

第17回指定難病検討委員会での指摘事項があった疾病（個票）

311 先天性三尖弁狭窄症

○ 概要

1. 概要

三尖弁の狭窄によって右房から右室への血液流入に支障をきたす疾患。心房流入血流の全てを右室へ通過させることができないため心房間では右左短絡を生じ、低酸素血症となる。手術を含め根治的治療法はない。持続する低酸素血症による多臓器障害をきたす。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

新生児・乳児期以降は、哺乳不良、体重増加不良、多呼吸、呼吸器感染症悪化など

成人期は、易疲労、動悸、食思不振など

2) 低酸素血症に由来する症状・合併症

新生児・乳児期以降は、多呼吸、チアノーゼ、バチ状指、易疲労

成人期は、易疲労、過粘稠度症候群による頭痛、吐き気、チアノーゼ性腎症、ネフローゼ症

候群、腎不全、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 $\cdot m^2$ 、心室機能正常、極軽度の房室逆流という全ての条件を満たすこと）を満たせばフォンタン型手術（上下大静脈からの静脈血を心室を介さず肺動脈に直接還流するように血行動態を修正する手術）を施行する。ただ、フォンタン型手術は、順調なフォンタン循環でも中心静脈（肺動脈）平均圧が $12\sim 14$ mmHgである。正常心における中心静脈圧は $4\sim 8$ mmHgであり、 $12\sim 14$ mmHgは正常構造の心臓をもつヒトでは慢性うっ血性心不全の状態と等しく、根治的治療にはならない。

なお、三尖弁狭窄の程度が加齢で変化することはあまりないが、治療介入が必要となる年齢は、狭窄の程度により異なる。また、フォンタン術後の合併症発生頻度や予後は、加齢とともに悪化することが多い。

5. 予後

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

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
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)
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. 症状

1. 心不全に由来する症状を呈する。

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。

2. 低酸素血症に由来する症状を認める。

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・合併症を認める。

蛋白漏出性胃腸症、鑄型気管支炎、肝腫大を認める。

4. 拡張期ランブルを聴取する。

フォンタン型手術未施行のみに適応する。

B. 検査所見

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

C. 後天性三尖弁狭窄は除外する。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの1～3のいずれか+BとCを満たすもの

※フォンタン型手術未施行例

Definite: Aの1～3のいずれか+Aの4+BとCを満たすもの

[診断のための参考意見]

1. 身体所見

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

2. 胸部X線

右房拡大を認める。

3. 心電図

右房拡大所見を認める。

4. 心臓超音波検査

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

5. 心臓カテーテル検査

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

<重症度分類>

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

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
II 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時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。

312 先天性僧帽弁狭窄症

○ 概要

1. 概要

僧帽弁の狭窄により左房から左室への血液流入に支障を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)

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。

A 症状

心不全に由来する症状を呈する。

新生児・乳児期以降は、哺乳不良、体重増加不良、多呼吸、呼吸器感染症悪化。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。

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-右短絡により心拍出量低下を呈することがある。その場合、右心不全は重症化しやすい。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。

314 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れるが、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、左肺動脈右肺動脈起始症 (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、呼吸促迫、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 6500 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)
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 症状

1. 気管・気管支の圧迫による症状

新生児・乳児期以降は窒息、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呈する。

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。

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。

<診断のカテゴリー>

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 ヶ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

328 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

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。視力が比較的良好な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帰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

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。

Probable/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。

または

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にするべき点
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. modified Rankin Scale (mRS) の評価スケールを用いて、3以上を対象とする。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、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。

307 カナバン病

○ 概要

1. 概要

カナバン病はアスパルトアシラーゼ(aspartoacylase; ASPA)の欠損により、中枢神経系に大量に存在するアミノ酸の一種である N-アセチルアスパラギン酸(N-acetyl-aspartate; NAA)の蓄積を特徴とする、中枢神経系障害を呈する白質変性症の 1 つである。病理学的には、白質のミエリン鞘の空胞化が特徴的である。進行性で乳児早期に発症し、座位や発語を獲得することなく進行性の経過を取り呼吸器感染症などで死亡する例が多い。診断は尿中の NAA の著明な上昇(正常上限の 20 倍以上)、皮膚線維芽細胞中の ASPA 活性の低下、特徴的な画像所見(頭部 MRI 上の白質病変)から行う。

2. 原因

病因遺伝子は 17 番染色体短腕に存在し常染色体劣性遺伝形式をとる。ASPA はオリゴデンドロサイトに存在し、NAA とグルタミン酸から、酢酸とアスパラギン酸を生成する。この酢酸は、オリゴデンドロサイトの髄鞘化に際して必要な脂質合成の成分であり、酢酸の生成低下が白質障害の原因の 1 つとされている。またこの疾患のモデルマウスではオリゴデンドロサイトの成熟が阻害されていることがわかっており、遺伝子変異により、オリゴデンドロサイトの最終分化が阻害されている可能性がある。アシュケナージ系ユダヤ人に多く発症するが、日本では非常に稀な疾患である。

3. 症状

多くは乳児期早期に精神運動発達遅滞、筋緊張低下、大頭症、痙性、運動失調が出現する。その後、けいれんや視神経萎縮などを認め、退行し睡眠障害、栄養障害も認める疾患である。そのほか、新生児期に低緊張と経口摂取不良等で発症する先天型や4-5歳で発症し緩徐に構音障害やけいれんが進行する若年型の報告例も見られる。しかしながら先天型、乳児型、若年型はそれぞれ重なりがあり、一般的には区別されない。また同じ変異を持つ家族内でも、同胞の1人が乳児期に死亡し、もう1人の同胞は30才を超えて長期生存している例もあり、同一変異でも重症度が異なる場合もある。

4. 治療法

現時点では根治療法はなく、対症療法が行われる。痙攣に対しては抗てんかん薬の投与が行われるが難治例が多い。また痙性麻痺に対しては抗痙縮薬が用いられる。不足している酢酸の補充療法、NAA 軽減を目的としたリチウムなどの治療が試みられたが、症状の改善は認められなかった。現在種々のアデノ随伴ウイルスを用いた遺伝子治療が治験として試みられている。

5. 予後

緩徐進行性と考えられ 10 歳までに死亡する例が多いとされていたが、現在では経腸栄養法等を用い、長期に生存する例も多いと考えられる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
数人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり
6. 重症度分類

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

「遺伝性白質疾患の診断・治療・研究システムの構築」班

代表者 自治医科大学 小児科 教授 小坂 仁

疾患担当 国立成育医療研究センター神経内科 医長 久保田 雅也

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

A. 主要臨床症状

多くは乳幼児期より出現する。

1. 精神運動発達遅滞・退行
2. 筋緊張低下
3. 大頭症
4. 痙性

B. 検査所見

1. 尿中 NAA の著明上昇(正常の 20 倍以上)
2. 皮膚線維芽細胞中の ASPA 活性の低下
3. 頭部 MRI T2 強調画像で両側対称性の皮質下白質優位の高信号、白質優位の萎縮、1H-MRS 法で NAA ピークの増加と NAA/Cho 比の上昇
4. 遺伝子解析:ASPA 遺伝子異常

C. その他の所見

1. 視神経萎縮
2. 摂食・嚥下障害
3. けいれん
4. 運動失調
5. 常染色体劣性遺伝形式の家族歴

※カナバン病型

先天型—生後数週以内に症状が顕在化する。

乳児型—最も多くみられる群で生後6か月頃には低緊張型発達遅滞が明らかになり、大頭症が認められる。

若年型—4-5才までに発症する。

<診断のカテゴリー>

Definite: A の3項目以上+B の2項目以上を満たすもの。

Probable: A の3項目以上+B のいずれかを満たすもの。

Possible: A の3項目以上を満たすもの。

<重症度分類>

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

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

310 先天異常症候群

○ 概要

1. 概要

先天異常(malformation)症候群は、先天的に複数の器官系統に先天異常がある疾患の総称であり、単一部位に先天異常がある疾患と区別される。障害される解剖学的部位の組み合わせにより数十から数百の疾患に分類される。先天異常症候群で問題となる症状は、影響を受ける臓器による。心肺機能・消化管機能・難治性痙攣などの中樞神経障害等より生命の危険を生じることもあり、運動器や感覚器の進行性の機能低下による後遺症を残すこともある。

2. 原因

多くは転写調節因子や構造タンパクの遺伝子の異常である。この20年間に代表的な多発先天異常症候群の原因遺伝子は多くが解明され、確定診断や治療に役立っている。

3. 症状

先天的に複数の器官系統に先天異常がみられることに加えて、下記の徴候のいずれかがみられる時に先天異常症候群を疑う。

1. 乳幼児期、体重増加不良や発育不良がみられる。
2. 乳幼児期から発達遅滞や痙攣がみられる。
3. レントゲン上、骨格異常が見られる。
4. 疾患に特異的な顔貌上の特徴がみられる。
5. 家族が罹患するなど、先天異常症候群を疑う家族歴がある。

先天異常症候群の可能性がある場合には、必要に応じて他の合併症の有無を検索する。

4. 治療法

先天異常症候群で問題となる症状は、原疾患や影響を受ける臓器による。重症度により治療法が選択される。成人期を越えて生命維持のために、治療と支援を必要する場合もある。具体的には、1) 呼吸器症状や重度知的障害等に伴う呼吸不全に対して気管切開や人工呼吸器使用を要する場合、2) 重篤な知的障害等に伴う摂食障害に対する非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、3) 先天性心疾患に対する薬物療法・酸素療法、4) 難治性てんかんに対する薬物療法、5) 先天性尿路奇形等に伴う腎不全に対する腎代替療法、6) 運動器や感覚器の進行性の機能低下に対して、外科的治療や補助的治療が行われる。その他、疾患に特異的な合併症に対する治療が行われる。

5. 予後

原疾患や重症度により予後が異なる。原疾患や合併症によっては心肺機能低下・消化管機能低下・難治性痙攣などの中樞神経障害、腎不全等より生命の危険を生じることもあり、運動器や感覚器の進行性の機能低下による後遺症を残すこともある。なによりも、まれな疾患でもあり専門の施設での診断、治療、経過観察が大切である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 4,000 人
2. 発病の機構
不明(遺伝子の関連が示唆されている)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養
必要(発症後生涯継続し、進行性である)
呼吸不全、摂食障害、先天性心疾患、難治性てんかん、腎不全、運動器や感覚器の進行性の機能低下
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
学会の重症度分類を用いて、いずれかに相当する場合を対象とする。

○ 情報提供元

日本小児科学会、日本先天異常学会、日本小児遺伝学会

当該疾病担当者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター教授 小崎健次郎

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」研究班

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

1 主要項目

(1) 先天異常症候群に含まれる疾患

① 微細欠失症候群等症候群

I. 1q 部分重複症候群

II. 9q34 欠失症候群

② 著しい成長障害とその他の先天異常を主徴とする症候群

I. コルネリア デ ランゲ症候群

II. スミス・レムリ・オピッツ症候群

(2) 除外事項

感染症、悪性腫瘍が除外されていること。

<診断基準>

① 微細欠失症候群等症候群

I. 1q 部分重複症候群

Definite を対象とする。

A 主症状

1. 精神発達遅滞

2. 成長障害

B 遺伝学的検査

1番染色体長腕に部分重複を認める

<診断のカテゴリー>

Definite: A の2項目+B を満たすもの。

[診断のための参考所見]

中等度から重度の知的障害、成長障害、特徴的顔貌(逆三角形の顔、大頭症、耳介の奇形など)、骨格系の異常を特徴とする。中枢神経症状や心疾患、呼吸器疾患、消化器系の異常や腎尿路系の異常を伴うこともある。上記の症状を認める際に、染色体検査を実施する。症状のみから確定診断を行うことはできないが、染色体検査により確定診断を行うことが可能である。

II. 9q34 欠失症候群

Definite を対象とする。

A 主症状

1. 小頭症または短頭症を伴う重度の知的障害(特に言語発達の遅れ)

2. 成長障害

B 遺伝学的検査

1. 9番染色体 q34 に欠失を認める。
2. *EHMT1* 遺伝子異常を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite:

- (1) A の2項目+B-1 を満たすもの。
- (2) A の2項目+B-2 を満たすもの。

② 著しい成長障害とその他の先天異常を主徴とする症候群

I. コルネリア デ ランゲ症候群

Definite および Probable を対象とする。

A 主症状

1. 眉毛癒合
2. 知的障害
3. 成長障害(身長ないし体重が3パーセンタイル未満)

B 小症状

1. 長い人中または薄い上口唇
2. 長い睫毛
3. 小肢症または第5指短小または乏指症

C. 遺伝学的検査

NIPBL・*SMC1A*・*RAD21*・*SCC1*・*SMC3*・*HDAC8* 遺伝子等の原因遺伝子に変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite: A の3項目+C のいずれかを満たすもの。

Probable: A の3項目+B の3項目を満たすもの。

II. スミス・レムリ・オピッツ症候群

Definite および Probable を対象とする。

A 主症状

1. 第2趾と第3趾の合趾症(合趾となっている部分が第2趾ないし第3趾全長の1/2を超える。)
2. 小頭症を伴う知的障害
3. 眼瞼下垂
4. 成長障害(身長ないし体重が3パーセンタイル未満)

B 小症状

1. 口唇口蓋裂
2. 46,XY 患者における女性外性器

3. 光線過敏症

C 遺伝学的検査

1. *DHCR7* 遺伝子等の原因遺伝子に変異を認める。
2. 血中 7 デヒドロコレステロールの上昇(血清中で 2.0 mg/dL 以上)を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite:

- (1) Aのうち1を含む3つ2つ以上+C-1を満たすもの
- (2) Aのうち1を含む3つ2つ以上+C-2 を満たすもの

Probable:

- (1) Aの43項目+Bのうち1つ以上を満たすもの

<重症度分類>

以下の1)～4)のいずれかを満たす場合を対象とする。

- 1) 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	

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) 難治性てんかんの場合: 主な抗てんかん薬2~3種類以上の多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。(日本神経学会による)
- 3) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
II 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時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。

4) 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。

CKD 重症度分類ヒートマップ

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

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6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。

<参考資料> 疾患概要

① 微細欠失症候群等症候群

I. 1q 部分重複症候群

1. 概要

知的障害、特徴的顔貌、骨格筋異常を特徴とする先天異常症候群である。1 番染色体長腕上の遺伝子が 3 コピー存在することにより種々の症状を発症する。重複部位の大きさに依存して臨床症状が異なる。すなわち重複部位が大きいほど、臨床症状が強く合併症も多くなる傾向がある。また、重複部位に存在する遺伝子の種類も予後に影響を与える。重複部位が 1q32 より近位側からテロメアまでの重複を認める場合には、知的障害の程度が大きく、生命予後に影響を与える合併症(先天性心疾患等)が生じる傾向がある。単なる先天性の症状にとどまらず、小児期以降、成人期にも種々の症状を呈する。

2. 原因

1 番染色体長腕の部分重複により発症するが、多彩な臨床症状それぞれの発症機序は不明である。

3. 症状

成長障害、知的障害、特徴的顔貌、骨格系の異常を主な特徴とする。知的障害は中等度から重度であり、重複部位とその大きさに依存する傾向にある。言語発達の獲得は多くの場合不良である。特徴的顔貌として、逆三角形の顔、大頭症または相対的大頭症、耳介低位や小耳介等の耳介奇形、小顎、上口唇突出(upper lip protrusion)、高口蓋、口蓋裂等を認める場合がある。骨格系の異常では足肢の重なりや多指、合指、内反足、外反足等を認める場合がある。中枢神経症状(てんかん、水頭症、小脳低形成等)や心疾患(肥大型心筋症、WPW 症候群、動脈管遺残、卵円孔開存、上大動脈起始異常症、ファロー四徴症等)、呼吸器疾患、消化器系の異常(腸回転異常症、メッケル憩室等)や腎尿路系(先天性腎尿路奇形等)の異常を伴うこともある。また、新生児期から重篤な摂食障害を認める事も多く、成人期にも治療的介入を要する場合がある。症状のみから確定診断を行うことは不可能であり、染色体検査により確定診断を行うことが必要である。

4. 治療法

確立した治療法はない。乳児期や小児期に先天性心疾患や腎尿路奇形に対する外科的治療が必要となることもある。呼吸器症状や重度知的障害に伴う中枢性呼吸不全に対して気管切開や人工呼吸器使用を要する場合がある。また、重篤な知的障害により摂食障害を伴うこともあり、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする場合もある。成人期以降も生涯にわたり、呼吸器疾患の対症療法、摂食等の支援、難治性てんかんに対する薬物療法、先天性心疾患に対する薬物療法、時に外科的治療が必要になることがある。

5. 予後

生命予後は染色体重複の範囲による。知的予後・生命予後は不良であることが多い。主に難治性てんかんの併存および合併する心疾患が生命予後に影響を与える。経口摂取の可否、肺炎、誤嚥によっても生命予後が左右される。生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

II. 9q34 欠失症候群

1. 概要

精神発達遅滞・内臓奇形を伴う症候群である。9q34 領域の微細欠失により、同領域に存在する *EHMT1* 遺伝子 (Euchromatic histone-lysine N-methyltransferase 1) を含む遺伝子のハプロ不全 (欠失) により発症する。*EHMT1* 遺伝子の機能喪失型変異によって同様の症状を呈する場合もある。*EHMT1* 遺伝子は、多数の遺伝子の発現調節に関わるヒストン修飾因子であり、この遺伝子の機能低下によりエピジェネティクスの異常が生じて様々な症状を呈する。症状は多彩で、単なる先天性の症状にとどまらず、小児期以降、成人期にも種々の症状を呈する。

2. 原因

9q34 部分欠失により発症する。原因遺伝子は同領域に存在する複数の遺伝子群であるが、なかでも *EHMT1* 遺伝子のハプロ不全は重要で、*EHMT1* 遺伝子が発現調節する標的遺伝子群が影響を受けることにより多彩な症状が発現すると考えられている。それぞれの症状の発症機序の詳細は不明である。

3. 症状

小頭症または短頭症、特徴的顔貌、重度の知的障害を認める。顔貌の特徴は、広い前額、合眉毛症、アーチ型の眉毛、眼裂斜上、厚い耳介、短鼻、舌突出等である。中枢神経症状 (強直間代痙攣、欠神発作、複雑部分発作等)、先天性心疾患 (心室中隔欠損症、心房中核欠損症、ファロー四徴症、大動脈縮窄症、肺動脈狭窄症等)、甲状腺機能低下症を伴うことがある。知的障害は重度の事が多く、言語能力の獲得は困難である。また、乳児期から小児期にかけて筋緊張低下を示し、運動発達にも遅れを生じる事が多い。症状のみから確定診断を行うことは不可能であり、染色体検査により確定診断を行う必要がある。中枢神経障害に続発して、摂食障害や呼吸障害を併発することがある。

4. 治療法

確立した治療法はない。乳児期や小児期に先天性心疾患に対する外科的治療が必要となることもある。呼吸器症状や重度知的障害に伴う中枢性呼吸不全に対して気管切開や人工呼吸器使用を要する場合がある。また、重篤な知的障害により摂食障害を伴うこともあり、非経口的栄養摂取 (経管栄養、中心静脈栄養など) を必要とする場合もある。成人期以降も生涯にわたり、呼吸器疾患の対症療法、摂食等の支援、難治性てんかんに対する薬物療法、先天性心疾患に対する薬物療法、時に外科的治療が必要になることがある。

5. 予後

生命予後は染色体重複の範囲により、主に難治性てんかんの併存および合併する心疾患が生命予後に影響を与える。心臓が修復されれば、生命予後は悪くない。てんかんは難治性の事が多く、発作のコントロールは困難である事が多い。経口摂取の可否、肺炎、誤嚥によっても生命予後が左右される。生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

② 著しい成長障害とその他の先天異常を主徴とする症候群

I. コルネリア デ ランゲ症候群

1. 概要

特徴的な顔貌(濃い眉毛、両側眉癒合、長くカールした睫毛、上向きの鼻孔、薄い上口唇、長い人中など)、出生前からの成長障害等を主徴とする先天異常症候群である。

2. 原因

約半数の症例に5番染色体短腕(5p13)に存在する *NIPBL* 遺伝子の変異を認める。その他、*SMC1A*、*RAD21*、*SCC1*、*SMC3*、*HDAC8* 遺伝子にも変異を認める場合がある。

3. 症状

殆どの症例で中等度から重度の知的障害が認められる。顔貌の特徴としては濃い眉毛、両側眉毛癒合、長くカールした睫毛、上向きの鼻孔、薄い上口唇、長い人中などが見られることが多い。高くアーチ型の口蓋や口蓋裂を伴うことも多い。多くの患者では成長障害は高度であり、出生前から見られ、生涯を通じて身長・体重共に 3 パーセンタイル未満となる。小頭症を認めることも多い。また、胃食道逆流や哺乳力微弱、口腔筋の協調障害等に伴う乳児期哺乳困難や摂食障害によって発育不全がさらに増悪することもある。また、橈尺骨癒合、尺骨側の指欠失、第 5 指彎曲等の上肢の異常を認めることが多い。下肢の異常(2-3 趾の合趾等)も時に認められる。

その他、難聴(多くは両側性感音難聴)、側弯、貧血、行動異常、先天性心疾患(心室中隔欠損症、心房中隔欠損症、肺動脈狭窄、ファロー四徴症、左心低形成症候群等)、心内膜炎、呼吸器感染、屈折異常、停留精巣、先天性腎疾患(膀胱尿管逆流等)等が認められる。

重度知的障害に伴う中枢性呼吸不全に対して気管切開や人工呼吸器使用を要する場合がある。また、重篤な知的障害により摂食障害を伴うこともあり、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする場合もある。

4. 治療法

本質的な治療法はない。先天性心疾患、難治性てんかん、呼吸障害・摂食障害等の合併症に対する対症療法が必要となる。難聴に対しては、早期に聴覚スクリーニング・補聴器の早期使用を考慮し、コミュニケーションを補うため、早期からサイン言語や身振り・手振りを取り入れる。成人期以降も、先天性心疾患、難治性てんかんに対する治療が必要な場合がある。

5. 予後

生命予後は、合併する難治性てんかんの併存や先天性心疾患の合併、重度知的障害に伴う中枢性呼吸不全、摂食障害の程度に依存する。肺炎、誤嚥によっても生命予後が左右される。てんかんは約 25%に認められる。生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

海外例では 54 歳、61 歳まで生存した患者が報告されている。成人期に胃食道逆流症の頻度が高い。胃食道逆流症が長期化するとバレット食道を併発するとされるが、本症患者の 10%程度に、バレット食道が発症する。

II. スミス・レムリ・オピッツ症候群

1. 概要

スミス・レムリ・オピッツ症候群は、コレステロール合成の最終段階である7デヒドロコレステロール還元酵素をコードする *DHCR7* 遺伝子の変異によってコレステロール産生が低下することにより発症する症候群である。コレステロール産生の低下は細胞膜の構成やステロイドホルモン合成の異常をきたし、全身性の多彩な症状を呈する。特徴的な症状として成長障害、小頭症、知的障害、特徴的顔貌、口蓋裂、外性器異常（男児）、合趾等が見られる。コレステロールから生成される副腎皮質ホルモンや性ホルモンの合成障害のため、二次的な副腎・性腺機能低下があり、補充療法を要する。酵素欠損症によるコレステロール代謝異常症であり、成人後も軽快することはない。

2. 原因

染色体 11q13.4 に存在する *DHCR7* 遺伝子が原因遺伝子である。この遺伝子の変異によってコレステロール産生が低下することで種々の症状が見られるが、多彩な症状が出現する機序の詳細は不明である。

3. 症状

成長障害、小頭症、知的障害、特徴的顔貌（狭額症、内眼角贅皮、眼瞼下垂、上向きの鼻、小さい鼻、耳介低位等）、口蓋裂、外性器異常（男児）、第2趾と第3趾の合趾症、軸後性多指症等を特徴とする。難治性てんかんや痙攣をはじめとする中枢神経症状、先天性心疾患、喉頭・気道の奇形や換気障害をはじめとする呼吸器症状、腎奇形（水腎症、片腎、尿管異常等）を伴うことも多い。

4. 治療法

高コレステロール食と胆汁酸投与が臨床症状の軽減に有効であるとされるが根本的な治療法は確立していない。呼吸器症状や重度知的障害に伴う中枢性呼吸不全に対して気管切開や人工呼吸器使用を要する場合がある。また、重篤な知的障害により摂食障害を伴うこともあり、非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする場合もある。生涯にわたり先天性心疾患、難治性てんかんに対する治療と支援が必要となる。コレステロールから生成される副腎皮質ホルモンや性ホルモンの合成障害のため、二次的な副腎・性腺機能低下があり、補充療法を要する。

5. 予後

知的予後・生命予後は不良であることが多い。生存率の詳細は知られていないが、コレステロール産生能が器官形成と内臓機能維持に影響し、進行性の疾患である。平均余命は内臓機能低下の程度によって大きく影響を受ける。先天性心疾患や難治性てんかんは生命予後に大きな影響を与える。重度精神運動発達遅滞があり、要支援状況が続く。生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。酵素欠損症によるコレステロール代謝異常症であり、成人後も軽快することはない。

315 爪膝蓋骨症候群（ネイルパテラ症候群）/ *LMX1B* 関連腎症

○ 概要

1. 概要

爪膝蓋骨症候群(ネイルパテラ症候群)は爪形成不全、膝蓋骨の低形成あるいは無形成、腸骨の角状突起(iiac horn)、肘関節の異形成を4主徴とする遺伝性疾患である。しばしば腎症を発症し、一部は末期腎不全に進行する。原因は *LMX1B* 遺伝子変異である。

爪、膝蓋骨、腸骨などの変化を伴わず、腎症だけを呈する nail-patella-like renal disease (NPLRD)や巣状分節性糸球体硬化症患者にも *LMX1B* 遺伝子変異を原因とする例が存在する。これら一連の疾患群は *LMX1B* 関連腎症と呼ばれる。

2. 原因

爪膝蓋骨症候群の原因は *LMX1B* の遺伝子変異である。本症候群の大部分(9割近く)において *LMX1B* 遺伝子変異が同定され、これまでに 130 種類以上の変異が報告されている。

また NPLRD の一部の症例で *LMX1B* 遺伝子変異が同定されている。さらに次世代シーケンス技術の進歩により、巣状分節性糸球体硬化症患者やステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者においても *LMX1B* 変異が見いだされる場合がある。

腎症発症メカニズムとしてはこれらの症例はいずれも *LMX1B* 変異による腎糸球体上皮細胞機能障害が推定される。

3. 症状

(1)爪膝蓋骨症候群(ネイルパテラ症候群)

爪形成不全、膝蓋骨の低形成あるいは無形成、腸骨の角状突起(iiac horn)、肘関節の異形成がみられるが、このうちの1つあるいは複数の症状のみを呈する場合がある。また緑内障・眼圧亢進が一般集団より高頻度に、より若年でみられる。

約半数に腎症を合併する。症状としては無症候性の蛋白尿や血尿がみられるが、高度蛋白尿やネフローゼ症候群を呈することがある。腎予後については高齢まで比較的保たれる場合が多いとされるものの、若年から腎機能低下をきたし、腎不全に至る症例が一部存在する。腎機能低下は高度な蛋白尿を呈する症例に顕著である。

組織学的には光学顕微鏡レベルでは特異的な所見はないが、特徴的な所見としては電子顕微鏡所見では糸球体基底膜が不規則に肥厚し、またその緻密層に虫食い像(moth-eaten appearance)や III 型コラーゲンの沈着を認める。

(2) *LMX1B* 関連腎症

腎外合併症はなく、腎症(蛋白尿あるいは血尿)、腎機能障害を呈する。爪膝蓋骨症候群の腎組織像と同様の電子顕微鏡所見を示す場合と、示さない場合が報告されている。小児期から中年期にかけて腎機能が低下し、一部の症例では末期腎不全に至る。

4. 治療法

爪膝蓋骨症候群における爪、膝、肘関節の異常に対しては効果的な治療法はない。一部の患者で関節

症状や緑内障に対して手術療法が必要になる場合がある。

腎症に対しては特異的な治療法は存在しないが、腎機能に応じた慢性腎疾患の治療を行う。慢性的な糸球体(特に上皮細胞)障害に対し、アンギオテンシン変換酵素阻害薬やアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬などの腎不全予防治療が一定の効果をもつと考えられている。末期腎不全に至った場合には維持透析あるいは腎移植を要する。

5. 予後

腎症が生命予後を規定する。3～5割に腎症を合併する。小児期に発症することも多い。そのうち1～3割で末期腎不全へと進行する。

○ 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(LMX1B 遺伝子異常によることが明らかになっているが、発病の機構は不明)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養
必要(腎不全に対する治療や腎代替療法が必要となる場合がある)
5. 診断基準
あり(日本腎臓学会と研究班が共同で作成した診断基準)
6. 重症度分類
慢性腎臓病重症度分類で重症に該当するもの(下図赤)、あるいはいずれの腎機能であっても尿蛋白／クレアチニン比 0.5g/gCr 以上のものを、重症として対象とする。

○ 情報提供元

日本小児科学会

当該疾病担当者 東京大学医学部小児科 講師 張田 豊

日本腎臓学会

当該疾病担当者 名古屋大学腎臓内科 准教授 丸山 彰一

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)「LMX1B 関連腎症の実態調査および診断基準の確立」研究班

研究代表者 東京大学医学部小児科 講師 張田 豊

<診断基準>

(1) 爪膝蓋骨症候群の診断基準

Definite を対象とする。

A 主項目

爪の低形成あるいは異形成

(手指に多く、特に母指側に強い。足趾にある場合は小指側が強い。程度は完全欠損から低形成まで様々である。三角状の爪半月のみを呈する場合や、縦走する隆起やさじ状爪、変色、割裂等がみられることもある。生下時から認められる事が多いが、軽症であると気づかれにくい。)

B 副項目

1. 膝蓋骨形成不全
2. 肘関節異常
3. 腸骨の角状突起

3. C 遺伝学的検査

4. *LMX1B* 遺伝子のヘテロ接合体変異

G 参考項目

1. 爪膝蓋骨症候群の家族歴
2. 腎障害(血尿、蛋白尿、あるいは腎機能障害)
3. 腎糸球体基底膜の特徴的電顕所見

(腎障害があった場合に腎生検を検討するが、本症の診断上は必須ではない。病理像としては腎糸球体基底膜の肥厚と虫食い像”moth-eaten appearance”が特徴的である。肥厚した糸球体基底膜中央の緻密層やメサンギウム基質内にⅢ型コラーゲン線維の沈着が見られる。これらの線維成分はリンタンゲステン酸染色あるいはタンニン酸染色で染色される。)

D 鑑別診断

1. Meier-Gorlin 症候群(OMIM224690)
2. Genitopatellar 症候群(OMIM606170)
3. DOOR 症候群(OMIM220500)
4. 8トリソミーモザイク症候群
5. Coffin-Siris 症候群 (OMIM135900)/ BOD 症候群(OMIM113477)
6. RAPADILINO 症候群(OMIM266280)

EG 参考項目

1. 爪膝蓋骨症候群の家族歴
2. 腎障害(血尿、蛋白尿、あるいは腎機能障害)
3. 腎糸球体基底膜の特徴的電顕所見

(腎障害があった場合に腎生検を検討するが、本症の診断上は必須ではない。病理像としては腎糸球体基底膜の肥厚と虫食い像”moth-eaten appearance”が特徴的である。肥厚した糸球体基底膜中央の緻密層やメサンギウム基質内にⅢ型コラーゲン線維の沈着が見られる。これらの線維成分はリンタングステン酸染色あるいはタンニン酸染色で染色される。)

<診断のカテゴリー>

Definite: Aを満たし+Bの1項目以上あるいはCを満たし+Dを除外したもの

~~Definite: Aを満たし+Bの1項目以上を満たし+Dを除外したもの。~~

(2) *LMX1B* 関連腎症の診断基準

Definite を対象とする。

A 主項目

1. 腎障害 (血尿 (定性で1+以上)、蛋白尿(尿蛋白 0.15g/gCr 以上)、または腎機能障害 (eGFR<90mL/分/1.73m² 以下))
2. 爪膝蓋骨症候群の診断基準を満たさない。

B 副項目

腎糸球体基底膜の特徴的電顕所見

(腎生検病理において、腎糸球体基底膜の肥厚と虫食い像”moth-eaten appearance”を認め、さらにリンタングステン酸染色あるいはタンニン酸染色により基底膜内に線維成分が染色される)

C 遺伝学的検査

LMX1B 遺伝子のヘテロ接合体変異

注. 尿所見異常あるいは腎機能障害があり、腎生検所見で腎糸球体基底膜の特徴的電顕所見があった場合あるいは常染色体優性遺伝形式を示す家族歴を有する場合に *LMX1B* 遺伝子検査を考慮する。

<診断のカテゴリー>

Definite: A の2項目+B あるいはCの少なくとも1項目を満たすもの

ただし腎障害を来す他の原因(腎の形態異常や *LMX1B* 以外の腎疾患の原因となる既知の遺伝子異常)を有するものは除外する。

<重症度分類>

慢性腎臓病重症度分類で重症に該当するもの(下図赤)、あるいはいずれの腎機能であっても尿蛋白/クレアチニン比 0.5g/gCr 以上のものを、重症として対象とする。

CKD 重症度分類ヒートマップ

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

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期

のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6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。

327 特発性血栓症(遺伝性血栓性素因による。)

○ 概要

1. 概要

特発性血栓症(遺伝性血栓性素因による。)は、血液凝固制御因子のプロテインC(PC)、プロテインS(PS)およびアンチトロンビン(AT)の先天的欠乏により病的血栓傾向となり、若年性に重篤な血栓症を発症する疾患群である。新生児・乳児期には脳出血・梗塞や電撃性紫斑病などを引き起こし、小児期・成人では時に致死性となる静脈血栓塞栓症の若年発症や繰り返す再発の原因となる。

2. 原因

PC、PS および AT の遺伝子変異による血液凝固制御活性低下は、重篤な血栓症を引き起こすと考えられている。いずれも常染色体優性遺伝形式をとる。PCはプロテアーゼ型血液凝固制御因子でPSはその補酵素、ATはセリンプロテアーゼインヒビター型血液凝固制御因子である。いずれの因子の活性低下によっても血液凝固反応が過度に亢進する。単一因子のヘテロ接合体に比して、ホモ接合体ないし複合ヘテロ接合体では血液凝固亢進の程度が増すと考えられているが、症例により症状に差があること、新生児・乳児期と小児期・成人で何故症状が違うか、など明らかになっていない点も多い。

3. 症状

ホモ接合体ないし複合ヘテロ接合体では、新生児・乳児期より脳出血・梗塞、脳静脈洞血栓症などの重篤な頭蓋内病変が先行して発症することが多く、さらには電撃性紫斑病や硝子体出血をきたす(ただし、先天性AT欠乏症のホモ接合体ないし複合ヘテロ接合体は一般的には胎生致死である)。ヘテロ接合体では、長時間不動、外傷、手術侵襲、感染症、脱水、妊娠・出産、女性ホルモン剤服用などの誘因を契機に小児期以降から若年成人期にかけて、再発性の静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症や肺塞栓症など)を発症するが、急性肺塞栓症は時に致命的となる。新生児・小児あるいは成人の脳梗塞など動脈血栓症との関係も示唆されている。成人女性では習慣流産をきたす場合もある。また、深部静脈血栓症により慢性的な静脈弁不全が生じると、下肢静脈瘤、静脈うっ滞性下腿潰瘍などを生じる(慢性静脈不全症状)。

4. 治療法

新生児・乳児期の発症例では、補充療法として新鮮凍結血漿かつ/またはAT製剤や活性化PC製剤などの投与が必要となるが、長期にわたって補充療法を必要とする場合がある。肝移植が国内でも成功し、根治療法として期待がかけられている。小児期・成人における血栓症急性期には、重症度に応じて抗凝固療法、血栓溶解療法、血栓吸引療法などを行い、慢性期には再発予防として長期に抗凝固薬を内服する。小児期の抗凝固療法の適応と方法は年齢を考慮して慎重に決定する。血栓症の既往のある妊婦は、経口抗凝固薬は催奇形性があるため内服できず、妊娠期間中毎日ヘパリンの自己注射を行う必要がある。また、AT欠乏症妊婦ではAT製剤を補充する場合がある。

5. 予後

新生児・乳児期の頭蓋内病変発症例は致命的な場合もあり、救命できても生涯にわたり重篤な後遺症を残

すことが多い。電撃性紫斑病では、壊死した四肢の切断に至ることも少なくない。硝子体出血など眼病変で失明することもある。小児期・成人発症例においても、急性肺塞栓症は時に致死的であり、救命できても再発を繰り返し、肺高血圧症を併発すると予後不良である。頭蓋内病変による中枢神経合併症などを伴うことがある。したがって、再発予防のために長期の抗凝固薬内服や下大静脈フィルター留置などを要する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

研究班の全国調査から、本邦での患者総数は、約 2,000 人、年間発症患者数は、新生児・乳児期発症患者は 100 人未満、成人発症患者は約 500 人と推定される。

2. 発症の機構

不明(PC、PS および AT の遺伝子異常によるが、新生児・乳児期と小児期・成人の発症様式が異なるなど発症機構が明らかでない部分も多い)

3. 効果的な治療方法

未確立(新生児・乳児期発症例には補充療法により寛解状態を得られることがあるが、小児期・成人発症例の多くは、対症療法や症状の進行を遅らせる治療法のみである。)

4. 長期の療養

必要(血栓症の再発や臓器障害の防止のため)

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る。

○ 情報提供元

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業(平成 26～28 年度)

「血液凝固異常症等に関する研究班」

代表者 慶應義塾大学医学部 教授 村田満

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業(平成 26～27 年度)

「新生児・小児における特発性血栓症の診断、予防および治療法の確立に関する研究班」

代表者 山口大学大学院医学系研究科(現九州大学大学院医学研究院) 教授 大賀正一

日本血液学会

代表者 九州大学医学研究院 教授 赤司浩一

日本血栓止血学会

代表者 医療法人康麗会 笛吹中央病院 院長 尾崎由基男

日本小児血液・がん学会

代表者 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 教授 檜山 英三

日本産婦人科新生児血液学会

代表者 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 教授 瀧 正志

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

A 症状

年齢に応じて好発する症状に差がみられる。

1. 新生児・乳児期(0～1歳未満)

胎児脳室拡大(水頭症)、新生児脳出血・梗塞、脳静脈洞血栓症、電撃性紫斑病、硝子体出血。
皮膚の出血斑、血尿などがしばしばみられる。

2. 小児期(1歳以上18歳未満)・成人(18歳以上)

静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳静脈洞血栓症、上腸間膜静脈血栓症など)、
動脈血栓症(脳梗塞など)。

小児期では、脳出血・梗塞で発症する割合が多い。

成人女性では、習慣流産をきたす場合もある。

※長時間不動、外傷、手術侵襲、感染症、脱水、妊娠・出産、女性ホルモン剤服用などが発症の誘因となることがある。

※症状には、CT、MRI、超音波等の画像検査にて確認された無症候性のもも含む。

B 検査所見

1. 血漿中のPC活性が成人の基準値の下限值未満

2. 血漿中のPS活性が成人の基準値の下限值未満

3. 血漿中のAT活性が成人の基準値の下限值未満

※いずれの活性についても、それぞれの測定法での基準値に準拠する。

※18歳未満の症例については、年齢別下限値(表1)を参照する。

※複数回測定にて、ビタミンK拮抗薬服用、肝機能障害、妊娠、女性ホルモン剤使用、ネフローゼ症候群、血栓症の発症急性期、感染症などによる二次的活性低下を除外する。

※ビタミンK欠乏(とくに新生児・乳児)と消費性凝固障害による影響を考慮して判断するために各活性測定時に、FVII活性およびPIVKaIIを同時に測定することが望ましい。

表1 新生児期～小児期の年齢別下限値(成人の下限値に対する割合)

年齢	PC	PS	AT
0日～89日	60%	60%	65%
90日～3歳未満	85%	85%	65%
3歳～7歳未満	85%	85%	85%
7歳～18歳未満	100%	100%	100%

Ref) Ichiyama, M. et al. Pediatr Res. 2016, 79:81-6.

C 鑑別診断

PC、PS、AT欠乏症以外の遺伝性血栓性素因に伴う血栓傾向、および血小板の異常(骨髄増殖性腫瘍など)、血管障害、血流障害、抗リン脂質抗体症候群、悪性腫瘍など。

新生児期～小児期では、さらに以下の疾患を鑑別する。

新生児期: 仮死、呼吸窮迫症候群、母体糖尿病、壊死性腸炎、新生児抗リン脂質抗体症候群など。

乳児期・小児期: 川崎病、心不全、糖尿病、鎌状貧血、サラセミアなど。

D 遺伝学的検査

AT 遺伝子 (*SERPINC1*)、PC 遺伝子 (*PROC*)、PS 遺伝子 (*PROS1*) のいずれかに病因となる変異が同定されること。

E 遺伝性を示唆する所見

1. 若年性(40 歳以下)発症
2. 繰り返す再発(特に適切な抗凝固療法や補充療法中の再発)
3. まれな部位(脳静脈洞、上腸間膜静脈など)での血栓症発症
4. 発端者と同様の症状を示す患者が家系内に 1 名以上存在

<診断のカテゴリー>

Definite: A の 1 項目以上 + B の 1 項目以上を満たし、C を除外し、D を満たすもの。

Probable: A の 1 項目以上 + B の 1 項目以上を満たし、C を除外し、E の 2 項目以上を満たすもの。

Possible: A の 1 項目以上 + B の 1 項目以上を満たし、C を除外したもの。

<重症度分類>

機能的評価:Barthel Index 85 点以下を対象とする。

ただし、直近 6ヶ月以内に、治療中であるにも拘わらず再発した場合は、Barthel Index で 90 点以上であっても、対象とする。

※治療とは、抗凝固療法や補充療法(新鮮凍結血漿かつ/または AT 製剤、活性化 PC 製剤、乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体製剤など)をさす。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、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。

288 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症

○ 概要

1. 概要

血液が凝固するために必要なタンパク質である凝固因子が、先天性や遺伝性ではない理由で著しく減少するため、止血のための止血栓ができにくくなったり、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起こす疾病である。

ここでは、欠乏する凝固因子の種類により、1)「自己免疫性後天性凝固第 XIII/13 因子(F13)欠乏症(旧称:自己免疫性出血病 XIII)」、2)「自己免疫性後天性凝固第 VIII/8 因子(F8)欠乏症(後天性血友病 A)」、3)「自己免疫性後天性フォンウィルブランド因子(von Willebrand factor:VWF)欠乏症(自己免疫性後天性フォンウィルブランド病(von Willebrand Disease:VWD))」の3疾病を対象とする。

2. 原因

自己抗体による凝固因子の活性阻害(インヒビター)や、それぞれの凝固因子との免疫複合体が迅速に除去されるために各凝固因子が失われることが、出血の原因となる場合が多いと推測される。多様な基礎疾患・病態(他の自己免疫性疾患、腫瘍性疾患、妊娠/分娩など)を伴っているが、症例の約半数は特発性(基礎疾患が見つからない)である。後天的に自己抗体ができる理由は不明である。

3. 症状

- 1)自己免疫性後天性 F13 欠乏症では、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にもかかわらず、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、身体のだ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(合併症)が起きる可能性がある。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器系に重い障害を起こし、致命的となる場合もある。
- 2)自己免疫性後天性 F8 欠乏症では、出血症状が重篤なものが多く、突然広範な皮下出血や筋肉内出血を多発することが多いが、血友病A(遺伝性 F8 欠乏症)と異なり、関節内出血はまれである。特に、頭蓋内、胸腔内、腹腔内出血や後腹膜出血などは、致命的となり得るので注意が必要である。
- 3)自己免疫性後天性 VWF 欠乏症の出血症状は、極めて多彩である。症例は、軽症から致死性のものまで種々の重症度の出血症状を突然発症するが、まれに検査上の異常のみを示す症例も存在する。急に大量に出血して貧血になり、ショック状態を起こすこともある。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器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

A. 止血療法

救命のためには、まずどの凝固因子が低下しているかを確かめてから、可及的速やかに止血療法を実施する必要がある。

- 1) 自己免疫性後天性 F13 欠乏症では、出血を止めるために F13 濃縮製剤を注射することが必要である。ただし、自己抗体によるインヒビターや免疫複合体除去亢進があるので、注射した F13 が著しく早く効かなくなるため、止血するまで投与薬の増量、追加を試みるべきである。
- 2) 自己免疫性後天性 F8 欠乏症では、活動性出血に対しては速やかに止血薬を投与する必要がある。ただし、F8 補充療法には反応しないことが多いので、活性化第 VII/7 因子あるいは活性化プロトロンビン複合体製剤を投与する(バイパス止血療法)。~~F8 インヒビターが低値で、ある程度 F8 活性が残存している場合は、DDAVP(酢酸バソプレッシン)投与により VWF が増加し、VWF によって安定化される F8 活性が増加することがある。その F8 活性増加の程度(回収率)と持続時間(半減期)には症例によってバリエーションがあるので、投与前後に F8 活性の変化を確認するべきである。~~
- 3) 自己免疫性後天性 VWF 欠乏症では、出血を止めるために DDAVP あるいは VWF 含有凝固 F8 濃縮製剤を投与するが、症例の自己抗体の量や性質によって VWF の回収率と半減期が大きく異なるので、それぞれの症例の症状に合った個別化治療が必要である。

B. 抗体根絶／除去療法

自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の真の原因は不明であるが、それぞれの凝固因子に対する自己抗体が出血の原因であるので、対症療法として免疫反応を抑えて自己抗体の産生を止める必要がある。症例によって免疫抑制薬の効果が異なり、画一的な治療は推奨されない。

- a. 副腎皮質ステロイド薬やサイクロフォスファミドなどの免疫抑制薬が有効であることが多い(後者は保険適応がない)。糖尿病、血栓症、感染症などがある場合は、副腎皮質ステロイド薬の投与を控える。
- b. 治療抵抗性の症例にはリツキシマブ(rituximab)やサイクロスポリン A、アザチオプリンなどの投与も考慮する(保険適応はない)。
- c. 通常、高用量イムノグロブリン静注(IVIG)は推奨されていない。ただし、自己免疫性後天性 VWF 欠乏症では、VWF を正常レベルに数日間回復させることがある。
- d. 止血治療に難渋する場合は、抗体を一時的に除去するために血漿交換、免疫吸着療法も考慮する。
- e. ヨーロッパでは、自己免疫性後天性 F8 欠乏症に F8 投与と免疫抑制薬の多剤併用による寛解導入療法も試みられている。

5. 予後

- 1) 自己免疫性後天性 F13 欠乏症の予後は良くない。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。
- 2) 自己免疫性後天性 F8 欠乏症では、F8 インヒビターは、免疫抑制療法によりいったんは寛解することが多いが、再燃することも少なくない。F8 自己抗体が残存していることもあり、定期的検査を含む長期の経過観察が必要である。死亡率は2~3割と高く、出血死よりも免疫抑制療法中の感染死が多いので、厳重な管理が必要である。
- 3) 自己免疫性後天性 VWF 欠乏症では、致死的な出血をする症例から自然に寛解に達する症例まで多彩であるが、治療に抵抗して長年にわたって遷延する症例も少なくない。さらに、いったん寛解した後に再燃する症例もあるので、定期的検査を含む長期間の経過観察が必要である。

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

○ 情報提供元

- 1)日本血栓止血学会 後天性血友病Aガイドライン作成委員会
代表者 奈良医科大学小児科学 准教授 田中一郎

- 2)日本血栓止血学会 自己免疫性出血病 FXIII/13 診断基準作成委員会
代表者 山形大学医学部分子病態学 教授 一瀬白帝

- 3)厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「自己免疫性出血症治療の『均てん化』のための実態調査と『総合的』診療指針の作成」の研究班
代表者 山形大学医学部分子病態学 教授 一瀬白帝

<診断基準>

1) 自己免疫性後天性凝固第 XIII/13 因子 (F13) 欠乏症 (旧称: 自己免疫性出血病 XIII: AHXIII/13) の診断基準
Definite、Probable を対象とする。

A. 症状等

- (1) 過去 1 年以内に発症した出血症状がある。
- (2) 先天性／遺伝性凝固 F13 欠乏症の家族歴がない。
- (3) 出血症状の既往歴がない。特に過去の止血負荷 (外傷、手術、抜歯、分娩など) に伴った出血もない。
- (4) 抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。
- (5) 特異的検査 (B-2) で F13 に関するパラメーターの異常がある (通常活性、抗原量が 50% 以下)。

B. 検査所見

1. 一般的凝固検査

- (1) 出血時間: 通常は正常だが、延長している例もある。
- (2) PT と APTT: 通常は正常だが、延長している例もある。
- (3) 血小板数: 通常は正常だが、減少している例もある。

2. 特異的検査

- (4) F13 活性、F13 抗原量: 通常、両者とも低下。

ただし、一部の症例、例えば、抗 F13-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 F13 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。F13 単独の高度の低下は AHXIII/13 を疑う。他の複数の凝固因子の低下を伴って軽度～中等度に低下する場合は播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC)、重度の肝疾患などによる二次性 F13 欠乏症であることが多い。

- (5) F13 比活性 (活性／抗原量): 抗 F13-A サブユニット自己抗体が原因のほとんどの症例では低下しているが、抗 F13-B サブユニット自己抗体が原因の症例では正常である。
- (6) F13-A サブユニット、F13-B サブユニット、F13-A₂B₂ 抗原量: 抗 F13 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. 確定診断用検査

- (7) F13 インヒビターが存在する*。

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°C で 2 時間加温後) などの機能的検査で陽性。

- (8) 抗 F13 自己抗体が存在する*。

イムブロット法、ELISA、イムノクロマト法などの免疫学的検査で陽性。

*: 非抗体、非タンパク質が原因であるとした欧米の報告が複数あるので、誤診とそれに基づく免疫抑制薬投与による有害事象に注意する。

~~注 1: 第 XIII/13 因子を「FXIII/13」と略称する。~~

~~注 2: 抗 FXIII/13 抗体による後天性自己免疫性出血病を「自己免疫性出血病 FXIII/13 (Autoimmune Hemorrhaphilia FXIII/13; AHFXIII/13)」と略称する。~~

4. その他の検査

(9) 血小板内 F13-A 抗原量(あるいは F13 活性): 洗浄血小板を調製して測定すると正常量が検出されるので、先天性/遺伝性 F13 欠乏症の可能性を除外するのに有用である。

(10) F13 製剤投与試験: AHXIII/13 の抗体の性状を、治療試験で明らかにできることがある。クリアランス亢進型抗体では、F13 を含有する血液製剤の F13 抗原量の回収率や半減期を計算することによって、除去の亢進が明確になる。ただし、除去亢進は AHXIII/13 に特異的な所見ではない。中和型抗体では、F13 活性の回収率や半減期を計算することによって、F13 活性阻害が確認される。F13 活性と抗原量を同時に測定すると比活性(活性/抗原量)も計算できる。これらの検査は、次回からの F13 製剤の投与量や間隔、期間等の止血治療計画を立てる上でも有用である。

C. 鑑別診断

遺伝性(先天性)F13 欠乏症(における同種抗体)、二次性 F13 欠乏症[播種性血管内凝固症候群(DIC)、手術、外傷、白血病などの血液悪性腫瘍、重症肝疾患、肝硬変、ヘノッホ・シェンライン紫斑病、慢性炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病など)、自己免疫性後天性 F8 欠乏症(後天性血友病 A)や後天性フォンウィルブランド(VW)症候群(AVWS)(特に自己免疫性後天性 VW 病(AVWD))、自己免疫性後天性第 V/5 因子(F5)欠乏症などの他の全ての自己免疫性後天性出血病などを除外する。

D. 遺伝学的検査(ただし、疾患との相関は不明)

1. F13-A サブユニット遺伝子の変異/多型性
2. F13-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

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの全て+Bの(8)を満たし、Cを除外したもの
 Probable: Aの全て+Bの(7)を満たし、Cを除外したもの
 Possible: Aの全てを満たすもの

<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—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(ただし、現時点で保険適応は無い)。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抗原量(あるいは活性); 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

2) 自己免疫性後天性凝固第VIII/8因子(F8)欠乏症(後天性血友病A)の診断基準

Definite、Probableを対象とする。

A. 症状等

- (1)最近突然初発した出血症状がある。
- (2)血友病 A(遺伝性 F8 欠乏症)の家族歴がない。
- (3)出血症状の既往がない。特に過去の止血負荷(外傷、手術、抜歯、分娩など)に伴った出血もない。
- (4)抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。
- (5)特異的検査(B-2)で F8 関連のパラメーターの異常がある(通常 F8 活性、F8 抗原量が基準値の 50% 以下)。

B. 検査所見

1. 一般的血液凝固検査

- (1)出血時間:通常は正常
- (2)APTT:必ず延長
- (3)血小板数:通常は正常

2. 特異的検査

- (4)F8 活性(F8:C):必ず著しく低下
- (5)F8 抗原量(F8:Ag):通常は著しく低下
- (6)F8 比活性(活性/抗原量):通常は著しく低下

3. 確定診断用検査

- (7)APTT 交差混合試験でインヒビター型である。

症例の血漿と健常対照の血漿を5段階に希釈混合して、37°Cで2時間加温してからAPTTを測定する。下向きに凸であれば「欠乏型」でインヒビター陰性、上向きに凸であれば「インヒビター型」で陽性と判定する。なお、抗リン脂質抗体症候群のループスアンチコアグラントでは、混合直後にAPTTを測定しても凝固時間の延長が認められるので(即時型阻害)、鑑別に有用である。

- (8)F8 インヒビター(凝固抑制因子)が存在する。

力価測定:一定量の健常対照血漿に様々な段階希釈した症例の血漿を混合して、2時間37°Cで加温してから残存 F8 活性を測定する(ベセスダ法)。完全阻害型(タイプ1)と不完全阻害型(タイプ2)インヒビターがあり、後天性血友病Aでは後者が多いため、残存 F8 活性が50%を超えた希釈倍率を用いてインヒビター力価を算出すると良い。

- (9)抗 F8 自己抗体*が存在する。

非阻害性抗体は、主に結合試験(イムノブロット法、ELISA 法、イムノクロマト法など)を用いて免疫学的に検出される。F8 インヒビター、すなわち中和型抗 F8 自己抗体も、免疫学的方法で検出され、微量に残存する抗 F8 自己抗体も鋭敏に検出することが可能なため、病勢、免疫抑制療法の効果、寛解の判定や経過観察に有用であると期待されている。

*:出血症状を生じない抗 F8 自己抗体(非病原性自然自己抗体)も存在することが報告されているので、A-(1)とA-(5)のないものは検査対象に含めない。

4. その他の検査

- (10)フォンウィルブランド因子 Ristocetin cofactor 活性(VWF:RCo):通常、正常あるいは増加(出血時)
- (11)VWF 抗原量(VWF:Ag):通常、正常あるいは増加(出血時)

C. 鑑別診断

血友病 A(遺伝性 F8 欠乏症)、先天性第 V/5 因子(F5)・F8 複合欠乏症、全ての二次性 F8 欠乏症(播種性血管内凝固症候群(DIC)など)、(遺伝性)フォンウィルブランド病(VWD)、自己免疫性後天性フォンウィルブランド病(AVWD)、全ての二次性フォンウィルブランド症候群(心血管疾患、本態性血小板増多症、甲状腺機能低下症、リンパまたは骨髄増殖性疾患などの明確な原因疾患がある非自己免疫性後天性フォンウィルブランド症候群(AVWS))、自己免疫性後天性 F13 欠乏症、自己免疫性後天性 F5 欠乏症、抗リン脂質抗体症候群などを除外する。

D. 遺伝学的検査

F8 遺伝子の変異がない(家族性/遺伝性血友病の除外)

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの全て+Bの(9)を満たし、Cを除外したもの

Probable: Aの全て+Bの(7)または(8)を満たし、Cを除外したもの

Possible: Aの全てを満たすもの

3) 自己免疫性後天性フォンウィルブランド因子(VWF)欠乏症(自己免疫性後天性フォンウィルブランド病(AVWD))の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状等

- (1)最近初発した出血症状がある。
- (2)フォンウィルブランド病(VWD: 遺伝性 VWF 欠乏症)の家族歴がない。
- (3)出血症状の既往がない。特に過去の止血負荷(手術、外傷、抜歯、分娩など)に伴った出血もない。
- (4)抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。
- (5)特異的検査(B-2)で VWF 関連のパラメーターの異常がある(通常 VWF Ristocetin cofactor 活性(VWF:RCo)、VWF 抗原量(VWF:Ag)が基準値の 50%以下)。

B. 検査所見

1. 一般的血液凝固検査

- (1)出血時間: 延長あるいは正常
- (2)APTT: 延長あるいは正常
- (3)血小板数: 正常、減少あるいは増加

2. 特異的検査

- (4)FVIII/8 活性(F8:C): 低下あるいは正常
- (5)VWF:RCo と VWF:Ag: 通常は両者とも減少

(6)VWF 比活性(VWF:RCo/VWF:Ag):通常は中等度から高度に減少

3. 確定診断用検査

(7)VWF インヒビターが存在する。

VWF と GP (Glycoprotein)Ib との相互作用を阻害する中和抗体(インヒビター)が存在すれば、VWF:RCo か Ristocetin-induced platelet agglutination (RIPA) アッセイを用いた正常血漿との交差混合試験(37°Cで2時間加温後)で機能的に検出することができる。

(8)抗 VWF 自己抗体が存在する。

非中和型(非阻害性)抗体は、主に結合試験(イムノブロット法、ELISA 法、イムノクロマト法など)を用いて免疫学的に検出される。中和型抗 VWF 自己抗体(インヒビター)も、免疫学的方法で検出される。

4. その他の検査

(9)RIPA:正常、減少あるいは欠如

(10)VWF マルチマー:正常あるいは異常(高分子量マルチマー欠如あるいは減少)

(11)VWF 投与試験:VWF 含有 F8 濃縮製剤を投与して、経時的に VWF 活性と抗原量を測定し、その回収率、半減期を計算することによって、血中からの除去促進(クリアランス亢進型抗体)や活性阻害(中和型抗体)の有無と病態を推定することができる。ただし、回収率の低下や半減期の短縮は AVWD に特異的な所見ではない。

C. 鑑別診断

フォンウィルブランド病(遺伝性 VWF 欠乏症)、全ての二次性フォンウィルブランド症候群(心血管疾患、本態性血小板増多症、甲状腺機能低下症、リンパまたは骨髄増殖性疾患などの明確な原因疾患がある非自己免疫性後天性フォンウィルブランド症候群)、自己免疫性後天性 F13 欠乏症、自己免疫性後天性 F8 欠乏症(後天性血友病A)、自己免疫性後天性 F5 欠乏症などを除外する。

D. 遺伝学的検査

VWF 遺伝子の変異がない(家族性/遺伝性 VWD の除外)

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの全て+Bの(8)を満たし、Cを除外したもの

Probable: Aの全て+Bの(7)を満たし、Cを除外したもの

Possible: Aの全てを満たしたもの

<重症度分類>

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

1. 重症出血

(1) 致命的な出血

(2) 重要部位、重要臓器の出血(例えば、頭蓋内、脊髓内、眼球内、気管、胸腔内、腹腔内、後腹膜、関節内、心嚢内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血等)

(3) ヘモグロビン値8g/dL以下の貧血あるいは2g/dL以上の急速なヘモグロビン値低下をもたらす出血

(4) 24時間内に2単位以上の全血あるいは赤血球輸血を必要とする出血

2. 軽症出血*

上記以外の全ての出血**

*: 日本語版簡略版出血評価票(JBAT)も参考にすることを推奨

** : 多発性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

※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。