集簇した分葉状、海綿状あるいは静脈瘤状の静脈性血管腔を有する病変を認める。内部に緩徐な血流がみられるが、血栓や石灰化を伴うことがある。

2. 理学的所見

腫瘤状あるいは静脈瘤状であり、表在性病変であれば青色の色調である。圧迫にて虚脱する。病変部の下垂にて膨満し、拳上により虚脱する。血栓形成の強い症例などでは膨満や虚脱の徴候が乏しい場合がある。

3. 病理所見

拡張した血管の集簇がみられ、血管の壁には弾性線維が認められる。平滑筋が存在するが壁の一部で確認できないことも多い。成熟した血管内皮が内側を覆う。内部に血栓や石灰化を伴うことがある。

<重症度分類>

①～④のいずれかを満たすものを対象とする。

①modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

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。

②聴覚障害: 以下の3 高度難聴以上

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

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

③視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が0.3 未満

④以下の出血、感染に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

出血

1. ときおり出血するが日常の務めや活動は行える
2. しばしば出血するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える
3. 出血の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって出血予防・止血が得られるもの
4. 致死的な出血のリスクをもつもの、または、慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの
5. 致死的な出血のリスクが非常に高いもの

感染

1. ときおり感染を併発するが日常の務めや活動は行える
2. しばしば感染を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える
3. 感染・蜂窩織炎の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって感染症状の進行を抑制できるもの
4. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクをもつもの
5. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの

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

4-15 頸部顔面・四肢巨大動静脈奇形

○ 概要

1. 概要

頸部顔面・四肢巨大動静脈奇形は、顔面・口腔・咽喉頭・頸部または四肢のうち一肢の広範囲に発症する巨大腫瘍性の動静脈形成異常である。

動静脈奇形(AVM)は胎生期における脈管形成の異常であり、病変内に動静脈短絡(シャント)を単一あるいは複数有し、拡張・蛇行した異常血管の増生を伴う高流速血管性病変である。先天異常の一種と考えられるが、学童期や成人後の後天的な発症も少なくない。単一組織内で辺縁明瞭に局限するものから、辺縁不明瞭で複数臓器にびまん性に分布するものまで様々な病変があるが、びまん性巨大病変は難治で多種の障害をひきおこす。病状は加齢、妊娠、外傷などの要因により進行し、巨大なものでは心不全に至る。

なかでも頸部顔面巨大動静脈奇形(頸部顔面の広範囲にわたる動静脈奇形)は、気道圧迫、摂食・嚥下困難など生命に影響を及ぼし、四肢巨大動静脈奇形(一肢のほぼ全体にわたる動静脈奇形)は、重度の持続的疼痛、患肢の虚血壊死、四肢機能不全などをきたす。さらに両者ともに重要な神経、血管や主要臓器と絡み合って治療困難であり、進行に伴い心不全、致死性的出血などをきたすことから、他の病変とは別の疾患概念を有する。

治療法としては主に外科的切除と血管内治療(塞栓術、硬化療法)が選択されるが、頸部顔面・四肢巨大動静脈奇形では病変の再発進行が早く、治療効果は一時的となり、むしろ悪化にいたる場合もある。四肢の小病変では患肢切断により病変除去が可能となる場合もあるが、四肢巨大動静脈奇形は股関節や肩関節付近まで病変が及ぶため患肢切断術自体に致死的大量出血の危険性があり、完治は不可能である。頸部顔面巨大動静脈奇形は切断不能であることは自明であり、広範囲切除は致死性的出血や顔面・鼻腔・口腔・頸部の重要機能の喪失につながりうるため、これも完治は不可能である。頸部顔面・四肢巨大動静脈奇形は、高度難治性に進行し、大量出血や心不全による致死的な病態もあるため、対症療法も含めて生涯にわたる長期療養を必要とする。

なお脳・脊髄といった中枢神経系が主体の動静脈奇形はそれ以外の部位とは診断・経過・治療法が異なり、指定難病としては頸部顔面・四肢の巨大動静脈奇形を対象とする。

2. 原因

先天性病変。胎生期における脈管形成の異常とされているが、発生原因は不明である。

3. 症状

動静脈奇形は先天性病変であることから発症は出生時から認めることが多いが、幼小児期ではシャント血流が少なく、成人期での症状初発も稀ではない。女性では月経や妊娠により症状増悪を見る。自然消退はなく、男女とも成長や外的刺激などに伴って症状が進行・悪化する。その進行度合いについては以下のSchöbinger病期分類が一般的に使用されている。初期(Stage I)では紅斑と皮膚温上昇を認め、腫脹はあっても軽度である。Stage IIでは腫脹の増大と拍動の触知、血管雑音の聴取などが認められる。Stage IIIでは、盗血現象による末梢のチアノーゼや萎縮、皮膚潰瘍、疼痛などが現れる。巨大動静脈奇形では動静脈

シャント血流増加にともなう右心負荷増大により心不全を呈する(Stage IV)。

頸部顔面・四肢巨大動静脈奇形においては疼痛、感染、出血、皮膚・骨・軟部組織の潰瘍壊死などが難治性に進行し、高度の感染、出血、心不全は致命的となる。

頸部・舌・口腔病変では気道狭窄による呼吸困難の症状を呈し気管切開を要するが、前頸部に病変がある場合には気管切開すら困難となる。舌・口腔・鼻腔・顔面病変では、摂食・嚥下困難、顔面骨・上顎・下顎骨の変形・吸収・破壊、骨格性咬合不全、閉塞性睡眠時無呼吸、構音機能障害をきたす。眼窩・眼瞼病変では開瞼・閉瞼不全、眼球突出・眼位異常、視力低下を呈し、眼窩内出血・感染などにより失明に至る。耳部病変では拍動音自覚が常時持続し、外耳道閉塞、中耳炎、内耳破壊などにより聴力障害・平衡感覚障害などをきたす。皮膚や粘膜に病変が及ぶ場合は軽度の刺激で出血・感染を繰り返す。顔面巨大病変では腫瘍形成・変色・変形が顔面の広範囲にわたることにより高度の醜状を呈し、就学・就職・結婚など社会生活への適応を生涯にわたり制限される。

四肢では盗血現象などにより手指(足趾)のチアノーゼ、知覚障害、疼痛、皮膚潰瘍、出血、感染、壊死が多部位よりも難治性に進行する。患肢の変形、萎縮、骨融解などにより、運動機能障害を生じ、進行すると一肢機能全廃にいたる。骨盤部陰部にいたる場合には勃起障害などによる生殖機能不全や腸管・膀胱内浸潤による下血・血尿などを認めることがある。

4. 治療法

保存的治療として血管拡張抑制のために弾性ストッキングなどを用いた圧迫療法があるが、四肢巨大動静脈奇形では進行をわずかに遅らせる効果にとどまり、頸部顔面巨大動静脈奇形では圧迫自体が呼吸・咀嚼・閉瞼などの機能を阻害しかねない。また圧迫自体で疼痛増悪をきたす場合もあり、継続困難となる場合が多い。日常的な疼痛や感染などの症状には、鎮痛剤・抗菌薬などによる一般的な対症療法が行なわれる。

侵襲的治療の主なものには血管内治療(塞栓術・硬化療法)と切除手術である。薬物療法や放射線照射に有効性は認められていない。塞栓術・硬化療法は多数回の治療を要し、頸部顔面・四肢巨大動静脈奇形では残存病変の進行悪化が早いため、効果は一時的・限定的である。

切除手術は、限局性病変で術後の整容・機能障害が問題視されない部位には良い適応となるが、頸部顔面巨大動静脈奇形での切除手術は大量出血などによる致命的危険性を伴い、顔面神経麻痺や高度醜状などの後遺症をとめない、良好な結果は得られない。四肢巨大動静脈奇形での切除手術は主要神経・血管の合併切除が不可避であり機能障害がほぼ必発である。四肢小病変では患肢切断により病変除去が可能となる場合もあるが、四肢巨大動静脈奇形は股関節や肩関節付近まで病変が及ぶため患肢切断術自体に致命的大量出血の危険があり、完治は不可能である。また病状の進行が軽度の早期症例では四肢機能が温存されているため、患肢切断術はかえってADL(日常生活動作)を損なうため適応外となる。皮膚潰瘍に対しては有効な治療が少なく難治性・易再発性で、指(趾)壊死は壊死部直近の切断術を行ってもさらに進行し、より中枢での切断を余儀なくされる。

5. 予後

頸部顔面・四肢巨大動静脈奇形は成長と共に病変が増大し、時間経過に伴い成人後も進行する。視

覚・呼吸・嚥下・摂食・構音・疼痛・醜状・四肢運動などの重大な機能障害が進行し、動脈性出血や心不全は致命的となることなどから、社会的自立が困難となる。塞栓術・硬化療法、切除術などのあらゆる治療を単独もしくは複合的に用いても完治は望めず、病状の一時的制御にとどまる。進行性かつ難治性で、生命の危険に晒されうる疾患であり、対症療法も含めて生涯にわたる長期永続的な病状コントロールを必要とする。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 700 人
2. 発病の機構
不明(脈管の発生異常と考えられている)
3. 効果的な治療方法
未確立(塞栓術・硬化療法、切除術。効果は一時的で難治性である)
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり(研究班作成、日本形成外科学会、日本 IVR 学会承認の診断基準あり。)
6. 重症度分類
あり(重症度分類において、①～④のいずれかを満たすものを対象とする。)

○ 情報提供元

「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究班」
研究代表者 聖マリアンナ医科大学放射線医学講座 病院教授 三村秀文

<診断基準>

頸部顔面・四肢巨大動静脈奇形の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準にて頸部顔面・四肢巨大動静脈奇形と診断されたものを対象とする。鑑別疾患は除外する。

(I)脈管奇形(血管奇形およびリンパ管奇形)診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形(海綿状血管腫)、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑)および混合型脈管奇形(混合型血管奇形)が含まれる。

鑑別診断

1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患
例)乳児血管腫(イチゴ状血管腫)、血管肉腫など
2. 明らかな後天性病変
例)一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

(II)細分類

②頸部顔面・四肢巨大動静脈奇形診断基準

頸部顔面または四肢に画像検査上病変を確認することは必須である。2の画像検査所見のみでは質的診断が困難な場合、1あるいは3を加えて診断される。

巨大の定義は、頸部顔面においては患者の手掌大以上の大きさとする。手掌大とは、患者本人の指先から手関節までの手掌の面積をさす。四肢においては少なくとも一肢のほぼ全体にわたるものとする。

1. 理学的所見
血管の拡張や蛇行がみられ、拍動やスリル(シャントによる振動)を触知し、血管雑音を聴取する。
2. 画像検査所見
超音波検査、MRI検査、CT検査、動脈造影検査のいずれかにて動静脈の異常な拡張や吻合を認め、病変内に動脈血流を有する。頸部顔面では少なくとも1つの病変は患者の手掌大以上である。四肢においては少なくとも一肢のほぼ全体にわたるものである。
3. 病理所見
明らかな動脈、静脈のほかに、動脈と静脈の間接的な構造を示す種々の径の血管が不規則に集簇している。中間的な構造を示す血管の壁では弾性板や平滑筋層の乱れがみられ、同一の血管のなかでも壁の厚さはしばしば不均一である。また、毛細血管の介在を伴うこともある。

<重症度分類>

①～④のいずれかを満たすものを対象とする。

①modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

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。

②聴覚障害: 以下の3 高度難聴以上

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

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

③視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が0.3 未満

④以下の出血、感染に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

出血

1. ときおり出血するが日常の務めや活動は行える
2. しばしば出血するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える
3. 出血の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって出血予防・止血が得られるもの
4. 致死的な出血のリスクをもつもの、または、慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの
5. 致死的な出血のリスクが非常に高いもの

感染

1. ときおり感染を併発するが日常の務めや活動は行える
2. しばしば感染を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える
3. 感染・蜂窩織炎の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって感染症状の進行を抑制できるもの
4. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクをもつもの
5. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの

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

4-16 クリップル・ウェーバー症候群

○ 概要

1. 概要

クリップル・ウェーバー症候群は四肢のうち一肢またはそれ以上のほぼ全体にわたる混合型脈管奇形に、片側肥大症を伴った疾患である。

脈管奇形は胎生期における脈管形成の異常であり、病変内に単一あるいは複数の脈管成分を有し、拡張・蛇行または集簇した異常脈管の増生を伴う疾患である。血管腫・脈管奇形の国際学会である ISSVA(International Society for the Study of Vascular Anomalies)が提唱する ISSVA 分類では、軟部・体表の脈管奇形の単純型の中には静脈奇形、動静脈奇形(瘻)、リンパ管奇形、毛細血管奇形が含まれ、混合型脈管奇形(混合型血管奇形)はこれらの組み合わせである。脈管奇形は自然退縮することなく進行し、疼痛や潰瘍、患肢の成長異常、機能障害、整容上の問題等により長期にわたり患者の QOL を損なうことがある。脈管奇形には、単一組織内で辺縁明瞭に限局する病変や、多臓器にまたがり辺縁不明瞭でびまん性に分布する病変など様々な病変があるが、前者と後者では病態や治療法が異なる。

クリップル・ウェーバー症候群は、古典的には、四肢の片側肥大、皮膚毛細血管奇形、二次性静脈瘤、を三徴とするが、近年は低流速型脈管奇形(静脈奇形、毛細血管奇形、リンパ管奇形)を主とするものをクリップル・トレノネー症候群、高流速病変(動静脈奇形)を主とするものをパークスウェーバー症候群と分ける場合がある。しかし、クリップル・トレノネー症候群とパークスウェーバー症候群を厳密に区分することは特に小児例では困難であり、本対象疾病としてはクリップル・ウェーバー症候群とする。

本症候群の脈管奇形病変と片側肥大は生下時から幼児期に気づかれ、加齢・成長に伴って増悪する。片側肥大はほとんどが脈管奇形と同側に生じるが、まれに対側に生じる。合指(趾)症や巨指(趾)症などの指趾形成異常を合併することもある。脚長差が高度になると跛行や代償性脊椎側彎症をきたす。本症候群の脈管奇形は、多臓器にまたがり辺縁不明瞭でびまん性に分布し難治性の傾向にあり、凝固系や血行動態にも影響を及ぼし、感染、出血や心不全などにより致死的な病態に至ることもある。

病的過成長に対する根治的治療法は無く、骨軟部組織の肥大・過剰発育に対しては、下肢補高装具や外科的矯正手術(骨端線成長抑制術、骨延長術)や、病変切除などの減量手術などが行なわれる。脈管奇形に対してはその構成脈管により治療は異なる。弾性ストッキングによる圧迫、切除手術、硬化療法・塞栓術などが用いられるが、本症候群の巨大脈管奇形病変はこれらの治療に抵抗性であることが多く、生涯にわたる継続的管理を要する。

2. 原因

脈管奇形は先天性であり、胎生期における脈管形成異常により生じた病変と考えられている。原因は明らかでないが、その一部として遺伝子変異が発見され、遺伝子治療や分子標的創薬の可能性が模索されている。病的過成長の原因も不明で、骨軟部組織の内在的(先天的)要因によるのか、脈管奇形による二次的変化なのかも不明である。

3. 症状

四肢のうち一肢またはそれ以上のほぼ全体にわたる混合型脈管奇形と片側肥大が生下時ないしは幼児期に気づかれ、加齢・成長に伴って増悪する。片側肥大はほとんどが脈管奇形と同側に生じるが、まれに対側に生じる。合指(趾)症や巨指(趾)症などの指趾形成異常を合併することもある。脚長差が高度になると跛行や代償性脊椎側彎症をきたす。疼痛、腫脹、潰瘍、発熱、感染、出血、変色など、各脈管奇形の症状を呈する。本症候群の脈管奇形は、多臓器にまたがり辺縁不明瞭でびまん性に分布し難治性であり、感染や出血を頻繁にきたす。低流速型では多くの場合で血液凝固能低下をきたし、高流速型では血行動態にも影響を及ぼして心不全などによる致命的な病態に至りやすい。

4. 治療法

病的過成長に対する根治的治療法は無く、骨軟部組織の過剰発育に対しては、下肢補高装具や外科的矯正手術(骨端線成長抑制術、骨延長術)が行なわれるが、治療の適応や時期などについては一定の見解がない。軟部組織の肥大については病変切除などの減量手術などが行なわれるが、病変はび慢性であり、完全切除は不可能である。脈管奇形に対してはその構成脈管により治療は異なる。弾性ストッキングによる圧迫、切除手術、硬化療法・塞栓術、レーザー照射などが用いられるが、本症候群の巨大脈管奇形病変はこれらの治療に抵抗性であることが多く、感染・出血などに対する対症療法を含めて生涯にわたる継続的管理を要する。

5. 予後

一般に成長と共に病変は増大する傾向にあり、時間経過に伴い成人後も進行する。塞栓術・硬化療法、切除術により、症状が改善することもあるが、治癒することは稀である。本疾患では病変が一肢全体に及ぶため、治療が困難で四肢などの機能・形態異常が進行し、社会的自立が困難となる。皮膚潰瘍は難治性であり、感染を繰り返す場合、動脈性出血を認める場合は致命的となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 3000 人
2. 発病の機構
不明(脈管の発生異常と考えられている)
3. 効果的な治療方法
未確立(硬化療法、塞栓術、切除術、骨端線成長抑制術、骨延長術などが行われることがあるが、多くの症例で根本的治療はなく、対症療法が主である)
4. 長期の療養
必要(完治しないため、永続的な診療が必要である)
5. 診断基準
あり(研究班作成。日本形成外科学会、日本 IVR 学会承認。)
6. 重症度分類
 - ①、②のいずれかを満たすものを対象とする。
 - ①modified Rankin Scale(mRS)を用いて、3以上
 - ②出血、感染に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上

○ 情報提供元

「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究班」
研究代表者 聖マリアンナ医科大学放射線医学講座 病院教授 三村秀文

<診断基準>

クリッペル・ウェーバー症候群の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準にてクリッペル・ウェーバー症候群と診断されたものを対象とする。鑑別疾患は除外する。

(I)脈管奇形(血管奇形およびリンパ管奇形)診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形(海綿状血管腫)、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑)および混合型脈管奇形(混合型血管奇形)が含まれる。

鑑別診断

1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患
例)乳児血管腫(イチゴ状血管腫)、血管肉腫など
2. 明らかな後天性病変
例)一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

(II)細分類

③クリッペル・ウェーバー症候群診断基準

四肢のうち少なくとも一肢のほぼ全域にわたる混合型脈管奇形と片側肥大症を合併するもの。

必須所見

1. 四肢のうち少なくとも一肢のほぼ全域にわたる混合型脈管奇形
2. 混合型脈管奇形の同肢または対側肢の骨軟部組織の片側肥大症
3. 皮膚の毛細血管奇形のみが明瞭で、深部の脈管奇形が検査(画像または病理)上不明であるものは除外
4. 深部の脈管奇形により四肢が単純に太くなっているものは対象から除外
5. 明らかな後天性病変(一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫)は対象から除外

参考事項

1. 毛細血管奇形、静脈の異常(二次性静脈瘤を含む)、一肢の骨・軟部組織の片側肥大が古典的三徴であるが、静脈異常は小児期には明らかでないことが多い。
2. 片側肥大はほとんどが脈管奇形と同側に生じるが、まれに対側に生じる。
3. 合指(趾)症や巨指(趾)症などの指趾形成異常を合併することがある。
4. 混合型脈管奇形とは、静脈奇形、動静脈奇形、リンパ管奇形、毛細血管奇形の2つ以上の脈管奇形が同一部位に混在合併するもの。
5. 動静脈奇形の診断は四肢巨大動静脈奇形診断基準参照。
6. 静脈奇形の診断は以下により得られる。

画像検査上病変を確認することは必須である。1の画像検査所見のみでは質的診断が困難な場合、2あるいは3を加えて診断される。

1. 画像検査所見

超音波検査、MRI検査、血管造影検査(直接穿刺造影あるいは静脈造影)、造影CTのいずれかで、

拡張または集簇した分葉状、海綿状あるいは静脈瘤状の静脈性血管腔を有する病変を認める。内部に緩徐な血流がみられる。内部に血栓や石灰化を伴うことがある。

2. 理学的所見

腫瘤状あるいは静脈瘤状であり、表在性病変であれば青色の色調である。圧迫にて虚脱する。四肢病変は下垂あるいは駆血にて膨満し、拳上あるいは駆血解除により虚脱する。血栓形成の強い症例などでは膨満や虚脱の徴候が乏しい場合がある。

3. 病理所見

拡張した血管の集簇がみられ、血管の壁には弾性線維が認められる。平滑筋が存在するが壁の一部で確認できないことも多い。成熟した血管内皮が内側を覆う。内部に血栓や石灰化を伴うことがある。

7. リンパ管奇形の診断は以下により得られる。

生下時から存在し、以下の1、2、3、4のすべての所見を認め、かつ5の(a)または(b)または(c)を満たす病変。

1. 理学的所見

圧迫により変形するが縮小しない腫瘤性病変を認める。

2. 画像所見

超音波検査、CT、MRI等で、病変内に大小様々な1つ以上の嚢胞様成分が集簇性もしくは散在性に存在する腫瘤性病変として認められる。嚢胞内部の血流は認めない。

3. 嚢胞内容液所見

リンパ(液)として矛盾がない。

4. 除外事項

奇形腫、静脈奇形(海綿状血管腫)、被角血管腫、他の水疱性・嚢胞性疾患等が否定されること。

5. 補助所見

(a) 理学的所見

- ・深部にあり外観上明らかでないことがある。
- ・皮膚や粘膜では丘疹・結節となり、集簇しカエルの卵状を呈することがあり、ダーモスコピーにより嚢胞性病変を認める。
- ・経過中病変の膨らみや硬度は増減することがある。
- ・感染や内出血により急激な腫脹や疼痛をきたすことがある。
- ・病変内に毛細血管や静脈の異常拡張を認めることがある。

(b) 病理学的所見

肉眼的には、水様ないし乳汁様内容液を有し、多嚢胞状または海綿状断面を呈する病変。組織学的には、リンパ管内皮によって裏打ちされた大小さまざまな嚢胞状もしくは不規則に拡張したリンパ管組織よりなる。腫瘍性の増殖を示す細胞を認めない。

(c) 嚢胞内容液所見

嚢胞内に血液を混じることがある。

8. 毛細血管奇形とは、いわゆる赤あざであり、従来単純性血管腫、ポートワイン母斑などと呼ばれている病変。皮膚表在における毛細血管の先天性の増加、拡張を認め、自然消褪を認めないもの。

<重症度分類>

①、②のいずれかを満たすものを対象とする。

①modified Rankin Scale (mRS) の評価スケールを用いて、3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にすべき点
0. まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がとみにない状態である
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

②以下の出血、感染に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

出血

1. ときおり出血するが日常の務めや活動は行える
2. しばしば出血するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える
3. 出血の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって出血予防・止血が得られるもの
4. 致死的な出血のリスクをもつもの、または、慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの
5. 致死的な出血のリスクが非常に高いもの

感染

1. ときおり感染を併発するが日常の務めや活動は行える
2. しばしば感染を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える

3. 感染・蜂窩織炎の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって感染症状の進行を抑制できるもの
4. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクをもつもの
5. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの

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

4-17 ポルフィリン症

○ 概要

1. 概要

ヘム代謝系に関わる 8 つの酵素のいずれかの活性低下により、ポルフィリン体あるいはその前駆体が蓄積することによって発症する、まれな遺伝性疾患である。現在、9つの病型に分けられる。病態の大部分が不明であり、根治療法がない。各病型間で症状にオーバーラップがあり、診断が非常に難しく、確定診断には遺伝子診断が必要である。

2. 原因

遺伝子変異の関与は確実であるが、病態についてはかなりの部分が未解明である。

3. 症状

光線過敏(日焼け、熱傷様症状)、消化器症状(激しい腹痛、下痢、便秘、嘔吐、肝不全)、神経症状(痙攣、麻痺、意識障害)が主である。一度発症すれば、これらの症状は生涯続く。

4. 治療法

光線防御、ヘミン投与など対症療法のみである。

5. 予後

全身熱傷様症状、消化器症状、神経症状を起こすと予後不良である。肝不全例では肝移植が必要になる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 200 人
2. 発病の機構
不明(遺伝子変異の関与が示唆される)
3. 効果的な治療方法
未確立
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準はあり)
6. 重症度分類
臨床症状のいずれか 1 項目以上を有するものを重症とし対象とする。
 - ①患者の手掌大以上の大きさの水疱・びらんを伴う日光皮膚炎がある場合
 - ②手指の機能全廃またはそれに準じる障害
 - ③直近 1 年間で 2 回以上入院加療を要する程度の腹部疝痛発作がある場合
 - ④直近 1 年間で 2 回以上入院加療を要する程度の脱水症状を伴う下痢を認める場合
 - ⑤直近 1 年間で 2 回以上入院加療を要する程度の腸閉塞症状を呈する便秘を認める場合
 - ⑥CHILD 分類で ClassB 以上の肝機能障害を認める場合
 - ⑦血中ヘモグロビン濃度が 10.0g/dL 未満となる溶血性貧血

○ 情報提供元

「平成 26 年度遺伝性ポルフィリン症:新しいガイドラインの確立の研究班」
研究代表者 弘前大学皮膚科 准教授 中野 創

＜診断基準＞

以下の急性間欠性ポルフィリン症、遺伝性コプロポルフィリン症、異型ポルフィリン症、赤芽球性(骨髄性)プロトポルフィリン症、先天性骨髄性ポルフィリン症、晩発性皮膚ポルフィリン症、X連鎖優性プロトポルフィリン症、肝性骨髄性ポルフィリン症と診断されたものを対象とする。

I. 急性ポルフィリン症の診断基準

1. 急性間欠性ポルフィリン症 (Acute Intermittent Porphyria: AIP)

1) 臨床所見

- ①思春期以降に発症する。発症は急性のことが多い。
- ②種々の程度の腹痛、嘔吐、便秘(消化器症状)
- ③四肢脱力、けいれん、精神異常(精神神経症状)
- ④高血圧、頻脈、発熱など(自律神経症状)
- ⑤他のポルフィリン症とは異なり皮膚症状(光線過敏症)はみられない。

2) 検査所見(発作時)

- ①尿中 δ -アミノレブリン酸(ALA)の著明な増加: 正常値平均値の3倍以上(平均約20倍)
- ②尿中ポルホビリノゲン(PBG)の著明な増加: 正常値平均値の10倍以上(平均約90倍)
(緩解期にはALA、PBGが高値(正常上限の2倍以上)を示す)

3) 遺伝子検査

ポルフォビリノーゲン脱アミノ酵素遺伝子の異常を認める

4) 除外診断

- ①器質的病変を基盤とする急性腹症、②イレウス、③虫垂炎、④ヒステリー、⑤鉛中毒症、⑥他のポルフィリン症

5) 参考事項

- ①家族歴がある。
 - ②上記症状の既往がある。
 - ③発作の誘因(ある種の薬物★、生理前や妊娠、出産など性ホルモンのアンバランス、タバコ、アルコール、感染症、カロリー摂取不足、各種ストレス)がある。
- ★代表的な発作誘発薬剤としてバルビツール系薬剤、サルファ剤、抗けいれん薬、経口避妊薬、エストロゲン製剤などが知られている。

＜診断の判定＞

以下のいずれかを満たすもの急性間欠性ポルフィリン症とする。

- A. 1)の臨床所見のいずれか、および2)の①、②双方を満たし、4)の除外診断を否定できるもの
- B. 1)の臨床所見のいずれか、および3)を満たし、4)の除外診断を否定できるもの

2. 遺伝性コプロポルフィリン症 (Hereditary Coproporphyria: HCP)

1) 臨床所見

- ①思春期以降に発症する。発症は急性のことが多い。
- ②種々の程度の腹痛、嘔吐、便秘(消化器症状)
- ③四肢脱力、けいれん、精神異常(精神神経症状)
- ④高血圧、頻脈、発熱など(自律神経症状)
- ⑤皮膚症状(光線過敏症)がみられることがある。

2) 検査所見(発作時)

- ①尿中 δ -アミノレブリン酸(ALA)の著明な増加: 正常値平均値の1.5倍以上(平均約8倍)
ポルホビリノゲン(PBG)の著明な増加: 正常値平均値の2倍以上(平均約25倍)
- ②尿中ウロポルフィリンの著明な増加: 正常値平均値の2倍以上(平均約40倍)
コプロポルフィリンの著明な増加: 正常値平均値の3倍以上(平均約160倍)
- ③赤血球中プロトポルフィリンは正常
(ただし、緩解期には尿中ALA、PBGは正常範囲内を示す)

3) 遺伝子検査

コプロポルフィリノーゲン酸化酵素遺伝子の異常を認める

4) 除外診断

- ①器質的病変を基盤とする急性腹症(胆石発作、尿路結石など)、②イレウス、③虫垂炎
- ④ヒステリー、⑤鉛中毒症、⑥他のポルフィリン症

5) 参考事項

- ①家族歴がある。
- ②上記症状の既往がある。
- ③発作の誘因(ある種の薬物、生理前や妊娠、出産など性ホルモンのアンバランス、タバコ、アルコール、感染症、カロリー摂取不足、各種ストレス)がある。
- ④糞便中コプロポルフィリンの増加: 正常値平均値の約360倍

〈診断の判定〉

以下のいずれかを満たすもの遺伝性コプロポルフィリン症とする。

- A. 1)の臨床所見のいずれか、および2)の①から④を全て満たし、4)の除外診断を否定できるもの
- B. 1)の臨床所見のいずれか、および3)を満たし、4)の除外診断を否定できるもの

3. 異型ポルフィリン症 (Variegate Porphyria: VP)

1) 臨床所見

- ①思春期以降に発症する。発症は急性のことが多い。
- ②種々の程度の腹痛、嘔吐、便秘(消化器症状)
- ③四肢脱力、けいれん、精神異常(精神神経症状)
- ④高血圧、頻脈、発熱など(自律神経症状)
- ⑤皮膚症状(光線過敏症)

2) 検査所見(発作時)

- ①尿中 δ -アミノレブリン酸(ALA)の著明な増加:正常値平均値の1.5倍以上(平均約5倍)
ポルホビリノゲン(PBG)の著明な増加:正常値平均値の1.5倍以上(平均約10倍)
- ②尿中ウロポルフィリンの著明な増加:正常値平均値の2倍以上(平均約80倍)
コプロポルフィリンの著明な増加:正常値平均値の4倍以上(平均約25倍)
- ③赤血球中プロトポルフィリンは正常
(ただし、緩解期には尿中ALA、PBGは正常範囲内を示す)

3) 遺伝子検査

プロトポルフィリノーゲン酸化酵素遺伝子の異常を認める

4) 除外診断

- ①器質的病変を基盤とする急性腹症(胆石発作、尿路結石など)、②イレウス、③虫垂炎、④ヒステリー、⑤鉛中毒症、⑥他のポルフィリン症

5) 参考事項

- ①家族歴がある.
- ②上記症状の既往がある.
- ③発作の誘因(ある種の薬物、生理前や妊娠、出産など性ホルモンのアンバランス、タバコ、アルコール、感染症、カロリー摂取不足、各種ストレス)がある.
- ④糞便中コプロポルフィリンの著明な増加:正常値平均値の約80倍

〈診断の判定〉

以下のいずれかを満たすもの異型ポルフィリン症とする。

- A. 1)の臨床所見のいずれか、および2)の①から④を全て満たし、4)の除外診断を否定できるもの
- B. 1)の臨床所見のいずれか、および3)を満たし、4)の除外診断を否定できるもの

表1 急性ポルフィリン症3型の生化学異常

	尿						糞便			
	PBG, ALA		UP		CPIII		CPIII		PP	
	急性期	寛解期	急性期	寛解期	急性期	寛解期	急性期	寛解期	急性期	寛解期
AIP	著増	軽度～中程度増	軽度～中程度増加	正常	軽度～中程度増加	正常	正常	正常	正常	正常
VP	著増	正常	軽度～中程度増加	正常	著増	軽度～中程度増加	著増	軽度～中程度増加	著増	軽度～中程度増加
HCP	著増	正常	著増	正常	著増	軽度～中程度増加	著増	軽度～中程度増加	正常	正常

PBG：ポルフィobilノーゲン、ALA： δ -アミノレブリン酸、UP：ウロポルフィリン CPIII：コプロポルフィリンIII、PP：プロトポルフィリン

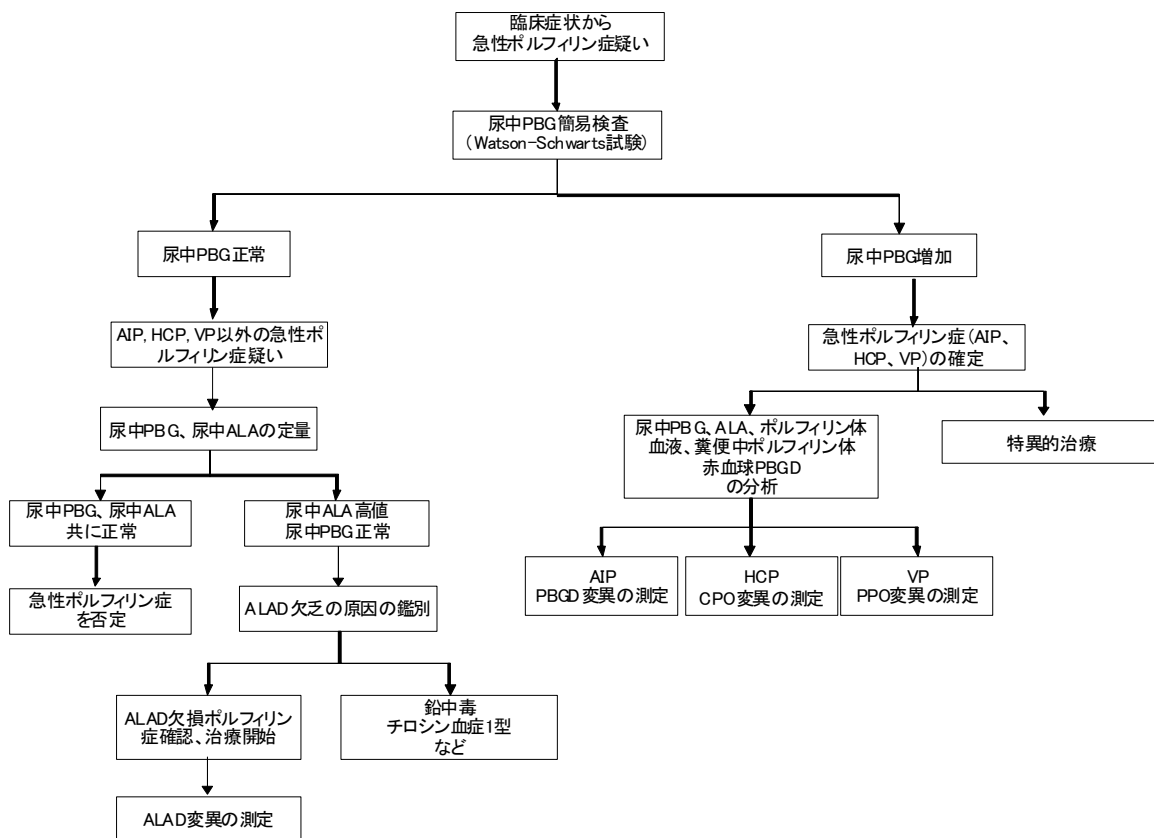


図1 急性ポルフィリン症診断フロー

Ⅱ. 皮膚型ポルフィリン症の診断基準

1. 赤芽球性(骨髄性)プロトポルフィリン症(Erythropoietic Protoporphyrin, EPP)

1) 臨床症状

光線過敏症状: 日光曝露後に露光部に疼痛を伴った発赤、腫脹を示す。症状が強い場合は水疱・びらんを呈する。

2) 臨床所見

- ①皮膚症状: 露光部の発赤、腫脹、顔面の虫食い状小癬痕、色素沈着、手指関節背の苔癬化、多毛
- ②肝機能障害

3) 検査所見

- ①赤血球中プロトポルフィリンの著明な増加: 正常値平均値の15倍以上(平均約370倍)
- ②尿中ポルフィリン前駆体及びポルフィリン体は正常範囲
- ③赤血球蛍光が陽性
- ④光溶血現象が陽性
- ⑤露光部皮膚の血管周囲におけるPAS陽性物質の沈着

4) 遺伝子検査

フェロケラターゼ遺伝子の異常を認める

5) 除外診断

- ①鉄芽球性貧血症、②鉄欠乏性貧血、③溶血性貧血、④他のポルフィリン症、⑤他の光線過敏性疾患(種痘様水疱症、多形日光疹、慢性光線過敏性皮膚炎など)

(診断の判定)

以下のいずれかを満たすもの赤芽球性(骨髄性)プロトポルフィリン症とする。

- A. 1)の臨床症状、および3)の①、④の双方を満たし、5)の除外診断を否定できるもの
- B. 2)の臨床所見のいずれか、および4)を満たし、5)の除外診断を否定できるもの

2. 晩発性皮膚ポルフィリン症(Porphyrin Cutanea Tarda, PCT)

1) 臨床症状

光線過敏症状: 日光曝露後に露光部に痒みを伴った発赤、腫脹を示す。

2) 臨床所見

- ①皮膚症状: 露光部の発赤、水疱、びらん、露光部の癬痕、色素沈着、多毛
- ②肝機能障害

3) 検査所見

- ①尿中ウロポルフィリンの著明な増加: 正常値平均値の6倍以上(平均約180倍)
ヘプタカルボキシルポルフィリンの著明な増加: 正常値平均値の10倍以上(平均約300倍)
- ②尿中ポルホビリノゲン・ δ -アミノレブリン酸は正常範囲
- ③赤血球中プロトポルフィリン・コプロポルフィリンは正常範囲

④露光部皮膚の血管周囲におけるPAS陽性物質の沈着

4) 遺伝子検査

ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素遺伝子の異常を認める

5) 除外診断

- ①他の光線過敏性疾患(多形日光疹、慢性光線過敏性皮膚炎、光線過敏型蕁麻疹など)
- ②他のポルフィリン症
- ③偽ポルフィリン症(臨床症状、病理所見は晩発性皮膚ポルフィリン症と類似するが、ポルフィリンの代謝異常を伴わない。)
- ④多ハロゲン芳香族化合物(ダイオキシン、PCB、ヘキサクロルベンゼンなど)

6) 参考事項

- ① 誘発の原因(飲酒、鉄剤、エストロゲン製剤、経口避妊薬など)

(診断の判定)

以下のいずれかを満たすもの晩発性皮膚ポルフィリン症とする。

- A. 1)の臨床症状、および3)の①から③の全てを満たし、5)の除外診断を否定できるもの
- B. 2)の臨床所見のいずれか、および4)を満たし、5)の除外診断を否定できるもの

3. 先天性骨髄性ポルフィリン症(Congenital Erythropoietic Porphyria, CEP)

1) 臨床症状

光線過敏症状: 出生後まもなくからみられ、短時間の日光曝露により、露光部に紅斑、水疱、びらん、潰瘍などを生じる。

2) 臨床所見

- ①皮膚症状: 露光部の紅斑、水疱、びらん、露光部の色素沈着、色素脱失、鼻、耳朶、手指の脱落、多毛
- ②赤色歯牙
- ③脾腫

3) 検査所見

- ①尿中のウロポルフィリンの著明な増加: 正常値平均値の35倍以上(平均約4200倍)
コプロポルフィリンの著明な増加: 正常値平均値の60倍以上(平均約700倍)
- ②血液中のコプロポルフィリンの著明な増加: 正常値平均値の約30倍
- ③溶血性貧血
- ④赤血球蛍光が陽性

4) 遺伝子検査

ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素遺伝子の異常を認める

5) 除外診断

- ①光線過敏性皮膚疾患: 色素性乾皮症、種痘様水疱症など
- ②他のポルフィリン症

(診断の判定)

以下のいずれかを満たすものを先天性骨髄性ポルフィリン症とする。

- A. 1)の臨床症状、および3)の①、③の双方を満たし、5)の除外診断を否定できるもの
- B. 2)の臨床所見のいずれか、および4)を満たし、5)の除外診断を否定できるもの

4. X連鎖優性プロトポルフィリン症(X-linked dominant protoporphyria, XLDP)

1)臨床症状

光線過敏症状:日光曝露後に露光部に疼痛を伴った発赤、腫脹を示す。症状が強い場合は水疱・びらんを呈する

2)臨床所見

- ①皮膚症状:露光部の発赤、腫脹、顔面の虫食い状小癬痕、色素沈着、手指関節背の苔癬化、多毛
- ②肝機能障害

3)検査所見

- ①赤血球中プロトポルフィリンの著明な増加:正常値平均値の15倍以上
- ②尿中ポルフィリン前駆体及びポルフィリン体は正常範囲
- ③赤血球蛍光が陽性
- ④光溶血現象が陽性
- ⑤露光部皮膚の血管周囲におけるPAS陽性物質の沈着

4)遺伝子検査

デルタアミノレブリン酸合成酵素2型遺伝子の異常を認める

5)除外診断

- ①鉄芽球性貧血症、②鉄欠乏性貧血、③溶血性貧血、④他のポルフィリン症、⑤他の光線過敏性疾患(種痘様水疱症、多形日光疹、慢性光線過敏性皮膚炎など)

(診断の判定)

以下のいずれかを満たすものをX連鎖優性プロトポルフィリン症とする。

- A. 1)の臨床症状、および3)の①、④の双方を満たし、5)の除外診断を否定できるもの
- B. 2)の臨床所見のいずれか、および4)を満たし、5)の除外診断を否定できるもの

5. 肝性骨髄性ポルフィリン症(hepatoerythropoietic porphyria, HEP)

1)臨床症状

光線過敏症状:日光曝露後に露光部に痒みを伴った発赤、腫脹を示す

2)臨床所見

- ①皮膚症状:露光部の発赤、水疱、びらん、露光部の癬痕、色素沈着、多毛
- ②肝機能障害

3)検査所見

- ①尿中ウロポルフィリンの著明な増加:正常値平均値の6倍以上

ヘプタカルボキシルポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の10倍以上

- ②尿中ポルフォビリノーゲン・ δ -アミノレブリン酸は正常範囲
- ③赤血球中プロトポルフィリン・コプロポルフィリンは正常範囲
- ④露光部皮膚の血管周囲におけるPAS陽性物質の沈着

4) 遺伝子検査

ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素遺伝子の病的変異をホモ接合性に認める

5) 除外診断

- ①他の光線過敏性疾患(多形日光疹、慢性光線過敏性皮膚炎、光線過敏型薬疹など)
- ②他のポルフィリン症
- ③偽ポルフィリン症
- ④多ハロゲン芳香族化合物(ダイオキシン、PCB、ヘキサクロルベンゼンなど)

6) 参考事項

- ① 誘発の原因(飲酒、鉄剤、エストロゲン製剤、経口避妊薬など)

(診断の判定)

以下のいずれかを満たすものを肝性骨髄性ポルフィリン症とする

- A. 1)の臨床症状、および3)の①から③の全てを満たし、5)の除外診断を否定できるもの
- B. 2)の臨床所見のいずれか、および4)を満たし、5)の除外診断を否定できるもの

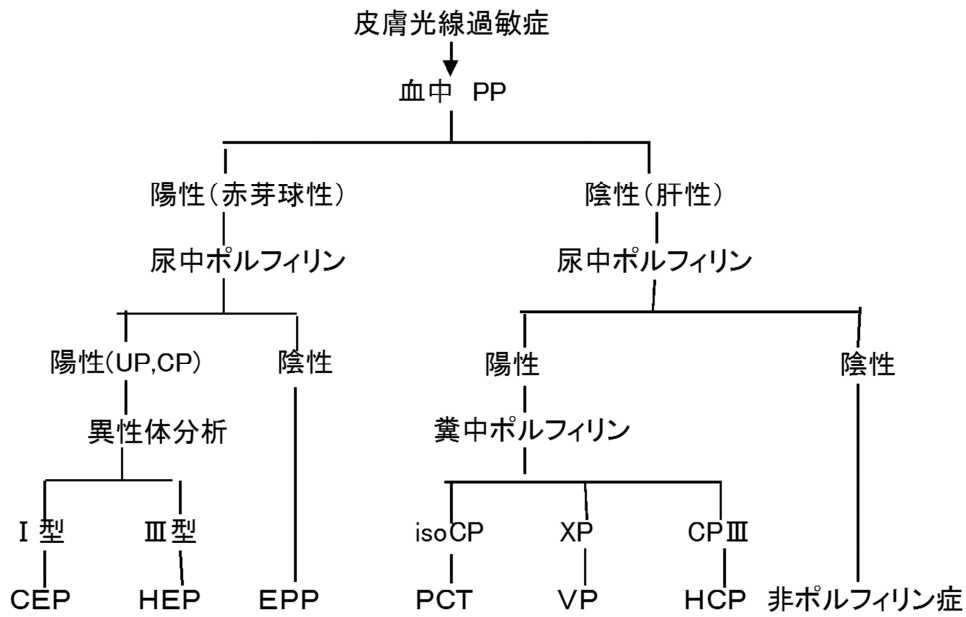


図2 皮膚型ポルフィリン症の鑑別診断

表 2. ポルフィリン症の分類と特徴的な生化学的所見

XP:X-porphyrin peptide, FP:free protoporphyrin, ZP:zinc-protoporphyrin

分類	ポルフィリン症病型	障害酵素	尿中ポルフィリンおよびその前駆体	赤血球中ポルフィリン	糞便中ポルフィリン	血漿中ポルフィリン	
急性	肝	AIP	PBDD	ALA,PBG	正常範囲内	正常範囲内	ALA, PBG
		ADH	ALAD	ALA,UP,CP III	PP	CP,PP	ALA,CP III,PP
	臓	VP	PPO	CP III,UP III,ALA,PBG	正常範囲内	PP>CP, XP	CP III,PP
		HCP	CPO	CP III,ALA,PBG	正常範囲内	CP III	CP III
皮膚型	型	PCT	UROD	UP,7P	正常範囲内	CP>PP,isoCP	UP,7P
		HEP	UROD	UP,7P	PP(FP,ZP)	isoCP	UP,PP(FP)
	骨髄型	CEP	UROS	UP I > CP I	CP,PP(ZP)	CP I	UP I,CP I
		EPP	FeC	肝障害により CP I	PP(FP)	PP	PP(FP)

<重症度分類>

以下の臨床症状のいずれか1項目以上を有するものを重症とする。

- ①患者の手掌大以上の大きさの水疱・びらんを伴う日光皮膚炎がある場合
- ②手指の機能全廃またはそれに準じる障害
- ③直近1年間で2回以上入院加療を要する程度の腹部痙痛発作がある場合
- ④直近1年間で2回以上入院加療を要する程度の脱水症状を伴う下痢を認める場合
- ⑤直近1年間で2回以上入院加療を要する程度の腸閉塞症状を呈する便秘を認める場合
- ⑥CHILD分類でClassB以上の肝機能障害を認める場合
- ⑦血中ヘモグロビン濃度が10.0g/dL未満となる溶血性貧血

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

4 - 1 8 先天性葉酸吸収不全症

○ 概要

1. 概要

先天性葉酸吸収不全症(HFM)は葉酸の輸送体である proton-coupled folate transporter (PCFT)の機能喪失を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患である。腸管からの葉酸吸収不全と脈絡膜における取り込み障害により、乳児期早期から巨赤芽球性貧血、免疫不全、遷延性下痢、精神発達遅滞、痙攣などをきたす。大脳基底核に石灰化病変を認めることがある。

2. 原因

PCFT 遺伝子の両アレルに機能喪失性が存在することにより、腸管からの葉酸吸収不全と脈絡膜における取り込み障害がおこる。

3. 症状

乳児期早期から巨赤芽球性貧血、免疫不全、遷延性下痢、精神発達遅滞、ケイレンなどをきたす。大脳基底核に石灰化病変を認めることがある。

4. 治療法

葉酸非経口投与を主軸とし、そのほか随伴する症状に対して対象療法を実施

5. 予後

早期診断・治療例は比較的良好。診断前に中枢障害が進行・固定した場合には、それらによる二次的な障害(誤嚥性肺炎など)のため不良となりうる。

○ 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
確立:葉酸非経口投与
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類
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

「先天性葉酸吸収不全症」

研究代表者 東北大学医学系研究科小児病態学分野 准教授 坂本修

<診断基準>

乳児期早期から巨赤芽球性貧血や汎血球減少症に、免疫不全様徴候(カリニ肺炎、低ガンマグロブリン血症)、遷延性下痢、体重増加不良、口腔粘膜病変、精神発達遅滞、痙攣などの組み合わせがある場合に以下を検討する。

1. 血清葉酸値の測定:低値

ビタミン B12 欠乏症の鑑別のため、血清 B12 値の測定もあわせて実施する

2. 経口葉酸負荷試験:負荷後も血清葉酸値の有意な上昇が認められない

3. 髄液葉酸値:低値

1 および 2 が証明されれば HFM と診断する。

腸疾患による葉酸吸収量低下などため、経口葉酸負荷試験の判定があいまいな場合には *SLC46A1*(PCFT をコードする遺伝子)の変異解析を考慮する。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)

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

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

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

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

総合評価

I か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。

4-19 先天性赤血球形成異常性貧血

○ 概要

1. 概要

先天性赤血球形成異常性貧血(Congenital dyserythropoietic anemia CDA)は先天的に赤血球系細胞に形成異常があり、慢性の不応性貧血、無効造血および続発性ヘモクロマトーシスを伴う稀な疾患群である。

2. 原因

I型からIII型の3病型に分類される。いずれの型においても家族性と孤発性の両者が報告されている。I型は西欧から中近東に多くみられ、2002年に責任遺伝子CDAN1が同定された。II型はCDAの中で最も頻度が高く、2009年に責任遺伝子SEC23Bが同定された。III型は稀な病型で、2013年に責任遺伝子KIF23が同定された。そのほかに亜型とされるものがあり、KLF1異常とGATA1異常を有する例が報告されている。

3. 症状

(1)慢性の貧血症状:蒼白、哺乳力の低下など(2)黄疸(3)体重増加不良

4. 治療法

従来、赤血球輸血療法、脾摘などが行われてきたが、いまだに一定の治療方針は示されていない。造血幹細胞移植が行われることもある。

5. 予後

2006年に多賀らが行った全国調査で確認されたCDAの12例のうち5例が死亡しており(死亡時年齢 8ヶ月-15歳)、1例は肝硬変であったが、他はCDAと直接関連しない死因だった。

○ 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(遺伝子異常が関与している。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法が中心である)
4. 長期の療養
必要
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
Stage3以上を対象とする。ただし、薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度10g/dl以上の者は対象外とする。

○ 情報提供元

「先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診療ガイドラインの作成に関する研究班」

研究代表者 弘前大学 教授 伊藤悦朗

<診断基準>

先天性赤血球産生異常性貧血(CDA)の診断基準

下記 a-i にあるような家族歴、既往歴、身体所見、検査所見が見られた場合は CDA を疑い、骨髄穿刺と除外診断、遺伝子検査などを行い、診断確定する。表1に各病型の診断基準を、表2に鑑別すべき疾患を示す。

- a 黄疸がある、あるいは黄疸の既往がある
- b 重度あるいは遷延性新生児黄疸
- c 輸血歴、輸血依存性
- d 大球性貧血
- e 脾腫
- f 原因不明の慢性貧血の家族歴
- g 四肢、骨格奇形
- h 赤血球形態異常
- i 上記には該当しないが原因不明の貧血がある

表1 CDA各病型の診断基準

	Type I	Type II	Type III
遺伝形式	常染色体劣性	常染色体劣性	常染色体優性
責任遺伝子	15q15.1-3 CDAN1	20q11.2 SEC23B	15q21-25 KIF23
貧血の程度	軽度－中等度	軽度－重度	軽度－中等度
赤血球サイズ	大球性	正球性から大球性	大球性
骨髄の赤芽球像			
光顕	巨赤芽球様変化 2核赤芽球(2-5%), クロマチン橋	2核－多核の赤芽球 (10-40%) 異型核赤芽球	多核赤芽球 巨大赤芽球(10-40%)
電顕	核膜の部分欠損 核質内への細胞質や 小器官の流入	細胞膜内周の二重膜 構造	核膜のスポンジ様構造 核膜の亀裂や凹凸
Ham 試験	陰性	陽性	陰性
抗 i 抗原凝集反応	陰性	強陽性	陰性または弱陽性

表2 CDAと鑑別を要する疾患

先天性疾患

サラセミア
不安定ヘモグロビン症
遺伝性球状赤血球症
ピルビン酸キナーゼ欠損症
先天性骨髄異形成症候群

後天性疾患

ビタミン B12 欠乏症
葉酸欠乏症
鉄欠乏性貧血
骨髄異形成症候群
飲酒過剰
急性骨髄性白血病
再生不良性貧血
パルボ B19 ウイルス感染
AIDS
マラリア
肝疾患
抗腫瘍剤投与後
骨髄移植後

注)CDA の診断は高度な判断を伴うため、一施設で決定せず、学会の中央診断委員会などで討議した後に決定されるべきである。例えば日本小児血液・がん学会では先天性骨髄不全症例の病理中央診断(セントラルレビュー)を実施しているので活用可能である。

参考 URL http://www.jspho.jp/disease_committee/aa_mds.html

<重症度分類>

Stage3 以上を対象とする。ただし、薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 10g/dl 以上の者は対象外とする。

stage 1	軽 症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度	10 g/dl 以上
stage 2	中等症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度	7~10 g/dl
stage 3	やや重症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度	7 g/dl 以上
stage 4	重 症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度	7 g/dl 未満
stage 5	最重症	薬物療法および脾摘を行ってヘモグロビン濃度	7 g/dl 未満

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

4-20 特発性後天性赤芽球癆

○ 概要

1. 概要

赤芽球癆は正球性正色素性貧血と網赤血球の著減および骨髓赤芽球の著減を特徴とする症候群であり、病因は多様である。赤芽球癆の病型分類として大きく、先天性と後天性に分けられ、後天性は臨床経過から急性と慢性に区分される。

2. 原因

後天性慢性赤芽球癆は病因を特定できない特発性と、基礎疾患を有する続発性に分類される。続発性には胸腺腫、大顆粒リンパ球性白血病や悪性リンパ腫などのリンパ系腫瘍、自己免疫疾患、薬剤性、固形腫瘍、ウイルス感染症、ABO 不適合同種造血幹細胞移植などがある。

3. 症状

成人の場合、赤芽球癆と診断された時点で既に重症の貧血であることが多い。自覚症状は貧血に伴う全身倦怠感、動悸、めまいなどである。

4. 治療法

末梢血液学的検査および骨髓検査により赤芽球癆と診断されたら、被疑薬は中止ないし他の薬剤に変更する。貧血が高度で日常生活に支障を来しているときには赤血球輸血を考慮する。赤芽球癆と診断してから約1ヶ月間の経過観察を行い、その期間に病因診断を行う。赤芽球癆と診断してから1カ月が経過しても貧血が自然軽快せず、かつ基礎疾患の治療を行っても貧血が改善しない場合には、免疫抑制薬の使用を考慮する。使用される免疫抑制薬は副腎皮質ステロイド、シクロスポリン、シクロホスファミドなどである。免疫抑制療法は赤血球輸血依存の回避である。

5. 予後

特発性造血障害調査研究班による疫学調査によれば、特発性赤芽球癆の予測10年生存率は95%、胸腺腫関連赤芽球癆の予測生存期間中央値は約12年、大顆粒リンパ球白血病に伴う赤芽球癆の予測10年生存率は86%である。主な死因は感染症と臓器不全である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

年間新規患者発生率:0.3 人/100 万人

2. 発病の機構

不明(発症メカニズムとして、遺伝子異常、ウイルス、自己傷害性リンパ球あるいは特異的抗体による自己免疫機序などが推定されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治可能な治療法は確立されていない。)

4. 長期の療養

必要(治療奏効例においては寛解維持療法の継続が、治療不応例においては赤血球輸血が必要)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

6. 重症度分類

自己免疫性溶血性貧血の重症度分類を用いて Stage3 以上を対象とする。ただし、薬物療法を行ってヘモグロビン濃度 10g/dl 以上の者は対象外とする。

○ 情報提供元

日本血液学会

<診断基準>

特発性後天性赤芽球癆の診断基準

1) 臨床所見として、貧血とその症状を認める。易感染性や出血傾向を認めない。先天発症として Diamond-Blackfan 貧血があり、しばしば家族内発症と先天奇形を認める。後天性病型はすべての年齢に発症する。

2) 以下の検査所見を全て認める。

(1) 血中ヘモグロビン濃度が 10.0g/dL 未満の貧血

(2) 網赤血球が1%未満

(3) 骨髄赤芽球が5%未満

3) 基礎疾患による場合を除き、以下の検査所見は原則として正常である。

(1) 白血球数

(2) 血小板数

4) 1)～3)によって赤芽球癆と診断し、病歴と身体所見・検査所見によって先天性赤芽球癆および続発性赤芽球癆を除外する。

(1) 先天性(Diamond-Blackfan 貧血など)を除外できる。

(少なくとも乳幼児期には貧血の所見を認めない)

(2) 薬剤性を除外できる(エリスロポエチン製剤、フェニトイン、アザチオプリン、イソニアジドなど)。

(3) ウイルス感染症(ヒトパルボウイルス B19、HIV などなど)を除外できる。

(4) 胸腺腫を除外できる。

(5) 骨髄異形成症候群・造血器腫瘍を除外できる。

(6) リンパ系腫瘍(慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫など)を除外できる。

(7) 他の悪性腫瘍を除外できる。

(8) 膠原病・リウマチ性疾患を除外できる。

(9) 妊娠を除外できる。

<重症度分類>

Stage3 以上を対象とする。ただし、薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 10g/dl 以上の者は対象外とする。

stage 1	軽 症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度 10 g/dl 以上
stage 2	中等症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度 7~10 g/dl
stage 3	やや重症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 7 g/dl 以上
stage 4	重 症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 7 g/dl 未満
stage 5	最重症	薬物療法および脾摘を行ってヘモグロビン濃度 7 g/dl 未満

stage5 最重症「薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 7 g/dl 未満かつ鉄過剰による臓器障害あり」

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

4-21 ダイヤモンド・ブラックファン貧血

○ 概要

1. 概要

赤血球造血のみが障害される先天性の造血不全症である。骨髄は赤血球系細胞のみが著減し、末梢血では網赤血球が減少し、大球性正色素性貧血を呈する。ほとんどが乳児期に発症し、約半数に種々の奇形や発育障害がみられる。悪性腫瘍の合併もみられる。

2. 原因

リボソームの機能障害が、貧血を引き起こす中心的なメカニズムであると考えられている。GATA1 転写因子の遺伝子変異以外は、これまで見つかっているダイヤモンド・ブラックファン貧血の原因となる遺伝子変異はすべてリボソームタンパク遺伝子の変異である。本邦では約半数にリボソームタンパク遺伝子の変異が同定されている。

3. 症状

新生児期から顔色不良で発見されることが多く、1歳までに90%が発症する。貧血の症状としては、息切れ、動悸、めまい、易疲労感、頭痛がある。約50%は種々の奇形や低身長を合併する。

4. 治療法

輸血とステロイド療法が基本である。治療抵抗例では、同種骨髄移植の適応がある。

5. 予後

生命予後は一般的に良好であるが、ステロイド療法および輸血依存症例が約40%ずつ存在しており、その副作用および合併症のために、長期にわたり悩まされ、生活の質として高いと言えない。また、ファンconi貧血より頻度は低いが、悪性疾患を合併しやすい。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 200 人
2. 発病の機構
不明(原因遺伝子の同定にいたらない症例が存在する)
3. 効果的な治療方法
未確立(ステロイド不応性あるいは依存性症例に対する薬物療法は未確立)
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類
Stage 2 以上を対象とする。

○ 情報提供元

「遺伝性貧血の病態解明と診断法の確立に関する研究班」
研究代表者 弘前大学大学院医学研究科 教授 伊藤悦朗

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

遺伝性貧血の病態解明と診断法の確立に関する研究班作成の診断基準

A 診断基準

1. 1才未満発症である。
2. 大球性貧血(あるいは正球性貧血)で他の2系の血球減少を認めない。
3. 網状赤血球減少を認める。
4. 赤芽球前駆細胞の消失を伴う正形成骨髓所見を有する。

B 診断を支持する基準

大支持基準

1. 古典的ダイヤモンド・ブラックファン貧血に見られた遺伝子変異を有する。
2. 家族歴を有する。

小支持基準

1. 赤血球アデノシンデアミナーゼ活性(eADA)と還元型グルタチオン(eGSH)の高値
2. 古典的ダイヤモンド・ブラックファン貧血にみられる先天奇形を有する。(表1)
3. HbFの上昇。
4. 他の先天性骨髓不全症候群の証拠がない。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

Transient erythroblastopenia of childhood(TEC)、先天性角化不全症、シュワツハマン・ダイヤモンド症候群、先天性無巨核球性血小板減少症、ピアソン症候群

D 遺伝学的検査

1. 遺伝子の変異

RPS7, RPS10, RPS17, RPS19, RPS24, RPS26, RPS27, RPS29, RPL5, RPL11, RPL26, RPL27, RPL35A, GATA1

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの4項目をすべて満たす。

Probable: ①から③のいずれかを満たす。

- ① Aのうち3項目+Bのうち1つの大あるいは2つ小支持基準
- ② Aのうち2項目+Bのうち2つの大あるいは3つの小支持基準
- ③ 2つの大支持基準

表1. Diamond-Blackfan 貧血にみられる合併奇形

頭部、顔面、口蓋	両眼隔離症、口蓋裂、高口蓋、小頭症、小顎症、小耳症、耳低位、 内眼角ぜい皮、眼瞼下垂など
上肢	拇指骨数過多症、重複拇指、拇指低形成、平坦拇指球、合指症、 橈骨動脈欠損
腎、泌尿器	腎臓欠損、馬蹄腎、腎低形成
心・肺	心室中隔欠損、心房中隔欠損、大動脈縮窄、複雑心奇形
その他	
頸部	短頸、翼状頸
眼	先天性緑内障、斜視、先天性白内障
神経系	学習障害
低身長	

<重症度分類>

Stage2 以上を対象とする。

表 2. 重症度分類(平成 26 年度作成)

stage 1	軽 症	輸血非依存性で薬物療法を必要としない
stage 2	やや軽症	輸血非依存性だが、ステロイド以外の薬物療法を必要とする
stage 3	中等症	ステロイド依存性
stage 4	重 症	定期的な赤血球輸血を必要とする

注1 薬物療法とは、ステロイドの他サイクロスポリンなどを指す。

注2 ステロイド依存性とは、ヘモグロビン濃度 8.0 ~10.0 g/dL を維持するのにステロイドの連日あるいは隔日投与が必要なときを指す。

注3 定期的な赤血球輸血とは、ヘモグロビン濃度 8.0 g/dL を維持するのに 2 ~ 8 週毎の輸血が必要なときを指す。

※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。

4-22 ファンコニ貧血

○ 概要

1. 概要

染色体の脆弱性を背景に、1) 進行性汎血球減少、2) 骨髄異形成症候群や白血病への移行、3) 身体奇形、4) 固形がんの合併を来すことのある血液疾患である。

2. 原因

DNA の修復に働く 16 のファンコニ貧血責任遺伝子がこれまでに同定されている。1 つを除いて常染色体劣性の遺伝形式をとるが、発病の機構は明らかではない。本邦では約 70%に遺伝子の変異が同定されている。

3. 症状

皮膚の色素沈着、身体奇形、低身長、性腺機能不全を伴うが、その表現型は多様である。小児期に進行性の汎血球減少症を発症し、思春期から成人期にかけて骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病への移行がみられることが多く、成人期に頭頸部などの発癌リスクが増加する。

4. 治療法

造血不全、造血器腫瘍に対しては造血細胞移植が唯一治癒を期待できる治療である。固形がんの化学療法は困難であり、手術療法が主体となる。身体奇形は外科的手術を施行する。

5. 予後

10 歳までに 80%以上、40 歳までに 90%以上の患者は、再生不良性貧血を発症する。思春期から成人期にかけて骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病への移行がみられることが多く、20 歳を超えると頭頸部などの発癌リスクが増加し予後不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 200 人
2. 発病の機構
不明(定まった見解がなく検討中)
3. 効果的な治療方法
未確立(造血不全、造血器腫瘍に対しては造血細胞移植。)
4. 長期の療養
必要
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
再生不良性貧血に関しては後天性再生不良性貧血の重症度分類を用いて、Stage2以上を対象とする。

○ 情報提供元

「ファンconi貧血」

研究代表者 東海大学医学部基盤診療学系細胞移植再生医療科 准教授 矢部普正

<診断基準>

Fanconi 貧血の診断基準

A 症状

1. 汎血球減少

国際ファンconi貧血登録の血球減少基準に準じ、以下の基準のいずれかを認める。

貧血:ヘモグロビン 10g/dl 未満

好中球数:1,000/ μ l 未満

血小板:100,000/ μ l 未満

2. 皮膚の色素沈着

3. 身体奇形: 何らかの身体奇形は約80%にみられるが、多様である。

上肢: 親指の欠損・低形成、多指症、橈骨・尺骨の欠損

下肢: つま先合指、かかとの異常、股関節脱臼

骨格系: 小頭症、小顎症、二分脊椎、側湾症、肋骨の変形・欠損

性腺: 男性:性器形成不全症、停留睾丸、尿道下裂、小陰茎

女性:性器形成不全症、双角子宮、月経異常

眼: 小眼球、斜視、乱視、白内障

耳: 難聴、外耳道閉鎖、形態異常、中耳の異常

腎: 低形成、欠損、馬蹄腎、水腎症

消化管: 食道閉鎖、十二指腸閉鎖、鎖肛、気管食道瘻

心: 動脈管開存、心室中隔欠損等種々の先天性心奇形

4. 低身長: 半数以上は年齢相応身長の-2SD 以下である。

5. 性腺機能不全

B 検査所見

1. 染色体不安定性(染色体脆弱)を示し、マイトマイシン C などの DNA 鎖間架橋薬剤で処理をすると、染色体の断裂の増強やラジアル構造を持つ特徴的な染色体が観察される。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

先天性角化不全症、Schwachman-Diamond 症候群、ピアソン症候群、色素性乾皮症、毛細血管拡張性運動失調症、ブルーム症候群、ナイミーヘン症候群

D 遺伝学的検査

1. ファンconi貧血遺伝子の変異(現時点で DNA の修復に働く以下の 16 のファンconi貧血責任遺伝子が報告されている)

FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1 (BRCA2), FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCJ (BRIP1),

FANCL, FANCM, FANCN (PALB2), FANCO (RAD51C), FANCP (SLX4), FANCQ (ERCC4)

<診断のカテゴリー>

確定例:以下のいずれかを満たす場合を確定例とする。

(1)BとCを満たし、Aの1項目以上を満たす場合。

(2)Aの1項目以上を満たし、*FANCB*を除くDのいずれかをホモ接合体で証明、あるいは*FANCB*の場合は男性でヘテロ接合体を証明された場合。

<重症度分類>

再生不良性貧血に関しては後天性再生不良性貧血の重症度分類を用いて評価し、Stage2以上を対象とする。

stage 1	軽 症	下記以外
stage 2	中等症	以下の2項目以上を満たす 網赤血球 60,000/ μ l 未満 好中球 1,000/ μ l 未満 血小板 50,000/ μ l 未満
stage 3	やや重症	以下の2項目以上を満たし、定期的な赤血球輸血を必要とする 網赤血球 60,000/ μ l 未満 好中球 1,000/ μ l 未満 血小板 50,000/ μ l 未満
stage 4	重 症	以下の2項目以上を満たす 網赤血球 20,000/ μ l 未満 好中球 500/ μ l 未満 血小板 20,000/ μ l 未満
stage 5	最重症	好中球 200/ μ l 未満に加えて、以下の1項目以上を満たす 網赤血球 20,000/ μ l 未満 血小板 20,000/ μ l 未満

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

4-23 遺伝性鉄芽球性貧血

○ 概要

1. 概要

骨髓において、核の周囲に環状に鉄が沈着した赤芽球（環状鉄芽球）の出現を認める遺伝性貧血である。骨髓異形成症候群に代表される後天性鉄芽球性貧血との鑑別を必要とする。本邦においては赤血球におけるヘム合成の初発酵素である赤血球型アミノレブリン酸合成酵素の変異により発症する例がほとんどである。この場合はX染色体連鎖性の遺伝形式をとり、男児にのみに発症する。

2. 原因

赤血球における鉄代謝・ヘム合成にかかわる遺伝子の異常により鉄の利用が障害され、ミトコンドリアに鉄が沈着し発症する。これまでに複数の種類の遺伝子変異が報告されている。

3. 症状

主たる症状は、顔色不良、息切れ、動悸、めまい、易疲労感、頭痛などの貧血症状である。原因遺伝子が赤血球以外の細胞の機能障害をもたらす場合は、神経症状、筋症状、肝障害、脾臓機能障害などの全身症状を伴うことがある。鉄利用障害・輸血などにより鉄過剰症を合併しやすく、その場合、心臓・肝臓・内分泌器官の機能障害が認められる。

4. 治療法

赤血球型アミノレブリン酸合成酵素の変異による X 連鎖性鉄芽球性貧血の場合は、本酵素の補酵素であるビタミン B6 の投与により、半数以上の症例で貧血の改善が認められるが、それ外の患者に対する治療法はない。世界的には数例で造血幹細胞移植が行われている。

5. 予後

ビタミン B6 が有効でない重症患者は、長期にわたり輸血が必要となるため、予後は不良である。

○ 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(原因遺伝子が同定されているものもある)
3. 効果的な治療方法
未確立(長期にわたり輸血が必要となる)
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類
Stage3 以上を対象とする。ただし、薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 10g/dl 以上の者は対象外とする。

○ 情報提供元

「遺伝性貧血の病態解明と診断法の確立に関する研究班」

研究分担者 東北大学医学系研究科 教授 張替秀郎

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

遺伝性貧血の病態解明と診断法の確立に関する研究班の診断基準

A 症状

1. 貧血(男性 Hb<13g/dl、女性 Hb<12g/dl)
2. 神経・筋症状(一部の患者)
3. 腺外分泌障害(一部の患者)
4. 肝障害(一部の患者)
5. 心機能障害(一部の患者)

B 検査所見

1. 貧血(男性 Hb<13g/dl、女性 Hb<12g/dl)
2. 骨髓にて鉄芽球の出現(15%以上)
3. 血清鉄の上昇、UIBC の低下、血清フェリチンの上昇

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

骨髓異形成症候群、二次性鉄芽球性貧血(薬剤性、アルコール性など)、他の先天性貧血(サラセミアなど)

D 遺伝学的検査

1. 遺伝子の変異

ALAS2、*SLC25A38*、*PUS1*、*ABCB7*、*GLRX5*、*SLC19A2*、*PUS1*、ミトコンドリア DNA

Definite: B の3項目を全て満たし、D のいずれかの異常を認める場合

Probable: 小児期に発症し、B の3項目を全て満たし、C の鑑別する疾患を除外し、家族歴を有する場合

<重症度分類>

Stage3 以上を対象とする。ただし、薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 10g/dl 以上の者は対象外とする。

stage 1	軽 症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度	10 g/dl 以上
stage 2	中等症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度	7~10 g/dl
stage 3	やや重症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度	7 g/dl 以上
stage 4	重 症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度	7 g/dl 未満

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

4-24 エプスタイン症候群

○ 概要

1. 概要

エプスタイン症候群は、MYH9 遺伝子の異常による先天異常症候群のひとつで、巨大血小板性血小板減少症、顆粒球封入体、進行性腎炎(巣状糸球体硬化症)、感音性難聴、白内障をともなう常染色体優性遺伝疾患である。

2. 原因

MYH9 遺伝子(22q13.1)のヘテロ接合性変異により発症する。

3. 症状

軽度の出血症状。進行性の糸球体腎炎と高音域の感音性難聴。白内障はまれにみられる。

4. 治療法

対症療法である。重篤な出血や手術には血小板輸血を考慮する。腎炎にはアンギオテンシン阻害が有効であるが、その発症をどこまで阻止できるかは以前不明である。腎炎についてはより有効な薬物適応、開発が望まれる。難聴に対しては人工内耳の適応がある。

5. 予後

血小板減少は生涯不変であるが、腎機能障害(巣状糸球体硬化症)は進行性であり、学童期以降に出現することがあるため定期的経過観察が必要である。MYH9 遺伝子異常部位と腎機能障害の進展速度には明らかには相関がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 200 名
2. 発病の機構
解明済み (MYH9 遺伝子の異常による)
3. 効果的な治療方法
未確立 (対症療法のみ: アンギオテンシン受容体拮抗薬)
4. 長期の療養
必要 (対象療法のみであるため)
5. 診断基準
あり
6. 重症度分類
血小板減少は ITP の重症度分類で Stage II 以上、聴覚は高度難聴以上、腎は CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分のいずれかを満たす場合を対象とする。

○ 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」研究班 (H24-難治等-一般-041)

研究代表者 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野 教授 飯島一誠

<診断基準>

A 症状

1. 巨大血小板性血小板症
2. 進行性腎障害(FSGS)
3. 感音性難聴
4. 白内障

注：巨大血小板性血小板減少症は生下から認められるが、2, 3 に関しては 5 歳以降に発症する。

B 検査所見

1. 末梢血塗抹標本染色(myosin IIA 蛋白)
2. 遺伝子解析(MYH9 遺伝子)

最重症型 Epstein 症候群

MYH9遺伝子 R702 変異、S96 変異

中等症 Epstein 症候群

MYH9遺伝子 R1165 変異、D1424 変異、E1841K 変異、エクソン 24 変異

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの 1. 及びBの 2 項目を全て満たすもの

<重症度分類>

血小板減少はITPの重症度分類でStage II以上、聴覚は高度難聴以上、腎はCKD重症度分類ヒートマップが赤の部分のいずれかを満たす場合を対象とする。

(血小板)

特発性血小板減少性紫斑病重症度基準

血小板数 ($\times 10^4/\mu\ell$)	臨床症状			
	無症状	皮下出血* ¹	粘膜出血* ²	重症出血* ³
5 ≤ <10	I	I	II	IV
2 ≤ <5	II	III	IV	V
<2	III	IV	IV	V

*1 皮下出血:点状出血、紫斑、斑状出血

*2 粘膜出血:歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、月経過多など

*3 重症出血:生命を脅かす危険のある脳出血や重症消化管出血など

聴覚

- 0 正常 25dB 未満
- 1 軽度難聴 25dB 以上40dB 未満
- 2 中等度難聴 40dB 以上70dB 未満
- 3 高度難聴 70dB 以上90dB 未満
- 4 重度難聴 90dB 以上

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

CKD 重症度分類ヒートマップ

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

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

4-25 後天性自己免疫性出血病 XIII/13

○ 概要

1. 概要

後天性自己免疫性出血(血友)病 XIII/13 は、血が固まる(凝固)ために必要なタンパク質の一つである凝固第 XIII/13 因子が、生まれつきではない(遺伝ではない)理由で著しく少なくなるため、血を止める(止血)ための血の固まり(止血栓)が弱くなって簡単に壊れやすくなり、自然にあるいは軽い打撲などでさえ重い出血をする病気である。

2. 原因

自分の凝固第 XIII/13 因子に結び付く抗体(自己抗体)が作られて第 XIII/13 因子が働かなくなること(インヒビター)や、第 XIII/13 因子とその自己抗体が合体したもの(免疫複合体)が迅速に除去されるために第 XIII/13 因子が失われることが、出血の原因となる場合が多いと推測される。何故、自己抗体ができるかは不明である。

3. 症状

血の固まる速さを調べる一般的な検査(PT、aPTT などの凝固時間)の値はあまり異常ではないのにも拘らず、突然出血する。体の軟らかい部分である筋肉・皮膚の出血が多いが、身体のどの部位にでも出血する可能性がある。急に大量に出血するので貧血になり、ショック状態を起こすこともある。

出血する部位によって様々な症状が合わさって起こる(合併症)可能性がある。特に脳を含む頭蓋内の出血では脳神経系に、心臓や肺がある胸腔内の出血では循環系に重い障害を起こし、致命的となる場合もある。

4. 治療法

出血を止めるために濃縮第 XIII/13 因子製剤を注射することが必要である。ただし、「2. 原因」に書いた自己抗体によるインヒビターや免疫複合体除去亢進があるので、注射した第 XIII/13 因子が著しく早く効かなくなるため、それだけで出血を止めることは難しい。したがって、さらに免疫を弱める薬(免疫抑制薬)を注射して自己抗体を作らせないようにする必要がある。

5. 予後

出血死後に検体が届いて確定診断される例が約1割、急性期に出血死する例が約1割、年余にわたり遷延して出血死する例が約1割、遷延して長期療養中の症例が約 2 割、発症後1年未満で治療中の症例が約 2 割、寛解中の症例が約 3 割である。

○ 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(自己免疫寛容機構の破綻が推定されるが解明されていない。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法や免疫抑制薬を用いるが十分に確立されていない。)
4. 長期の療養
必要(根治せず、寛解と再燃を繰り返す。)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類
過去 1 年間に重症出血を 1 回以上起こした例を重症例とし、対象とする。

○ 情報提供元

「診断困難な(原因不明の)出血性後天性凝固異常症の総合的診療指針の作成」
研究代表者 山形大学医学部 ・ 教授 ・ 一瀬白帝

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

後天性自己免疫性出血病 XIII/13(AHXIII/13)の診断基準

以下の項目に合う全ての症例で、抗 FXIII/13-A サブユニット抗体、抗 FXIII/13-B サブユニット抗体、FXIII/13 インヒビターを検査する。

- 主に高齢者において最近発症した出血症状
- 先天性/遺伝性 FXIII/13 欠乏症の家族歴が無い
- とくに過去の止血負荷(手術や外傷等)に関係した出血症状の既往歴が無い
- 抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与が無い
- 検査上、FXIII/13 に関するパラメーターの異常(通常活性、抗原量が 50%以下)がある

○鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

遺伝性 FXIII/13 欠乏症、出血性二次性 FXIII/13 欠乏症、後天性血友病 A、後天性 von Willebrand 症候群など

○診断のカテゴリー

Definite:

抗 FXIII/13-A サブユニット抗体、抗 FXIII/13-B サブユニット抗体が陽性＋鑑別診断が可能なもの
[標準的なアンモニア放出法やアミン取り込み法などによる正常血漿との交差混合試験(37度Cで2時間加温後)などの機能的検査で陽性]

Probable:

FXIII/13 インヒビター陽性＋鑑別診断が可能なもの
(イムノプロット法、ELISA、イムノクロマト法などの免疫学的検査で陽性)

<参考>

A 症状

AHXIII/13 の臨床症状は、多発性の皮膚・粘膜出血から致死性の体腔内出血に至るまで多彩である。症例は、多様な合併する病態や病因機構(例えば、活性型第 XIII/13 因子[FXIII/13]に対する中和性自己抗体、活性化の阻害、FXIII/13-A サブユニット、FXIII/13-B サブユニットに結合性の自己抗体による除去亢進等)を反映して、様々な重症度の出血症状を突然発症する。

簡略版国際血栓止血学会/科学および標準化委員会の出血評価票 2010 年版(Bleeding Assessment Tool ver.2010)のような標準化出血質問票は、AHXIII/13 症例における上述したような多様な出血症状の正確且つ客観的な評価に有用であろう。また、重症度分類も同時に判定して、重症例を見逃さないように努めるべきである。

症例の半数は特発／本態性と報告されているが、全例で基礎疾患の検索を実施するべきである。

B 検査所見

(1) 一般凝固検査

出血時間 - 殆どの症例では正常だが、基礎疾患によっては延長していることがある。

PT と aPTT - 殆どの症例では正常だが、先行する出血による失血量や基礎疾患によっては延長していることがある。

血小板数 - 殆どの症例では正常だが、先行する出血による失血量や基礎疾患によっては減少していることがある。

(2) 特異的凝固検査

FXIII/13 活性, FXIII/13 抗原量 - 通常, 両者とも低下している。ただし, 一部の症例, 例えば, 抗 FXIII/13-B サブユニット自己抗体が原因の症例では, 病歴全体での時期や FXIII/13 製剤による治療によって両者とも正常範囲に近くなることもある。FXIII/13 単独の高度の低下は AHXIII/13 を疑い, 他の複数の凝固因子の低下を伴って軽度～中等度に低下する場合は DIC, 重度の肝障害などによる二次性 FXIII/13 欠乏症であることが多い。

FXIII/13 比活性 - 抗 FXIII/13-A サブユニット自己抗体が原因の殆どの症例では低下しているが, 抗 FXIII/13-B サブユニット自己抗体が原因の症例では正常である。

FXIII/13-A サブユニット, FXIII/13-B サブユニット, FXIII/13-A₂B₂ 抗原量 - 抗 FXIII/13 自己抗体のタイプ/性状によって, 様々な程度まで低下している。

(3) 確定診断的検査

FXIII/13 インヒビターの機能的検査 - これはアミン取込み法やアンモニア放出法などを用いた混合検査法で実施されるが, 両者とも FXIII/13 活性化や活性型 FXIII/13 (FXIII/13a) の酵素活性を阻害する抗体のみを検出するので, 注意が必要である。FXIII/13 インヒビターを検出するスクリーニング法としては, 症例の血漿と健常対照の血漿を用いた 1:1 交差混合試験が一般的である。5 段階希釈混合試験も, FXIII/13 低下が「インヒビター型」であるか「因子欠乏型」であるかを区別するのに有用である。FVIII/8 インヒビターの Bethesda 単位のように, 症例の検体を段階的希釈して健常対照の検体と混合し, 残存活性を測定することにより, FXIII/13 インヒビターの力価を決定することも可能である。

抗 FXIII/13 自己抗体の免疫学的検査 - 必ずしも全ての AHXIII/13 症例の原因が中和型/阻害型抗 FXIII/13 自己抗体の産生ではないので, 抗体の検出検査の実施は必須である。非中和型/非阻害型抗 FXIII/13 自己抗体は, ELISA が原理の方法や, イムノドットブロットアッセイ, イムノクロマトグラフィ法等を用いた抗原抗体結合検査法で検出されている。理論的には, 二次性 FXIII/13 欠乏症に偶然合併した, 無害な FXIII/13 結合抗体もあり得るが, その場合は基礎疾患の治療により, 出血症状も消失する。

附. 治療試験/追加検査

(1) FXIII/13 製剤投与試験; AHXIII/13 の診断を, 治療試験である程度明らかにできることがある; AHXIII/13 の病因や抗体の性状によっては, (回収率や半減期を測定することによって) FXIII/13 を含有する濃縮血液製剤の投与の後除去の亢進が確認される。これは, 次回からの FXIII/13 製剤の投与量や投与間隔等の止血治療計画を立てる上でも有用である。

(2) フィブリン γ 鎖, α 鎖の架橋結合反応; 即ち, γ 鎖二量体化, α 鎖多量体化は, それぞれ通常著しく遅延しているか欠如している。

(3) 架橋 α_2 -plasmin inhibitor (α_2 -PI) (血漿 α_2 -PI から血清 α_2 -PI を減じる); FXIII/13 活性が正常の 50%以下に低下すると、架橋 α_2 -PI 量と比率も低下する。ただし、AHXIII/13 に特異的な検査所見ではない。

(4) 血小板内 FXIII/13 量; 正常量が検出されるので、先天性/遺伝性 FXIII/13 欠乏症の可能性を除外するのに有用である。

AHXIII/13 を伴う基礎疾患の検索を実施することは不可欠である。

C 遺伝学的検査 (ただし、疾患との相関は不明)

1. 第 XIII/13 因子 A サブユニット遺伝子の変異/多型性
2. 第 XIII/13 因子 B サブユニット遺伝子の変異/多型性
3. 免疫関連遺伝子の変異/多型性

<重症度分類>

過去1年間に重症出血の(1)～(4)のいずれかを1回以上起こした例を重症例とし、対象とする。

1. 重症出血：

- (1)致命的な出血
- (2)重要部位、重要臓器の出血(例えば、頭蓋内、脊髄内、眼球内、気管、胸腔内、腹腔内、後腹膜、関節内、心嚢内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血等)
- (3)Hb値8g/dL以下の貧血、あるいは2g/dL以上の急速なHb値低下をもたらす出血
- (4)24時間内に2単位以上の全血あるいは赤血球輸血を必要とする出血

2. 軽症出血*：

上記以外の全ての出血**

*：日本語版簡略版出血評価票(JBAT)も参考にすることを推奨

**：多発性および有痛性の出血は、重症に準じて止血治療を考慮すべき

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

4-26 乳幼児巨大肝血管腫

○ 概要

1. 概要

肝血管腫は小児でもっとも頻度の高い肝腫瘍で、組織学的に血管内皮が腫瘍性に増殖した病変と、血管形成異常の二種類の疾患群を包含すると考えられている。多くの肝血管腫は無症候性だが、新生児、乳幼児にみられる一部の巨大な、あるいは多発性の肝血管腫は、高拍出性心不全や凝固異常、腫瘍内出血によるショックなどの重篤な病態を呈し、致命的経過をとる。このため近年、これらの低年齢児の難治性肝血管腫を独立した臨床群と考える概念が海外で提唱された。平成22年度からの厚生労働省難治性疾患克服研究事業の調査では、本邦における新規発症例数は年間5～10例程度と推定され、明らかな男女差はない。多くは乳児期早期までに診断され、出生前診断例も増えている。単発性では径 60mm 以上、あるいは多発性の症例がしばしば症状を呈しており、呼吸循環障害、凝固障害を呈するものは重症で高リスクとされる。一般的な血管腫に対する治療としてステロイドなどの薬物療法、放射線照射、血管塞栓、外科手術などが行われるが、低年齢児の難治性肝血管腫の病態は危急的であり、治療は未確立である。乳幼児期以降に、先天性・後天性の肝内門脈肝静脈シャントの流量増大から、肝硬変症、肝機能低下が進行し、肝不全に陥る症例のあることが明らかにされており、致命的な急性期症状と慢性期の病態の双方が問題となっている。慢性期の病態に対しては肝移植以外に根治的な治療法がない。

2. 原因

本症の病因は確定されてはいない。組織学的には血管内皮細胞の腫瘍性増殖、血管奇形のほか、その双方の因子をもった症例もみられている。

3. 症状

代表的な症状は、肝腫大、腹部膨満、呼吸障害、心不全、凝固障害(Kasabach-Merritt 症候群)などで、30-40%の症例で見られる。血管床増大から、循環系負荷による高拍出性心不全や、微小血管内の凝固因子・血小板消費による凝固障害、血小板数減少、さらに頭蓋内出血や腹腔内出血による出血性ショックなど致命的病態を併発する。肝腫大による横隔膜の圧迫や静脈還流阻害により呼吸循環障害を呈する。そのほか甲状腺機能低下症、発育障害、腎不全、貧血、肝機能障害、高ガラクトース血症や高アンモニア血症などの症状・徴候がみられることもある。皮膚血管腫を合併する症例もみられる。出生前の症例では胎児水腫から子宮内胎児死亡となることもある。治療に反応せずに血小板数が 10 万/mm³ 以下に低下するか、あるいはプロトロンビン時間が 20 秒以上に延長している症例は高リスクとされる。

慢性期には、先天性門脈大循環シャント症例と類似の、進行性肝不全症状、門脈異常の症状を呈する。

4. 治療法

ステロイド療法、プロプラノロール療法、抗がん剤投与、血管腫塞栓療法、放射線照射、外科手術、肝移植などが行われる。肝切除、肝動脈結紮などの外科手術のほか慢性期に肝移植も行われる。

ステロイド療法が第一選択とされるが、本邦の調査では約 20%の症例では明らかな効果は認められず、半数以上の症例ではステロイド療法単独で病態の制御は出来なかった。近年、β-ブロッカーのプロプラノ

ロールの効果が報告され、使用頻度が増している。抗がん剤ではビンクリスチンや、アクチノマイシン、サイクロフォスファミドを組み合わせ使用して有効であったとする報告がみられる。そのほか塞栓療法や外科的治療も有効と考えられる。また慢性期の肝不全に対して肝移植も行われる。

このように様々な治療が報告されているが、治療抵抗性の症例に対する治療は確立されていない。

5. 予後

平成 22-23 年度の本邦の調査では、過去5年間に生後1歳未満で治療を要した肝血管腫 19 例のうち3例(15.7%)が死亡していた。これらには子宮内胎児死亡となった症例は含まれず、それを含めると死亡率はさらに高い可能性がある。乳幼児期を薬物療法などで乗り切ると症状が安定して投薬も不要になる症例がみられる一方、乳幼児期以降の慢性期肝不全症例1例は肝移植を要した。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満

2. 発病の機構

不明(血管内皮の腫瘍性増殖、血管形成異常の関与が推定されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(一部の症例に対してはステロイド療法、プロプラノロール療法が有効。放射線学的手技による血管閉塞術、外科的切除なども試みられる。慢性期には肝移植が適応される。)

4. 長期の療養

必要(慢性進行性に肝機能低下が顕著となる症例があり、これらは長期の療養を要する)

5. 診断基準

あり(日本小児外科学会承認の診断基準あり)

6. 重症度分類

肝血管腫重症度分類を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成研究班」

研究代表者 九州大学 小児外科 教授 田口 智章

「乳幼児難治性肝血管腫研究班」

研究代表者 慶應義塾大学 小児外科 教授 黒田 達夫

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

○ 乳幼児巨大血管腫の診断基準

生後 1 歳未満より肝実質内を占拠する有症状性の血管性病変であり、以下の A～C 項に該当する

A 生後 1 歳未満の画像検査所見(以下に挙げるいずれかを認める)

1. 肝内に単発で径 60mm 以上の血管性病変
2. 肝内右外側、右内側、左内側、左外側の 4 区域のうち 2 区域以上にまたがって連続性に及びまん性、多発性の血管性病変

B 症状・徴候 (以下に挙げる症状、徴候のうち一つ以上を呈する)

1. 呼吸異常
2. 循環障害
3. 凝固異常
4. 血小板減少
5. 腎不全
6. 肝腫大
7. 甲状腺機能低下症
8. 体重増加不良

C 疑診となる症状

1. 高ガラクトース血症
2. 高アンモニア血症
3. 皮膚血管腫

D 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

肝芽腫など肝原発の悪性腫瘍は除く

上記の基準に満たない肝内の単発性、多発性の無症候性の血管性病変は含まない

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち 1 項目以上+B のうち 1 項目以上を満たし D の鑑別すべき疾患を除外したもの

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

<重症度分類>

肝血管腫重症度分類を用いて、中等症以上を対象とする。

新生児・乳児難治性肝血管腫
重症度分類案

- 重症: 生命の危険が差し迫っているもの
凝固異常(PT20秒以上)
血小板減少(血小板数<10万/mm³)
Steroid投与に対してPT活性、血小板数の低下が
改善しないもの
- 中等症: 放置すれば生命の危険があるもの
下に上げるうち一つ以上の徴候がみられるもの
心機能低下
呼吸障害
肝不全徴候
- 軽症: 上記以外

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

4-27 クロンカイト・カナダ症候群

○ 概要

1. 概要

クロンカイト・カナダ(Cronkhite-canada)症候群は、消化管(特に胃・大腸)に多数の非腫瘍性ポリープが発生する非遺伝性疾患である。皮膚症状(脱毛・爪甲萎縮・皮膚色素沈着)を伴う特徴がある。消化吸収不良や蛋白漏出性胃腸症を高率に伴う。中高年の男性に多い。世界的に希少な疾患であるが、本邦での報告は比較的多い。

2. 原因

原因は不明であるが、強いストレスの後に発症することがある。

3. 症状

腹痛・下痢・食欲低下などの消化器症状を呈する。爪の萎縮、全身の脱毛、皮膚色素沈着、味覚異常も認めることがある。また、蛋白漏出性胃腸症を合併し、栄養不良を呈する。まれに消化管癌の合併も報告されている。

4. 治療法

副腎皮質ステロイド薬が有効である。蛋白漏出のため低栄養を伴うことが多く、中心静脈栄養を併用する。

5. 予後

治療が奏効するとポリープは消退する。まれに癌化例が報告されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 500 人

2. 発病の機構

不明(強いストレスが発症のきっかけになることがある)

3. 効果的な治療方法

未確立(副腎皮質ステロイド薬が主に用いられる)

4. 長期の療養

必要(ポリポージスの改善には長期間を要する)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

6. 重症度分類

重症例を対象とする。

アルブミン値 3.0g/dl 以下の低アルブミン血症を重症とする。

○ 情報提供元

「腸管希少難病群の疫学、病態、診断、治療の相同性と相違性から見た包括的研究班」

研究代表者 北里大学北里研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター 教授 日比 紀文

<診断基準>

確定診断例を対象とする。

Cronkhite-Canada 症候群の診断基準

主要所見

1. 胃腸管の多発性非腫瘍性ポリポースがみられる。とくに胃・大腸のポリポースがみられ、非遺伝性である。
2. 慢性下痢を主徴とする消化器症状がみられる。
3. 特徴的皮膚症状(Triad)がみられる。
脱毛、爪甲萎縮、皮膚色素沈着

参考所見

4. 蛋白漏出をともなう低蛋白血症(低 alb 血症)が見られる。
5. 味覚障害あるいは体重減少・栄養障害がみられる。
6. 内視鏡的特徴: 消化管の無茎性びまん性のポリポースを特徴とする
胃では粘膜浮腫をともなう境界不鮮明な隆起
大腸ではイチゴ状の境界鮮明なポリープ様隆起
7. 組織学的特徴: hamartomatous polyps (juvenile-like polyps): 粘膜固有層を主座に、腺の嚢状拡張、粘膜の浮腫と炎症細胞浸潤をともなう炎症像。介在粘膜にも炎症/浮腫を認める。

- 主要所見のうち1は診断に必須である。
- 主要所見の3つが揃えば確定診断とする(1+2+3)。
- 1を含む主要所見が2つあり、4あるいは6+7があれば確定診断とする。(1+2+4)(1+3+4)(1+2+6+7)(1+3+4+6+7)。
- 1があり、上記以外の組み合わせで主要所見や参考所見のうちいくつかの項目が見られた場合は疑診とする。

<重症度分類>

重症例を対象とする。

・アルブミン値 3.0g/dl 以下の低アルブミン血症を重症とする。

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

4-28 ウィルソン病

○ 概要

1. 概要

ウィルソン病は常染色体劣性遺伝で遺伝する胆汁中への銅排泄障害による先天性銅過剰症である。

2. 原因

ATP7B 遺伝子の変異により銅の胆汁中への排泄が阻害され全身臓器に銅が沈着して組織障害を引き起こす。

3. 症状

銅の組織沈着により肝機能障害、様々な神経症状、精神症状、腎障害等全身の臓器障害をきたしうる。

4. 治療法

D-ペニシラミン、トリエンチンや酢酸亜鉛の内服を生涯続ける。肝不全となった場合は肝移植の対象となる。

5. 予後

早期に診断され、適切な治療を続けた場合は予後良好なことが多い。治療の中断は致死的である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 3000 人

2. 発病の機構

未解明(*ATP7B* の遺伝子変異)

3. 効果的な治療方法

未確立(生涯の治療が必要である。)

4. 長期の療養

必要(生涯にわたる治療が必要である。)

5. 診断基準

あり(欧州肝臓病学会承認の診断基準あり)

6. 重症度分類

1)~3)のいずれかを満たす場合を対象とする。

1) 肝障害を認める場合

2) 神経障害等を認める場合

3) 腎機能障害を認める場合

○ 情報提供元

「日本肝臓学会」

研究代表者 産業医科大学（教授）原田 大

<診断基準>

ウィルソン病の診断基準(欧州肝臓病学会)

A 症状

1. Kayser-Fleisher 角膜輪 2 点
2. 精神神経症状 軽症 1 点、重症 2 点

B 検査所見

1. 血清セルロプラスミン 0.1 g/L 以下 2 点、0.1-0.2 g/L 1 点
2. クームス陰性溶血性貧血 1 点
3. 尿中銅排泄量 40-80 $\mu\text{g}/\text{日}$ 1 点、40-80 $\mu\text{g}/\text{日}$ 以上 2 点
4. 肝銅含量 50 μg -250 $\mu\text{g}/\text{乾肝重量}$ 1 点、250 $\mu\text{g}/\text{乾肝重量}$ 以上 2 点
5. 精神神経症状がない場合に頭部 MRI で銅沈着の所見 1 点

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

全ての肝疾患や精神疾患等

D 遺伝学的検査

1. *ATP7B* 遺伝子の変異 ひとつの染色体 1 点、両方の染色体 4 点

<診断のカテゴリー>

Definite: 上記の点数の合計が 4 以上

Possible: 上記の点数の合計が 3 以上

<重症度分類>

以下1)～3)のいずれかを満たす場合を対象とする。

1) 肝障害を認める場合、Child-Pugh分類を用いて、B、Cを対象とする

Child-Pugh分類

項目	ポイント	1点	2点	3点
脳症		ない	軽度	ときどき昏睡
腹水		ない	少量	中等量
血清ビリルビン値 (mg/dl)		2.0 未満	2.0～3.0	3.0 超
血清アルブミン値 (g/dl)		3.5 超	2.8～3.5	2.8 未満
プロトロンビン活性値 (%)		70 超	40～70	40 未満

分類	点数
A	5～6点
B	7～9点
C	10～15点

2) 神経障害等を認める場合

○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みにない状態である
1_ 症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2_ 軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3_ 中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である

- | | |
|---------------------------------------|--|
| 4. 中等度から重度の障害:
歩行や身体的要求には介助が必要である | 通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である |
| 5. 重度の障害:
寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする | 常に誰かの介助を必要とする状態である。 |
| 6. 死亡 | |

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

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

呼吸 (R)

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

3)腎機能障害を認める場合

腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合

CKD 重症度分類ヒートマップ

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

4-29 非特異性多発性小腸潰瘍症

○ 概要

1. 概要

非特異性多発性小腸潰瘍症は、若年時に発症する原因不明の小腸潰瘍症である。本症では、非特異的な組織像を呈する浅い潰瘍が終末回腸以外の回腸に多発する。小腸病変の肉眼所見は極めて特徴的であり、輪走ないし斜走する帯状の潰瘍が枝分かれ、あるいは融合しながら多発する。臨床像としては、慢性の鉄欠乏性貧血と低蛋白血症を主徴とし、炎症所見はないか軽微にとどまる。これらの症状は中心静脈栄養法以外のあらゆる治療法に抵抗性に経過する。常染色体劣性遺伝の形式で発症する症例が存在することから、遺伝性疾患である可能性が示唆される。

2. 原因

原因は不明であったが、血族結婚例と家族性発症例があり遺伝子疾患が疑われていた。近年の Whole exome analysis によって、プロスタグランジン輸送タンパクのひとつである SLCO2A1 遺伝子の変異による機能喪失による常染色体劣性遺伝病であることが示唆されている。

3. 症状

若年から鉄欠乏性貧血、低蛋白血症を呈し、十二指腸・小腸の難治性潰瘍を形成する。

4. 治療法

治療法は、鉄剤投与などの対処療法と栄養状態改善のための経腸栄養療法のみである。腸管狭窄による症状がある場合は、外科手術も行われる。根治療法はない。

5. 予後

慢性に続く貧血・低蛋白血症のため著しい QOL の低下、低栄養に伴う易感染性のリスクがある。また、腸管切除例では小腸機能不全症に至るリスクがある。生命予後に関するデータはない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 200人

2. 発病の機構

不明(SLCO2A 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(対処療法のみである)

4. 長期の療養

必要(慢性持続性に経過する)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準)

6. 重症度分類

重症例を対象とする。

・ヘモグロビン10.0g/dl以下の貧血、あるいはアルブミン値 3.0g/dl 以下の低アルブミン血症を重症とする。

・合併症として、腸管狭窄による腸閉塞症状を呈する場合を重症とする。

○ 情報提供元

「腸管希少難病群の疫学、病態、診断、治療の相同性と相違性から見た包括的研究班」

研究代表者 北里大学北里研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター 教授 日比 紀文

<診断基準>

確診例を対象とする。

非特異性多発性小腸潰瘍症の診断基準

主要所見

A. 臨床的事項

- 1) 複数回の便潜血陽性
- 2) 長期にわたる小球性低色素性貧血と低蛋白血症

B. X線・内視鏡所見

- 1) 近接、多発する非対称性狭窄、変形(X線所見)
- 2) 近接多発し、境界鮮鋭で浅く斜走、横走する地図状、テープ状潰瘍(内視鏡所見)

C. 切除標本上の特徴的所見

- 1) 回腸に近接多発する境界鮮鋭で平坦な潰瘍またはその瘢痕
- 2) 潰瘍は地図状ないしテープ状で、横走、斜走する
- 3) すべて UL-II までにとどまる非特異性潰瘍

鑑別疾患

- 1) 腸結核(疑診例を含む)
 - 2) クロウン病
 - 3) 腸管ベーチェット病/単純性潰瘍
 - 4) 薬剤性腸炎
-

確診例:

1. 主要所見の A2項目に加え、B の1)あるいは2)または C が認められるもの。
2. 十分に検索された標本上 C を満足するもの。

疑診例: 主要所見 A が認められるが、B または C の所見が明確でないもの。

注) 確診例、疑診例いずれも鑑別疾患の除外が必須である。

<重症度分類>

重症例を対象とする。

- ・ヘモグロビン10.0g/dl以下の貧血、あるいはアルブミン値 3.0g/dl 以下の低アルブミン血症を重症とする。
- ・合併症として、腸管狭窄による腸閉塞症状を呈する場合を重症とする。

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

4-30 胆道閉鎖症

○ 概要

1. 概要

胆道閉鎖症は、新生児期から乳児期早期に発症する難治性の胆汁うっ滞疾患である。炎症性に肝外胆管組織の破壊が起こり、様々なレベルでの肝外胆管の閉塞が認められる。全体の約 85%が肝門部において胆管の閉塞が認められる。また多くの症例で炎症性の胆管障害は肝外胆管のみならず肝内の小葉間胆管までおよんでいる。発生頻度は 10,000 から 15,000 出生に 1 人とされている。1989 年から行われている日本胆道閉鎖症研究会による全国登録には 2010 年までに 2516 例の登録が行われている。

2. 原因

原因としては先天的要素、遺伝的要素、感染などの種々の説が挙げられているが未だ解明はされていない。海外からは新生児マウスへのロタウイルス腹腔内投与による胆道閉鎖症類似動物モデルの報告がなされている。しかし国内での追試は成功例の報告がない。病理組織学的検討などでは炎症性変化は Th1 優位の炎症反応であることが示されている。また胆管細胞におけるアポトーシスの亢進などの現象は同定されているものの、このような現象を来す原因は未だ不明である。

3. 症状

新生児期から乳児期早期に出現する便色異常、肝腫大、黄疸が主な症状である。また胆汁うっ滞に伴うビタミン K の吸収障害のために出血傾向を来す場合がある。それに付随して全体の約 4%が脳出血で発症することが知られている。合併奇形としては無脾・多脾症候群、腸回転異常症、十二指腸前門脈などがある。外科的な治療が成功しなければ、全ての症例で胆汁性肝硬変の急速な進行から死に至る。

4. 治療法

胆道閉鎖症が疑われる症例に対して、採血検査や手術の画像検索を行う。しかし最終的な確定診断は直接胆道造影が必要である。胆道閉鎖症の診断が確定したら、病型に応じて肝外胆管を切除して、肝管あるいは肝門部空腸吻合術が施行される。上記手術により黄疸消失が得られるのは全体の約 6 割程度である。術後に黄疸が再発した場合や、上記合併症で著しく QOL が障害されている場合などには最終的に肝移植が必要となる。

5. 予後

胆道閉鎖症手術により黄疸消失が得られるのは全体の約 6 割程度である。術後に発症する続発症としては胆管炎と門脈圧亢進症が代表的なものである。胆管炎は術後早期に発症すると予後に大きな影響を及ぼし、全体の約 40%に胆管炎の発症が認められる。門脈圧亢進症は、それに付随するものとして消化管に発生する静脈瘤と脾機能亢進症が代表的なものである。消化管の静脈瘤は破裂により大量の消化管出血を来す可能性がある。脾機能亢進症は血小板をはじめとする血球減少を来す。また門脈圧亢進症に伴い肺血流異常(肝肺症候群や門脈肺高血圧)が起こりうる可能性がある。全国登録の集計では 10 年自己肝

生存率が 53.1%、20 年自己肝生存率が 48.5%である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 3500 人
2. 発病の機構
不明(先天的要素、遺伝的要素、感染などの種々の説が挙げられているが未説明)
3. 効果的な治療方法
未確立(閉塞した肝外胆管を切除して、肝管あるいは肝門部空腸吻合を施行するが、肝病態を治癒させることはできず、悪化した場合には肝移植以外に救命法がない)
4. 長期の療養
必要(遷延・進行する肝病態により生じる種々の合併症・続発症に対する治療を要するため)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類
班研究による重症度分類を用いて重症度2以上を対象とする。

○ 情報提供元

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」

研究代表者 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野 教授 田口智章

<診断基準>

以下のフローに従って診断を行い、胆道閉鎖症病型分類のいずれかに当てはまる肝外胆道の閉塞を認めるものを本症と診断する。

胆道閉鎖症の診断基準

A 症状

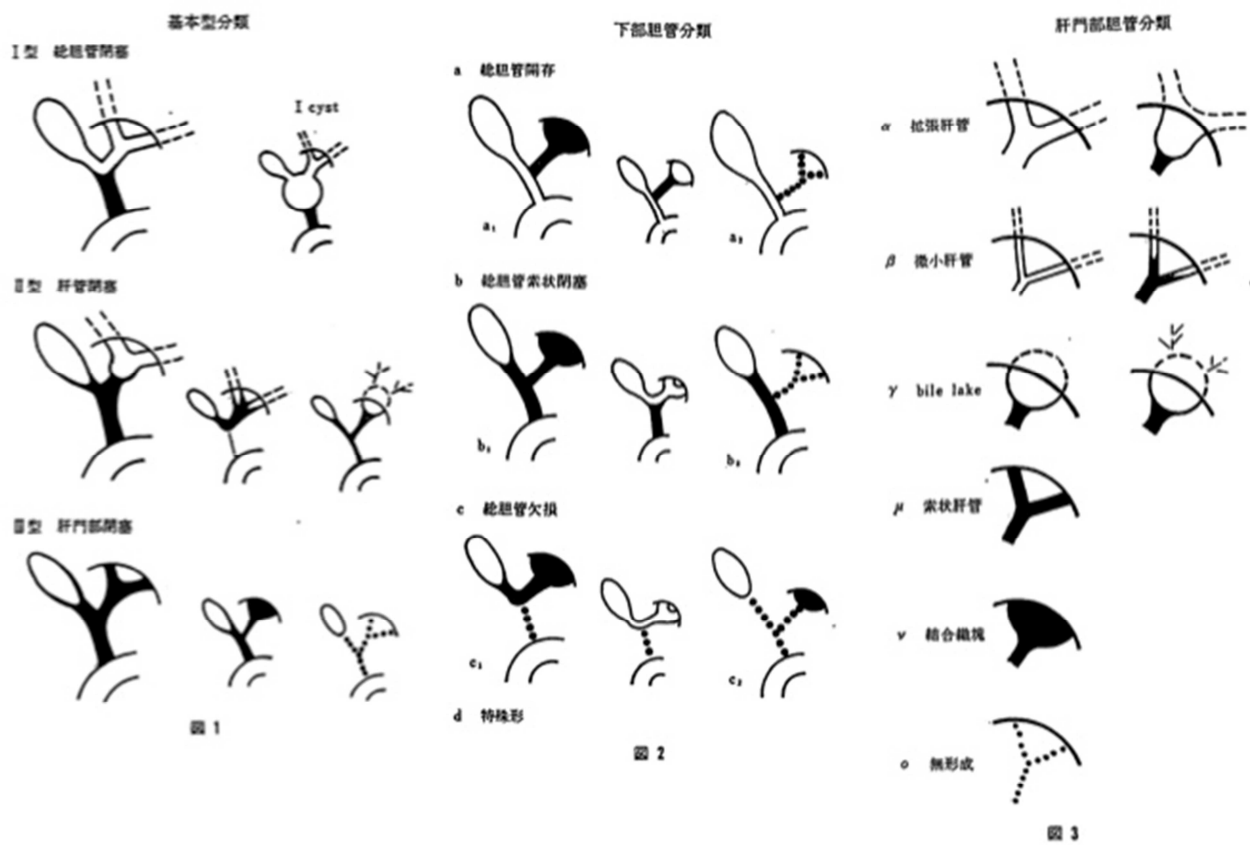
1. 黄疸、肝腫大、便色異常を呈することが多い。
2. 新生児期から乳児期早期に症状を呈する。

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：直接ビリルビン値の上昇を見ることが多い
2. 十二指腸液採取検査で、胆汁の混入を認めない
3. 画像検査所見
 - 1) 腹部超音波検査では以下に示す所見を呈することが多い
 - ① triangular cord *1：肝門部で門脈前方の三角形あるいは帯状高エコー。縦断像あるいは横断像で評価し、厚さが4 mm 以上を陽性と判定
 - ② 胆嚢の異常*2：胆嚢は萎縮しているか、描出できないことが多い。また胆嚢が描出される場合でも授乳前後で胆嚢収縮が認められない事が多い。
 - 2) 肝胆道シンチグラフィでは肝臓への核種集積は正常であるが、肝外への核種排泄が認められない

上記Aの症状を呈し、B1から3の検査で本症を疑う。

4. 確定診断は手術時の肉眼的所見あるいは胆道造影像に基づいて行う。胆道閉鎖症病型分類*3(下表)における基本型の3つの形態のいずれかに当てはまるもの



C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

胆道閉塞を伴わない新生児・乳児期発症閉塞性黄疸疾患、先天性胆道拡張症

<重症度分類>

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」における胆道閉鎖症重症度分類を用いて重症度2以上を対象とする。

重症度分類

- 軽快者:胆道閉鎖症に起因する症状・所見がなく、治療を必要としない状態
- 重症度1:胆道閉鎖症に起因する症状・所見があり治療を要するが、これによる身体活動の制限や介護を必要としない状態
- 重症度2:胆道閉鎖症に起因する症状・所見のため、治療を要し、これによる身体活動の制限や介護を要する状態であるが、病状が可逆的またはその進行が緩やかで肝移植を急ぐ必要がない状態
- 重症度3:胆道閉鎖症に起因する症状・所見、もしくは著しくQOL低下を来す続発症により生命に危険が及んでいる状態、または早期に肝移植が必要な状態

重症度分類は、以下の重症度判定項目により判定する

● 重症度判定項目

1. 胆汁うっ滞の状態

1+. 持続的な顕性黄疸を認めるもの

2. 胆道感染

① 胆道感染の定義(急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン 2013 に準ずる)

急性胆管炎診断基準

A. 全身の炎症所見				
A-1. 発熱(悪寒戦慄を伴うこともある)				
A-2. 血液検査: 炎症反応所見				
B. 胆汁うっ滞所見				
B-1. 黄疸の出現または増悪				
B-2. 血液検査: 肝機能検査異常				
確診	A、Bすべての所見を認めるもの			
疑診	A、Bのいずれかを認めるもの			
注	A-2: 白血球数の異常、血清CRP値の上昇、他の炎症を示唆する所見			
	B-2: 血清ALP, γ -GTP (GGT), ASTとALTの上昇			
	ALP: alkaline phosphatase, γ -GTP (GGT): γ -glutamyltransferase			
	AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase			
域値	A-1:	発熱	BT>38°C	
	A-2:	炎症所見	WBC ($\times 1,000/\mu\text{l}$)	<4, or >10
			CRP (mg/dl)	≥ 1
	B-1:	黄疸	T-Bil ≥ 2 (mg/dl)	
	B-2:	肝機能検査異常	ALP (IU)	>1.5 \times STD
			γ -GTP (IU)	>1.5 \times STD
			AST (IU)	>1.5 \times STD
			ALT (IU)	>1.5 \times STD

*STD (standard): 各症例の平時のデータ

② 胆道感染の重症度

- 1+. 過去 1 年以内に胆管炎を一回以上発症し、その入院加療期間が一か月未満のもの
- 2+. 過去 1 年以内に胆管炎による入院加療期間が一か月以上半年未満のもの
- 3+. 過去 1 年以内に胆管炎による入院加療期間が半年以上のもの、あるいは重症敗血症を合併した場合

3. 門脈圧亢進症(門脈血行異常の診断と治療のガイドライン 2007 に準ずる)

① 食道・胃・異所性静脈瘤

- 1+. 静脈瘤を認めるが易出血性ではない
- 2+. 易出血性静脈瘤を認めるが、出血の既往がないもの。易出血性静脈瘤・胃静脈瘤とは「門脈圧亢進症取り扱い規約」に基づき、Cb かつ F2 以上のもの、または発赤所見を認めるもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準ずる。
出血性静脈瘤を認めるが、治療によりコントロールが可能なもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準ずる。
- 3+. コントロールできない静脈瘤出血を認める。

② 肝肺症候群

- 1+. PaO₂が室内気で 80 mmHg 未満、70 mmHg 以上(参考所見:経皮酸素飽和度では 93-95%)
- 2+. PaO₂が室内気で 70 mmHg 未満、50 mmHg 以上(参考所見:経皮酸素飽和度では 85-92%)
- 3+. PaO₂が室内気で 50 mmHg 未満(参考所見:経皮酸素飽和度では 84%以下)

③ 門脈肺高血圧症(肺高血圧症治療ガイドライン 2012 年改訂版に準ずる)

- 診断基準(the European Respiratory Society Pulmonary Hepatic Vascular Disorder Task Force 2004 Consensus Report)
 - a. 慢性肝疾患の有無に関わらず門脈圧亢進症を認める
 - b. 安静時平均肺動脈圧(mPAP) >25mmHg
 - c. 平均肺動脈楔入圧(cPCWP) <15mmHg
 - d. 肺血管抵抗 (PVR) > 240dyne/sec/cm²
- 2+. mPAP が 25 mmHg 以上、35 mmHg 未満
- 3+. mPAP が 35 mmHg 以上

④ 症状

- 1+. 出血傾向、脾腫、貧血のうち一つもしくは複数を認めるが、治療を要しない
- 2+. 出血傾向、脾腫、貧血のうち治療を必要とするものを一つもしくは複数を認める

4. 関連する病態:胆道閉鎖症を原因とする場合

① 皮膚掻痒(白取の痒み重症度基準値のスコア)

程度	日中の症状	夜間の症状
0 なし	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない
1 軽微	時にムズムズするが、特に掻かなくても我慢できる	就寝時わずかに痒いが、特に意識して掻くほどでもない。よく眠れる。
2 軽度	時には手がいき、軽く掻く程度。一度おさまり、あまり気にならない。	多少、痒みはあるが、掻けばおさまる。痒みのために目が覚めることはない。
3 中等度	痒くなり、人前でも掻く。痒みのためにイライラし、たえず掻いている。	痒くて目が覚める。ひと描きすると一応は眠れるが、無意識のうちに眠りながら掻く
4 高度	いてもたってもいられない痒み。掻いてもおさまらずますます痒くなり仕事も勉強も手につかない。	痒くてほとんど眠れない。しょっちゅう掻いているが、掻くとますます痒みが強くなる。

1+. 上記の1程度の痒み

2+. 上記の2または3程度の痒み

3+. 上記の4程度の痒み

② 成長障害

1+. 身長 SD スコアが-1.5 SD 以下

2+. 身長 SD スコアが-2 SD 以下

3+. 身長 SD スコアが-2.5 SD 以下

5. 肝機能障害の評価: 採血データおよび Child-Pugh score

1+. 下記表の高度異常が2系列以上認められるもの

2+. 7~9点

3+. 10点以上

			高度異常
A系列	1	アルブミン	2.8g/dl未満
B系列	2	血清総ビリルビン	5.0mg/dl以上
C系列	3	AST	200単位以上
	4	ALT	200単位以上
D系列	5	GGTP	200単位以上

(難治性疾患克服研究事業における肝疾患の重症患者認定からの改変)

Child-Pughスコア

スコア	1点	2点	3点
脳症	なし	I-II°	III-IV°
腹水	なし	軽度	中等度
Bil (mg/dl)	<2	2-3	3<
Alb (g/dl)	3.5<	2.8-3.5	<2.8
PT (%)	70%<	40-70%	<40%

6. 身体活動制限: performance status

grade	performance status
0	無症状で社会活動ができ,制限をうけることなく,健常人と同等にふるまえる.
1	軽度の症状があり,肉体労働は制限を受けるが,歩行,軽労働や座業はできる,例えば軽い家事,事務など.
2	歩行や身の回りのことはできるが,時に少し介助がいることもある.軽労働はできないが,日中の50%以上は起居している.
3	身の回りにある程度のことではできるが,しばしば介助がいり,日中の50%以上は就床している.
4	身の回りのこともできず,常に介助がいり,終日就床を必要としている.

1+. PS 1

2+. PS 2 or 3

3+. PS 4

● 重症度判定

因子/重症度	軽快者	重症度1	重症度2	重症度3
胆汁うっ滞	-	1+		
胆道感染	-	1+		
門脈圧亢進症	-	1+	2+	3+
身体活動制限	-	1+	2+	3+
関連病態	-	1+	2+	3+
肝機能障害	-	1+	2+	3+

- 重症度判定項目の中で最も症状の重い項目を該当重症度とする。
- 胆汁うっ滞については、あれば重症度1以上。重症度2以上かどうかは他の5項目の状態によって決定され、必ずしも胆汁うっ滞の存在は必要とはしない。

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

4-31 総排泄腔外反症

○ 概要

1. 概要

総排泄腔外反症は、稀少難治性の先天性下腹壁形成異常で、臍帯ヘルニアの下方中心に外反した回盲部が存在し、その両側に二分した膀胱が外反して存在する。鎖肛を合併し大腸は低形成で短く、内・外性器異常、恥骨離開を有し、多くは腎奇形、仙骨奇形、下肢奇形、染色体異常、脊髄髄膜瘤なども合併する。生後から何回もの外科治療と長期入院が必要であるが、適切な治療方針には不明な部分が多い。女性の場合、内性器は双角に分離し子宮腔形成が必要で、男児では、陰核形成不全のため女児として育てられている例もある。成長しても、外陰形成、膣形成、膀胱拡大術、腎不全による腎移植の必要な例も多く、一生にわたるケアが必要である。

発生頻度は、出生 15-20 万人に1人とされ、性別では、若干女児に多い。過去 20 年間(1976-1995)の日本直腸肛門奇形研究会登録症例 1992 例の解析では、0.7%(14 例)であった。

2. 原因

胎生4週に4つの皺襞が合わさって体壁が形成されるが、この時期に腹部から骨盤にかけての下腹壁が形成されないために発生すると考えられ、腹壁が形成されないため回盲部の管腔形成が傷害され、腸管と膀胱が外反した状態になると考えられている。発生には、多因子が関与すると考えられ、ヒトにおける遺伝子異常は明らかにされていない。疫学調査では、体外受精、喫煙、向精神薬服薬などが報告されているが、明確な因果関係は不明である。

3. 症状

臍帯ヘルニアを合併し、その下方に外反した膀胱と回盲部が存在する。鎖肛を合併し、外陰は形成不全のため肉眼的に男女の区別が困難である。男児の場合は性腺を鼠径部に触知することが多い。恥骨離開を伴っているため、下肢がやや外反した位置に存在する。外反している膀胱は機能が低下し、9割は排尿のためにカテーテル管理が必要となる。排便機能に関しては、大腸人工肛門管理となるが、大腸が短く仙骨神経機能不全を合併している約半数の症例では、肛門形成が不可能で永久人工肛門となる。肛門形成がなされた場合でも、排便は浣腸管理となる。髄膜瘤のため、歩行障害も出現する。腎奇形や膀胱尿管逆流により腎不全も長期的合併症として重要である。染色体男性で外陰形成不全のために女性として育児された場合、精巣からの男性ホルモンで脳に男性として刷り込みがなされるため、精神的な葛藤の原因となる。男児として育てられた2/3は、男性としての性決定に満足している。

4. 治療法

新生児期は、外反回盲部閉鎖、大腸人工肛門造設、外反膀胱閉鎖、恥骨閉鎖を行い、生後3ヶ月から1歳半で、外陰形成、肛門形成、膀胱形成などの手術が施行されることもある。外陰部に痕跡でも外陰を有する場合は、男性として外陰形成を行う。現在の医療では機能的な男性外陰を作成することは不可能なため、外陰形成が困難と考えられる場合は、女性としての外陰形成を行う。性の決定は、将来の生殖器形成

の必要性など両親を含めたチーム医療によるカウンセリングが前提となる。女兒の場合、二次性徴初来前に、腔形成、子宮流出路形成を行う必要がある。

5. 予後

1960年に最初の手術生存例が発生するまでは死亡率が100%であったが、1980年代には生存率が90%にまで到達した。しかし、直腸肛門機能、排尿機能、生殖機能において大きな障害を有するため、生涯にわたる継続的治療や精神的カウンセリングが必要である。

○ 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(疫学的因果関係の報告はあるが、詳細は不明である)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法が中心)

4. 長期の療養

必要(排便・排尿障害の他に、思春期における腔狭窄による流血路障害や妊娠・出産など生殖器障害に関しても生涯にわたる治療が必要である。腎不全に伴う透析治療や腎移植、さらに脊髄機能障害例では下肢運動障害への治療が必要である。)

5. 診断基準

あり(日本小児外科学会承認の診断基準あり)

6. 重症度分類

以下のいずれかを満たす例を重症例として対象とする。

- 1) 直近1年間で1回以上急性腹症により入院治療を要したことがある場合。
- 2) 尿路感染症(UTI)を繰り返す場合(直近6ヵ月で3回以上38℃以上の発熱を伴う尿路感染症を来す場合。)
- 3) 腎:CKD重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合
- 4) 性交困難な腔狭窄に対する腔形成が必要な場合

○ 情報提供元

日本直腸肛門奇形研究会全国鎖肛登録事業集計

研究会代表者 東海大学医学部小児外科 教授 上野 滋

日本小児外科学会全国新生児外科全国集計

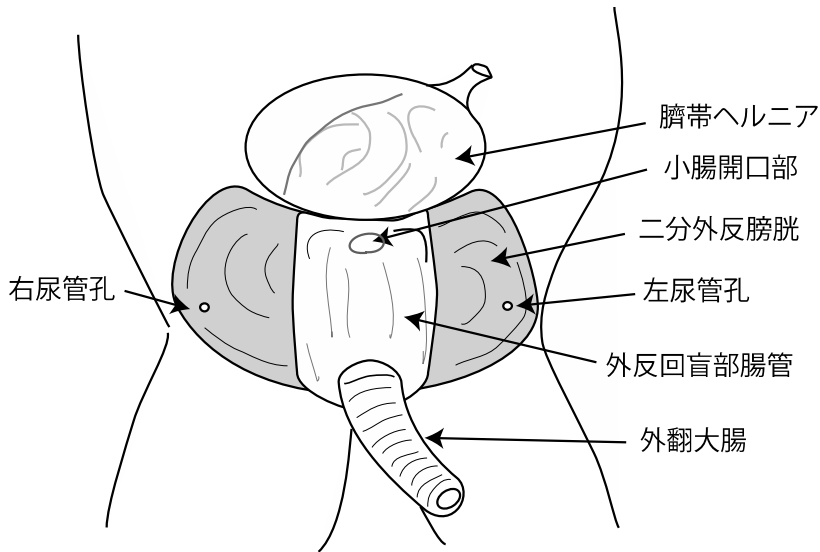
日本小児外科学会学術委員会 担当理事 久留米大学小児外科 教授 八木 實

<診断基準>

先天性下腹壁・外陰形成不全症で、生下時の特徴的身体所見で診断は確定する。

臍帯ヘルニアの下方に接して膀胱が二つに外反分裂して存在し、その間に回盲部腸管が外反して介在する。大腸は短小で、翻転した回盲部から翻転脱出している。外陰部は、低形成で二つに分裂し、外観からは男女の区別がつかない。恥骨は離開している。女性の場合、重複膈・子宮のように二分している。男性の場合、外性器は二分し低形成である。その他、泌尿器奇形、脊髄髄膜瘤の合併も多い。

<身体的所見シエーマ>



<重症度分類>

以下のいずれかを満たす例を重症例として対象とする。

- 1) 直近1年間で1回以上急性腹症により入院治療を要したことがある場合。
- 2) 尿路感染症(UTI)を繰り返す場合(直近6カ月で3回以上38℃以上の発熱を伴う尿路感染症を来す場合。)
- 3) 腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合
- 4) 性交困難な腔狭窄に対する腔形成が必要な場合

CKD 重症度分類ヒートマップ

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

4-32 総排泄腔遺残症

○ 概要

1. 概要

総排泄腔遺残症は、女兒の直腸肛門奇形の特異型で、尿道、膣、直腸が総排泄腔という共通管に合流し、共通管のみが会陰部に開口する特殊稀少難治性疾患である。総排泄腔は胎生 6 週に直腸と尿路に分離する組織であるが、この分離過程が障害され発生する。直腸肛門形成の他に膣形成が必要で、幼少期に手術された膣は、長期的に狭窄や閉鎖などの問題点が多く、思春期に入ってからブジーや膣口形成などの治療が必要となる。病型には、variation が多く、適切な治療には各症例の病態理解と経験が必要である。

2. 原因

泌尿生殖隔膜が総排泄腔を直腸と尿路に分離するが、魚類で Wtip (WT-1-interacting protein) を knock-out すると、腎嚢胞や総排泄腔遺残が発生し、マウスでは、Shh-Wif1- β -catenin 遺伝子カスケードに異常があると総排泄腔遺残が発生する。しかし、ヒトでの詳細な発生機序は不明である。

3. 症状

直腸が総排泄腔に開口するため排便ができない。そのため生下時に横行結腸を用いた人工肛門造設する。尿道も総排泄腔に開口するが、総排泄腔を通じて排尿できる場合とできない場合があり、排尿障害が存在する場合は、膀胱瘻の造設が必要となる。また、胎生期から排尿障害が発生すると水腫症を合併し、胎便が腹腔に漏れ胎便性腹膜炎を合併し、腹腔ドレナージが生直後に必要となる。膣に関しては、放置すると思春期に月経流出路障害から、子宮・膣留血腫が発生するため、早期に一次的膣形成を行うか、膣の形成が不十分な場合は、思春期に直腸、小腸を用いた代用膣形成を行う。

4. 治療法

新生児期は、人工肛門造設する。総排泄腔が 3cm 未満の場合、幼児期に一次的膣・肛門形成を行う。後矢状切開による肛門・膣形成の他に、膣の形成には skin flap を用いた膣形成、TUM (Total urogenital mobilization) などがある。創排泄腔が 3cm 以上の場合、膣が低形成の場合が多く、空腸や直腸を用いた代用膣作成を行う。早期に膣形成を行った場合は、膣孔狭窄予防のため継続した膣ブジーが必要である。

5. 予後

本邦の全国統計調査では、膣形成後の長期的問題点として、月経流出路狭窄が 41.4%に認められ、そのうち 91.4%が急性腹症、65.8%に月経困難症を呈していた。術後排便機能は比較的良好で、約 8 割で禁制が保たれ、排尿機能も 6 割で良好な自排尿が獲得されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 800 人(30 年間で 500 人と推定され、全年齢では 6 割増しとした)

2. 発病の機構

不明(遺伝子異常などの報告はあるが未解決)

3. 効果的な治療方法

未確立(鎖肛の外科的治療に関しては概ね満足の結果が得られているが、泌尿生殖器、特に膣形成

に関しては症例により重症度が異なり定型的治療は確立されていない)

4. 長期の療養

必要(排便・排尿障害の他に、思春期における腔狭窄による流血路障害や妊娠・出産など生殖器障害に関しても生涯にわたる治療が必要である)

5. 診断基準

あり(日本小児外科学会承認の診断基準あり)

6. 重症度分類

以下のいずれかを満たす例を重症例として対象とする。

- 1)直近1年間で1回以上急性腹症により入院治療を要したことがある場合。
- 2)尿路感染症(UTI)を繰り返す場合(直近6ヵ月で3回以上38℃以上の発熱を伴う尿路感染症を来す場合。)
- 3)腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合
- 4)性交困難な腔狭窄に対する腔形成が必要な場合

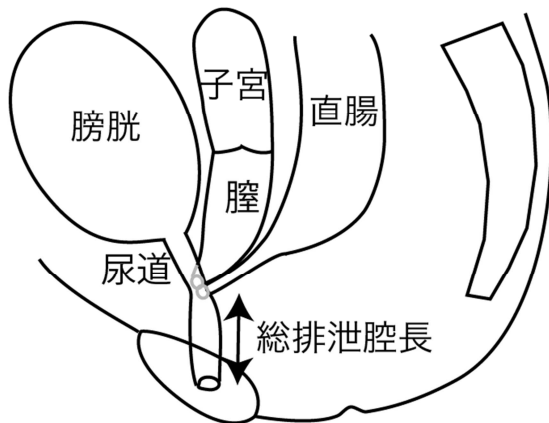
○ 情報提供元

「総排泄管残存症における生殖機能の実態調査:生殖機能保持・向上のための治療指針の作成に向けて」
研究代表者 東京大学医学部附属病院 講師 大須賀 穰

<診断基準>

以下の2項目のうち、いずれか1項目を満たせば確定診断とする。

1. 手術所見により、直腸・肛門、膣、尿道が分離せず共通管を形成し会陰部に一孔のみみられる場合
2. 会陰部瘻孔および人工肛門からの造影、CT、MRIなどの画像診断で、直腸・肛門、膣、尿道が分離せず共通の総排泄腔を形成し会陰部に一孔のみ開口している場合。



<重症度分類>

以下のいずれかを満たす例を重症例として対象とする。

- 1) 直近1年間で1回以上急性腹症により入院治療を要したことがある場合。
- 2) 尿路感染症(UTI)を繰り返す場合(直近6カ月で3回以上38℃以上の発熱を伴う尿路感染症を来す場合。)
- 3) 腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合
- 4) 性交困難な腔狭窄に対する腔形成が必要な場合

CKD 重症度分類ヒートマップ

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

4-33 先天性横隔膜ヘルニア

○ 概要

1. 概要

先天性横隔膜ヘルニアとは、発生異常によって先天的に生じた横隔膜の欠損孔を通じて、腹腔内臓器が胸腔内へ脱出する疾患をいう。胸腔内に脱出する腹腔内臓器には、小腸、結腸、肝臓、胃、十二指腸、脾臓、膵臓、腎臓などがある。

2. 原因

胎生初期に連続していた胸腔と腹腔は、胎生 8 週にはいくつかの襞の融合した膜により分離されるが、後外側から延びる胸腹裂孔膜が形成不全を起こすと裂孔を生じる。その原因として、レチノイン酸経路の障害や病因遺伝子の関与が示唆されているもののいまだ明らかな病因は解明されていない。臓器による肺の圧迫によって肺低形成が生じる。このような肺では、出生後に新生児遷延性肺高血圧を来しやすい。

3. 症状

出生直後に死亡する重症例から、新生児期を無症状で過ごす軽症例まで非常に幅広い。重症例の病態と症状は、腹腔内臓器の圧迫により生じる肺低形成と、その低形成肺に続発する新生児遷延性肺高血圧の程度に依存している。すなわち、最も重症な例では生直後からの著明な呼吸不全・循環不全により、チアノーゼ、徐脈、無呼吸などを呈し、しばしば蘇生処置を要する。出生直後に蘇生を要さない場合でも、大多数(約 90%)の症例では生後 24 時間以内に呼吸困難症状で発症する。

4. 治療法

本症は手術によって横隔膜を修復することで治療が行われる。手術は、一般に呼吸循環状態の安定化を確認してから行う。脱出臓器を胸腔から脱転させたあと、横隔膜の修復を行う。横隔膜の欠損孔が小さければ直接縫合閉鎖、大きければ人工布を用いてパッチ閉鎖を行う。本症の呼吸管理に”gentle ventilation”の概念が導入され、最小限の条件で肺の気圧外傷を回避する呼吸管理が一般的となった。呼吸条件の設定を抑制し、高二酸化炭素血症や低酸素血症を容認して呼吸管理を行う。また一酸化窒素(NO)吸入療法によって肺血管抵抗をできるだけ低下させて、右室の後負荷を軽減させるとともに、肺動脈圧が体血圧を上回る場合には、動脈管の開存を維持して、右心不全を回避しながら心拍出量の維持に努める。

5. 予後

2011 年に行われた全国調査では、新生児例全体の 75%が生存退院し、重篤な合併奇形や染色体異常を伴わない本症単独例では、84%が生存退院している。しかし、近年増加している重症の救命例では、反復する呼吸器感染、気管支喘息、慢性肺機能障害、慢性肺高血圧症、胃食道逆流症、逆流性食道炎、栄養障害に伴う成長障害、精神運動発達遅延、聴力障害、漏斗胸、脊椎側弯などを発症しやすい。生存例の 15~30%程度にこれらの後遺症や障害を伴うことが報告されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 5,000 人
2. 発病の機構
不明(一部の症例では、染色体異常やレチノール代謝に関連した遺伝子の異常が関与すると言われている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(ヘルニア自体は手術的に治療されるが、本症に起因した肺低形成そのものは手術で治療することができないため、術後長期間に渡る合併症や後遺症に対する治療を継続する必要がある。)
4. 長期の療養
必要(本症に起因した肺低形成そのものの治療法はなく対症療法に終始するため、術後長期間に渡る合併症や後遺症に対する治療や療養が必要である)
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
重症例を対象とする。

○ 情報提供元

「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究班」
研究代表者 大阪府立母子保健総合医療センター小児外科 主任部長 臼井規朗

<診断基準>

先天性横隔膜ヘルニアの診断基準

新生児期に以下の2項目のうち、いずれか1項目を満たせば確定診断とする。

1. CT、MRI、超音波検査などの画像診断(出生前検査を含む)で、腹腔内臓器が横隔膜を越えて胸腔内に脱出していることが確認できた場合
2. 胸部単純レントゲン写真で本症が疑われ、手術所見により腹腔内臓器が横隔膜を越えて胸腔内に脱出していることが確認できた場合

ただし、膜状構造物(ヘルニア嚢)を有した状態で腹腔内臓器が横隔膜を越えて胸腔内に脱出している場合(有嚢性横隔膜ヘルニア)は、横隔膜弛緩症との鑑別を要する。また、外傷などの後天性の原因が疑われる場合は、本疾患から除外する。

<重症度分類>

重症例を対象とする。

重症例

上記の診断方法により本症の確定診断が得られたうち、以下の 9 項目のうち、少なくとも 1 項目以上に該当する症例

- a) -2SD を越える低身長または低体重を示す
- b) 精神発育遅滞・運動発達遅滞・その他中枢神経障害を有する
- c) 難聴のために治療を要する
- d) 人工呼吸管理・酸素投与・気管切開管理を要する
- e) 経静脈栄養・経管栄養(胃瘻を含む)を要する
- f) 胃食道逆流症のために外科的または内科的治療を要する
- g) 肺高血圧治療薬の投与を要する
- h) 反復する呼吸器感染のために 1 年間に 2 回以上の入院加療を要する
- i) 経過観察または治療が必要な漏斗胸・側弯などの胸郭変形を有する

軽症例

上記の診断方法により本症の確定診断が得られたうち、(2)の a)～i)のいずれの項目にも該当しない症例

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

4-34 ヒルシュスプルング病(全結腸型、小腸型に限る)

○ 概要

1. 概要

肛門から連続する無神経節腸管のため生後数日の間に機能性の腸閉塞症状で発見される。その後ヒルシュスプルング病と診断される。無神経節腸管の短い短域型では多くが乳児期に根治術が可能であるが、長域型以上その中でも全結腸型以上の症例は重症であり長域腸管蠕動不全のため人工肛門造設が必要であり、は死亡症例も多い。特に全結腸以上の症例数は全体の10%程度と稀であるために調査も不十分なまま課題として残され、治療法の開発も遅れている。全結腸型以上については症例の蓄積を行い検討する必要がある。

2. 原因

ヒルシュスプルング病の原因遺伝子として既に10種類以上が同定されており、遺伝子異常で発症するタイプもあきらかになっている。全結腸以上の症例に関しては家族発生例を認め、遺伝子異常によるものが多いという報告があるが、多くは散発性に発症すると考えられているためその多くはいまなお原因不明である。

3. 症状

胎便排泄遅延、腹部膨満で発症し、短域型の症例は慢性的な便秘症状で経過する場合もあるが、無神経節腸管の長さが長くなる症例では放置すると腸炎から敗血症へと至り死亡する症例も存在する。

4. 治療法

無神経節腸管の切除と肛門への吻合が根治術となる。結腸を残した吻合の場合は術後に排便回数の増加を認める。全結腸以上にわたる症例では無神経節腸管切除による根治術後も、栄養吸収障害や水分管理目的で埋め込み型の中心静脈カテーテルの留置が必要な場合が多い。小腸型を含む無神経節腸管が広範囲に及ぶ症例には小腸移植あるいは多臓器移植を必要とする症例も存在する。

5. 予後

1998-2002年の全国統計調査では、全症例1103例の死亡率が3.0%であるのに対し全結腸以上の死亡率は15.8%、小腸型では35.5%と高くなっていた。特に無神経節腸管の範囲がトライツ靭帯から75cm以内の口側に及ぶ症例に関しては83.3%であり、現状の外科的治療と栄養管理だけでは救命できない症例がほとんどである。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約10000人(全結腸型、小腸型に限ると1000人)
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要
4. 長期の療養
必要(改善が見込まれないため)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類
研究班作成の重症度分類を用いて項目を満たすものとする。

○ 情報提供元

「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」
研究代表者 九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野 教授 田口智章

<診断基準>

確定診断されたもののうち全結腸型、小腸型を対象とする。

診断方法

以下の項目を満たすもの

臨床症状と病理所見の双方を満たせば確定診断とする
ただし病理所見は1または2のいずれかを満たせばよい

臨床症状

消化管に器質的閉塞がないにもかかわらず嘔吐、腹部膨満などの腸閉塞症状や、排便障害、頑固な便秘、腸炎を呈する

病理所見

1. 直腸粘膜生検のアセチルコリンエステラーゼ染色により神経線維の増生および神経節細胞の欠如を認める
2. 手術により得られた消化管の全層標本で肛門から連続して腸管壁内神経節細胞の欠如を認める

無神経節腸管の長さにより以下の様に分類する。

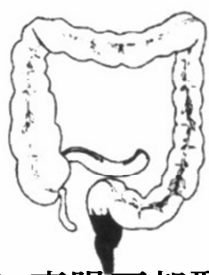
直腸下部型（肛門から直腸下部まで）

S状結腸型（直腸下部からS状結腸まで）

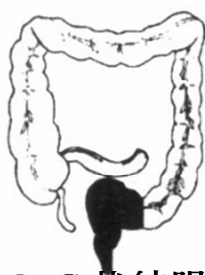
左右結腸型（下行結腸から盲腸まで）

全結腸型（回盲部から口側30cmの回腸まで）

小腸型（回盲部から口側30cmの回腸を超える範囲）



1. 直腸下部型



2. S状結腸型



3. 左右結腸型



4. 全結腸型



5. 小腸型

<重症度分類>

経静脈栄養や経管栄養管理を必要とする症例を重症例として対象とする。

※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。

4-35 アラジール症候群

○ 概要

1. 概要

アラジール症候群は、小葉間胆管減少症による慢性胆汁うっ滞に特徴的な肝外症状を伴う、遺伝性肝内胆汁うっ滞症である。従来の臨床症状による診断では、「肝臓、顔貌、心血管、眼球、椎体の全てに異常が見られる場合を完全型アラジール症候群、肝臓を含めて上記の3症状を伴う場合を不完全型アラジール症候群」という。近年は、これらの臨床症状を全ては満たさないが、特有の遺伝子異常を伴う場合も本症として報告されている。日本の全国調査では、患者数は200~300人程度と推測された。

2. 原因

原因遺伝子としてJAG1が1997年に、Notch2が2006年に、それぞれ発見され、現在ではJAG1の異常によるアラジール症候群1型とNotch2によるアラジール症候群2型が区別されるようになった。JAG1とNotch2はともに、Notchシグナル伝達系を構成し、この遺伝子異常が胎生期の発生過程で何らかの影響をきたすことが原因と考えられているが、病態の詳細は不明である。

3. 症状

乳児期から始まる黄疸が主要症状であり、しばしば胆道閉鎖症や新生児肝炎と鑑別を要する。非典型例では、黄疸がなく、先天性心疾患や腎障害が前景に立つ場合がある。特に、本症2型では重症腎障害が特徴的とされる。心血管系の異常としては末梢性肺動脈狭窄が、椎体異常では前方弓癒合不全が、眼球では後部胎生環が特徴的な異常である。さらに、発育・発達障害、性腺機能不全、消化管の異常などを伴う場合がある。

黄疸を伴う本症患者の約3分の1が幼児期以降に胆汁うっ滞性肝硬変に進行する。近年、このような場合も肝移植によって長期生存が可能になってきた。一方、肝移植後も成長障害や頭蓋内出血をきたす可能性が報告されている。特に、肝移植が可能になってからは、胆汁うっ滞性肝硬変よりも血管奇形による頭蓋内出血が重要な合併症になっている。

4. 治療法

慢性の胆汁うっ滞や成長障害に対して、脂溶性ビタミンや中鎖脂肪酸(MCT)の補充など栄養療法を長期に継続する。痒みや高脂血症に対して陰イオン交換樹脂や脂質降下薬が使われる場合がある。胆汁うっ滞性肝硬変に進行したり、痒みなどにより著しくQOLが低下した場合には肝移植が行われる。重篤な心疾患については外科手術が、腎不全については透析や腎移植が必要なことがある。

5. 予後

症例ごとに罹患臓器の病変や重症度が大きく異なり、それぞれ予後も異なる。日本の全国調査では24%の症例で肝移植、4%の症例で開心術、9%の症例で心臓カテーテル治療が実施されていた。また、成長障害が49%、発達遅延が26%に認められ、長期にわたる包括的な診療を求められる例が多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約200～300人

2. 発病の機構

不明（遺伝子異常が見出されているが具体的な発病機構は未解明である）

3. 効果的な治療方法

未確立（肝臓、心臓、腎臓が主要な罹患臓器であるが、それぞれの重症度に応じて肝移植、心臓手術やカテーテル治療、血液浄化や腎移植を含む腎代替療法が実施される）

4. 長期の療養

必要（遷延・進行する肝病態、循環不全、腎機能障害により生じる種々の合併症・続発症に対する治療を要するため）

5. 診断基準

あり（研究班および日本小児栄養消化器肝臓学会作成の診断基準）

6. 重症度分類

肝疾患、心・血管病変、腎疾患、頭蓋内血管病変など Alagille 症候群に起因する症候により重症度を判定し、いずれかを満たす場合を対象とする。

○ 情報提供元

「Alagille 症候群など遺伝性胆汁うっ滞性疾患の診断ガイドライン作成、実態調査並びに生体資料のバンク化に関する研究班」

「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究班」

<診断基準>

1. 主要な症候

(1) 肝病理所見による小葉間胆管の減少

(2) 臨床所見

- ① 胆汁うっ滞
- ② 心臓血管奇形（末梢性肺動脈狭窄が最も特徴的所見である）
- ③ 骨格の奇形（蝶形椎体が特徴的所見である）
- ④ 眼球の異常（後部胎生環が特徴的所見である）
- ⑤ 特徴的な顔貌

2. その他の症候

腎臓，神経血管，脾臓などにアラジール症候群に特徴的な異常の認められる場合も本症の診断に重要な所見である。

3. 参考事項

(1) 常染色体優性遺伝形式の家族歴

血族内にアラジール症候群と診断された者がおり、その遺伝形式が常染色体優性遺伝に矛盾しない。

(2) 遺伝子診断

JAG1 遺伝子，または NOTCH2 遺伝子に変異を認める。

4. 診断の判定基準

以下に挙げた2つの場合のいずれかを満たす場合を、アラジール症候群と診断する。

○典型例：

1の(1)を満たし、かつ、(2)の①から⑤のうち、3項目以上を満たすもの。

○非典型例，または変異アリルを有するが症状の乏しい不完全浸透例：

- ・ 1または2に挙げたアラジール症候群に特徴的な症候が、1項目以上見られる。
- ・ 常染色体優性遺伝に矛盾しない家族歴がある。
- ・ 遺伝子診断で上記の所見が認められる。

上記の3項目のうち、2項目以上を満たすもの。

<重症度分類>

肝疾患、心・血管病変、腎疾患、頭蓋内血管病変など Alagille 症候群に起因する症候により重症度を判定し、いずれかを満たす場合を対象とする。

<肝疾患>

重症度 2 以上を対象とする。

重症度分類

- 軽症者：Alagille 症候群に起因する臨床症状はあるが、治療を必要としない状態
- 重症度 1：Alagille 症候群に起因する臨床症状があり治療を要するが、これによる日常生活の制限や介護を必要としない状態
- 重症度 2：Alagille 症候群に起因する臨床症状のため、治療を要し、これによる日常生活の制限や介護を要する状態であるが、病状が可逆的またはその進行が緩やかで肝移植を急ぐ必要がない状態
- 重症度 3：Alagille 症候群に起因する臨床症状、もしくは著しく QOL 低下を来す続発症により生命に危険が及んでいる状態、または早期に肝移植が必要な状態

以下の重症度判定項目により重症度を判定する。

1. 胆汁うっ滞の状態

1+ 持続的な顕性黄疸を認めるもの

2. 門脈圧亢進症（門脈血行異常の診断と治療のガイドライン 2013 に準ずる）

① 食道・胃・異所性静脈瘤

1+ 静脈瘤を認めるが易出血性ではない

2+ 易出血性静脈瘤を認めるが、出血の既往がないもの。易出血性食道・胃静脈瘤とは「食道・胃静脈瘤内視鏡所見記載基準」に基づき、F2 以上のもの、または F 因子に関係なく発赤所見を認めるもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準ずる。

3+ 易出血性静脈瘤を認め、出血の既往を有するもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。異所性静脈瘤とは、門脈領域の中で食道・胃静脈瘤以外の部位、主として上・下腸管膜静脈領域に生じる静脈瘤をいう。すなわち胆管・十二指腸・空腸・回腸・結腸・直腸静脈瘤、及び痔などである。

② 肝肺症候群

1+ PaO₂が室内気で 80 mmHg 未満、70 mmHg 以上（参考所見：経皮酸素飽和度では 93-95%）

2+ PaO₂が室内気で 70 mmHg 未満、50 mmHg 以上（参考所見：経皮酸素飽和度では 85-92%）

3+ PaO₂が室内気で 50 mmHg 未満（参考所見：経皮酸素飽和度では 84%以下）

③ 門脈肺高血圧症（肺高血圧症治療ガイドライン 2012 年改訂版に準ずる）

1+ 診断基準（the European Respiratory Society Pulmonary Hepatic Vascular Disorder Task Force 2004 Consensus Report）

a. 慢性肝疾患の有無に関わらず門脈圧亢進症を認める

- b. 安静時平均肺動脈圧 (mPAP) >25mmHg
- c. 平均肺動脈楔入圧 (mPCWP) <15mmHg
- d. 肺血管抵抗 (PVR) >240dyne/sec/cm²

2+ mPAP が 25 mmHg 以上、35 mmHg 未満

3+ mPAP が 35 mmHg 以上

④ 症状

- 1+ 出血傾向、脾腫、貧血のうち一つもしくは複数を認めるが、治療を要しない
- 2+ 出血傾向、脾腫、貧血のうち治療を必要とするものを一つもしくは複数を認める

3. 関連する病態：Alagille 症候群を原因とする場合

① 皮膚掻痒（白取の「痒みの重症度基準」）

程度	日中の症状	夜間の症状
0 なし	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない
1 軽微	時にムズムズするが、特に掻かなくても我慢できる	就寝時わずかに痒いが、特に意識して掻くほどでもない。よく眠れる。
2 軽度	時には手がいき、軽く掻く程度。一度おさまり、あまり気にならない。	多少、痒みはあるが、掻けばおさまる。痒みのために目が覚めることはない。
3 中等度	痒くなり、人前でも掻く。痒みのためにイライラし、たえず掻いている。	痒くて目が覚める。ひと描きすると一応は眠れるが、無意識のうちに眠りながら掻く
4 高度	いてもたってもいられない痒み。掻いてもおさまらずますます痒くなり仕事も勉強も手につかない。	痒くてほとんど眠れない。しょっちゅう掻いているが、掻くとますます痒みが強くなる。

1+ 上記の 1 程度の痒み

2+ 上記の 2 または 3 程度の痒み

3+ 上記の 4 程度の痒み

② 脂溶性ビタミン欠乏症や高コレステロール血症

1+ これらの病態のために薬物治療を要する場合

4. 肝機能障害の評価：採血データおよび Child-Pugh score

1. 血液データ

1+ 下記表の高度異常が 2 系列以上認められるもの

2. Child-Pugh score

2+ 7~9 点 (Child-Pugh score Grade B)

3+ 10 点以上 (Child-Pugh score Grade C)

			高度異常
A系列	1	アルブミン	2.8g/dl未満
B系列	2	血清総ビリルビン	5.0mg/dl以上
C系列	3	AST	200単位以上
	4	ALT	200単位以上
D系列	5	GGTP	200単位以上

(難治性疾患克服研究事業における肝疾患の重症患者認定からの改変)

Child-Pughスコア

スコア	1点	2点	3点
脳症	なし	I-II°	III-IV°
腹水	なし	軽度	中等度
Bil (mg/dl)	<2	2-3	3<
Alb (g/dl)	3.5<	2.8-3.5	<2.8
PT (%)	70%<	40-70%	<40%

5. 身体活動制限 : Performance Status (PS)

grade	performance status
0	無症状で社会活動ができ、制限をうけることなく、健常人と同等にふるまえる。
1	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできる、例えば軽い家事、事務など。
2	歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の50%以上は起居している。
3	身の回りにある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している。
4	身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

1+ PS grade1

2+ PS grade2 または 3

3+ PS grade4

● 重症度判定

因子／重症度	軽症者	重症度 1	重症度 2	重症度 3
胆汁うっ滞	-	1+		
門脈圧亢進症	-	1+	2+	3+
関連病態	-	1+	2+	3+
肝機能障害	-	1+	2+	3+
身体活動制限	-	1+	2+	3+

- 重症度判定項目の中で最も症状の重い項目を該当重症度とする。
- 胆汁うっ滞については、あれば重症度 1 以上。重症度 2 以上かどうかは他の 4 項目の状態によって決定され、必ずしも胆汁うっ滞の存在は必要とはしない。

<心・血管病変>

重症度 2 以上を対象とする。

重症度分類

- 軽症者 : Alagille 症候群に起因する心・血管病変を認めない場合、またはこれを認めるが治療を要さない場合 (外科手術後を含む)。
- 重症度 1 : 心電図・心エコー・心臓カテーテル検査などで Alagille 症候群に起因する異常所見を認め、治療を要する場合。

- 重症度 2 : Alagille 症候群に起因する心・血管病変のため、呼吸管理または酸素療法を行う場合。もしくは NYHA 心機能分類でⅡまたはⅢ度の身体活動制限を認める場合。
- 重症度 3 : Alagille 症候群に起因する心・血管病変のため、NYHA 心機能分類でⅣ度の身体活動制限を認める場合。

NYHA 心機能分類

I 度 : 通常の身体活動では無症状

Ⅱ 度 : 通常の身体活動で症状発現、身体活動がやや制限される

Ⅲ 度 : 通常以下の身体活動で症状発現、身体活動が著しく制限される

Ⅳ 度 : どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現

<腎疾患>

重症度 1 以上を対象とする。

重症度分類

- 軽症者 : Alagille 症候群に起因する腎疾患を認めない場合、または腎疾患を認めるが治療を要さない場合。
- 重症度 1 : Alagille 症候群に起因する腎疾患を認め、CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。または Alagille 症候群に起因する腎性高血圧や尿細管アシドーシスのために治療を要する場合。
- 重症度 2 : Alagille 症候群に起因する腎疾患を認め、腎代替療法を要する場合。

CKD 重症度分類ヒートマップ

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

<頭蓋内血管病変>

重症度 2 以上を対象とする。

重症度分類

- 軽症者 : Alagille 症候群に起因する頭蓋内血管病変を認めない場合、またはこれを認めるが治療を要さない場合 (外科手術後を含む)。
- 重症度 1 : Alagille 症候群に起因する頭蓋内血管病変を認め、治療を要する場合。もしくは Performance Status が grade 1 である場合。
- 重症度 2 : Alagille 症候群に起因する頭蓋内血管病変のため、呼吸管理、酸素療法、胃管・胃瘻による経腸栄養のうち一つ以上を行う場合。もしくは Performance Status grade 2 または 3 の身体活動制限を認める場合。
- 重症度 3 : Alagille 症候群に起因する頭蓋内血管病変のため、Performance Status grade 4 の身体活動制限を認める場合。

grade	performance status
0	無症状で社会活動ができ,制限をうけることなく,健常人と同等にふるまえる.
1	軽度の症状があり,肉体労働は制限を受けるが,歩行,軽労働や座業はできる,例えば軽い家事,事務など.
2	歩行や身の回りのことはできるが,時に少し介助がいることもある.軽労働はできないが,日中の50%以上は起居している.
3	身の回りにある程度のことではできるが,しばしば介助がいり,日中の50%以上は就床している.
4	身の回りのこともできず,常に介助がいり,終日就床を必要としている.

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

4-36 遺伝性膵炎

○ 概要

1. 概要

遺伝性膵炎とは、遺伝により慢性膵炎が多発する稀な疾病である。遺伝性膵炎の定義として Gross は、①血縁者に 3 人以上の膵炎症例を認め、②若年発症、③大量飲酒など慢性膵炎の成因と考えられるものが認められず、④ 2 世代以上で患者が発生していることを挙げている。我が国では少子化に伴い明確な家族歴を得ることが困難なため、厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班の策定した臨床診断基準に基づき診断される。

2. 原因

原因遺伝子変異として、カチオニクトリプシノーゲン (PRSS1) 遺伝子変異が約 4 割、膵分泌性トリプシンインヒビター (SPINK1) 遺伝子変異が約 3 割、その他・不明が約 3 割とされる(文献 2)。膵炎発症の第一段階は、膵腺房細胞内でのトリプシノーゲンの異所性活性化である。生体内には異所性のトリプシノーゲン活性化、さらに活性化したトリプシンを介する他の消化酵素の活性化による自己消化から膵臓を守るための防御機構が存在している。PRSS1 遺伝子異常により、トリプシンの活性化・不活性化のアンバランスが生じるとトリプシンの持続的活性化が生じ、膵炎を発症すると考えられている。しかしながら、SPINK1 遺伝子における最多の変異(p.N34S 変異)による膵炎発症機序は解明されておらず、また 3 割の家系では原因遺伝子異常を認めず、発病機構は明らかではない。

3. 症状

発症は 10 歳以下が多く、幼児期より腹痛、悪心、嘔吐、下痢などの急性膵炎様発作を反復し、多くは慢性膵炎へと進行し、膵外分泌機能不全や糖尿病を高率に合併する。頻回な膵炎発作のための入院や疼痛コントロールのために膵臓手術が必要となる症例も多い。

4. 治療法

疼痛のコントロールと、膵内外分泌障害に対する補充療法といった対症療法にとどまり、根治的治療はない。

5. 予後

一般の慢性膵炎に比べて遺伝性膵炎の発症が幼少時と若く有病期間が長いことや、炎症が反復・持続し高度となりやすいため、膵外分泌機能不全や糖尿病を高率に合併し、QOL は著しく低下する。さらに遺伝性膵炎患者の膵癌発症率は一般人口のそれと比べて、約 50 倍から 90 倍と高率である。我が国における全国調査においても、遺伝性膵炎 82 家系中 14 家系(17%)に膵癌を認めている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 300-400 人
2. 発病の機構
不明(主にトリプシンの活性化・不活性化に関する遺伝子異常によることが想定されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(膵外分泌ならびに内分泌機能不全に対する対症療法にとどまる)
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり(2002 年に、厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班により策定)
6. 重症度分類
急性膵炎発作を直近 1 年に 1 回以上起こしている場合を重症とし、対象とする。

○ 情報提供元

「難治性膵疾患に関する調査研究」

研究代表者 近畿大学 教授 竹山 宜典

<診断基準>

再発性急性膵炎あるいは慢性膵炎(確診及び準確診)症例で、

①カチオニクトリプシノーゲン(PRSS1)遺伝子の p.R122H ないし p.N29I 変異が認められる、②世代にかかわらず、膵炎患者 2 人以上の家族歴がある、③少なくとも 1 人の膵炎患者は、大量飲酒など慢性膵炎の成因と考えられるものが認められない、④ 単一世代の場合、少なくとも 1 人の患者は 40 歳以下で発症している、の 4 項目のうち①を満たす、あるいは②、③、④の全てを満たす場合、遺伝性膵炎と診断される。

<それぞれの定義>

急性膵炎

1. 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある
2. 血中または尿中に水酵素の上昇がある
3. 超音波、CTまたはMRIで膵に急性膵炎に伴う異常所見がある。

上記3項目中2項目以上を満たし、他の膵疾患および急性腹症を除外したものを急性膵炎と診断する。

注: 膵酵素は膵特異性の高いもの(膵アミラーゼ、リパーゼなど)を測定することが望ましい。

再発性急性膵炎

慢性膵炎の診断基準を満たさず、急性膵炎発作を複数回反復するものである。多くは微小胆石によるものと推測されているが、遺伝性膵炎の一部も含まれると考えられる。

慢性膵炎

慢性膵炎の診断項目
① 特徴的な画像所見
② 特徴的な組織所見
③ 反復する上腹部痛発作
④ 血中または尿中膵酵素値の異常
⑤ 膵外分泌障害
⑥ 1 日 80g 以上(純エタノール換算)の持続する飲酒歴
慢性膵炎確診: a、b のいずれかが認められる。 a. ①または②の確診所見。 b. ①または②の準確診所見と、③④⑤のうち 2 項目以上。 慢性膵炎準確診: ①または②の準確診所見が認められる。 早期慢性膵炎: ③～⑥のいずれか 2 項目以上と早期慢性膵炎の画像所見が認められる。

注 1. ①、② のいずれも認めず、③～⑥のいずれかのみ 2 項目以上有する症例のうち、他の疾患が否定されるものを慢性膵炎疑診例とする。疑診例には 3 か月以内に EUS を含む画像診断を行うことが望ましい。

注2. ③または④の1項目のみ有し早期慢性膵炎の画像所見を示す症例のうち、他の疾患が否定されるものは早期慢性膵炎の疑いがあり、注意深い経過観察が必要である。

慢性膵炎の診断項目

① 特徴的な画像所見

確診所見: 以下のいずれかが認められる。

- a. 膵管内の結石。
- b. 膵全体に分布する複数ないしび漫性の石灰化。
- c. ERCP 像、膵全体に見られる主膵管の不整な拡張と不均等に分布する不均一*1かつ不規則*2な分枝膵管の拡張。
- d. ERCP 像で、主膵管が膵石、蛋白栓などで閉塞または狭窄している時は、乳頭側の主膵管と分枝膵管の不規則な拡張。

準確診所見: 以下のいずれかが認められる。

- a. MRCP において、主膵管の不整な拡張と共に膵全体に不均一に分布する分枝膵管の不規則な拡張。
- b. ERCP 像において、膵全体に分布するび漫性の分枝膵管の不規則な拡張、主膵管のみの不整な拡張、蛋白栓のいずれか。
- c. CT において、主膵管の不規則なび漫性の拡張と共に膵辺縁が不規則な凹凸を示す膵の明らかな変形。
- d. US(EUS)において、膵内の結石または蛋白栓と思われる高エコーまたは膵管の不整な拡張を伴う辺縁が不規則な凹凸を示す膵の明らかな変形。

② 特徴的な組織所見

確診所見: 膵実質の脱落と線維化が観察される。膵線維化は主に小葉間に観察され、小葉が結節状、いわゆる硬変様をなす。

準確診所見: 膵実質が脱落し、線維化が小葉間または小葉間・小葉内に観察される。

④ 血中または尿中膵酵素値の異常

以下のいずれかが認められる。

- a. 血中膵酵素*3が連続して複数回にわたり正常範囲を超えて上昇あるいは正常下限未満に低下。
- b. 尿中膵酵素が連続して複数回にわたり正常範囲を超えて上昇。

⑤ 膵外分泌障害

BT-PABA 試験で明らかな低下を複数回認める。

<重症度分類>

急性膵炎発作を直近1年に1回以上起こしている場合を重症とし、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。

4-37 嚢胞性線維症

○ 概要

1. 概要

嚢胞性線維症(腓嚢胞線維症 cystic fibrosis: CF、システィック・ファイブローシス)は、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator(CFTR)を原因分子とする全身性の疾患である。気道内液、腸管内液、腓液など全身の分泌液／粘液が著しく粘稠となり、管腔が閉塞し感染し易くなる。典型的な症例では、胎便性イレウスを起こし、腓臓が萎縮して腓外分泌不全による消化吸収不良を来し、呼吸器感染を繰り返して呼吸不全となる。汗中の塩化物イオン濃度の高値は特徴的な所見であり、診断に用いられる。

2. 原因

CFTR 遺伝子の変異を原因とする。CFTR タンパクは全身の管腔臓器の主要な陰イオンチャネルである。CF では、CFTR の機能低下により、気道、腸管、腓管、胆管、汗管、輸精管の上皮膜／粘膜を介するクロライド(塩化物イオン)と水の輸送が障害される。そのため、管腔内の粘液／分泌液が過度に粘稠となり、管腔が閉塞し感染し易くなり、多臓器の障害を来す。これまでに報告された遺伝子変異は 1,900 種類を超え、人種や国により多様である。同じ遺伝子変異を持つ患者でも、障害される臓器および重症度が異なり、病態形成の機序には不明な部分が多い。

3. 症状

- 1) 典型的な症例では、生直後にしばしば胎便性イレウスを起こす。その後、腓外分泌不全による消化吸収不良を来し、気道感染症を繰り返して呼吸不全となる。汗腺の塩化物イオンの再吸収が障害されるため、汗の塩分濃度が高くなる。障害される臓器と重症度は様々であるが、単一臓器のみが障害される患者もいる。
- 2) 胎便性イレウスは、国内の CF 患者の 40～50%に見られる。粘稠度の高い粘液のために胎便の排泄が妨げられ、回腸末端部で通過障害が生じる。
- 3) 呼吸器症状は、ほぼ全例の CF 患者に見られる。出生後、細気管支に粘稠度の高い粘液が貯留し、病原細菌が定着すると細気管支炎や気管支炎を繰り返し、呼吸不全となる。膿性痰の喀出、咳嗽、呼吸困難を来す。ムコイド型緑膿菌の持続感染が特徴である。
- 4) 腓外分泌不全は、CF 患者の 80～85%に見られる。タンパク濃度の高い酸性の分泌液で小腓管が閉塞し、次第に腓実質が脱落する。変化は胎内で始まり、典型的な症例では2歳頃に腓外分泌不全の状態になり、脂肪便、栄養不良、低体重を来す。画像所見は、腓の萎縮あるいは脂肪置換を呈することが多い。
- 5) 胆汁うっ滞型肝硬変が、国内の CF 患者の 20～25%に見られる。

4. 治療法

- 1) 現在のところ根本的な治療法は無く、呼吸器感染症と栄養状態のコントロールが中心となる。生涯治療を継続する必要がある。肺移植や肝移植が必要となる場合が多い。
- 2) 2011 年以降、欧米で大きな治療効果があった 3 剤、高力価の消化酵素薬、気道内の膿性粘液を分解す

るドルナーゼアルファ吸入液、トブラマイシンの吸入薬により、予後の改善が期待されている。

3) 胎便性イレウスに対しては、高浸透圧性造影剤の浣腸が行われるが、手術が必要となる場合も多い。

4) 呼吸器症状の治療は、肺理学療法(体位ドレナージ、タッピング)、去痰薬、気管支拡張薬の組み合わせにより喀痰の排出を促進させ、呼吸器感染を早期に診断し適切な抗菌薬を使うことが基本である。ドルナーゼアルファは、気道内の膿性粘液中の DNA を分解することにより喀痰を排出し易くする。高張食塩水(6~7%)の吸入も喀痰を排出し易くする。緑膿菌感染を早期に検出し、早期に治療することが大切である。

5) 膵外分泌不全には膵酵素補充療法を行う。気道の慢性感染症と咳そうによる消耗が加わって、栄養不良となることが多い。充分な量の消化酵素製剤を補充して、健常な子供よりも30~50%多いカロリーを摂る必要がある。栄養状態が良好になると肺機能が改善する。

6) 最近、ヨーロッパ人に多い一部の遺伝子変異について、根本的な治療薬が開発され治療効果があると報告されている。しかし、日本人の遺伝子変異はヨーロッパ人とは異なるので、治療薬開発のために研究班として遺伝子解析と変異タンパクの機能解析を進めている。

5. 予後

2014年10月現在までに95症例(男性46例、女性49例)のデータが蓄積されており、平均生存期間は約20年である。ただし、症例数の多い欧米で開発された治療法の発達・普及により予後の改善が見込まれ、成人症例の増加が予想される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
100人未満
2. 発病の機構
不明(CFTR遺伝子の変異が主な原因であるが、病態形成の機序に不明な部分が多い)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養
必要(進行性であり、生涯治療を継続する必要がある)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類
重症度 Stage 分類を用いて Stage-3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「嚢胞性線維症」 研究代表者 近畿大学医学部 主任教授 竹山宜典

<診断基準>

Definite, Probable を対象とする

嚢胞性線維症の診断基準

A 臨床症状

1. 膵外分泌不全
2. 呼吸器症状(感染を繰り返し、気管支拡張症、呼吸不全をきたす。ほとんどの症例が慢性副鼻腔炎を合併する。粘稠な膿性痰を伴う慢性咳嗽を特徴とする)
3. 胎便性イレウス
4. 家族歴

B 検査所見

1. 汗中塩化物イオン(Cl⁻)濃度
異常高値: 60 mmol/L 以上
境界領域: 40~59mmol/L (6ヶ月未満では 30~59mmol/L)
正常: 39mmol/L 以下(6ヶ月未満では 29mmol/L 以下)
2. BT-PABA 試験 70%以下、または便中エラスターゼ: 200 µg/g 以下を膵外分泌不全とする

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

びまん性汎細気管支炎、若年性膵炎、原発性線毛機能不全、シュバツハマン・ダイヤモンド症候群

D 遺伝学的検査

1. CFTR 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite:

- 1) 汗中 Cl⁻濃度の異常高値に加え、特徴的な呼吸器症状を示すもの
- 2) 汗中 Cl⁻濃度の異常高値に加え、膵外分泌不全、胎便性イレウス、家族歴のうち2つ以上を示すもの
- 3) 臨床症状のうちいずれか1つを示し、2つの病的な CFTR 変異が確認されたもの

Probable:

- 1) 汗中 Cl⁻濃度の異常高値に加え、膵外分泌不全、胎便性イレウスのいずれか1つを示すもの
- 2) 汗中 Cl⁻濃度が境界領域であり、特徴的な呼吸器症状を示すもの
- 3) 汗中 Cl⁻濃度が境界領域であり、膵外分泌不全、胎便性イレウス、家族歴のうち2つ以上を示すもの
- 4) 臨床症状のうちいずれか1つを示し、1つの病的な CFTR 変異が確認されたもの

<重症度分類>

以下の重症度 Stage 分類を用いて Stage-3以上を対象とする。

Stage-0	呼吸器異常および栄養障害が無い
Stage-1	呼吸器異常が無く栄養障害が軽度
Stage-2	呼吸器異常が軽度または栄養障害が中等度
Stage-3	呼吸器異常が中等度または栄養障害が重度
Stage-4	呼吸器異常が重度

呼吸器異常とは、以下の定義で%EFV1が90%未満の症例を指す。

さらに呼吸器以上の重症度は以下のように分類する。

%FEV1 が、正常:>90%, 軽症:70-89%, 中等症:40-69%, 重症:<40%

FEV1 予測値は18歳から95歳までは

$FEV1(L) = 0.036 \times \text{身長(cm)} - 0.028 \times \text{年齢} - 1.178$ (男性)

$FEV1(L) = 0.022 \times \text{身長(cm)} - 0.022 \times \text{年齢} - 0.005$ (女性)

6歳から18歳までの幼児・未成年者では

$FEV1(L) = 3.347 - 0.1174 \times \text{年齢(歳)} + 0.00790 \times \{\text{年齢(歳)}\}^2 - 4.831 \times \text{身長(m)} + 2.977 \times \{\text{身長(m)}\}^2$ (男児)

$FEV1(L) = 1.842 + 0.00161 \times \{\text{年齢(歳)}\}^2 - 3.354 \times \text{身長(m)} + 2.357 \times \{\text{身長(m)}\}^2$ (女児)

6歳未満の症例に関しては、胸部単純レントゲンや胸部CTなどの画像所見による判定が試みられているが現時点では確定的なものはない。

栄養障害とは、BMI(Body mass index)が低下するものをいう。

さらに栄養障害の重症度は以下のように分類する。

	18歳未満(%BMI)	18歳以上(BMI)
正常	50%以上	22以上
軽度	25%以上 49%未満	18.5以上 21.9未満
中等度	10%以上 25%未満	16以上 18.5未満
重度	10%未満	16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。

4-38 IgG4 関連疾患

○ 概要

1. 概要

本邦より発信された新しい概念として注目されている。免疫異常や血中 IgG4 高値に加え、リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化により、同時性あるいは異時性に全身諸臓器の腫大や 結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患である。罹患臓器としては膵臓、胆管、涙腺・唾液腺、中枢神経系、甲状腺、肺、肝臓、消化管、腎臓、前立腺、後腹膜、動脈、リンパ節、皮膚、乳腺などが知られている。病変が複数臓器におよび全身疾患としての特徴を有することが多いが、単一臓器病変の場合もある。自己免疫性膵炎や涙腺唾液腺炎(ミクリッツ病)などが典型的疾患である。特に、自己免疫性膵炎は膵癌や胆管癌と誤診され、外科的手術を受ける場合がある。臨床的には各臓器病変により異なった症状を呈し、臓器腫大、肥厚による閉塞、圧迫症状や細胞浸潤、線維化に伴う臓器機能不全など時に重篤な合併症を伴うことがある。自己免疫機序の関与が考えられており、ステロイド治療が第一選択となるが、減量、中断によって多くの例で再発が見られる難治性の疾患である。

い。

2. 原因

原因は不明であるが、各種自己抗体の存在、血中 IgG4 高値、IgG4 陽性形質細胞浸潤、ステロイドが有効などより、自己免疫性疾患と考えられている。

3. 症状

障害される臓器によって、症状は異なるが、頻度の多いものとして下記のものがある。

- a) 閉塞性黄疸
- b) 上腹部不快感
- c) 食欲不振
- d) 涙腺腫脹
- e) 唾液腺腫脹
- f) 水腎症
- g) 喘息様症状(咳そう、喘鳴など)
- h) 糖尿病に伴う口乾など

4. 治療法

ステロイド投与が第一選択薬であり、比較的高容量で導入し、その後維持療法を行う。維持療法は1-3年とし、寛解が維持されている場合は中止してもよい。しばしば再発を認めるが、再発時の治療法は確立されていない。

5. 予後

多くの例でステロイド治療が奏功する。ただ減量、中断によって多くの例(約半数)で再発が見られる。完全治癒は期待しがたい。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 8000 人
2. 発病の機構
不明(自己免疫機序が考えられている)
3. 効果的な治療方法
未確立(ステロイドが第一選択薬。中止についての統一見解は得られていない。再発時の治療は未確立)
4. 長期の療養
必要(中止によって多くは再発する)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類
下記の重症度分類で重症例を対象とする。
軽症: 治療介入不要例
中等症以上: 要治療例
重症: ステロイド治療依存性あるいは抵抗例で、治療しても臓器障害が残る

○ 情報提供元

厚生労働省難治性疾患等克服研究事業「IgG4 関連疾」に関する調査研究班
研究代表者 京都大学消化器内科 教授 千葉 勉

<診断基準>

IgG4 関連疾患の診断は基本的には、包括診断基準によるものとするが、以下の②～のそれぞれの臓器別診断基準により診断されたものも含めることとする。

①<IgG4関連疾患包括診断基準>

以下の確定診断群、準確定診断群を対象とする。

1. 臨床的に単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大、腫瘤、結節、肥厚性病変を認める。
2. 血液学的に高IgG4血症（135 mg/dl以上）を認める。
3. 病理組織学的に以下の2つを認める。
 - ①組織所見：著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認める。
 - ②IgG4陽性形質細胞浸潤：IgG4/IgG陽性細胞比40%以上、かつIgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える。

上記のうち、1)、2)、3)を満たすものを確定診断群 (definite)、1)、3)を満たすものを準確定診断群 (probable)、1)、2)のみをみたすものを疑診群 (possible) とする。

ただし、できる限り組織診断を加えて、各臓器の悪性腫瘍(癌、悪性リンパ腫など)や類似疾患(シェーグレン症候群、原発性硬化性胆管炎、キャッスルマン病、二次性後腹膜線維症、多発血管炎性肉芽腫症、サルコイドーシス、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症など)と鑑別することが重要である。

また、比較的生検困難な臓器病変(膵、胆道系、中枢神経、後腹膜、血管病変など)で、十分な組織が採取できず、本基準を用いて臨床的に診断困難であっても各臓器病変の診断基準を満たす場合には診断する。

②<自己免疫性膵炎の診断基準>

以下の確定診断、準確定診断、疑診例を対象とする。

【診断基準】

A. 診断項目

I. 膵腫大:

- a. びまん性腫大(diffuse)
- b. 限局性腫大(segmental/focal)

II. 主膵管の不整狭細像:ERP

III. 血清学的所見

高 IgG4 血症(135mg/dl 以上)

IV. 病理所見:以下の①～④の所見のうち、

- a. 3 つ以上を認める.
- b. 2 つを認める.

- ①高度のリンパ球, 形質細胞の浸潤と, 線維化
- ②強拡 1 視野当たり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤
- ③花筵状線維化(storiform fibrosis)
- ④閉塞性静脈炎(obliterative phlebitis)

V. 膵外病変:硬化性胆管炎, 硬化性涙腺炎・唾液腺炎, 後腹膜線維症

a. 臨床的病変

臨床所見および画像所見において, 膵外胆管の硬化性胆管炎, 硬化性涙腺炎・唾液腺炎(Mikulicz 病) あるいは

後腹膜線維症と診断できる.

b. 病理学的病変

硬化性胆管炎, 硬化性涙腺炎・唾液腺炎, 後腹膜線維症の特徴的な病理所見を認める.

<オプション>ステロイド治療の効果

専門施設においては, 膵癌や胆管癌を除外後に, ステロイドによる治療効果を診断項目に含むこともできる. 悪性疾患の鑑別が難しい場合は超音波内視鏡下穿刺吸引(EUS—FNA)細胞診まで行っておくことが望ましいが, 病理学的な悪性腫瘍の除外診断なく, ステロイド投与による安易な治療的診断は避けるべきである.

B. 診 断(「+」は「かつ」, 「/」は「または」の意味)

I. 確診

①びまん型

Ia+ <III/IVb/V(a/b)>

②限局型

Ib+II+ <III/IVb/V(a/b)>の 2 つ以上

または

Ib+II+ <III/IVb/V(a/b)> +オプション

③病理組織学的確診

IVa

自己免疫性膵炎を示唆する限局性膵腫大を呈する例で ERP 像が得られなかった場合, EUS—FNA で膵癌が除外され, III/IVb/V(a/b)の 1 つ以上を満たせば, 疑診とする. さらに, オプション所見が追加されれば正確診とする.

疑診*:わが国では極めてまれな 2 型の可能性もある.

③<IgG4 関連硬化性胆管炎の診断基準>

確診、準確診例を対象とする。

【臨床診断基準】

A. 診断項目

1. 胆道画像検査にて肝内・肝外胆管にびまん性、あるいは限局性の特徴的な狭窄像と壁肥厚を伴う硬化性病変を認める。
2. 血液学的に高 IgG4 血症(135mg・dl 以上)を認める。
3. 自己免疫性膵炎, IgG4 関連涙腺・唾液腺炎, IgG4 関連後腹膜線維症のいずれかの合併を認める。
4. 胆管壁に以下の病理組織学的所見を認める。
 - ①高度なリンパ球, 形質細胞の浸潤と線維化
 - ②強拡大 1 視野あたり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤
 - ③花筵状線維化(storiform fibrosis)
 - ④閉塞性静脈炎(obliterative phlebitis)

オプション:ステロイド治療の効果

胆管生検や超音波内視鏡下穿刺吸引法(Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration, EUS-FNA)を含む精密検査のできる専門施設においては, 胆管癌や膵癌などの悪性腫瘍を除外後に, ステロイドによる治療効果を診断項目に含むことができる。

B. 診断

- I. 確診:1+3, 1+2+4①②, 4①②③, 4①②④
- II. 準確診:1+2+オプション
- III. 疑診:1+2

ただし, 胆管癌や膵癌などの悪性疾患, 原発性硬化性胆管炎や原因が明らかな二次性硬化性胆管炎を除外することが必要である。診断基準を満たさないが, 臨床的に IgG4 関連硬化性胆管炎が否定できない場合, 安易にステロイド治療を行わずに専門施設に紹介することが重要である。

④<IgG4 関連涙腺・眼窩および唾液腺病変の診断基準>

A. 診断項目

1. 涙腺・耳下腺・顎下腺の持続性(3ヵ月以上)、対称性に2ペア以上の腫脹を認める。
2. 血液学的に高 IgG4 血症(135mg・dl 以上)を認める。
3. 涙腺・唾液腺組織に著明なIgG4陽性形質細胞浸潤(強拡大5視野でIgG4+/IgG+が50%以上)を認める。

B. 鑑別疾患

シェーグレン症候群、サルコイドーシス、キャッスルマン病、多発血管炎性肉芽腫症、悪性リンパ腫、癌などを除外する。

C. 診断

A の 1 と 2 または 1 と 3 を認め、B の鑑別疾患を除外したものを IgG4 関連涙腺・眼窩および唾液腺病変と診断する。

⑤<IgG4 関連腎臓病の診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

1. 尿所見、腎機能検査に何らかの異常を認め、血液検査にて高 IgG 血症、低補体血症、高 IgE 血症のいずれかを認める。
2. 画像上特徴的な異常所見(びまん性腎腫大、腎実質の多発性造影不良域、単発性腎腫瘍(hypovascular)、腎盂壁肥厚病変)を認める。
3. 血液学的に高 IgG4 血症(135mg/dL 以上)を認める。
4. 腎臓の病理組織学的に以下の 2 つの所見を認める。
 - a. 著明なリンパ球、形質細胞の浸潤を認める。ただし、IgG4/IgG 陽性細胞比40%以上、またはIgG4 陽性形質細胞が10/HPFを超える。
 - b. 浸潤細胞を取り囲む特徴的な線維化を認める。
5. 腎臓以外の臓器の病理組織学的に著明なリンパ球、形質細胞の浸潤を認める。ただし、IgG4/IgG 陽性細胞比40%以上、またはIgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える。

<診断のカテゴリー>(ただし下の鑑別疾患を鑑別する)

Definite:	1)+3)+4) a、b
	2)+3)+4) a、b
	2)+3)+5)
Probable	1)+4) a、b
	2)+4) a、b
	2)+5)
Possible	1)+3)
	2)+3)
	1)+4) a
	2)+4) a

<鑑別疾患>

- 1.臨床的な鑑別疾患:多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、形質細胞腫など
- 2.画像診断上の鑑別疾患:悪性リンパ腫、腎癌(尿路上皮癌など)、腎梗塞、腎盂腎炎、多発血管炎性肉芽腫症、サルコイドーシス、癌の転移など

<重症度分類>

重症度は基本的に治療開始後に判定し、重症以上を対象とする。

治療後1年ではんだんする。

重症:ステロイド治療依存性、あるいは抵抗例で1年間治療後も臓器障害が残る

○ステロイド抵抗性

十分量のステロイド治療を行っても寛解導入できない場合

○ステロイド依存性

十分量のステロイド治療を行い、寛解導入したが、ステロイド減量や中止で再燃し、離脱できない場合

○臓器障害

当該疾患に罹患している各臓器固有の機能障害が残るもの

腎臓:CKD 重症度分類で G3b あるいは A3 以上

胆道:閉塞性黄疸が解除できずステント挿入などが必要、
重度の肝硬変 Child Peugh B 以上

膵臓:閉塞性黄疸が解除できずステント挿入などが必要
膵石を伴う重度の膵外分泌機能不全

呼吸器:PaO₂ が 60Torr 以下の低酸素血症が持続する

後腹膜・血管:尿路の閉塞が持続する、血管破裂

あるいはその予防のためのステンティング

下垂体 ホルモンの補償療法が必要

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

4-39 黄斑ジストロフィ

○ 概要

1. 概要

黄斑ジストロフィ (macular dystrophy) は眼底の黄斑部に両眼性、進行性の病変を呈する遺伝性疾患の総称である。一般にジストロフィ (dystrophy) とは、非炎症性、進行性の栄養上あるいは代謝上の異常を意味する。すなわち、黄斑ジストロフィとは、何らかの遺伝子異常によって黄斑部の機能障害を来す一群の疾患であると考えられている。黄斑ジストロフィの診断には、(1) 基本的に両眼性である。(2) 家族性、遺伝性の疾患である。(3) なんら外因が加わることなしに発生する。(4) 他覚的検査所見、自覚的機能検査所見、いずれからみても徐々に進行する。これらの4つの項目を満たす (厚生省特性疾患網膜脈絡膜萎縮症調査研究班 黄斑ジストロフィ診断の手引きを参照)。なお黄斑ジストロフィとは狭義には病変が黄斑部に限局した状態を指すが、多くの病型において病変は黄斑部から後極部に広がり、ときに周辺部網膜まで及ぶことがある。

2. 原因

黄斑ジストロフィのいくつかの病型については原因遺伝子が報告されているが、原因遺伝子が不明のものもある (表1)。各黄斑ジストロフィの詳細な発症原因は不明のものも多い。

3. 症状

徐々に進行する両眼の視力低下、色覚異常、中心視野異常、羞明。自覚症状の出現時期は、幼児期から中高年期までと幅広い。

4. 治療法

治療法はない。

5. 予後

次第に視力低下が進行し、矯正視力が 0.1 以下となることも多い。このため、特に書字・識字において著しい困難を生じるが、周辺視野は保たれるため完全な失明には至らない*。

* 錐体-杆体ジストロフィでは進行期には著明な周辺視野狭窄がみられることがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
1000名
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（進行性に視力低下を認める）
5. 診断基準
あり（日本眼科学会で承認予定の診断基準あり）
6. 重症度分類
良好な方の眼の矯正視力が ≤ 0.3 未満の者を対象とする。

○ 情報提供元

- ・ 日本眼科学会

<診断基準>

Definite を対象とする。

A 症状

両眼視力低下（急性の視力低下は除外する）

B 検査所見

- ①眼底写真：両眼黄斑部の対称性の萎縮性病変、黄斑分離、あるいは沈着物
- ②蛍光眼底造影(FA)または眼底自発蛍光：病巣に一致した異常蛍光
- ③電気生理学的検討：
 - ・全視野 ERG(とくに錐体系)の反応減弱
 - ・多局所および黄斑局所 ERG の反応減弱
 - ・EOG の L/D 比の低下
- ④光干渉断層計(OCT)：病巣部における網膜の形態異常

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

- ・ 薬物による視力低下
クロロキン、ハイドロオキシクロロキン、テオリダジン、タモキシフェン等
- ・ 外傷性(あるいは近視性)網脈絡膜萎縮
- ・ 後天性網脈絡膜疾患（CSC、AZOOR、MEWSD 等）
- ・ 先天性コロボーマ、先天性黄斑低形成
- ・ 加齢黄斑変性萎縮型：年齢 50 歳以上の症例において黄斑に地図状萎縮がみられる。地図状萎縮は、1)直径 250 μ m 以上、2)円形、卵円形、房状または地図状の形態、3)境界鮮明、4)網膜色素上皮の低色素または脱色素変化、5)脈絡膜中大血管が明瞭に透見可能の全てを満たし、軟性ドルーゼン、reticular pseudodrusen、色素沈着を伴うことがある。
- ・ 続発性黄斑変性：黄斑疾患の既往がある。萎縮病変は両眼非対称性。

D 家族歴

<診断のカテゴリー>

Definite:

- ・ A項目+B項目のうち3項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外する。
- ・ 特徴的な所見から診断が可能なものについてはB項目ののうち2項目以上を満たせば Definite とする

Probable:

- ・ B項目のうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの
- ・ A項目あるいはB項目の1項目以上があり、C項目の鑑別すべきものを除外したもの

Probable は明らかな家族歴があれば Definite にする。

＜特異的な所見から診断が可能なもの＞

(検査所見の特徴からそれぞれ以下の要件を満たした場合に Definite とする)

1. 卵黄様黄斑ジストロフィ (ベスト病)

- B-① 眼底写真(必須): 卵黄様病巣(図 1A)、偽蓄膿様病巣(図 2A)、いり卵様病巣(図 3A)を認める。
それぞれ図を参照。卵黄様物質が吸収すると非典型的な萎縮病巣になる(図 4)。
- B-② 眼底自発蛍光: 卵黄様物質は過蛍光(図 1B、図 2B、図 3B)を示す。
蛍光眼底造影(FA): 卵黄様物質はブロックによる低蛍光(図 1C)を示す。
- B-③ 電気生理学的検討(必須): EOG は L/D 比が低下する。
- B-④ OCT: 卵黄様黄斑物質は網膜下に貯留している(図 1D、図 2C、図 3C)。

診断は B-①眼底写真と B-②眼底自発蛍光あるいは FA と B-③電気生理学的検査で双方ともに上記の特徴を満たす場合に診断する。

2. Stargardt 病

- B-① 眼底写真(必須): 黄斑の萎縮病巣(典型的萎縮病巣は正常の中心窩領域を取り囲んで輪状の脱色素帯、いわゆる標的黄斑病巣を示すもの(図 5)、金属様反射を有する萎縮病巣(beat-en-metal atrophy))。典型的な症例では、黄斑周囲あるいは後極部に黄色斑を伴う(図 6A)。
- B-② 眼底自発蛍光: 背景蛍光全体が増強する。黄斑の萎縮病巣は低蛍光、黄色斑は過蛍光を示す(図 6B)。また、peripapillary sparing(視神経乳頭周囲の網膜および色素上皮が温存される所見)も診断に有用である。
蛍光眼底造影(FA 必須): dark choroid(背景蛍光が暗くみえる)がみられる(図 6C)
- B-③ 電気生理学的検討: 全視野 ERG、EOG はさまざまである。黄斑部の ERG では反応減弱が見られる。
- B-④ OCT: 黄斑部は視細胞内節外節接合部(IS/OS)の消失と網膜の菲薄化がみられる。黄色斑は網膜色素上皮の瘤状隆起を示す(図 6D)。

診断は B-①眼底写真と B-②蛍光眼底造影、眼底自発蛍光で双方ともに上記の特徴を満たす場合に診断する。

3. オカルト黄斑ジストロフィ

- B-① 眼底写真(必須): 黄斑部に視力低下を説明できる検眼鏡的な異常がない。
- B-② 蛍光眼底造影(FA): 黄斑部に視力低下を説明できる異常がない*¹。
- B-③ 電気生理学的検討(必須): 錐体と杆体を分離した全視野網膜電図は正常*²。黄斑局所的 ERG の反応が減弱、または多局所 ERG で中心部の反応が減弱。
- B-④ OCT: 錐体外節先端(COST)の消失、IS/OS の不明瞭化がみられる。進行すると IS/OS ラインの分断がみられるようになり、外顆粒層も菲薄化する。

診断は B-①眼底写真、B-②の蛍光眼底造影、および B-③電気生理学的検討のうち全ての特徴を満たす場合に診断する。

*1 蛍光眼底造影がアレルギーなどで施行困難な場合、眼底自発蛍光で代用することも可能である。眼底自発蛍光は、正常か、もしくは中心窩にわずかな過蛍光が見られる程度の、ごく軽度の異常である。

*2 錐体応答や 30-Hz フリッカ ERG は軽度低下することもある。

4. 錐体ジストロフィ、および錐体杆体ジストロフィ

B-① 眼底写真(必須):ほとんど異常がないもの、黄斑部に萎縮病巣(典型病巣は標的黃斑病巣、網膜色素上皮のびまん性萎縮(色素沈着を伴うことあり)(図 7A))などさまざまである。

B-② 蛍光眼底造影(FA)、眼底自発蛍光(AF):FAでは萎縮に一致して window defect による過蛍光、脈絡毛細血管板萎縮による低蛍光など。AFでは萎縮部位に一致して低蛍光が見られる。病変の境界部に輪状過蛍光が見られることがある。

B-③ 電気生理学的検討(必須):ERGで錐体系 ERG の反応減弱(図 7B)。杆体系 ERG の振幅低下がみられることがある(錐体-杆体ジストロフィ)が、錐体系 ERG の異常のほうが高度である。

B-④ OCT: COST は消失する。IS/OS の反射は減弱する。網膜外層の菲薄化がみられる(図 7C)。

診断は B-①眼底あるいは B-④OCT と B-③電気生理学的検討のうち ERG で双方ともに上記の特徴を満たす場合に診断する。

5. X連鎖性(X染色体)若年網膜分離症

(視力:屈折値は遠視であることが多く、眼底変化が目立たない症例では屈折性弱視と誤診されることもある。)

B-① 眼底写真(必須):黄斑に中心窩分離を呈する。進行例では網膜色素上皮の萎縮を伴う非定型的な変性病巣になる(図8)。約半数では周辺部網膜に網膜分離症や網膜反射の異常などを伴う。

B-② 眼底自発蛍光:中心窩の嚢胞に一致し、過蛍光がみられる。

蛍光眼底造影(FA):黄斑分離は蛍光漏出を示さない。

B-③ 電気生理学的検討(必須):フラッシュ ERG ではb波は著しく減弱し、一般に negative type を示す(図9)が、若年例では正常型を示すこともある。

B-④ OCT(必須):中心窩周囲の網膜内層、多くは内顆粒層と外網状層に網膜分離所見が認められる(図10)。

診断は B-①眼底写真あるいは B-④OCT と B-③電気生理学的検討の ERG でいずれも上記の特徴を満たす場合に診断する。男のみに発症することも診断の一助になる。

6. 中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィ

B-① 眼底写真(必須):地図状萎縮病巣内には脈絡膜中大血管が透見される典型病巣を認める。

初期には黄斑あるいは傍黄斑に顆粒状に網膜色素上皮の萎縮病巣が出現する。進行すると網膜色素上皮萎縮病巣内に地図状萎縮病巣が出現し、拡大し、やがて地図状萎縮病巣内には脈絡膜中大血管が透見される典型病巣になる(図 11A、図 11B)。

B-② 眼底自発蛍光:黄斑部は脈絡膜萎縮により境界鮮明な低蛍光、その辺縁にはリング状の過蛍光がみられる(図 11C)。

蛍光眼底造影(FA):初期には病変に一致して window defect、進行期には境界鮮明な低蛍光の中に脈絡膜中大血管像がみられる。

B-③ 電気生理学的検討:ERG、EOG は多くの場合正常である。

B-④ OCT:網膜外層、網膜色素上皮の菲薄化がみられる(図 11D)。

診断は B-①眼底写真と B-②蛍光眼底造影で双方ともに上記の特徴を満たす場合に診断する。

<重症度分類>

良好な方の眼の矯正視力が0.3未満の者を対象とする。

※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。

4-40 レーベル遺伝性視神経症

○ 概要

1. 概要

ミトコンドリア遺伝子変異が母系遺伝形式を規定し、他の遺伝因子、エピジェネティック修飾、環境因子が発症を制御する視神経変性疾患である。若年男性に好発するが、母系遺伝のため、罹患男性の子孫には患者は現れず、無兆候女性保因者の子孫に患者が現れる。一眼の視力低下、中心暗点で始まり、不定期間において反対眼も同様の症状を示す。網膜神経節細胞が変性脱落し、数ヶ月のうちに、両眼の高度視神経萎縮にいたる（矯正視力 0.1 以下）。

2. 原因

ミトコンドリア遺伝子変異（3460, 11778, 14484 塩基対変異が 90%）が母系遺伝を規定している。しかし、男性好発性、視神経限局性、遅発性発症等の原因は不明である。

3. 症状

両眼性である。進行は亜急性（数週から数ヶ月）である。

(1) 視力低下

(2) 中心暗点

光視症、羞明を自覚することがある。

4. 治療法

現時点では治療法が確立されていない。

コエンザイム Q 誘導体のイデベノンや EPI-743 が一定の患者に有効であったという報告がある。その他、シクロスポリンなどの免疫抑制、遺伝子治療、幹細胞治療、胚細胞治療などについて研究が推進されている。

5. 予後

ほとんど全ての症例で両眼性であり、10 歳代～30 歳代と 45～50 歳代の二峰性の発症ピークをもって、視力は 0.1 以下となる。医学的失明（光覚なし）にいたる割合は高くない。青年期・壮年期に中途社会的失明にいたり、読書・書字・運転・色識別・顔認識障害等のため、日常生活や就学・就労に多大な支障を来たす。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 26 年度日本神経眼科学会疫学一次調査）

昨年一年間の新規発症推定患者数 161 人

2. 発病の機構

不明（遺伝子）

3. 効果的な治療方法
未確立（根治的治療なし）
4. 長期の療養
必要（ほとんどが恒久的中心視機能障害）
5. 診断基準
あり（網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班と日本神経眼科学会合同設置基準）
6. 重症度分類
良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満を対象とする。

○ 情報提供元

視覚系疾患調査研究班（網膜脈絡膜・視神経萎縮症）「網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班」

研究代表者 岡山大学医学部眼科 教授 白神史雄

日本神経眼科学会理事長 井上眼科病院名誉院長 若倉雅登

同 理事 神戸大学医学部眼科 教授 中村 誠

○ 付属資料

診断基準・重症度分類

<診断基準・重症度分類>

Definite, Probable, Possible を対象とする。

レーベル遺伝性視神経症診断基準

(1) 症状

- ① 急性～亜急性、両眼性、無痛性の視力低下と中心暗点を認める。両眼同時発症の場合もあるが、通常は片眼に発症し、数週から数ヶ月を経て、対側眼も発症する。
- ② 急性期に視神経乳頭の発赤・腫脹、視神経乳頭近傍毛細血管拡張蛇行、網膜神経線維腫大、視神経乳頭近傍出血などの検眼鏡的異常所見のうち一つ以上を認める。
- ③ 慢性期に乳頭黄斑線維束を中心とした、様々な程度の視神経萎縮を呈する。

(2) 検査所見

- ① 特定の塩基対におけるミトコンドリア遺伝子ミスセンス変異を認める。塩基対番号 3460, 11778, 14484 の塩基置換が大半を占め、中でも我が国では 11778 番のグアニンからアデニンへの置換を示すものが同定された患者の 90%の例に見られる。これら三大変異は委託検査が可能であるが、その他の変異については遺伝子解析を行っている専門施設に検査を依頼する必要がある。
- ② 急性期には眼窩部 CT/MRI で球後視神経に異常を認めない。
- ③ 急性期のフルオレセイン蛍光眼底造影検査で、拡張蛇行した視神経乳頭近傍毛細血管からの蛍光色素漏出がない。視神経乳頭腫脹を呈する他の疾患では同検査で蛍光色素漏出を示すため、極めて特異度の高い検査所見である。

(3) 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

特発性視神経炎、脱髄性視神経症(多発性硬化症を含む)、視神経脊髄炎(抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎を含む)、虚血性視神経症、圧迫性視神経症、中毒性・栄養障害性視神経症、外傷性視神経症、他の遺伝性視神経症、黄斑ジストロフィ

<診断のカテゴリー>

確定例(definite LHON): 1. 主要項目(1)の①と②もしくは①と③を満たし、かつ(2)の①～③の全てを満たす。

確実例(probable LHON): 1. 主要項目(1)の①もしくは③を満たし、かつ(2)の①と②を満たす。

疑い例(possible LHON): 1. 主要項目(1)の①もしくは③と(2)の②③を満たし、詳細な家族歴で母系遺伝が明らかであるが、ミトコンドリア遺伝子変異を検出できないもの。

保因者(LHON carrier): 確定例、確実例、または疑い例の患者を母系血縁として有し、1. 主要項目(2)の①に該当する視機能無徴候者。または、視神経炎や圧迫性視神経症など視機能障害を呈する他疾患で発症する患者のうち(2)の①を満たすもの。この場合、(2)の②に反してもよい。

<重症度分類>

良好な方の眼の矯正視力が^g0.3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。

4-41 アッシャー症候群

○ 概要

1. 概要

アッシャー (Usher) 症候群は、難聴に網膜色素変性症を伴う症候群性の疾患である。難聴の程度は中等度～重度難聴までと幅広く、先天性に発症する例がほとんどを占める。また網膜色素変性は遅発性に発症し、徐々に視野狭窄が進行して社会的失明となる例が多い。

2. 原因

Usher 症候群は常染色体劣性遺伝形式をとる疾患である。原因遺伝子としては現在までに9つが同定されている。タイプ1は *MYO7A*, *USH1C*, *CDH23*, *PCDH15*, *USH1G* であり、タイプ2は *USH2A*, *GPR98*, *DFNB31*、タイプ3は *CLRN1* である。

病態に関しては感音難聴と網膜色素変性症を伴うことから、その障害部位は内耳（特に有毛細胞）と網膜（特に桿体細胞）の障害であると考えられており、内耳と網膜に共通する疾患発症メカニズムと内耳特有の疾患発症メカニズムの組み合わせによる発症が推定されているが、その詳細は不明である。

3. 症状

症状の程度とその発症時期によって3つのタイプに分類されている。視覚症状は夜盲にはじまり、その後視野狭窄が進行していく経過をとる例がほとんどである。

Usher 症候群 タイプ1

先天性の高度～重度難聴を呈する。両側前庭機能障害を伴う例が多く、視覚症状は10歳前後より生じる。

Usher 症候群 タイプ2

先天性の高音障害型難聴を呈する。視覚症状は思春期以降に生じることが多い。前庭機能は正常である例が多い。

Usher 症候群 タイプ3

進行性の難聴を呈し、前庭機能障害の有無、および視覚症状の発症時期は様々である。

4. 治療法

難聴に対する治療法

現時点では疾患そのものを治療する有効な治療法は無い。

難聴の程度に応じて、補聴器や人工内耳によって聴力を補う治療が行われている。

特に先天性の高度難聴を呈する Usher 症候群タイプ1 症例に対しては補聴器での聴取は困難でありその効果は限定的であると考えられるため、早期からの人工内耳装用が望ましい。また、将来的に網膜色素変性症が進行し、社会的失明となることを予測し、早期からの両側人工内耳装用により聴覚情

報を担保することが QOL 向上のために有用であると考えられる。

網膜色素変性症に対する治療法

網膜色素変性に対する有効な治療法も確立されていない。網膜色素変性症の進行を抑える事を期待し、ビタミン A、循環改善薬などの内服薬が用いられるがその効果は証明されていない。また、遮光眼鏡の使用が暗順応障害や進行予防に有効との報告もあるがその効果も証明されていない。

5. 予後

いずれのタイプにおいても根治的治療法が確立されておらず、重複障害により QOL が著しく低下する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(現時点での本邦報告例)
約 8160 人
2. 発病の機構
不明(複数の遺伝子の関連が明らかとなっている)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養
必要(聴力障害・視覚障害の改善は見込めない)
5. 診断基準
あり
6. 重症度分類
高度難聴以上を対象とする。

○ 情報提供元

「Usher 症候群に関する調査研究班」

研究代表者 信州大学医学部耳鼻咽喉科 教授 宇佐美真一

<診断基準>

アッシャー症候群診断基準 (Usher 症候群に関する調査研究班による)

1、自覚症状

- A.夜盲、視野狭窄、視力低下などの視覚障害(網膜色素変性症)
- B.両側性感音難聴、めまいなどの耳症状(蝸牛・前庭症状)

2、臨床検査所見

A.網膜色素変性症に関する所見(以下のうち、網膜電図を含めて2つ以上を満たす)

- (1) 眼底所見:網膜血管狭小、粗造胡麻塩状網膜、骨小体様色素沈着、多発する白点など
- (2) 網膜電位の異常(振幅低下、又は消失)
- (3) 蛍光眼底造影所見で網膜色素上皮萎縮による過蛍光または低蛍光
- (4) 光干渉断層像で中心窩におけるIS/OSの異常(不連続または消失)

B.感音難聴に関する所見(以下の全てを満たす)

- (1) 純音聴力閾値検査(気導・骨導)の閾値上昇
- (2) 中枢性疾患、Auditory Neuropathy、伝音難聴が否定できる

3、疾患のタイプ分類

タイプ1:先天性の高度～重度難聴を呈する。両側前庭機能障害を伴う例が多く、視覚症状は10歳前後より生じる。

タイプ2:先天性の高音障害型の難聴を呈する。視覚症状は思春期以降に生じる。前庭機能は正常である例が多い。

タイプ3:難聴、視覚症状とも思春期以降に生じ、難聴は徐々に進行。

4、遺伝学的検査

原因遺伝子としては現在までに10遺伝子が同定されている。タイプ1は *MYO7A*, *USH1C*, *CDH23*, *PCDH15*, *USH1G*, *CIB2* であり、タイプ2は *USH2A*, *GPR98*, *DFNB31*、タイプ3は *CLRN1* である。

<診断のカテゴリ>

「1-Aと2-A」及び「1-Bと2-B」の双方を満たす場合、若しくは「1-Aと2-A」または「1-Bと2-B」のいずれかを満たし、4遺伝学的検査により特異的な遺伝子変異を認める場合にアッシャー症候群と診断する。

<重症度分類>

1. 聴覚障害

聴覚障害:以下の3 高度難聴以上を対象とする。

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

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

2. 視覚障害

診断基準により網膜色素変性症と診断された者のうち、重症度分類のⅡ、Ⅲ、Ⅳ度の者を対象とする

厚労省調査研究班による網膜色素変性症の重症度分類

I 度: 矯正視力 0.7 以上、かつ視野狭窄なし

Ⅱ 度: 矯正視力 0.7 以上、視野狭窄あり

Ⅲ 度: 矯正視力 0.7 未満、0.2 以上

Ⅳ 度: 矯正視力 0.2 未満

注: 矯正視力、視野ともに良好な方の眼の測定値を用いる

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

4-42 若年発症型両側性感音難聴

○ 概要

1. 概要

若年(40歳未満)で発症する両側性感音難聴をさす。従来から原因不明の感音難聴のうち、両側性に難聴が進行する疾患を「特発性両側性感音難聴」としてきたが、老人性難聴との鑑別が必ずしも容易ではなかった。そこで正確に鑑別診断が行えるよう年齢要件が加えられた。また遅発性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されていること、既知の外的因子、例えば騒音、外傷、薬剤、急性ウイルス感染によるものは除くという除外要件が加えられた。近年、遺伝子との関連が少しずつ明らかにされてきているが病態解明には至っていない。後天的に発症、進行し両側重度難聴・ろうとなる例など様々な経過をとる。本疾患は言語発達や教育のほか社会生活や日常生活に大きな支障をきたす。また治療法が未確立であり長期的な療養を必要とするため、本疾患の病態の解明や治療法の開発は重要な課題である。診断基準にもとづいた患者数は多くない。

2. 原因

若年発症型両側性感音難聴の病態は未だ不明であるが、最近の分子遺伝学の進歩により、さまざまな遺伝子(*ACTG1*遺伝子、*CDH23*遺伝子、*COCH*遺伝子、*KCNQ4*遺伝子、*TECTA*遺伝子、*TMPRSS3*遺伝子、*WFS1*遺伝子など)の関与が明らかになってきた。しかしながら発症機序に関しては必ずしも明らかになっていない。

3. 症状

1) 両側性の難聴

若年発症の両側性の感音難聴。難聴の程度は軽度から高度まで様々である。軽度、中等度難聴で発症しその後進行し両側重度難聴・ろうとなる例など様々な経過をとる。

2) 随伴症状

難聴の進行に伴い耳鳴、めまいなどの随伴症状を合併する例も多く、生活の質を低下させたり、うつ状態を招くことがある。

4. 治療法

1) 有効な治療法は確立されておらず、聴力に応じて補聴器あるいは人工内耳による補聴が対症的に行われている。

2) 急激に進行した場合には急性感音難聴と同様に副腎皮質ステロイド、血管拡張薬、代謝賦活薬、ビタミン製剤などが用いられているが、その効果に関するエビデンスはなく、現時点では有効な治療法は未確立である。

5. 予後

発症時期や程度、進行の有無は症例によって異なる。症状の改善は期待できないため長期の療養が必要

となり、患者の精神的負担が大きい。また、補聴器や人工内耳の治療を行っても正常聴力にはならないため、QOL の低下は免れない。さらに高度難聴によるコミュニケーション障害により、就学や就労が困難な例も認められる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 4000 人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立（対症療法や人工内耳などの対症療法）
4. 長期の療養
必要（長期にわたって障害が持続、あるいは進行する）
5. 診断基準
難治性聴覚障害に関する研究班による診断基準（2014 年度）
6. 重症度分類
あり（日本聴覚医学会による聴力レベルに応じた重症度分類）

○ 情報提供元

「難治性聴覚障害に関する調査研究班」

研究代表者 信州大学医学部耳鼻咽喉科学講座 教授 宇佐美真一

<診断基準>

若年発症型両側性感音難聴

次の3条件を満たす感音難聴のことである

1. 遅発性かつ若年発症である(40歳未満の発症)
2. 両側性である
3. 遅発性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されており、既知の外的因子によるものが除かれてる

解説

1. 遅発性の若年発症について

(1)40歳未満での発症が標準純音聴力検査で確認されたもの。

健常人を対象にした大規模調査の結果より、加齢に伴う標準純音聴力検査における聴覚閾値の平均値は125Hz, 250Hz, 500Hz, 1000Hz, 2000Hz, 4000 Hz, 8000Hz の全周波数にわたり 55 歳未満では 20dB 未満であることが明らかとなっており、加齢に伴う聴力の悪化は55歳以降に認められる。したがって40歳未満で難聴があるとすれば医学的には加齢以外の要因によるものであると考える事が妥当である。

(2)遅発性の発症あるいは観察期間中の進行が確認できたもの。

- ・新生児聴覚検査、1歳半健診、3歳児健診、就学時健診のいずれかの時点において難聴がないことが証明できるもの。
- ・耳鼻咽喉科にて標準純音聴力検査を施行し、観察期間中に難聴の進行があることが証明できたもの。

2. 両側性について

両側の感音難聴があり、良聴耳が中等度以上の難聴であるもの。両側性とは常に両側が同様な病態を示すという意味ではなく、両側罹患という意味である。したがって、両側性感音難聴で一側のみが進行するという例も含まれる。

3. 原因について

(1)既知の遅発性・進行性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されている

既知の遅発性・進行性難聴を引き起こす原因遺伝子としては、現在までに、*ACTG1* 遺伝子、*CDH23* 遺伝子、*COCH* 遺伝子、*KCNQ4* 遺伝子、*TECTA* 遺伝子、*TMPRSS3* 遺伝子、*WFS1* 遺伝子の変異が同定されている。これらの遺伝子変異が同定され、かつ上記の聴力基準を満たす症例は先天性難聴、加齢性難聴とは異なる病態であり、本疾患であると考えることが妥当である。

なお、研究班の実施した大規模調査より、各遺伝子変異による難聴者の占める割合は、難聴者全体(加齢性難聴は除く)の0.14%~1.9%程度であることが明らかとなっている。

(2) 既知の外的因子が除外されているもの。

例えば純音聴力検査で 4000Hz の閾値上昇を認める両側性騒音性難聴、CT 検査で側頭骨骨折が認められる両側性外傷性難聴、耳毒性薬剤の使用歴が明らかな薬剤性難聴、ウイルス IgM 抗体価上昇を伴う急性ウイルス感染が認められる例など外的因子が明らかなものは除く。

<重症度分類>

以下の重症度分類において3高度難聴以上を対象とする

聴覚障害:

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

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

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

4-43 遅発性内リンパ水腫

○ 概要

1. 概要

遅発性内リンパ水腫とは、陳旧性高度感音難聴の遅発性続発症として内耳に内リンパ水腫が生じ、めまい発作を反復する内耳性めまい疾患である。片耳または両耳の高度感音難聴が先行し、数年から数十年の後にめまい発作を反復するが、難聴は変動しない。

2. 原因

原因は不明である。先行した高度感音難聴の病変のため、長い年月を経て高度感音難聴耳の内耳に続発性内リンパ水腫が生じ、内リンパ水腫によりめまい発作が発症すると推定されている。

3. 症状

先行する高度感音難聴には若年性一側聾が多いが、側頭骨骨折、ウイルス性内耳炎、突発性難聴による難聴のこともある。数年から数十年の後に回転性めまい発作を反復する。めまいの発作期には強い回転性めまいに嘔吐を伴い、安静臥床を要する。めまいは、初期には軽度の平衡障害にまで回復するが、めまい発作を繰り返すと平衡障害が進行して重症化し、日常生活を障害する。難聴は、陳旧性高度感音難聴のため不可逆性である。めまい発作を繰り返すと不可逆性の高度平衡障害が残存する。これが遅発性内リンパ水腫の後遺症期であり、患者のQOLを大きく障害する。

4. 治療法

根治できる治療方法はない。遅発性内リンパ水腫のめまい発作を予防するためには、利尿薬などの薬物治療が行われる。発作の誘因となる患者の生活環境上の問題点を明らかにし、生活改善とストレス緩和策を行わせる。保存的治療でめまい発作が抑制されない難治性の遅発性内リンパ水腫患者には、次第に侵襲性の高い治療：中耳加圧療法、内リンパ嚢開放術、ゲンタマイシン鼓室内注入術などの選択的前庭機能破壊術を行う。

5. 予後

治療によってもめまい発作の反復を抑制できない難治性遅発性内リンパ水腫患者では、すでに障害されている蝸牛機能に加えて、前庭機能が次第に障害され重症化する。後遺症期になると永続的な平衡障害と高度難聴が持続し、患者のQOLも高度に障害される。後遺症期の高齢者は平衡障害のため転倒しやすく骨折により長期臥床から認知症に至るリスクが高まる。さらに高度難聴によるコミュニケーション障害も認知症を増悪させる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 4,000～5,000 人
2. 発病の機構
不明(長い年月を経て高度感音難聴耳の内耳に生じる内リンパ水腫によると推定されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみで、根治できる治療法はない。)
4. 長期の療養
必要(進行性で、後遺症期になると永続的な高度平衡障害と高度難聴が持続する。)
5. 診断基準
あり(日本めまい平衡医学会作成の診断基準)
6. 重症度分類
重症度分類 3 項目の全てが 4 点以上を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性平衡機能障害に関する調査研究班」

研究代表者 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 教授 武田憲昭

<診断基準>

Definite を対象とする。

日本めまい平衡医学会作成の診断基準

A. 症状

1. 片耳または両耳が高度難聴ないし全聾。
2. 難聴発症より数年～数10年経過した後に、発作性の回転性めまい(時に浮動性)を反復する。めまいは誘因なく発症し、持続時間は10分程度から数時間程度。数秒～数十秒程度のきわめて短いめまいや頭位によって誘発されるめまいが主徴の場合は遅発性内リンパ水腫とは診断できない。嘔気・嘔吐を伴うことが多い。めまい発作の頻度は週数回の高頻度から年数回程度まで多様であるが、1日に複数回の場合は遅発性内リンパ水腫とは診断できない。
3. めまい発作に伴って聴覚症状が変動しない。
4. 第Ⅷ脳神経以外の神経症状がない。

B. 検査所見

1. 純音聴力検査において片耳または両耳が高度感音難聴ないし全聾を認める。
2. 平衡機能検査において難聴耳に半規管麻痺を認める。
3. 平衡機能検査においてめまい発作に関連して水平性または水平回旋混合性眼振や体平衡障害などの内耳前庭障害の所見を認める。
4. 神経学的検査においてめまいに関連する第Ⅷ脳神経以外の障害を認めない。
5. 耳鼻咽喉科学的検査、純音聴力検査、平衡機能検査、神経学的検査、画像検査、生化学的検査などにより、遅発性内リンパ水腫と同様の難聴を伴うめまいを呈する中耳炎性内耳炎によるめまい、外リンパ瘻、内耳梅毒、聴神経腫瘍、神経血管圧迫症候群などの内耳・後迷路性めまい疾患、小脳・脳幹を中心とした中枢性めまい疾患など、原因既知のめまい疾患を除外する。具体的には、耳鼻咽喉科学的検査で中耳炎を認め画像検査で中耳炎による内耳瘻孔を認める場合(中耳炎性内耳炎によるめまい)、中耳貯留液に外リンパ特異蛋白 CTP が陽性的の場合(外リンパ瘻)、生化学的検査で梅毒反応が陽性的の場合(内耳梅毒)、画像検査で小脳橋角部の異常を認める場合(聴神経腫瘍、神経血管圧迫症候群)、画像検査で小脳・脳幹に異常を認める場合(中枢性めまい疾患)には遅発性内リンパ水腫とは診断できない。

C. 鑑別診断

耳鼻咽喉科学的検査、純音聴力検査、平衡機能検査、神経学的検査、画像検査、生化学的検査などにより中耳炎性内耳炎によるめまい、外リンパ瘻、内耳梅毒、聴神経腫瘍、神経血管圧迫症候群などの内耳・後迷路性めまい疾患、小脳、脳幹を中心とした中枢性めまい疾患など原因既知のめまい疾患を除外した上で、めまいを伴う突発性難聴、メニエール病、良性発作性頭位めまい症、前庭神経炎を鑑別する。めまいを伴う突発性難聴は、高度難聴の発症とともにめまいが発症するが、めまい発作を反復しない点で遅発性内リンパ水腫と鑑別される。メニエール病はめまい発作に伴って聴覚症状が変動する点から遅発性内リンパ水腫と鑑別される。良性発作性頭位めまい症は頭位によって誘発される数秒～数十秒程度のきわめて短いめまいである点、めまいに伴って聴覚症状が変動しない点から遅発性内リンパ水腫と鑑別される。前庭神経炎はめまい発作を反復しない点、めまい発作に伴って聴覚症状が変動しない点から遅発性内リンパ水腫と鑑別される。

<診断のカテゴリー>

Definite: A.症状の4項目+B.検査所見の5項目を満たしC.鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: A.症状の4項目+B.検査所見の1、4と5を満たすが2と3を満たさずC.鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

重症度分類 3 項目の全てが 4 点以上を対象とする。

A: 平衡障害・日常生活の障害

0 点: 正常

1 点: 日常活動が時に制限される(可逆性の平衡障害)

2 点: 日常活動がしばしば制限される(不可逆性の軽度平衡障害)

3 点: 日常活動が常に制限される(不可逆性の高度平衡障害)

4 点: 日常活動が常に制限され、暗所での起立や歩行が困難(不可逆性の両側性高度平衡障害)

注: 不可逆性の両側性高度平衡障害とは、平衡機能検査で両側の半規管麻痺を認める場合。

B: 聴覚障害

0 点: 正常

1 点: 可逆的(低音部に限局した難聴)

2 点: 不可逆的(高音部の不可逆性難聴)

3 点: 高度進行(中等度以上の不可逆性難聴)

4 点: 両側性高度進行(中等度以上の両側性不可逆性難聴)

注: 中等度以上の両側性不可逆性難聴とは、純音聴力検査で平均聴力が両側 40dB 以上で 40dB 未満に改善しない場合

C: 病態の進行度

0 点: 生活指導のみで経過観察を行う。

1 点: 可逆性病変に対して保存的治療を必要とする。

2 点: 保存的治療によっても不可逆性病変が進行する。

3 点: 保存的治療に抵抗して不可逆性病変が高度に進行し、侵襲性のある治療を検討する。

4 点: 不可逆性病変が高度に進行して後遺症を認める。

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

4-44 好酸球性副鼻腔炎

○ 概要

1. 概要

両側の多発性鼻茸と粘調な鼻汁により、高度の鼻閉と嗅覚障害を示す、成人発症の難治性副鼻腔炎である。抗菌薬は無効であり、ステロイドの内服にのみ反応する。鼻腔内に鼻茸が充満しているため、鼻副鼻腔手術で鼻茸の摘出を行うが、すぐに再発する。鼻閉と嗅上皮の障害により嗅覚は消失する。嗅覚障害のため風味障害を含めた味覚障害をきたす。気管支喘息、アスピリン喘息（アスピリン不耐症）を伴うことが多い。鼻閉のための口呼吸が喘息発作を誘発し、著しい呼吸障害を起こす。また中耳炎を伴うこともあり、好酸球性中耳炎と命名されている。この中耳炎は、難治性で聴力障害は進行し、聾に至る。鼻粘膜には多数の好酸球浸潤を認めるが、中耳炎を伴うと耳漏にも多数の好酸球浸潤が認められる。経口ステロイドは、本疾患が良性疾患のため、主治医は継続使用にためらいを感じ、数か月で投与を中止すると増悪をする。上気道感染によっても症状が増悪するため再度経口ステロイドを投与せざるを得ない状況となる。

2. 原因

原因は不明。

3. 症状

多発性鼻茸と粘調な鼻汁による高度の鼻閉と口呼吸。鼻閉と嗅上皮の障害による進行する嗅覚障害が生じ、最終的には嗅覚は消失する。味覚障害も起こす。成人発症であり、病側は両側である。気管支喘息を合併することが多く、口呼吸により誘発される喘息発作を起こすと、ひどい呼吸困難に陥る。粘調な耳漏や難聴を呈する難治性中耳炎を伴うこともあり、進行すると聾に至る。

4. 治療法

経口ステロイドが唯一有効。手術により鼻腔に充満した鼻茸を摘出すると、鼻閉は一時的に改善するが、すぐに再発し、鼻腔を充満する。

5. 予後

軽症から重症を含めて、内視鏡下鼻内副鼻腔手術を行った場合、術後6年間で50%の症例が再発する。特にアスピリン喘息に伴う好酸球性副鼻腔炎では術後4年以内に、全例再発する。経口ステロイドの内服で軽快をみても、感染、体調変化などにより増悪し、これを生涯繰り返す。好酸球性副鼻腔炎には、重症度が存在する。軽症では、手術で改善することもあるが、重症では、極めて難治性である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 20,000 人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(経口ステロイドにて軽快。中止すると増悪)
内視鏡下鼻副鼻腔手術(一時的に鼻閉が改善する)
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類
CT 所見、末梢血好酸球率及び合併症(気管支喘息、アスピリン不耐症、NSAID アレルギー)の有無による指標

○ 情報提供元

「好酸球性副鼻腔炎の診断基準」班

研究代表者 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授 藤枝重治

<診断基準>

好酸球性副鼻腔炎の診断基準

<診断基準: JESREC スコア>

- | | | |
|------------------|--------|-----|
| ① 病側:両側 | | 3点 |
| ② 鼻茸あり | | 2点 |
| ③ CTにて篩骨洞優位の陰影あり | | 2点 |
| ④ 末梢血好酸球(%) | 2< ≤5 | 4点 |
| | 5< ≤10 | 8点 |
| | 10< | 10点 |

JESREC スコア合計:11 点以上を示し、鼻茸組織中好酸球数(400 倍視野) 70 個以上存在した場合を確定診断とする。

<重症度分類>

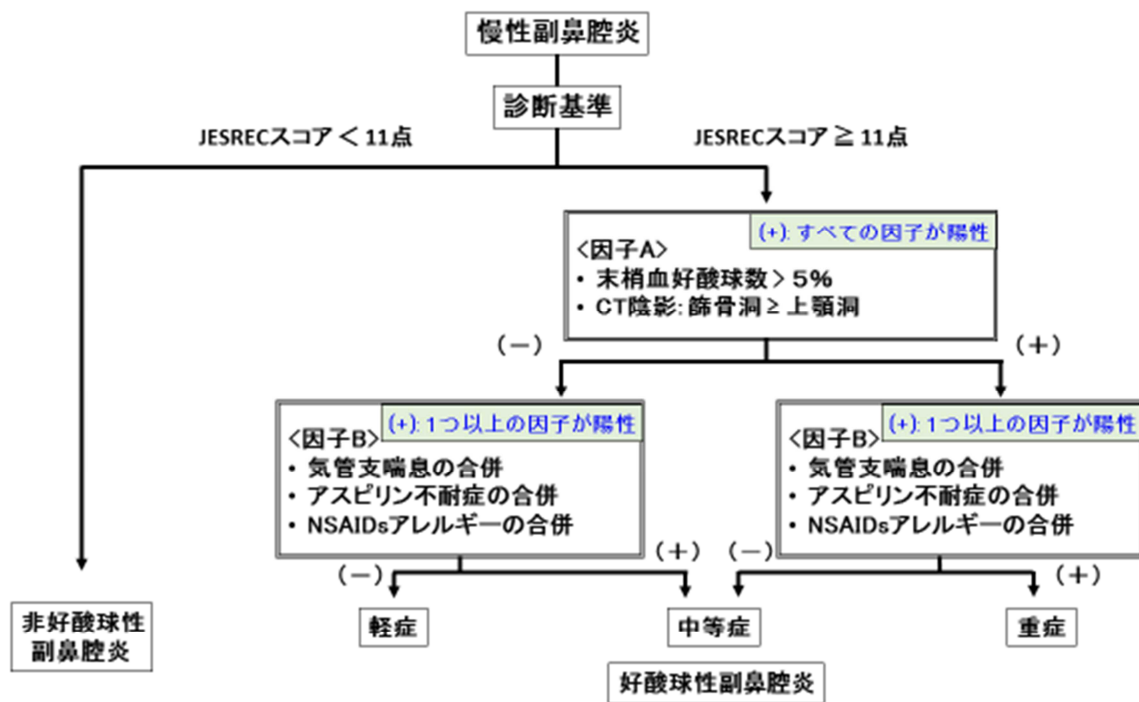
1) CT 所見、末梢血好酸球率及び合併症の有無による指標で分類する

- A 項目：①末梢血好酸球が 5%以上。
 ②CT にて篩骨洞優位の陰影が存在する。

- B 項目：①気管支喘息
 ②アスピリン不耐症
 ③NSAID アレルギー

診断基準 JESREC スコア 11 点以上であり、かつ

1. A 項目陽性 1 項目以下+B 項目合併なし：軽症
2. A 項目ともに陽性+B 項目合併なし or
 A 項目陽性 1 項目以下+B 項目いずれかの合併あり：中等症
3. A 項目ともに陽性+B 項目いずれかの合併あり：重症



2) 好酸球性中耳炎を合併している場合を重症とする

好酸球性中耳炎の診断基準

大項目：

中耳貯留液中に好酸球が存在する滲出性中耳炎または慢性中耳炎

小項目：

- (1)にかわ状の中耳貯留液
- (2)抗菌薬や鼓膜切開など、ステロイド投与以外の治療に抵抗性
- (3)気管支喘息の合併
- (4)鼻茸の合併—の4つの項目のうち、

大項目の2項目に小項目の2項目以上を満たす場合を確実例とする。
ただし好酸球性肉芽腫性多発血管炎、好酸球増多症候群を除外する。

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、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。