

第16回指定難病検討委員会での指摘事項があった疾病（個票）

先天性三尖弁狭窄症

○ 概要

1. 概要

三尖弁の狭窄によって右心房から右心室への血液流入に支障をきたす疾患。**右室低形成を合併することが多く、ここでは右心室で肺循環をまかなえない重症例を指す。**心房流入血流の全てを右心室へ通過させることができないため心房間では右左短絡を生じ、低酸素血症となる。手術を含め根治的治療法はない。持続する低酸素血症による多臓器障害をきたす。肺血管低形成、高度な三尖弁閉鎖不全を併発することも多い。チアノーゼを改善するために心・肺の状態が許せばフォンタン型の手術が行われるが根治的な治療ではなく遠隔期に循環破綻を生じ死亡することが多い。

2. 原因

先天性であり、心臓発生異常の起因となる原因は不明である。

3. 症状

心不全、低酸素血症、右-左短絡、フォンタン型循環破綻に由来する。

1) 心不全に由来する症状

乳児期は、哺乳不良、体重増加不良、多呼吸、呼吸器感染症悪化など

成人期は、易疲労、動悸、食思不振など

2) 低酸素血症に由来する症状・合併症

乳児期は、多呼吸、チアノーゼ、バチ状指、易疲労

成人期は、易疲労、過粘稠度症候群による頭痛、吐き気、チアノーゼ性腎症、ネフローゼ症候群、腎不全、喀血、易出血、血栓症、胆石、胆嚢炎、肥厚性関節炎

3) 右左短絡による合併症

脳梗塞、脳膿瘍

4) フォンタン循環破綻に由来する症状・合併症

心不全、低酸素血症、房室弁逆流、蛋白漏出性胃腸症、鑄型気管支炎、肝腫大、肺高血圧など

4. 治療法

一定基準（正常肺動脈圧、肺血管抵抗値 <2.0 Wood 単位 \cdot m²、心室機能正常、極軽度の房室逆流という全ての条件を満たすこと）を満たせばフォンタン型手術（上下大静脈からの静脈血を心室を介さず肺動脈に直接還流するように血行動態を修正する手術）を施行する。ただ、フォンタン型手術は、順調なフォンタン循環でも中心静脈（肺動脈）平均圧が12~14mmHgである。正常心における中心静脈圧は4~8mmHgであり、12~14mmHgは正常構造の心臓をもつヒトでは慢性うっ血性心不全の状態と等しく、根治的治療にはならない。

なお、三尖弁狭窄の程度が加齢で変化することはあまりないが、治療介入が必要となる年齢は、狭窄の

程度により異なる。また、フォンタン術後の合併症発生頻度や予後は、加齢とともに悪化することが多い。

5. 予後

フォンタン型手術が不能であればチアノーゼが残存することとなる。20 歳以上で心原性の慢性低酸素血症の予後は非常に悪い。50 歳以上生存することは困難である。

フォンタン型手術を施行し得た場合でも、上述のようにさまざまな合併症のリスクがある。一般にフォンタン型手術後の生命予後は術後 10 年で概ね 80%を超える程度である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 500 人
2. 発病の機構
不明(先天性で、発病の機構は不明)
3. 効果的な治療方法
未確立(手術も含め対症療法のみである)
4. 長期の療養
必要(生涯症状は持続する)
5. 診断基準
あり(学会が作成、承認した診断基準あり)
6. 重症度分類
New York Heart Association 分類を用いてⅡ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「内臓錯位症候群研究班」

研究代表者： 東京女子医科大学 循環器小児科 中西敏雄

日本小児科学会、日本小児循環器学会

当該疾病担当者： 国立成育医療研究センター 院長 賀藤 均
長野県立こども病院 循環器科 部長 安河内 聡
東京女子医科大学循環器小児科 中西 敏雄

日本循環器学会

当該疾病担当者： 富山大学医学部小児科学教室 准教授 市田 蒔子

<診断基準>

Definite を対象とする。

- A. 右室が心室として機能しない程度の三尖弁狭窄を認める(下記の「診断のための参考意見」第6項を参照のこと)。
- B. 後天性を除く。
- C. 1. 心臓超音波検査: 三尖弁のドーム形成と弁口の狭小化を認める。右室流入血流は加速し、右房は拡大する。
2. 心臓カテーテル検査: 右房圧は上昇し、著明な a 波を認める。拡張期に右房-右室圧較差を認め、平均圧較差が2mmHgを超える。右房造影にて右房の拡大を認める。
- D. 拡張期ランブルを聴取する。

<診断のカテゴリー>

Definite: AおよびBを満たし、Cのうち1項目以上を満たすもの。

Dはフォンタン型手術未施行の例では必須である。

A. 症状

1. 心不全に由来する症状

乳児期は、哺乳不良、体重増加不良、多呼吸、呼吸器感染症悪化、成人期は、易疲労、動悸、食思不振を認める。

2. 低酸素血症に由来する症状

乳児期は、多呼吸、チアノーゼ、バチ状指、易疲労、成人期は、易疲労、過粘稠度症候群による頭痛、吐き気、チアノーゼ性腎症、喀血、易出血、血栓症、胆石、胆嚢炎、肥厚性関節炎を認める。

3. フォンタン循環破綻に由来する症状・合併症

蛋白漏出性胃腸症、鏝型気管支炎、肝腫大を認める。

4. 拡張期ランブルを聴取する。

フォンタン術未施行例のみに適応する。

B. 検査所見

心臓超音波検査で三尖弁のドーム形成と弁口の狭小化を認める。右室流入血流は加速し、右房は拡大する。

C. 後天性三尖弁狭窄は除外する。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのいずれか+BとCを満たすもの。

Aの4はフォンタン型手術未施行の例では必須とする。

〔診断のための参考意見〕

1. 身体所見

聴診にて拡張期ランブルと三尖弁開放音を聴取する。吸気で増強する。フォンタン型手術後の場合は、運動能力の低下を認める。

2. 胸部 Xエックス線

右房拡大を認める。

3. 心電図

右房拡大所見を認める。

4. 心臓超音波検査

三尖弁のドーム形成と弁口の狭小化を認める。弁肥厚・石灰化などを認めることもある。右室流入血流は加速し、右房は拡大する。心房中隔の欠損孔がある場合は、右-左短絡を認める。

5. 心臓カテーテル検査

右房圧は上昇し、著明な a 波を認める。拡張期に右房-右室圧較差を認め、平均圧較差が $\geq 2\text{mmHg}$ を超えると三尖弁狭窄症と診断される。右房造影にて右房の拡大を認める。

<重症度分類>

New York Heart Association(NYHA)分類を用いてⅡ度以上を対象とする。

NYHA 分類

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

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

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

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

先天性僧帽弁狭窄症

○ 概要

1. 概要

僧帽弁の狭窄により左房から左室への血液流入に支障をきたす先天性心疾患。先天的な弁輪の低形成、弁上狭窄輪、弁または弁下組織の構造異常などに起因する。単独で発症する事もあるし、他の左心系閉塞疾患(大動脈弁狭窄、大動脈縮窄など)との合併例もある。新生児期、乳児期より症状を呈する場合には早期からの治療介入が必要で、予後不良であることが少なくない。治療は、カテーテル治療か手術をおこなう。カテーテル治療は困難なことが多い。

2. 原因

原因不明。先天的に僧帽弁輪や、乳頭筋、腱索の構造異常がある。

3. 症状

肺静脈うっ血による肺水腫、肺高血圧をきたし、体重増加不良、頻回の呼吸器感染症といった症状を呈する。進行すると心拍出量低下、浮腫などの右心不全症状が現れる。心房細動をはじめとする不整脈を呈することもある。

4. 治療法

肺うっ血に対して利尿薬などの薬物療法が行われる。高度の狭窄に対してはカテーテル治療か手術が行われる。先天的な構造異常に起因する場合、弁形成が困難で弁置換が選択されるが体格が小さい場合には適したサイズの人工弁がないため置換術も困難である。根治的な治療はなく、成人期以降についても、継続的に利尿薬、末梢血管拡張薬を服用し、経過観察が必要である。

5. 予後

幼少児期より症状を呈する重症例では予後不良である。弁輪狭小で、生涯、肺高血圧が持続することがあり、症状は小児から成人まで持続する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 100 人

2. 発病の機構

不明(先天性で、発病の機構は不明)

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要(生涯にわたる治療・管理が必要)

5. 診断基準

あり(学会が作成、承認した診断基準あり)

6. 重症度分類

New York Heart Association 分類を用いてⅡ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

日本小児科学会、日本小児循環器学会

当該疾病担当者：国立成育医療研究センター 院長 賀藤 均

長野県立こども病院 循環器科 部長 安河内 聡

東京女子医科大学循環器小児科 中西 敏雄

日本循環器学会

当該疾病担当者：富山大学医学部小児科学教室 准教授 市田 蒞子

<診断基準>

Definite を対象とする。

- ~~1. 心エコーないし心臓カテーテル検査で僧帽弁輪径が正常の 50%以下である。~~
- ~~2. 心エコーないし心臓カテーテル検査で僧帽弁口面積が $1.0 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 以下~~
- ~~3. 左心房=左心室平均圧較差が 5mmHg 以上~~
- ~~4. 後天性の狭窄は除外する。~~

<診断のカテゴリー>

Definite: ~~1 から 4 全てを満たす場合。~~

A 症状

心不全に由来する症状

乳児期は、哺乳不良、体重増加不良、多呼吸、呼吸器感染症悪化、成人期は、易疲労、動悸、食思不振。

肺高血圧を合併すると、右心不全として、浮腫、肝腫大を認める。

B 検査項目

心エコー又は心臓カテーテル検査で僧帽弁輪径が正常の 50%以下である。

C. 後天性僧帽弁狭窄(弁形成術後、弁置換術後含む)は除外する。

<診断のカテゴリー>

Definite: A のいずれか+B と C を満たすもの。

[診断のための参考所見]

1. 身体所見

フォンタン型手術が未施行の場合、僧帽弁狭窄に伴い左房圧・肺静脈圧の上昇をきたし、肺うっ血による左心不全症状が出現する。心拍出量の低下も伴い、運動能力の低下が起こる。肺高血圧も軽度から合併することがある。なお、心房中隔の欠損孔がある場合は、左-右短絡によりチアノーゼを呈することがある。その場合、右心不全は重症化しやすい。左室が低形成で、フォンタン型手術施行後の場合は、運動能力の低下が起こる。

2. 胸部 X 線

左房拡大(気管分岐角度の開大、側面像で左房陰影の後方への突出)、肺動脈拡大、右室拡大および肺静脈うっ血像を認める。

3. 心電図

左房負荷所見を呈する。

肺高血圧を反映し右室、右房負荷を認める。

QRS 軸は右軸を呈する。

4. 心エコー図

僧帽弁の開放は不良で、左房拡大を認める。肺高血圧を反映して右室圧の上昇を認める。

ドプラエコーで左室流入波形の E 波 deceleration time は延長する。

連続波ドプラを用いて弁口面積の算出が可能である。

5. 心臓カテーテル・造影所見

左房圧、肺動脈楔入圧、肺動脈圧は上昇する。左室圧と左房圧(または肺動脈楔入圧)の同時計測により弁口面積が算出可能である。肺水腫が強い場合には動脈血酸素飽和度の低下及び二酸化炭素分圧の上昇を認める。

<重症度分類>

New York Heart Association(NYHA)分類を用いてⅡ度以上を対象とする。

NYHA 分類

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

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

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

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

左肺動脈右肺動脈起始症

○ 概要

1. 概要

左肺動脈が右肺動脈から起始し、右気管支と気管分岐部直上を迂回し、気管の後方、および食道の前方を通り左肺に至る。この異常走行により右気管支と気管下部および食道が圧迫される。圧迫の程度により出生直後から重篤な呼吸器症状を惹起しうる疾患である。早期に外科治療が必要である。重篤な気管支狭窄を合併した場合は、成人期には肺気腫、無気肺などによって慢性呼吸不全となる。

2. 原因

先天性であり、心臓発生異常の起因となる原因は不明である。左第6大動脈弓は正常に形成さるが、左原始肺動脈が閉塞し、左肺動脈と右原始肺動脈間に側副血行路を生じ、vascular sling が形成されるとされている。この左肺動脈により右気管支と気管下部が圧迫され、狭窄を起こす。

3. 症状

1) 気管・気管支の圧迫による症状

約90%の症例で出生直後から吸気性喘鳴、呼吸困難などの気管・気管支狭窄の症状が出現する。気管・気管支狭窄が重篤であれば窒息、呼吸促進、チアノーゼなどの症状が出現し、意識消失や突然死の原因にもなる。呼吸困難は気道感染や体位の変換等により発作性に出現することもある。成人期では気管狭窄側の肺気腫、無気肺を伴い、慢性呼吸不全となることがある。

2) 食道圧迫に伴う症状

食道圧迫に伴う嚥下障害などの消化器症状も出現する場合があるが比較的軽微である。

4. 治療法

早期に外科治療が必要である。左肺動脈を右肺動脈からの起始部で切断し、気管・気管支の前面に移動させて、主肺動脈に吻合する手術を行う。なお、まれに気管・気管支への圧迫症状が軽度の場合には経過観察し、成長後に圧迫解除術を施行する場合もある。左肺動脈再建術後も呼吸器症状が改善しない場合には気管・気管支の再建術やステントを留置して狭窄部位の拡大術を行う場合もある。ただし、効果については意見が分かれる。

5. 予後

外科的治療により気管・気管支圧迫症状が消失するような症例の予後は良好である。外科的治療後も気管・気管支圧迫症状が持続することがある。重篤な心奇形および気管支・肺合併症の症例の予後は悪い。気管・気管支の手術を乗り越えても、成人期には、肺気腫、無気肺が進行し、慢性呼吸不全になることがある。呼吸器症状が極めて重篤な場合には呼吸器感染などの合併により死に至る場合もある。

○ 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(先天性であり、発病の機構は不明)
3. 効果的な治療方法
未確立(手術も含め対症療法のみである)
4. 長期の療養
必要(生涯症状は持続する)
5. 診断基準
あり(学会が作成、承認した診断基準あり)
6. 重症度分類
New York Heart Association 分類を用いⅡ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

日本小児科学会、日本小児循環器学会

当該疾病担当者： 国立成育医療研究センター 院長 賀藤 均
長野県立こども病院 循環器科 部長 安河内 聡
東京女子医科大学循環器小児科 中西 敏雄

日本循環器学会

当該疾病担当者： 富山大学医学部小児科学教室 准教授 市田 蒞子

<診断基準>

Definite を対象とする。

- ~~A. 1)心エコーにて、左肺動脈の位置異常および右肺動脈からの分岐を確認する。~~
- ~~2)心カテ時の肺動脈造影、MD-CT(multi-detector-row CT)、MRI などにより、左肺動脈の位置異常および右肺動脈からの分岐を確認する。~~
- ~~B. 室内気下での経皮酸素飽和度が 90%以下。~~
- ~~C. %肺活量が 80%以下~~
- ~~D. 1 秒率 70%以下~~

<診断のカテゴリ>

Definite:

- ~~(1) 成人:A のいずれかを満たし、B を満たし、C か D のいずれかを満たすもの。~~
- ~~(2) 小児(13 歳未満):A のいずれかを満たし、B を満たすもの。~~

A 症状

1. 気管・気管支の圧迫による症状

新生児期は窒息、呼吸促迫、チアノーゼ、吸気性喘鳴、呼吸困難、意識消失、成人期では気管狭窄側の肺気腫、無気肺を伴い、呼吸困難、チアノーゼ、易疲労など慢性呼吸不全症状を認める。

2. 食道圧迫に伴う症状

食道圧迫に伴う嚥下障害などの消化器症状も出現する。

B 検査項目

画像検査で下記のいずれかを満たす。

- ① 心エコーにて、左肺動脈の位置異常および右肺動脈からの分岐を確認する。
- ② 心カテ時の肺動脈造影、MD-CT(multi-detector-row CT)、MRI などにより、左肺動脈の位置異常および右肺動脈からの分岐を確認する。

<診断のカテゴリ>

Definite:A のいずれか+B を満たすもの。

[診断のための参考所見]

1. 身体所見

心聴診所見では合併心奇形由来の心音の異常および心雑音を聴取、合併心奇形がない限り心音は正常で意義ある心雑音を聴取しない。胸部聴診にて吸気時に wheezes を聴取することがある。チアノーゼまたは呼吸困難を伴う症例では呼気・吸気両相に wheezes を聴取する。

2. 胸部 X 線

胸部 X 線正面像で気管下部は左側に偏位する。気管・気管支の狭窄像が認められる場合がある。右気管支を圧迫する症例が多く、check valve となり右肺は肺気腫のため過膨張像を呈する。さらに病変が進行

し閉塞すれば stop valve となり無気肺像を呈する。

3. CT 又は MRI

MD-CT(multi detector-row CT)、MRI、肺動脈造影にて左肺動脈の起始異常、走行異常の形態診断、ならびに気管・食道との解剖学的位置関係の評価や、気管・気管支に対する圧迫の診断が可能である。肺動脈造影の際には頭側に角度をつけた正面像にて右肺動脈から分岐する左肺動脈が描出される。心エコー・ドプラ検査では主肺動脈から右肺動脈につながり、正常の位置に左肺動脈が描出されず、右肺動脈をスキャンしていくと右肺動脈から左肺動脈が分岐する像が描出される。さらに、心内奇形を合併している場合にはその診断が可能である。

4. 気管支鏡検査

呼吸器症状が重篤の場合には気管支鏡検査を行い、左肺動脈からの圧迫の部位および気管・気管支の狭窄の程度を評価する。

5. 呼吸機能検査

肺気腫合併では1秒率が70%以下となり、無気肺も合併すれば、%肺活量が80%以下となり、混合性障害にもなる。

<重症度分類>

New York Heart Association(NYHA)分類を用いてⅡ度以上を対象とする。

NYHA 分類

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

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

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

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

非ケトーシス型高グリシン血症

○ 概要

1. 概要

アミノ酸のひとつであるグリシンを分解する酵素である、グリシン開裂酵素系の活性が先天的に欠損しているために体内にグリシンが蓄積する、先天性アミノ酸代謝異常症の一つである。生後数日で意識障害、呼吸困難、など脳症様の症状で発症する事が多い。中枢神経系の障害による症状が大部分を占め、肝臓や腎臓などの他の臓器障害は基本的に認めない。新生児期の急性期の症状は重篤であり、大部分の症例で人工呼吸器による呼吸管理が必要になる。急性期を脱した後は中枢神経の障害を残すことが多く、生涯にわたる療養が必要になる。発症に男女差はなく、我が国における発症頻度は 50~100 万出生に1人と推定される。

2. 原因

中枢神経系、肝臓、腎臓のミトコンドリアに分布する、グリシン開裂酵素と呼ばれる複合酵素系がその構成酵素をコードする遺伝子の変異によりその活性を失うために発症すると考えられている。グリシン開裂酵素はグリシン異化の主経路であるため、その欠損により血漿や髄液などの体液中に大量のグリシンが蓄積する。グリシン開裂酵素系は、4 つの構成酵素(P-、T-、H-、L-蛋白質と呼ばれている)からなる複合酵素である。P-、T-、H-、L-蛋白質は、それぞれ *GLDC*、*AMT*、*GCSH*、*DLD* 遺伝子にコードされている(但し、*DLD* 遺伝子がコードしているL蛋白質は、ピルビン酸脱水素酵素複合体などの構成蛋白であるE3と共通で、この蛋白の異常は、高乳酸血症などを呈する Leigh 脳症となり NKH にはならない)。大部分の症例で、*GLDC* 遺伝子または *AMT* 遺伝子の遺伝子変異を認める。グリシンは中枢神経系で神経伝達物質として働くため、中枢神経系でグリシンが蓄積することで神経障害をきたすと推定されているが、その発症機序は未だ明らかでない。

3. 症状

新生児型と乳児型の2病型がある。

① 新生児型

症例の 80%を占め、典型と考えられる。出生後数時間から数日以内に哺乳力低下、昏睡、吃逆、筋緊張低下、呼吸障害、などの症状で気づかれ、NICUに入室することが多い。意識障害を伴う呼吸障害は重篤で、人工呼吸器による呼吸管理を要する症例が多い。NICU における血液や髄液のアミノ酸分析で本症と診断される。新生児の急性期を乗り切った大部分の症例は自発呼吸にもどるが、精神運動発達遅滞やけいれんは改善せず、重症心身障害を残す。

② 乳児型

新生児期は無症状に過ごし、生後2-12 ヶ月で筋緊張低下、発達の遅れ、けいれん、などの症状が出現してくる非典型例を乳児型と呼んでいる。新生児型に比べ生命予後は良い。幼児～学童期には、衝動的行動、注意欠陥・多動性障害様行動、自閉症様行動、など行動面での異常を示す。軽度から中等度の知的障害を示す。大分部の症例はてんかんを持つが、欠く症例も存在する。

4. 治療法

有効な治療法は未だ確立していない。急性期の対症療法として、①安息香酸ナトリウム、NMDA 型グルタミン酸受容体アンタゴニスト、抗けいれん薬、などが使われている。

- ① 安息香酸ナトリウム： 安息香酸と結合したグリシンは馬尿酸となって尿中に排泄されるため、体内に蓄積したグリシンを除去する目的で投与される。グリシンは脳脊髄関門を通過できないため、血中グリシン濃度が低下しても、髄液グリシン濃度の低下は軽度である。中枢神経症状の改善に一定の効果を示すことが多い。
- ② NMDA 型グルタミン酸受容体アンタゴニスト： 高濃度のグリシンは、中枢神経系に存在する NMDA 型グルタミン酸受容体を過興奮させると推定されている。その過興奮を抑制する目的で、同受容体のアンタゴニストである、デキストロメトルファンやケタミンが投与されている。哺乳力や脳波所見の改善の報告があるが、長期予後の改善効果は不明。
- ③ 抗けいれん薬： 本症に伴うけいれんは、一般に抗けいれん薬治療に抵抗性である。フェノバル、ジアゼパム、クロバザム、ゾニサミド、などが用いられている。バルプロ酸ナトリウムは、その副作用として高グリシン血症が報告されているため使用されない。

新生児期を乗り切った新生児型症例や、乳児型では、抗けいれん薬によるけいれんのコントロールと適切な療育の提供が治療目標となる。乳児型の学童期では、行動異常に対する薬物治療も行なわれている。

成人期においては、中枢神経症状に対する治療が中心となり、けいれんのコントロールなどの対症療法や行動異常に対する薬物療法が行われる。

5. 予後

新生児期を乗り切った新生児型症例の多くは、重症心身障害を伴う。乳児型症例では、成人期に至っても、知的障害や行動異常が生涯に渡り認められる。また、安息香酸ナトリウムおよび抗けいれん薬を服用することにより、生命予後が比較的よくなる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
100 人未満
2. 発病の機構
不明 (*GLDC*, *AMT*, *GCSH* 遺伝子異常の関与が示唆されているが、発病の機構、病態が未解明である部分が多い)
3. 効果的な治療方法
未確立 (根本治療法が確立していない)
4. 長期の療養
必要 (知的障害、運動発達遅滞、てんかん、行動異常が生涯に渡るため)
5. 診断基準
あり (研究班が作成し、学会が承認した診断基準)
6. 重症度分類
日本先天代謝異常学会による先天性代謝異常症の重症度評価を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

・日本小児科学会、日本先天代謝異常学会

当該疾病担当者 東北大学大学院医学系研究科小児病態学 教授 呉繁夫

・厚生労働省難治性疾患政策事業「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成及び生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」

研究代表者 熊本大学生命科学研究部小児科学分野教授 遠藤文夫

・日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改定、診療の質を高めるための研究」

研究代表者 岐阜大学大学院 教授 深尾敏幸

<診断基準>

発症時期により新生児型と乳児型とに分類し、各診断カテゴリーの Definite を対象とする。

① 新生児型

A 症状

新生児期に次の症状を呈する。

- 1) 筋緊張低下
- 2) けいれん重積
- 3) 意識障害(多くは呼吸障害を伴う昏睡)

B 検査所見

- 1) 脳波所見が、サプレッション・バースト又はヒプス・アリスミア。
- 2) 尿有機酸分析で異常を認めない。
- 3) 髄液グリシン濃度が $18 \mu\text{mol/L}$ 以上であり、かつ髄液/血漿グリシン濃度比が 0.07 以上。

C 特殊検査

- 1) ^{13}C グリシン呼気試験で、異常低値
- 2) 肝組織を用いたグリシン開裂酵素系の活性が異常低値

D 遺伝子変異検索で、*GLDC*, *AMT*, *GCSH*いずれかの遺伝子に病因と考えられる変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite:

- (1) Aのいずれか+Bのすべてを満たす。
- (2) Aのいずれか+Bの 2) 3)+C のいずれかを満たす。
- (3) Aのいずれか+Bの 3)+Dを満たす。

Probable: Aのいずれか+Bの 2) 3)のみを満たす。

② 乳児型

A 症状

乳児期以降に次の症状を呈する(新生児期は、原則無症状)

- 1) 筋緊張低下
- 2) けいれん
- 3) 精神発達遅滞
- 4) 行動異常(多動、自閉症様症状など)

B 検査所見

- 1) 尿有機酸分析で異常を認めない。
- 2) 髄液グリシン濃度が $15 \mu\text{mol/L}$ 以上であり、かつ髄液/血漿グリシン濃度比が 0.03 以上。

C 特殊検査

- 1) ^{13}C グリシン呼気試験で、異常低値
- 2) 肝組織を用いたグリシン開裂酵素系の活性が異常低値

D 遺伝子変異検索で、*GLDC*, *AMT*, *GCSH*いずれかの遺伝子に病因と考えられる変異を認める。

<診断のカテゴリ>

Definite:

- (1) Aのいずれか+Bのすべて+Cのいずれかを満たす。
- (2) Aのいずれか+Bの2)+Dを満たす。

Probable: Aのいずれか+Bの1)2)を満たす。

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)を用いて中等症以上を対象とする。

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

(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

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

総合評価

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

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

注意

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 欠損症

○ 概要

1. 概要

芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (Aromatic L-amino acid decarboxylase ; AADC) は L-ドーパをドパミンに、5-ヒドロキシトリプトファンをセロトニンに脱炭酸化する酵素であり、神経伝達物質であるドパミン、ノルエピネフリン、セロトニンの合成に必須の酵素である。その欠損症の典型例は、乳児期早期からの発達遅滞および間歇的な眼球回転発作など眼球運動異常と四肢ジストニアで発症し、髄液中の HVA および 5HIAA の低値など特徴的な所見で診断される。ドパミンアゴニストなどを用いた内服治療が試みられているが予後は不良で多くは寝たきりで発語の無い状態にとどまる。

2. 原因

7p12.1-p12.3 に存在する AADC 遺伝子異常に起因する遺伝性疾患で常染色体劣性の遺伝形式を取る。AADC 活性の欠損は①髄液検査、②血漿中酵素活性にて証明される。髄液検査では、AADC の基質 (L-DOPA および 5HTP) とその代謝産物である 3-o-methyldopa の髄液中濃度が上昇し、生成物のモノアミンとセロトニンの代謝産物である homovanillic acid (HVA), 5-hydroxyindolacetic acid (5HIAA) は著減している。血漿中ドーパ脱炭酸活性は低下し多くは測定感度以下となる。遺伝子変異は 30 数例の報告があり多くはミスセンス変異であるが、台湾においては単一のフレームシフト変異の集積 (IVS6+4A>T) が報告されている。現在のところミスセンス変異の集積傾向は無い。L-DOPA 反応性の軽症例で報告された基質結合部位でのアミノ酸置換をおこす G102S 変異や軽症例の S250F など特徴的な変異も見つかってきている。画像検査では、ドパミン合成障害を反映して 18F-dopa PET 検査で線条体への取り込みが消失する。しかし頭部 MRI 検査では異常は認めず、TRODAT-1 SPECT 検査では線条体への結合が確認できるなど、脳の構造とくに線状体のドパミン神経終末の構造は保たれていると考えられている。

3. 症状

典型例では 6 ヶ月以内に、間歇的な眼球回転発作 (oculogyric crisis) と四肢のジストニアで発症し精神運動発達は遅滞する。その他に頻度の高い症状としては、随意運動の障害、易刺激性、Ocular convergence spasm、口腔顔面ジストニア、ミオクローヌスなどがある。診察上は筋緊張は低下し、深部腱反射は亢進するがバビンスキー反射は陰性である。多くは寝たきりで発語のない状態にとどまるが、一方で筋緊張低下と眼瞼下垂を主症状とし独歩と会話が可能であった軽症例の報告もあり症状の幅は広い。脳性麻痺との鑑別が困難な場合もあり、正しく診断を受けていない症例も多いと考えられる。この点については診断基準作成など本研究の課題である。病態としては、AADC 欠損症例の FDG-PET 検査でドパミン神経の投射が多い線条体と前頭前野での糖代謝低下の所見が報告されていることから、線条体の機能不全は AADC 欠損症の主な運動症状であるジストニアと随意運動の障害の原因となり、前頭前野の機能不全が精神遅滞症状をひきおこす原因の一つとなっていると考えられる。

4. 治療法

ドパミンアゴニスト、モノアミン酸化酵素阻害剤、補酵素であるビタミン B6 などを用いた内服治療が行われているが、典型例に対してはわずかな効果しか期待できない。そのために現在は遺伝子治療に期待がか

けられている。AADC 欠損症では脳の構造がたもたれていること、さらに AADC 遺伝子の導入はパーキンソン病の治療として研究されている手法が流用できることが有利な点である。適切な薬剤治療やリハビリテーションの知見を蓄積しながら、遺伝子治療の実現にむけた研究を進めて行くことが必要である。

5. 予後

ドパミンアゴニストなどを用いた内服治療が試みられているが予後は不良で、多くは寝たきりで発語の無い状態にとどまる。生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
100 人未満
2. 発病の機構
不明(*DDC* 遺伝子異常が原因であるが、同じ遺伝子変異でも未発症例や重症例があることなど、発病の機構、病態が未解明である部分が多い。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法が主であるが、2015 年に本邦でも遺伝子治療が始まっている。)
4. 長期の療養
必要(一般的に予後不良で進行性であるが、早期に遺伝子治療を行えば予後は良好と考えられる。)
5. 診断基準
あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準)
6. 重症度分類
日本先天代謝異常学会による先天性代謝異常症の重症度評価を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

・日本小児科学会、日本先天代謝異常学会

当該疾病担当者 大阪市立大学大学院 医学研究科発達小児医学分野 教授 新宅治夫

・厚生労働省難治性疾患政策事業「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」

研究代表者 熊本大学大学院 教授 遠藤文夫

・日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改定、診療の質を高めるための研究」

研究代表者 岐阜大学大学院 教授 深尾敏幸

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

1. 新生児期より哺乳障害、低体温、低血糖などの異常を認める。
2. 乳児期早期からの間歇的な眼球回転発作など眼球運動異常と四肢ジストニアで発症する。
3. 認知機能発達遅滞が認められる。

B. 検査所見

1. ドーパ(L-DOPA)および5ヒドロキシトリプトファン(5-hydroxy-tryptophan:5HTP)とその代謝産物である3-o-methyldopaの髄液中濃度が上昇し、ホモバニリン酸(homovanillic acid:HVA)、5ヒドロキシインドール酢酸(5-hydroxyindolacetic acid:5HIAA)は著減(正常下限以下、表1参照)している。
2. 血漿のAADC活性は、極めて低値である。

C. 鑑別診断

BH4欠損症、瀬川病、若年性パーキンソン病、セピアプテリン還元酵素(SR)欠損症、**GLUT1欠損症**

D. 遺伝学的検査

AADC遺伝子と考えられているDDCの遺伝子解析をおこない両方のアレルに病因となる変異が同定されること。

<診断のカテゴリー>

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

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

Possible: Aのうち1項目以上+Bのうち1項目以上を満たすもの。

<添付資料>

表1. 髄液中5HIAAとHVAの正常範囲

Age	HVA	5HIAA	HVA	5HIAA
	nmol/l	nmol/l	ngl/ml	ngl/ml
<6 mo	310-1100	150-800	59.3-210.3	27.5-146.5
6 mo-1 yr	295-932	114-336	56.4-178.2	20.9-61.5
2-4 yr	211-871	105-299	40.3-166.5	19.2-54.8
5-10 yr	144-801	88-178	27.3-153.1	16.1-32.6
11-16 yr	133-551	74-163	25.4-105.3	13.6-29.9
>16 yr	115-488	66-141	22.0-93.3	12.1-25.8

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)を用いて中等症以上を対象とする。

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

VI	生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	自立した生活が可能	0
b	何らかの介助が必要	1
c	日常生活の多くで介助が必要	2
d	生命維持医療が必要	4

総合評価

I か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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

前眼部形成異常

○ 概要

1. 概要

前眼部の発生異常により、先天性に角膜混濁をきたし、視力障害、視機能発達異常をきたす疾患である。

2. 原因

遺伝要因が示唆される症例があり、何らかの遺伝子異常が関係する場合があると考えられている。ただし、その詳細は不明であり、臨床的には孤発例の頻度が高いことから、他の要因も発症に関係する可能性が高い。

3. 症状

角膜混濁によって片眼または両眼の視力障害、視機能発達異常をきたす。視力障害には角膜混濁そのものによる要因と視性刺激遮断による弱視形成の要因が重なっている。また、幼児期から学童期、あるいは成人後に白内障や緑内障など内眼部の異常を合併することがある。

4. 治療法

重症例には角膜移植が施行されることがあるが、術後に白内障、緑内障、移植片拒絶反応などの合併症が生じやすく予後は良好でない。保存的に経過を診る例では、乳幼児から学童期にかけては視覚リハビリテーションとともに弱視治療が行われる。

また思春期から成人期になると前眼部形成異常に緑内障や白内障が続発することが1/3以上の症例で見られるため、生涯にわたって定期的な眼検査によって白内障や緑内障など合併症の発症の有無を監視する必要がある。合併症が生じた場合には元々の視覚障害に加えて、緑内障や白内障による視機能損失が生じ、更に重度の視覚障害に陥る可能性がある。治療は薬物治療が中心となるが、白内障手術や緑内障手術が施行されることもある。角膜混濁という原疾患の特性上、手術治療の難易度は通常の症例より極めて高く、周術期に長期の療養を必要とすることがある。またこれらの合併症によって成人期以降に視覚障害が増悪した場合には、社会適応や就労のための視覚リハビリテーションや機能訓練を要する。

5. 予後

視力予後は不良であり、視覚障害の米国基準に当てはめると、症例の4割がロービジョン、35%が社会的失明に相当する。視力が比較的良い症例でも成人期以降に白内障、緑内障等の合併によりさらなる悪化が見られる。

本疾患は幼少時より片眼または両眼の中等度から高度の視力低下(矯正視力で35%が0.1以下、75%が0.4以下)を認め、両眼性では大半が視覚障害児となる。視力が比較的良い症例でも思春期から成人期に1/3以上の症例で白内障、緑内障等を合併し、適切な治療がなされない場合には失明の転機をたどることもある。緑内障については生涯にわたって治療を継続する必要がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 6,000 人
2. 発病の機構
不明(何らかの遺伝子異常が関係する場合があると考えられているが、他の要因も関係する可能性が高い)
3. 効果的な治療方法
未確立(ロービジョンケアと緑内障など合併症に対する治療が主体である)
4. 長期の療養
必要(ロービジョンにより社会生活が制限され、合併症で完全に失明に至ることがある)
5. 診断基準
あり(希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類
あり(希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班作成の重症度分類)

○ 情報提供元

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班」
研究代表者 大阪大学 眼科学教室 教授 西田幸二

<診断基準>

Definite を対象とする。

A 症状

~~多くは新生児期・乳児期に角膜混濁で発見される。~~

~~主な症状は視覚障害と羞明である。眼振や斜視がみられることもある。~~

1. 新生児・乳児期から存在する角膜混濁

2. 視覚障害

3. 羞明

B 検査所見

細隙灯顕微鏡検査、前眼部超音波検査、前眼部光干渉断層計検査などにより以下の所見を観察する。

1. 新生児期から乳幼児期の両眼性または片眼性の、全面または一部の角膜混濁。

2. 角膜後面から虹彩に連続する索状物や角膜後部欠損。

C 鑑別診断

1. 胎内感染に伴うもの

2. 分娩時外傷(主に鉗子分娩)

3. 生後の外傷、感染症等に伴うもの

4. 全身の先天性代謝異常症に伴うもの

5. 先天角膜ジストロフィ

6. 先天緑内障

7. 無虹彩症

8. 角膜輪部デルモイド

D 眼外合併症

歯牙異常、顔面骨異常、先天性難聴、精神発達遅滞、多発奇形など(注1)

E 遺伝的診断

家族歴がない場合がほとんどであるが、常染色体劣性遺伝や常染色体優性遺伝のこともある。(注2)

<診断のカテゴリー>

Definite:

(1) Aの1つ以上を認め、Bの1と2を認めるもの。

(2) Aの1つ以上を認め、Bの1を認め、Cの鑑別すべき疾患を除外できる症例。

Possible: Aの1つ以上を認め、Bの1を認めるが、Cの鑑別すべき疾患を除外できない症例。

(注1) 20～30% の症例で眼外合併症を伴う。

Axenfeld-Rieger 症候群: 歯牙異常、顔面骨異常、臍異常、下垂体病変などを合併した場合。

Peters plus 症候群: 口唇裂・口蓋裂、成長障害、発達遅滞、心奇形などを合併した場合。

(注2.) 一部の症例で *PAX6*, *PITX2*, *CYP1B1*, *FOXC1* 遺伝子変異が報告されている。

<重症度分類>

1)または2)に該当するものを対象とする。

1) 以下でⅢ度以上の者を対象とする。

I度:罹患眼が片眼で、僚眼(もう片方の眼)が健常なもの

Ⅱ度:罹患眼が両眼で良好な方の眼の矯正視力0.3以上

Ⅲ度:罹患眼が両眼で良好な方の眼の矯正視力0.1以上、0.3未満

Ⅳ度:罹患眼が両眼で良好な方の眼の矯正視力0.1未満

注1:健常とは矯正視力が1.0以上であり、視野異常が認められず、また眼球に器質的な異常を認めない状況である。

注2:I-Ⅲ度の例で続発性の緑内障等で良好な方の眼の視野狭窄を伴った場合には、1段階上の重症度分類に移行する。

注3:視野狭窄ありとは、中心の残存視野がゴールドマンⅠ/4視標で20度以内とする。

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

<u>modified Rankin Scale</u>	<u>参考にすべき点</u>
<u>0_ まったく症候がない</u>	<u>自覚症状および他覚徴候がともにない状態である</u>
<u>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</u>	<u>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</u>
<u>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</u>	<u>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</u>
<u>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</u>	<u>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</u>
<u>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</u>	<u>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</u>
<u>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</u>	<u>常に誰かの介助を必要とする状態である。</u>
<u>6_ 死亡</u>	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

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

呼吸 (R)

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

無虹彩症

○ 概要

1. 概要

無虹彩症は虹彩が完全または不完全に欠損していることで見出される遺伝性疾患で、常染色体優性遺伝形式を示す。責任遺伝子は *PAX6* 遺伝子である。本疾患は出生時から両眼性の強い視力不良を認め、大半が視覚障害児となる。本疾患の発症頻度は約1万人から5万人に1人とされ稀な疾患である。性差はない。患者の8割程度が家族性に発症しており、残る2割は散発性に発症する。

2. 原因

責任遺伝子は *PAX6* 遺伝子であることが既に解明されており、この遺伝子の片アレルの機能喪失によって機能遺伝子量が半減（ハプロ不全）することで生じるとされ、両アレルが異常の場合には胎生致死となる。*PAX6* 遺伝子の機能遺伝子量の半減によってどのようにして発症するのかは不明である。

3. 症状

幼少時より網膜の黄斑低形成のために視力は不良であり、また虹彩がほとんどないために羞明を訴える。また眼振を併発することが多く、斜視も高率に併発する。半数以上の症例で白内障、水晶体脱臼を併発する。角膜は幼少時には正常であるが、成長につれ角膜輪部機能不全となり、最終的には結膜組織が角膜に侵入して（角膜パ Nusantara）視力をより低下させる。また重篤な例では出生時に緑内障が併発しており、さらに成人以降に緑内障の合併が高率に見られ、適切な治療がなされないと失明を起こしうる。

4. 治療法

羞明に対して遮光眼鏡あるいは虹彩付きコンタクトレンズの装用がなされる。また乳児期の緑内障に対しては緑内障手術を、成人期以降の緑内障に対しては抗緑内障薬の点眼や緑内障手術を行う。白内障や水晶体脱臼に対しては適切な時期に手術治療を行う。角膜パ Nusantaraにより視力がより低下した場合には角膜移植術（表層角膜切除ないし表層角膜移植術および輪部移植術の併設）の適応となる。斜視に対しては整容的に意義があれば斜視の矯正手術を行う。黄斑低形成に対しての確立した治療法はない。

5. 予後

本疾患は幼少時より両眼性の中等度から高度の視力低下を認め、大半が視覚障害児となる。眼振や斜視、そして黄斑低形成は停止性で進行はみられないが、角膜輪部機能不全や緑内障については進行性であり、適切な治療がなされない場合には失明の転機をたどることもある。適切な時期に角膜手術を行い、また緑内障については生涯にわたって治療を継続する必要がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 12,000 人

2. 発病の機構

不明(責任遺伝子については解明済みであるが、*PAX6* 遺伝子のハプロ不全がどのようなメカニズムで疾病発症に至るかについては不明である)

3. 効果的な治療方法

未確立(無虹彩や黄斑低形成については治療法が存在しない。角膜パンススによる視力低下については輪部移植術や表層角膜移植術を状況に応じて行うが、拒絶された場合には輪部疲弊症となり再度輪部移植術が必要となる)

4. 長期の療養

必要(角膜輪部機能不全や緑内障については進行性であり、適切な治療がなされない場合には失明の転機をたどることもある。適切な時期に角膜移植を行い、適宜拒絶反応に対する治療や緑内障治療を行う必要がある。生涯にわたる管理と治療が必要となる)

5. 診断基準

あり(希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班作成の診断基準)

6. 重症度分類

あり(希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班作成の重症度分類)

○ 情報提供元

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「希少難治性角膜疾患の疫学調査」
研究代表者 大阪大学 眼科 西田 幸二

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 症状

1. 両眼性の視力障害(注1)
2. 羞明(注2)

B. 検査所見

1. 細隙燈顕微鏡検査で、部分的虹彩萎縮から完全虹彩欠損まで様々な程度の虹彩の形成異常を認める。(注3)
2. 眼底検査、OCT 検査等で、黄斑低形成を認める。(注4)
3. 細隙燈顕微鏡検査で、角膜輪部疲弊症や角膜混濁などの角膜病変を認める。(注5)
4. 細隙燈顕微鏡検査で、白内障を認める。(注6)
5. 超音波検査で、小眼球を認める。
6. 眼球振盪症を認める。
7. 眼圧検査等で、緑内障を認める。(注7)

C. 鑑別診断

1. ヘルペスウイルス科による虹彩萎縮
2. 外傷後または眼内手術後虹彩欠損
3. 眼杯裂閉鎖不全に伴う虹彩コロボーマ
4. リーガー奇形
5. ICE(irisocorneal endothelial、虹彩角膜内皮)症候群
6. 11p13 欠失症候群(注8)

D. 眼外合併症

PAX6 遺伝子変異に伴う異常(注9)

E. 遺伝的診断

1. *PAX6* 遺伝子に明らかな病的遺伝子変異を認める。
2. 家系内において常染色体優性遺伝形式の遺伝を認める。(注 10)

<診断のカテゴリー>

Definite:

- (1) A のいずれか+B の1+Eのいずれかを満たし+Cを除外したもの。

Probable:

- (1) A のいずれか+B の1および2を満たし+Cを除外したもの。
- (2) A のいずれか+B の1および3を満たし+Cを除外したもの。

Possible: Aのいずれか+Bの1を満たし+Cを完全には除外できない。

- 注1. 黄斑低形成、白内障、緑内障、角膜輪部疲弊症などの眼合併症により視力低下を来す。
- 注2. 虹彩欠損の程度により羞明を訴える。
- 注3. 60～90%が両眼性。
- 注4. 黄斑部の黄斑色素、中心窩陥凹、中心窩無血管領域が不明瞭となる。
- 注5. 病期により、palisades of Vogt の形成不全から、血管をともなった結膜組織の侵入、上皮の角化まで様々な程度の角膜病変をとりうる。
- 注6. 約 80%に合併する。
- 注7. 隅角の形成不全により 50～75%に合併する。
- 注8. 11 番染色体の特定の領域の欠失により、無虹彩症に加え、Wilms 腫瘍、腎尿路奇形、精神発達遅延などを合併することがある。本疾患では無虹彩症単独のものを対象とする。
- 注9. *PAX6* 遺伝子は眼組織の他、中枢神経、膵臓ランゲルハンス島、嗅上皮にも発現しておりこれらの組織の低形成により、脳梁欠損、てんかん、高次脳機能障害、無嗅覚症、グルコース不耐性など様々な眼外合併症を伴うことがある。
- 注 10. 常染色体優性遺伝が2/3で残りは孤発例である。

<重症度分類>

1)または2)のいずれかに該当するものを対象とする。

1) 以下でⅢ度以上の者を対象とする。

I度:罹患眼が片眼で、僚眼(もう片方の眼)が健常なもの

II度:罹患眼が両眼で良好な方の眼の矯正視力0.3以上

Ⅲ度:罹患眼が両眼で良好な方の眼の矯正視力0.1以上、0.3未満

IV度:罹患眼が両眼で良好な方の眼の矯正視力0.1未満

注1:健常とは矯正視力が1.0以上であり、視野異常が認められず、また眼球に器質的な異常を認めない状況である。

注2:I-Ⅲ度の例で続発性の緑内障等で良好な方の眼の視野狭窄を伴った場合には、1段階上の重症度分類に移行する。

注3:視野狭窄ありとは、中心の残存視野がゴールドマンI/4視標で20度以内とする。

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

<u>modified Rankin Scale</u>	<u>参考にすべき点</u>
<u>0_ まったく症候がない</u>	<u>自覚症状および他覚徴候がともにない状態である</u>
<u>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</u>	<u>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</u>
<u>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</u>	<u>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</u>
<u>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</u>	<u>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</u>
<u>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</u>	<u>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</u>
<u>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</u>	<u>常に誰かの介助を必要とする状態である。</u>
<u>6_ 死亡</u>	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

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

呼吸 (R)

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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