

指定難病の支給認定に係る基準の修正案（個票）

14 慢性炎症性脱髄性多発神経炎~~／~~多巣性運動ニューロパチー

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

末梢神経ミエリン構成成分に対する自己免疫によって発症すると考えられている。多発性硬化症の合併が~~みられ見られることもあり~~、末梢神経での類似の発症機序が想定されている。

3. 症状

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

4. 治療法

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

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 ~~2426~~ 年度医療受給者証保持者数）

~~3,4234,633~~ 人

2. 発病の機構

不明（自己免疫性の機序が考えられる）

3. 効果的な治療方法

未確立（根治治療なし）

4. 長期の療養

必要(慢性進行性、再発性がある。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

~~Barthel Index~~Barthel Indexを用いて、85点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「免疫性エビデンスに基づいた神経免疫疾患に関する調査の早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立研究班」

研究代表者 近畿金沢医科大学医学部神経内科—教授 楠進松井 真

<診断基準>

1. 主要項目

(1) 発症と経過

- ① 2ヶ月2か月以上の経過の、寛解・増悪を繰り返すか、慢性進行性の経過をとる多発ニューロパチーである。
- ② 当該患者の多発ニューロパチーを説明できる明らかな基礎疾患、薬物使用、毒物への暴露がなく、類似疾患の遺伝歴がない。

(2) 検査所見

- ① 末梢神経伝導検査で、2本以上の運動神経において、脱髄を示唆する所見を示す。※注
- ② 脳脊髄液検査で、蛋白増加をみとめ認め、細胞数は $10/\text{mm}^3$ 未満である。
- ③ ステロイド療法、血漿浄化療法、免疫グロブリン大量療法、副腎皮質ステロイド薬、血液浄化静注療法、その他の免疫療法などにより改善を示した病歴がある。
- ④ MRI で神経根あるいは馬尾の肥厚または造影所見がある。
- ⑤ 末梢神経生検で脱髄を示唆する所見がある。

(3) 支持的診断所見

a. 慢性炎症性脱髄性多発神経炎

1. 末梢神経伝導検査による感覚神経における異常所見
2. 体性誘発電位における異常所見
3. 免疫療法(ステロイド薬、血漿浄化療法、免疫グロブリン静注療法)により改善を示した病歴

b. 多巣性運動ニューロパチー

1. 球麻痺を含む脳神経症状・上位運動ニューロン徴候がない
2. 血清における抗 GM1 IgM 抗体が陽性
3. 免疫療法(免疫グロブリン静注療法)により改善を示した病歴

2. 鑑別診断

(1) 全身性以下の疾患等による伴う末梢神経障害

糖尿病、アミロイドーシス、膠原病、血管炎、固形癌、悪性腫瘍リンパ腫、多発性骨髄腫、中枢神経系脱髄疾患-POEMS 症候群、HIV 感染症、サルコイドーシスなど

(2) 薬物・毒物への暴露による末梢神経障害を起す薬物への暴露

(3) ビタミンなどの栄養障害による末梢神経障害を起す毒物への暴露

(4) 末梢神経障害を起す遺伝性疾患

3. 診断の判定カテゴリー

1. 主要項目の(1)①②並びに(2)①のすべてを満たし認め、(2)②から⑤のうちいずれか1つを満たすものを満たし、(3)で疾患を区別できる。

※注: 2本以上の運動神経で、脱髄を示唆する所見(①伝導速度の低下、②伝導ブロックまたは時間的分散の存在、③遠位潜時の延長、④F 波欠如または最短潜時の延長の少なくともひとつ1つ)がみられる見られ

ることを記載した神経伝導検査レポートまたはそれと同内容の文書の写し(判読医の氏名の記載されたもの)を添付すること。

<重症度分類>

機能的評価: ~~Barthel Index~~ Barthel Index

85 点以下を対象とする。

		質問内容	点数
4 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)	55
		全介助	90
2 2	車椅子 からベッ ドへの 移動	自立、プレーキ、フットレストの操作も含む(非行歩行自立も含む)	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	55
		全介助または不可能	90
3 3	整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	55
		部分介助または不可能	90
4 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	55
		全介助または不可能	90
5 5	入浴	自立	55
		部分介助または不可能	90
6 6	歩行	45m以上 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 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 45m 以上の操作可能	55
		上記以外	90
7 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	55
		不能	90
8 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	55
		上記以外	90
9 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	55
		上記以外	90
10 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	55
		上記以外	90

※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~~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。

22 もやもや病

○ 概要

1. 概要

もやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)は日本人に多発する原因不明の進行性脳血管閉塞症であり、脳血管撮影検査で両側の内頸動脈終末部に狭窄ないしは閉塞とその周囲に異常血管網を認める。

家族性の発症を 10%~20%に認め、男女比は +1:2.5 で有病率は最近の検討では 10 万人に対して 3%~10.5 人とされる。発症年齢は二峰性分布を示し 5~10 歳を中心とする高い山と 30~40 歳を中心とする低い山を認める。

2. 原因

もやもや病は、遺伝的背景に何らかの環境要因が作用して発症する多因子疾患と考えられてきた。2011 年には、RNF213 遺伝子がもやもや病の感受性遺伝子であることが確認された。RNF213 遺伝子上の一塩基同遺伝子多型(Single Nucleotide Polymorphism: SNP)が p.R4810K というミスセンス変異をもたらすが、現時点で RNF213 遺伝子変異単独では疾患の発症を説明できていない。一方、RNF213 は従来は、日本人患者の 80~90%が保因しているが、日本人健常者の 1~2%も同様に保因していることがわかっている。つまり大部分の多型保因者はもやもや病を発症しておらず、同遺伝子だけでなく、炎症などの何らかの二次的要因も発症に強く関与する多因子疾患と考えられる。また、p.R4810K は動脈硬化性病変とされていた頭蓋内動脈閉塞性病変にも高率狭窄症に見られることが判明しも一定数認められ、頭蓋内閉塞性変化を来す共通した素因があることが示唆されるされている。

3. 症状

無症状(偶然発見)のものから一過性ないしは固定性の神経症状を呈するものまで症状は軽重・多岐にわたる。小児例では脳虚血症状が大半を占め、また成人例には頭蓋内出血を来たす来す例が 30%~40%に観察される。脳虚血型(TIA 型、脳梗塞型)、脳出血型、てんかん、無症候型などに大きく分類される。

(1) 小児例は大脳の虚血による神経症状を初発とするものが多く、意識障害、脱力発作(四肢麻痺、一肢麻痺、単麻痺)、感覚異常、不随意運動、けいれん、頭痛などが生じる。虚血発作は過呼吸(啼泣など)で誘発され、反復発作的に出現し、時には病側の左右が交代することもある。症状はその後継続して生じる場合と、停止する場合がある。脳梗塞の部位に応じた神経脱落症状を呈するが、特に広範梗塞例、後大脳動脈閉塞を伴う例では、運動麻痺、言語障害に加えて知能低下、視野障害(皮質盲を含む)などが見られる。

(2) 成人例は頭蓋内出血が(多くは脳室内出血、その他くも膜下出血、脳内出血)40%~50 代を中心として観察される。脳虚血発作の形で発症する場合、小児例と同様な高度な脳循環不全を呈するものもあるが、症状が限局し脳循環不全の軽微な例も観察される。死亡例の約半数が出血例である。

(3) 虚血型、出血型が大部分を占めるが最近は無症候で発見されるもやもや病が増加している。(3~16%)。無症候型においても脳卒中リスクは存在し、年間 2~3%と考えられる(16%)。

(4) 7% (4) 7% 程度に頭痛型もやもや病があり、20~30%に頭痛を呈し、特に小児例では朝方に嘔気を伴う強

い頭痛を呈し血行再建術後に軽快することが多いため、何らかの脳循環不全との関連が示唆される。

4. 治療法

脳虚血、出血の急性期は血圧コントロールや脳圧亢進対策などの内科的治療を行う。脳虚血発作に対しては外科的血行再建術が有効とされ慢性期に行うことが多い。外科的治療は浅側頭中浅側頭動脈—中大脳動脈吻合術を中心とする直接血行再建術と側頭筋接着術を主に行う間接血行再建術、及びおよび両者を併用した複合血行再建術がある。頭蓋内出血例における直接及び血行再建術もしくはそれを含む複合血行再建術は脳出血再発予防効果があることが最近の研究により明らかになった。

5. 予後

小児例では、乳児期発症例の機能予後は悪く精神機能障害、知能低下をきたす来す。脳梗塞の部位により失語、全盲などにいたる場合もある。一方、一過性脳虚血発作で発症した例において適切な外科的治療がなされた症例の社会的予後は良好である。

成人例は頭蓋内出血による脳卒中で突然発症する例が半数近くを占め、死亡例の約半数が出血例である。

無症候型においても、年間 10%未満の頻度で脳卒中リスクはが存在し、年間2～3%すると考えられる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)
15,177 人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(重症進行例もある。)
4. 長期の療養
必要(軽症例においても長期の経過観察を要する。)
5. 診断基準
現行基準あり
6. 重症度分類
 1. 小児例(18 才歳以下)
小児慢性疾患制度に準ずる。

* 小児慢性特定疾病の要件

運動障害、知的障害、意識障害、自閉傾向、行動障害(自傷行為、多動)、けいれん発作、皮膚所見(疾病に特徴的で、治療を要するもの)、呼吸異常、体温調節異常、温痛覚低下、骨折または脱臼のうち一つ以上の症状が続く場合

* 小児の知的障害に関しては、適切な高次脳機能検査(WISC-~~IV~~など)を行い、かつ、画像上の脳梗塞などの器質的異常があるものとする。

2. ~~成人例~~

1)~4)のいずれかに該当する者を対象とする。

~~1)-1)~~ Barthel Index が 85 点以下

~~2)-2)~~ 成人例では、画像上、脳梗塞などの明らかな器質的な変化があり、その上で高次脳機能検査の結果を参考として、主治医(今後は、指定医となります)の総合的判断で、高次脳機能低下と判断された場合

~~3)~~ 3) 手術適応者及び術後5年間以内の手術患者は、症状の有無に関わらず重症患者と考える

~~4)~~ 4) 再発例(画像上の新たな梗塞、出血の出現)

○ 情報提供元

「ウイルス動脈輪閉塞症の診断・治療に関する研究班」

研究代表者 北海道大学病院病院長 医学研究科脳神経外科教授 寶金清博

<診断基準>

1-診断上、脳血管造影などの画像診断は必須であり、少なくとも次の所見がある

(1)。

(1) 頭蓋内内頸動脈終末部を中心とした領域に狭窄 **又また** は閉塞がみられる

(2)。

(2) もやもや血管(異常血管網)が動脈相においてみられる。

2-もやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)は原因不明の疾患であり、下記に伴う類似の脳血管病変は除外する。

(1) 動脈硬化が原因と考えられる内頸動脈閉塞性病変

(2) 自己免疫疾患

(3) 髄膜炎

(4) 脳腫瘍

(5) ダウン症候群

(6) フォンレックリングハウゼン病

(7) 頭部外傷

(8) 頭部放射線照射の既往

(9) その他

【画像診断法】

1-もやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)の確定診断に脳血管造影は必須である。と<特>に片側性病変や動脈硬化を合併する病変の場合には脳血管造影を行うことが必須である。

2-ただし、MRI では、~~1.5~~ **3.0** ~~テスラ(T)~~ **テスラ(T)** 以上(~~3.0~~ **3.0** ~~テスラ=0T~~ ではさらに有用)の静磁場強度の機種を用いた TOF(Time of Flight)法により、以下の所見を見た場合には、**Definite**(確定診断)としてよい。

(1) MRA で頭蓋内内頸動脈終末部に狭窄 **又また** は閉塞がみられる。

(2) MRA で大脳基底核部に異常血管網がみられる。

(注): MRI 上、大脳基底核部に少なくとも一側で **2つ** 以上の明らかな flow void を認める場合、もやもや血管(異常血管網)と判定してよい。

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

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

は省いてもよい。

① ① 頭蓋内内頸動脈終末部、~~、~~ **前及びおよび** 中大脳動脈近位部に狭窄 **又また** は閉塞がみられる。

② 大脳基底核部に異常血管網がみられる。

③ ①と②の所見が両側性にある。

~~(2)~~ (2) 撮像法及びおよび判定

- ① 磁場強度は1.0tesla-0T以上の機種を用いることが望ましい。
- ② -MRA撮像法は特に規定しない。
- ③ 磁場強度-~~1.0~~撮像法-造影剤の使用の有無などの情報をもやもや病臨床調査個人個人票に記入すること。

票に記入すること。

④-④MRI-上、両側大脳基底核部に少なくとも一側で~~2~~→2つ以上の明らかな flow void を認める場合、異常血管網と判定してよい。

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

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

~~(4)~~ MRI-~~1.0~~・MRA-のみ

での診断は小児例を対象とすることが望ましい。

~~(4)~~ MRI-~~1.0~~・MRA-のみで診断した場合は、キーフィルムを審査のため提出すること。

注釈

現在、もやもや病の診断は脳血管の形態学的変化に基づいて行われている。片側病変の場合、特に成人例では動脈硬化性病変等との鑑別を目的に診断基準では脳血管造影を要するとした。一方、もやもや病の家族内発症が多い患者に診断基準に合致しない脳血管変化を有する症例をしばしば経験する。今後、画像、血液検体等からなる各種バイオマーカーにより発症要因に基づいた客観的分類ができる可能性はある。これらの点を考慮し、臨床個人調査票には診断として「1. 両側型 2. 片側型 3. 疑われるが診断基準に該当しない例」の3項目を設けた。

参照

もやもや血管に関して (Fig. 1)

脳血管造影検査を行うと、a: 脳底部の穿通枝が拡張した血管群から形成される basal moyamoya、b: 眼動脈から篩骨動脈を経由して前大脳動脈の皮質枝と吻合する ethmoidal moyamoya、c: 中硬膜動脈から脳表の皮質枝と吻合する vault moyamoya の所見がもやもや病患者に見られることがある。典型的なもやもや病には、内頸動脈終末部を中心とした閉塞性変化とこれらの特徴的な側副路の発達が観察される。

もやもや病閉塞性変化の病期分類に関して (Fig. 2)

脳底部主幹動脈の閉塞性変化の程度により病期を区分する代表的なものに鈴木分類が挙げられる。脳循環は側副路により代償されるため、形態学的に進行したものが臨床的に重症とは必ずしも言えない。現在、診断は形態的特徴により行われているため、初期変化の時点で発見されたものに関しては他疾患による動脈閉塞との鑑別が必要となる。

脳血管撮影上の所見を鈴木分類に従って記載すると以下ようになる。

第1期: Carotid fork 狭小期。内頸動脈終末部の狭窄

第2期: もやもや初発期。内頸動脈終末部の狭窄にもやもや血管が見られ始め、中大脳動脈の皮質動脈が拡張して見える(aに相当)。

第3期: もやもや増勢期。もやもや血管が増勢し前大脳動脈、中大脳動脈群が脱落し始める(bに相当)。

第4期:もやもや細微期。もやもや血管は退縮し、前大脳動脈、中大脳動脈群がほとんど見えなくなる。後大脳動脈が脱落し始める(cに相当)。

第5期:もやもや縮小期。内頸動脈系主幹動脈がほとんど消失(dに相当)

第6期:もやもや消失期。外頸動脈および椎骨動脈系よりのみ血流保全(dに相当)

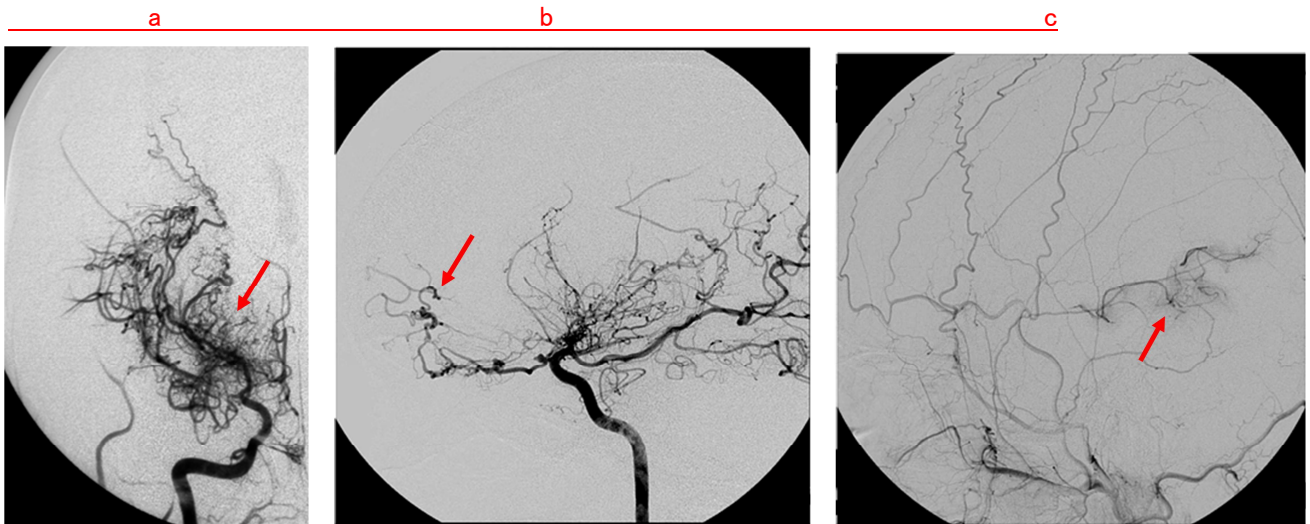


Fig. 1 もやもや血管

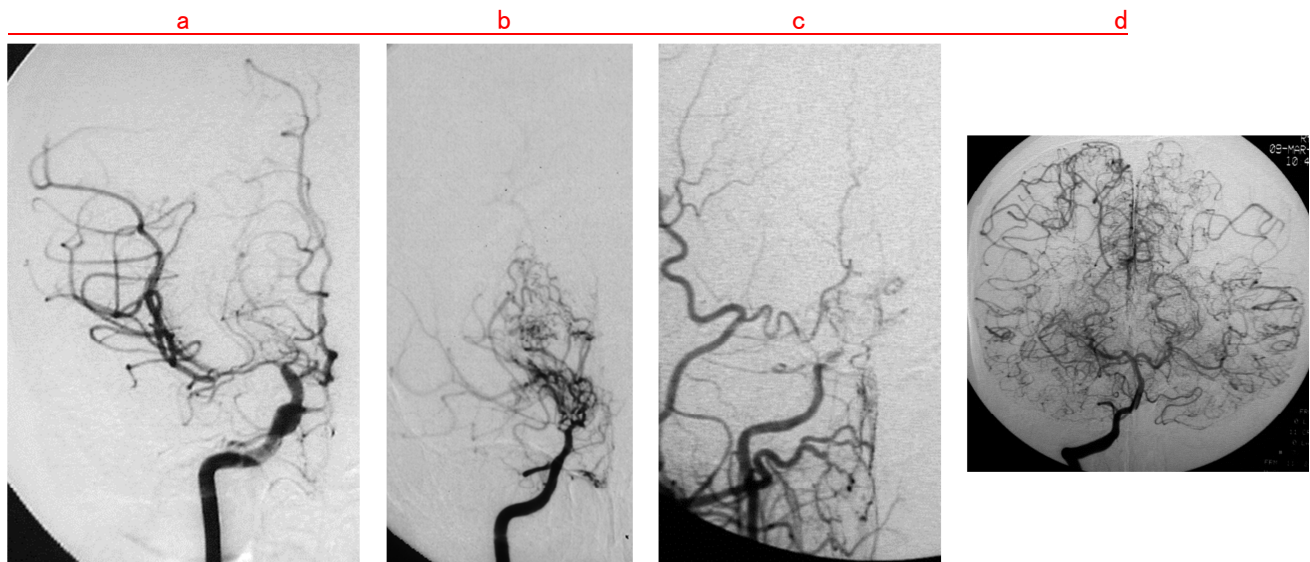


Fig. 2 もやもや病閉塞性変化の病期分類

<重症度分類>

1. 小児例(18才歳以下)

小児慢性疾患制度に準ずる。

* 小児慢性特定疾病の要件

運動障害、知的障害、意識障害、自閉傾向、行動障害(自傷行為、多動)、けいれん発作、皮膚所見(疾病に特徴的で、治療を要するもの)、呼吸異常、体温調節異常、温痛覚低下、骨折または脱臼のうち⇒1つ以上の症状が続く場合

* 小児の知的障害に関しては、適切な高次脳機能検査(WISC-~~IV~~IVなど)を行い、かつ、画像上の脳梗塞などの器質的異常があるものとする。

2. 成人例

~~1)~4)のいずれかに該当する者を対象とする。~~

1)~4)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) Barthel Index が 85 点以下

2) 成人例では、画像上、脳梗塞などの明らかな器質的な変化があり、その上で高次脳機能検査の結果を参考として、主治医(今後は、指定医となります)の総合的判断で、高次脳機能低下と判断された場合

3) 手術適応者 及び および 術後 5年間5年間 以内の手術患者は、症状の有無に関わらず重症患者と考える※。

4) 再発例(画像上の新たな梗塞、出血の出現)

※<手術適応について>

1. 虚血発症例

2. 出血発症例

3. SPECT や PET などにより術前の脳循環代謝を評価し、障害が認められる症例が手術適応となる。

機能的評価: ~~Barthel Index~~ Barthel Index

85 点以下を対象とする。

—	質問内容	点数	
1 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)	55
		全介助	90
2 2	車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(非行歩行自立も含む)	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	55
3 3	整容	全介助または不可能	90
		自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	55
4 4	トイレ動作	部分介助または不可能	90
		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	55
5 5	入浴	全介助または不可能	90
		自立	55
6 6	歩行	45m以上以上の歩行、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以上以上の操作可能	55
		上記以外	90
7 7	階段昇降	全介助または監視を要する	90
		自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
		不能	90
8 8	着替え	全介助または監視を要する	90
		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	55
9 9	排便コントロール	全介助または監視を要する者も含む	90
		失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
		上記以外	90
10 10	排尿コントロール	全介助または監視を要する者も含む	90
		失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
		上記以外	90

※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~~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。

38 スティーヴンス・ジョンソン症候群

○ 概要

1. 概要

スティーヴンス・ジョンソン症候群(Stevens-Johnson syndrome: SJS)、皮膚粘膜眼症候群)は、高熱や全身倦怠感などの症状を伴って、口唇・口腔、眼、外陰部などを含む全身に紅斑、びらん、水疱が多発するし、表皮の壊死性障害を認める疾患である。

2. 原因

スティーヴンス・ジョンソン症候群は薬剤やウイルス感染、マイコプラズマ原因として薬剤性が多いが、マイコプラズマ感染や一部のウイルス感染に伴い発症することもある。発症機序について統一された見解はないが、薬剤やマイコプラズマ感染、ウイルス感染などが契機となり、免疫学的な変化が生じ、主として皮膚・粘膜(眼、口腔、陰部など)に重篤な壊死性の病変がもたらされると推定されている。

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

3. 症状

全身症状としては、高熱が出現し、全身倦怠感、食欲低下などが認められる。

認められ、皮膚病変では全身に大小さまざまな滲出性(浮腫性)紅斑、水疱を有する紅斑～紫紅色斑が多発散在する。非典型的ターゲット(標的状)標的)状紅斑の中心に水疱形成がみられる。水疱は破れてびらんとなる。

スティーヴンス・ジョンソン症候群の水疱、びらんなどの表皮剝離体表面積は10%未満である。

粘膜病変はまた、口唇・口腔粘膜、鼻粘膜には発赤、水疱が出現し、水疱は容易に破れてびらんとなり、血性痂皮を付着するようになる。有痛性で摂食不良をきたす。眼では眼球結膜の充血、眼脂、偽膜形成、眼表面上皮(角膜上皮、結膜上皮)のびらん(上皮欠損)などが認められる。外陰部、尿道、肛門周囲に認められ、重篤な眼病変ではびらんが生じて出血後遺症をきたす残すことが多い。時に上気道粘膜や消化管粘膜を侵し、呼吸器症状や消化管症状を併発する。

SJS の本邦の診断基準では、水疱、びらんなどの表皮剝離体表面積は10%未満である。

4. 治療法

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

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

や血漿交換療法を併用する。

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)
59 人(中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis: TEN)との合計)
2. 発病の機構
不明(免疫学的な機序が示唆されている)
3. 効果的な治療方法
未確立(根治的治療なし)
4. 長期の療養
必要(しばしば後遺症を残す)
5. 診断基準
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)
6. 重症度分類

~~Stevens-Johnson 症候群~~/中毒性表皮壊死症(スティーヴンス・ジョンソン症候群(SJS))および中毒性表皮壊死症(TEN)の重症度スコア判定分類を用い、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班」

研究代表者 杏林島根大学医学部皮膚科学主任教授 塩原哲夫森田栄伸

<診断基準>

Stevens-Johnson-Syndrome

(SJS、スティーヴンス・ジョンソン症候群、皮膚粘膜眼症候群)

(1)概念

発熱を伴うと眼粘膜、口唇、眼結膜、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹およびを伴い、皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剥離などのと表皮の壊死性障害を認める。原因の多くは、に基づく水疱・びらんを特徴とする。医薬品での他に、マイコプラズマやウイルスなどの感染症が原因となることもある。

(2)主要所見(必須)

1. 皮膚粘膜移行部(眼、口唇、外陰部など)の広範囲で重篤な粘膜病変(出血性あるいは充血性出血・血痂を伴うびらん等)がみられること。

しばしば認められる2. 皮膚の汎発性の紅斑に伴って表皮の壊死性障害に基づくびらんもしくは水疱を認め、軽快後には痂皮、膜様落屑がみられる。その面積は、体表面積の10%未満であること。ただし、外力を加えると表皮が容易に剥離すると思われる部位はこの面積に含まれる。

3. 発熱がある。

4. 病理組織学的に表皮の壊死性変化を認める*。

5. 多形紅斑重症型(erythema multiforme [EM] major)**およびブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(SSSS)を除外できる。

(3)副所見

① 疹は非典型的ターゲット状多形紅斑。

眼症状は1. 紅斑は顔面、頸部、体幹優位に全身性に分布する。紅斑は隆起せず、中央が暗紅色のflat atypical targetsを示し、融合傾向を認める。

2. 皮膚粘膜移行部の粘膜病変を伴う。眼病変では偽膜形成と眼表面上皮欠損と偽膜形成のどちらか、あるいは両方を伴う両眼性の急性角結膜炎がみられる。

② 病理組織学的に、表皮の壊死性変化を認める。

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

3. 全身症状として他覚的に重症感、自覚的には倦怠感を伴う。口腔内の疼痛や咽頭痛のため、種々の程度に摂食障害を伴う。

4. 自己免疫性水疱症を除外できる。

診断のカテゴリ

副所見を十分考慮の上、主要所見の3項目すべてをみたまらず場合スティーヴンス・ジョンソン症候群5項目を全て満たす場合、SJSと診断する。初期のみの評価ではなく全経過の評価により診断する。

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

<参考>

- 1) 多形紅斑重症型との鑑別は主要所見1～5に加え、重症感・倦怠感、治療への反応、病理組織所見における表皮の壊死性変化の程度などを加味して総合的に判断する。
- 2) *病理組織学的に完成した病像では表皮の全層性壊死を呈するが、少なくとも200倍視野で10個以上の表皮細胞(壊)死を確認することが望ましい。
- 3) **多形紅斑重症型(erythema multiforme [EM] major)とは比較的軽度の粘膜病変を伴う多形紅斑をいう。皮疹は四肢優位に分布し、全身症状としてしばしば発熱を伴うが、重症感は乏しい。SJSとは別疾患である。
- 4) まれに、粘膜病変のみを呈するSJSもある。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

重症度基準

Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症(スティーヴンス・ジョンソン症候群(SJS)および中毒性表皮壊死症(TEN))の重症度スコア判定分類

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

これらの項目は複数選択可

軽症:2点未満

中等症:2点以上~6点未満

重症:6点以上(ただし, 以下はスコアに関わらず重症と判断する)

- 1)角結膜上皮の偽膜形成, びらんが高度なもの
- 2)SJS/TENに起因する呼吸障害のみられるもの
- 3)びまん性紅斑進展型TEN

1. 粘膜疹		
眼病変	結膜充血	1
	偽膜形成	1
	眼表面の上皮欠損(びらん)	1
	視力障害	1

	<u>ドライアイ</u>	<u>1</u>	*慢性期 所見
<u>口唇・口腔内病変</u>	<u>口腔内広範囲に血痂、出血を伴うびらん</u>	<u>1</u>	
	<u>口唇の血痂、出血を伴うびらん</u>	<u>1</u>	
	<u>広範囲に血痂、出血を伴わないびらん</u>	<u>1</u>	
<u>陰部びらん</u>		<u>1</u>	
<u>2. 皮膚の水疱、びらん</u>			
	<u>30%以上</u>	<u>3</u>	
—	<u>10%以上 30%未満</u>	<u>2</u>	
—	<u>10%未満</u>	<u>1</u>	
<u>3. 38℃以上の発熱</u>		<u>1</u>	
<u>4. 呼吸器障害</u>		<u>1</u>	
<u>5. 表皮の全層性壊死性変化</u>		<u>1</u>	
<u>6. 肝機能障害 (ALT>100 IU/L)</u>		<u>1</u>	
<u>評価</u>			
<u>2点未満</u>	<u>軽症</u>		
<u>2点以上6点未満</u>	<u>中等症</u>		
<u>6点以上</u>	<u>重症</u>	<u>ただし、以下はスコアにかかわらず重症と判断する</u>	
		<u>1) 眼表面(角膜・結膜)の上皮欠損(びらん)あるいは偽膜形成が高度なもの</u>	
		<u>2) SJS/TEN に起因する呼吸障害のみられるもの</u>	
		<u>3) びまん性紅斑進展型 TEN</u>	
<u>*慢性期の後遺症としての視力障害、ドライアイを指す。急性期所見としては選択しない。</u>			

※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。

39 中毒性表皮壊死症

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

中毒性表皮壊死症発症機序は不明であるが薬剤や感染症などが契機となり、免疫学的な変化が生じ、皮膚・と粘膜に重篤な病変がもたらされると推定**されている**され、**皮膚病理組織学的に表皮の全層性の壊死性変化がみられる**。消炎鎮痛薬、抗菌薬、抗けいれん薬、高尿酸血症治療薬などの薬剤が発症に関与すること**もあるが多い**。

基本的病態は、**ある一定の human leukocyte antigen (HLA などの遺伝的背景) アレル**を有する**ヒト人**において、活性化された**リンパ球-T細胞あるいはNK細胞**から産生される因子が、表皮を傷害することにより生じる。**表皮の傷害に関する因子その機序**としては、**これらの細胞から産生される可溶性 FasL とケラチノサイトの Fas との結合や、グラニューライシンなどの関与やその他の細胞障害因子による表皮傷害**が考えられるが**解明されていない**。その他の機序として、併発する感染症による制御性 T 細胞の機能低下、**proinflammatory cytokine の産生亢進による T 細胞の活性化亢進**などが推測されている。

3. 症状

全身症状として高熱が出現し、脱水、全身倦怠感、食欲低下などが認められ、非常に重篤感がある。皮膚病変**では**大小さまざまな滲出性(浮腫性)紅斑、水疱を有する紅斑～紫紅色斑が全身に多発散**在する**。**紅斑は在し、急速に融合し、拡大する。水疱は容易に破れて有痛性のびらんとなる**。一見正常にみえる皮膚に軽度の圧力をかけると表皮が剝離し、びらんを生じる(ニコルスキー現象と呼ばれる)。**中毒性表皮壊死症の水疱、びらんなどの表皮剝離体表面積は10%以上である(Nikolsky)現象**。

粘膜病変**では**口唇・口腔粘膜、鼻粘膜に発赤、水疱が出現し、**水疱は容易に破れてびらんとなり、血性痂皮を付着するようになる**。口腔～咽頭痛がみられ、摂食不良をきたす。眼では眼球結膜の充血、**眼脂、偽膜形成、眼表面上皮(角膜上皮、結膜上皮)のびらん(上皮欠損)**などが認められる。**外陰部、尿道、肛門周囲に**

TEN の水疱・びらんなどの表皮剝離はびらんが生じて出血をきたす。時に上気道粘膜や消化管粘膜を侵し、呼吸器症状や消化管症状を併発する体表面積の10%以上である。なお、欧米では、10%以上30%未満の表皮剝離体表面積の場合は、SJS/TEN オーバーラップとして位置づけられている。

4. 治療法

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

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

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

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

59 人(**スティーブンス・ジョンソン症候群 SJS**との合計)

2. 発病の機構

— 不明(免疫学的な機序が示唆されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治的治療なし)

4. 長期の療養

必要(しばしば後遺症を残す。)

5. 診断基準

— あり

—6. 重症度分類

Stevens-Johnson スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)および中毒性表皮壊死症(TEN)の重症度スコア判定分類を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班」

研究代表者 **杏林島根**大学医学部**皮膚科学**—主任_教授 **塩原哲夫****森田栄伸**

<診断基準>

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

(1)概念

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

(4) (2)主要所見(必須)

~~① 表面積の10%を超える水疱、表皮剥離、びらん。~~

1. 広範囲に分布する紅斑に加え体表面積の10%を超える水疱・びらんがみられる。外力を加えると表皮が容易に剥離と思われる部位はこの面積に含める(なお、国際基準では体表面積の10~30%の表皮剥離は、SJS/TENオーバーラップと診断されている。)

表皮剥離の体表面積	本邦の基準	国際基準
10%未満	SJS	SJS
10%以上 30%未満	TEN	SJS/TEN オーバーラップ
30%以上	TEN	TEN

2. 発熱がある。

3. 以下の疾患を除外できる。

~~②~~ ~~・ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(staphylococcal scalded skin syndrome:SSSS)を除外できる。~~

~~③ 発熱。~~

~~・トキシックショック症候群~~

~~・伝染性膿痂疹~~

~~・急性汎発性発疹性膿疱症(acute generalized exanthematous pustulosis:AGEP)~~

~~・自己免疫性水疱症~~

(2) (3)副所見

~~④ 疹は広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑である。~~

粘膜疹 1. 初期病変は広範囲にみられる斑状紅斑で、その特徴は隆起せず中央が暗紅色のflat atypical targetsもしくはびまん性紅斑である。斑は顔面、頸部、体幹優位に分布する。

~~⑤~~ 2. 皮膚粘膜移行部の粘膜病変を伴う。眼症状病変では偽膜形成と眼表面上皮欠損と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の急性角結膜炎がみられる。

3. 全身症状として他覚的に重症感、自覚的には倦怠感を伴う。口腔内の疼痛や咽頭痛のため、種々の程度に摂食障害を伴う。

~~⑥~~ 4. 病理組織学的に、顕著な表皮の壊死壊死性変化を認める。完成した病像では表皮の全層性壊死を呈す

るが、軽度の病変でも少なくとも200倍視野で10個以上の表皮細胞(壊)死を確認することが望ましい。

—診断のカテゴリー—

副所見を十分考慮の上、主要所見3項目のすべてを満たすものを中毒性表皮壊死症とTENとする。初期のみの評価ではなく全経過を踏まえて総合的に判断する。

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

○<参考>

1) サブタイプの分類

1型: SJS進展型(TEN with spotsあるいはTEN with macules)

2型: びまん性紅斑進展型(TEN without spots、TEN on large erythema)

3型: 特殊型: 多発性固定薬疹から進展する例など

○参考所見

2) びまん性紅斑に始まる場合、治療等の修飾により、主要項目1所見の表皮剥離体表面積が10%に達しなかったものを不全型とする。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

重症度基準

Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症(スティーヴンス・ジョンソン症候群(SJS)および中毒性表皮壊死症(TEN))の重症度スコア判定分類

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

これらの項目は複数選択可

軽症:2点未満

中等症:2点以上~6点未満

重症:6点以上(ただし, 以下はスコアに関わらず重症と判断する)

- 1)角結膜上皮の偽膜形成, びらんが高度なもの
- 2)SJS/TENに起因する呼吸障害のみられるもの
- 3)びまん性紅斑進展型TEN

1. 粘膜疹		
眼病変	結膜充血	1
	偽膜形成	1
	眼表面の上皮欠損(びらん)	1

	<u>視力障害</u>	<u>1</u>	*慢性期 所見
	<u>ドライアイ</u>	<u>1</u>	
<u>口唇・口腔内病変</u>	<u>口腔内広範囲に血痂、出血を伴うびらん</u>	<u>1</u>	
	<u>口唇の血痂、出血を伴うびらん</u>	<u>1</u>	
	<u>広範囲に血痂、出血を伴わないびらん</u>	<u>1</u>	
<u>陰部びらん</u>		<u>1</u>	
<u>2. 皮膚の水疱、びらん</u>	<u>30%以上</u>	<u>3</u>	
	<u>10%以上 30%</u>	<u>2</u>	
	<u>10%未満</u>	<u>1</u>	
	<u>3. 38℃以上の発熱</u>	<u>1</u>	
<u>4. 呼吸器障害</u>		<u>1</u>	
<u>5. 表皮の全層性壊死性変化</u>		<u>1</u>	
<u>6. 肝機能障害 (ALT>100 IU/L)</u>		<u>1</u>	
<hr/>			
<u>評価</u>			
<u>2点未満</u>	<u>軽症</u>		
<u>2点以上6点未満</u>	<u>中等症</u>		
<u>6点以上</u>	<u>重症</u>	<u>ただし、以下はスコアにかかわらず重症と判断する</u>	
		<u>1) 眼表面(角膜・結膜)の上皮欠損(びらん)あるいは偽膜形成が高度なもの</u>	
		<u>2) SJS/TEN に起因する呼吸障害のみられるもの</u>	
		<u>3) びまん性紅斑進展型 TEN</u>	
<u>*慢性期の後遺症としての視力障害、ドライアイを指す。急性期所見としては選択しない。</u>			

※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。

63 特発性血小板減少性紫斑病

○ 概要

1. 概要

—本疾患は血小板膜蛋白に対する自己抗体が発現し、血小板に結合する結果、主として脾臓における網内系細胞での血小板の破壊が亢進し、血小板減少をきたす自己免疫性疾患である。最近、欧米において本症は、一次免疫性血小板減少症 (primary immune thrombocytopenia) と呼ばれることが多い。種々の出血症状を呈する。通常、赤血球、白血球系に異常を認めず、骨髄での巨核球産生能の低下もみられない。ITP の診断は今でも除外診断が主体であり、血小板減少をもたらす基礎疾患や、薬剤の関与を除外する必要がある。血小板減少とは、血小板数 10 万/ μL 未満をさす。最近では、ITP においては血小板破壊亢進のみならず、血小板産生も抑制されていることが明らかにされている。血小板自己抗体が骨髄巨核球にも結合し、血小板の産生障害を引き起こしていると考えられる。

2. 原因

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

3. 症状

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

4. 治療法

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

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

その他の治療としては、ガンマグロブリン大量静注療法は一過性ではあるが高率に血小板数の増加が期待され、外科的手術時、分娩時、重篤な出血時など緊急に血小板増加が必要時には有用である。重篤な出血が疑われる認められる場合には血小板輸血も考慮される。

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

5. 予後

—小児ITPでは、大部分が急性型で6ヶ月6か月以内に自然に血小板数が正常に戻ることが多く、慢性型に移行慢性化するものは10%程度。成人慢性型慢性ITPでは、約20%は副腎皮質ステロイドで治癒が期待されるが、多くは副腎皮質ステロイド依存性であり、ステロイドを減量すると血小板数が減少してしまうため長期のステロイド治療が必要となる。脾摘により、ITPの約60%がステロイドなしでも血小板数 $10\text{万}/\mu\text{L}$ 以上を維持できるようになる。ただし、それでも残りの約55~20%は治療に抵抗性(あるいは難治性)で、出血に対する厳重な管理が必要。血小板数が $3\text{万}/\mu\text{L}$ 以上を維持できれば、致命的な出血を来して死亡する例は稀まれであり、重篤な出血は血小板数 $3\text{万}/\mu\text{L}$ 未満の症例に見られることがある(多くは $1\text{万}/\mu\text{L}$ 未満の症例)。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成2425年度医療受給者証保持者数)
24,400956人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(多くはステロイド依存性)
4. 長期の療養
必要(多くは長期のステロイド治療が必要)
5. 診断基準
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂)
- 6. 重症度分類
研究班のITPの重症度分類を用いて Stage II-Stage II 以上を対象とする。

○ 情報提供元

「血液凝固異常症に関する調査研究」
研究代表者 慶應義塾大学医学部 教授 村田満

<診断基準>

1. ー自覚症状・理学的所見

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

2. ー検査所見

(~~1~~-1)末梢血液

①-血小板減少

血小板 $100,000/\mu\text{L}$ 以下。自動血球計数のときは偽血小板減少に留意する。

②-赤血球~~及び~~および白血球は数、形態ともに正常、ときに失血性~~又~~または鉄欠乏性貧血を伴い、また軽度の白血球増減を~~きたす~~来すことがある。

(~~2~~-2)骨髓

①-骨髓巨核球数は正常ないし増加

巨核球は血小板附着像を欠くものが多い。

②-赤芽球~~及び~~および顆粒球の両系統は数、形態ともに正常。

顆粒球／赤芽球比(M/E比)は正常で、全体として正形成を呈する。

(~~3~~-3)免疫学的検査

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

3. ー血小板減少を~~きたし~~うる~~来たし~~うる各種疾患を否定できる。※

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

※-※血小板減少を~~きたす~~来す他の疾患

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

先天性血小板減少症としては、ベルナルル・スーリエ(Bernard-Soulier)症候群、ウィスコット・オールドリッチ(Wiskott-Aldrich)症候群、メイ・ヘグリン(May-Hegglin)症候群、カサバツハ・メリット(Kasabach-Merritt)症候群などがある。

5. 参考事項

1. 症状及びおよび所見

A. 出血症状

「出血症状あり、なし」、~~及び~~「出血症状」は認定基準判断材料とはしない。

B. 末梢血所見

- 「白血球形態異常あり」あるいは「赤血球形態異常あり」の場合は、白血病、骨髄異形成症候群 (MDS) 鑑別のため骨髄検査を求める。
- 「白血球数」が 3,000/~~#~~µL 未満の場合、~~あるいは~~ 10,000/~~#~~µL 以上の場合は、白血病や再生不良性貧血あるいは MDS 鑑別のため骨髄検査を求める。
- 「MCV(平均赤血球容積)」が、110 以上の場合は骨髄検査を求める。
- 「血小板数」は、10 万/~~#~~µL 以下が ITP 認定のための絶対条件である。
- 「白血球分画」で好中球が 30% 未満、~~あるいは~~リンパ球が 50% 以上の場合は、骨髄検査を求める。

C. その他、参考となる検査所見

- その他、参考となる検査は特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 認定に必須の検査ではない。検査成績が不明または未回答であっても認定可とする (抗血小板自己抗体検査、網状血小板比率、トロンボポエチン値は、いずれも保険適用外の検査であり、多くの施設で実施は困難であるため)
 - 「抗血小板自己抗体検査」が陽性の場合、ITP の可能性が非常に高い。陰性の場合も ITP を否定できないので認定可とする。
 - 「網状血小板比率」が高値の場合は、ITP の可能性が高い。正常の場合も ITP を否定できないので認定可とする。
 - 「トロンボポエチン値」は、高値、正常どちらであっても認定可とする。
 - 「HBs 抗原」、「抗 HCV 抗体」が陽性の場合、鑑別診断の項で肝硬変を鑑別できるとしている場合は認定可とする。
 - 「ヘリコバクター・ピロリ菌」は、陽性、陰性いずれでも認定可とする。
 - 「骨髄検査」については検査手技などにより有核細胞数や巨核球数が低値となることがあるので、有核細胞数や巨核球数が低値であっても ITP 認定可とする。
 - 「骨髄所見」で異型細胞が存在している場合は認定できない。
 - 「骨髄染色体検査所見」において MDS でしばしば認められる染色体異常 (5q~~-~~、-7、+8、~~20q20q-~~) などを認めるときは、認定できない。
2. 鑑別診断
鑑別診断の項で「鑑別できない」と記載されている時は、ITP と認定できない。
3. 現在までの治療
「治療の有無」、「実施した治療」は、ITP 認定の判断材料とはしない。

<重症度分類>

Stage II 重症度基準で Stage II 以上を対象とする。

(血小板)

特発性血小板減少性紫斑病重症度基準

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

* 1 皮下出血: 点状出血、紫斑、斑状出血

* 2 粘膜出血: 歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、月経過多など

* 3 重症出血: 生命を脅かす危険のある脳出血や重症消化管出血など

重症度区分^(注1)

Stage I	経過観察のみ
Stage II	外来治療のみ ^(注2)
Stage III	外来治療 ^(注2) ・要注意
Stage IV	入院治療
Stage V	入院・集中管理

(注1) 高血圧、胃潰瘍など出血リスクの高い疾病を併発する患者ならびに重労働・スポーツ等にて外傷・出血の危険がある患者あるいは観血的処置を受ける患者においては、重症度をそれぞれ1Stageあげる事が望ましい。

(注2) ただし、ステロイド初回投与時は入院治療を原則とする。

※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。

84 サルコイドーシス

○ 概要

1. 概要

サルコイドーシスは原因不明の多臓器疾患であり、若年者から発症する。高齢者まで発症する。発病時の臨床症状が多彩で、その後の臨床経過が多様であることが特徴の1つである。肺門縦隔リンパ節、肺、眼、皮膚の罹患頻度が高いが、神経、筋、心臓、腎臓、骨、消化器などの臓器も罹患する。特に治療上注意すべき臓器は眼、全身のほとんどの臓器で罹患する。以前は検診で発見される無症状のものが多く自然改善例も多かったが、近年は自覚症状で発見されるものが増加して経過も長引く例が増えている。乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫の証明があれば組織診断群となるが、組織生検による診断が得られない場合には臨床診断群または疑診群となる。肺、心臓、眼、神経、腎臓などであり quality of life や生命 予後に関係・機能予後を左右する臓器の障害・組織では十分な治療と管理が必要である。

2. 原因

原因は不明であるが、アクネ菌、抗酸菌などの感染が原因として提唱されている。しかし、いずれも確証されていない。

原因は不明とされているが、疾患感受性のある個体において、病因となる抗原により Th1 型細胞免疫反応(IV 型アレルギー反応)が起こり、全身諸臓器に肉芽腫が形成されると考えられている。原因抗原としてプロピオニバクテリア(アクネ菌)、結核菌などの微生物が候補としてあげられており、遺伝要因としてヒト白血球抗原(HLA)遺伝子の他、複数の疾患感受性遺伝子の関与が推定されている。

3. 症状

本症発病時の症状は極めて多彩である。検診発見時約1/3はの肺サルコイドーシスなど無症状である。霧視・羞明・飛蚊・視力低下などの眼症状で発見される場合のものもあるが最も多く、次いで、近年は有症状のものが増えている。

サルコイドーシスの症状には、「臓器特異的症状」と「(臓器非特異的)全身症状」とがある。臓器特異的症状は、侵された各臓器に起こる咳・痰、ぶどう膜炎、皮疹、咳、全身倦怠感などが多い。その他、不整脈・息切れ、神経麻痺、筋肉腫瘍、骨痛などの様々な臓器別の症状であり、急性発症型のものと慢性発症型のものがある。全身症状は、臓器病変とは無関係に起こる発熱、結節性紅斑、関節痛、全身痛体重減少、疲れ、痛み、息切れなどがある。臓器障害による症状が乏しくても全身倦怠感、発熱、関節痛、全身痛などのである。これら全身症状のは特異的な検査所見に反映されないために見過ごされがちであるが、症状が強いと患者の quality of life (QOL) が著しく侵される場合がある損なわれることになる。

4. 治療法

現状では原因不明の現在は、であり根治療法といえるものはない。多くの症例ではなく、肉芽腫性炎症を抑える治療が行われる。症状軽微で自然改善が期待される場合には無治療で経過観察されとされる。積極的な治療対象となるのは、臓器障害のために日常生活が障害される症例(自覚症状の強い症例、眼病

変、皮膚病変)されている場合や、現在の症状が乏しくても将来の生命の予後が危ぶまれる症例(中枢神経病変、心病変、肺病変、腎病変等)では治療が行われる。また、機能予後の悪化のおそれがある場合がある。全身的治療薬としては病態から、ステロイドホルモンによる治療が最善と考えられている。副腎皮質ステロイド薬が第一選択となる。しかし、再発症例、難治症例も多く、二次治療薬としてのメトトレキサートやアザチオプリンなどの免疫抑制剤の抑制薬も使用も行われてされている。局所的治療は、眼病変、皮膚病変ときに呼吸器病変に対して行われる。

5. 予後

予後は一般には発病様式自覚症状の強さと病変の拡がり関与する。結節性紅班を伴う急性発症症例(発熱、関節痛を伴う症例もある)や臨床経過は極めて多様であり、短期改善型(ほぼ2年以内に改善)、遷延型(2年から5年の経過)、慢性型(5年以上の経過)、難治化型に分けられる。無症状の両側肺門リンパ節腫脹を示す症例は通常は検診発見例などでは自然経過で消退改善も期待されて短期に改善する症例が多い。一方潜行性発症例、特に多臓器が、自覚症状があり病変のある症例が多臓器にわたる場合には慢性に進行する症例が多く、一部は肺やその他の臓器の線維化に進展する症例もあり、進行性、難治症例とも、慢性型になり数十年の経過になる。日本では死亡例は少ないが、心臓病変合併例やこともまれではない。肺線維化進行例では難治化して予後不良であるや拡張型心筋症類似例など、著しいQOLの低下を伴う難治化型に移行するものもある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 2426 年度医療受給者証保持者数)

—23,088 26,763 人

2. 発病の機構

不明(細菌感染の影響等が示唆されている)

原因となる抗原物質に対する Th1 型遅延アレルギー反応の結果として肉芽腫が形成される。

3. 効果的な治療方法

未確立(根治的な治療法はなく、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬などの対症療法にとどまる。)

4. 長期の療養

必要(慢性炎症性疾患であり、一部の症例で進行性、難治症例となる。)

5. 診断基準

あり(学会で認定された基準あり)。組織診断群、臨床診断群ともに指定難病の対象とする。

—6. 重症度分類

学会および班会議で検討した新分類において重症度3以上IIIとIVを公費助成の対象とする。

○ 情報提供元

「びまん性肺疾患に関する調査研究班」

研究代表者 東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 教授 本間栄

<診断基準>

「確定」及び「ほぼ確定」組織診断群と臨床診断群を指定難病の対象とする。

1. 主要事項

(1)

A. 臨床症状

呼吸器症状(咳・呼吸器、眼、皮膚、心臓、神経を主とする全身のいずれかの臓器の臨床症状あるいは臓器非特異的全身症状)

- 臓器非特異的全身症状:慢性疲労、慢性疼痛、息切れ、発熱、寝汗、体重減少
- 呼吸器:胸部異常陰影、咳、痰、息切れ
- 眼症状(霧視)、皮膚症状(丘疹)など、飛蚊症、視力低下

(2) 臨床所見・検査所見

① 胸郭内病変

- (a) 胸部X線・CT所見(両側性肺門縦隔リンパ節腫脹、リンパ路に沿った肺野陰影、血管・胸膜の変化など)
- (b) 肺機能所見(%VC・DLco・PaO₂の低下)
- (c) 気管支鏡所見(粘膜下血管のnetwork formation、結節など)
- (d) 気管支肺胞洗浄液所見(リンパ球の増加、CD4/8上昇)※1
- (e)心電図所見(房室ブロック、心室性神経:脳神経麻痺、頭痛、意識障害、運動麻痺、失調、感覚障害、排尿障害、尿崩症)
- 心臓:不整脈、右脚ブロック、軸偏位、心電図異常Q波など)※1、動悸、息切れ、意識消失、突然死
- (f) 心エコー所見(心室中隔の菲薄化、局所的な左室壁運動異常または形態異常)※1
- (g) ガドリニウム造影MRI所見(心筋の遅延造影所見)※1

② 胸郭外病変

- (a) 眼病変(肉芽腫性前部ぶどう膜炎、隅角結節、網膜血管周囲炎、塊状硝子体混濁など)※2
- (b)皮膚病変:皮疹(結節型、局面型、皮下型、びまん浸潤型、皮下型、苔癬様型、結節性紅斑様型、魚鱗癬型、瘢痕浸潤、結節性紅斑)
- (c)表在胸郭外リンパ節病変(無痛性腫脹):リンパ節腫大
- (d) 唾液腺病変(両側性耳下腺腫脹、角結膜乾燥、涙腺病変など)
- (e) 神経系病変(脳神経、中枢神経障害など)
- (f) 肝病変(肝機能異常、腹腔鏡上の肝表面の小結節など)
- (g) 骨病変(手足短骨の骨梁脱落、嚢胞形成など)
- (h) 脾病変(脾機能亢進に伴う汎血球減少、脾腫、巨脾など)
- (i)筋病変(腫瘤、筋肉:筋力低下、萎縮など)筋痛、筋肉腫瘤

- ~~(j) 腎病変(腎機能異常、持続性蛋白尿、骨:骨痛、骨折)~~
- 上気道:鼻閉、扁桃腫大、咽頭腫瘤、嚔声、上気道狭窄、副鼻腔炎
- 外分泌腺:涙腺腫大、唾液腺腫大、ドライアイ、口腔内乾燥
- 関節:関節痛、関節変形、関節腫大
- 代謝:高カルシウム血症、尿路結石など)
- ~~(k) 胃病変(胃壁肥厚、腎臓:腎機能障害、腎臓腫瘍)~~
- 消化管:食欲不振、腹部膨満、消化管ポリープなど)
- ③ 肝臓:肝機能障害、肝腫大
- 脾臓:脾機能亢進症状(血球減少症)、脾腫
- 膵臓:膵腫瘍
- 胆道病変:胆道内腫瘍
- 骨髄:血球減少症
- 乳房:腫瘤形成
- 甲状腺:甲状腺機能亢進、甲状腺機能低下、甲状腺腫
- 生殖器:不妊症、生殖器腫瘍

B. 特徴的検査所見—※4

- ~~(a) 両側性肺門リンパ節腫脹—~~
 - ~~(b) 1. 両側肺門縦隔リンパ節腫脹(Bilateral hilar–mediastinal lymphadenopathy: BHL)~~
 - 2. 血清アンジオテンシン変換酵素(ACE上昇)活性高値または血清リゾチーム上昇リゾチーム値高値
 - ~~(c) 3. 血清可溶性インターロイキン-2受容体上昇(sIL-2R)高値~~
 - ~~(d) 4. ⁶⁷Ga-citrate シンチグラム集積像陽性(リンパ節、肺など)、シンチグラフィまたは¹⁸F-FDG/PET集積像陽性(心など)における著明な集積所見~~
 - ~~(e) 5. 気管支肺胞洗浄液のリンパ球増加、比率上昇またはCD4/8-CD8 比の上昇—※3~~
- ※1、※付記1. 両側肺門縦隔リンパ節腫脹とは両側肺門リンパ節腫脹または多発縦隔リンパ節腫脹である。
- 付記2-眼・心サルコイドーシスについては別に診断の手引き(表1、表2)、リンパ球比率は非喫煙者20%、喫煙者10%、CD4/CD8は3.5を参考判断の目安とする。

※3—気管支肺胞洗浄液所見については喫煙歴

C. 臓器病変を考慮強く示唆する。

(3) ~~病理組織学的臨床所見~~

類上皮細胞からなる乾酪性壊死を伴わない肉芽腫病変

生検部位(リンパ節、経気管支肺生検、気管支壁、皮膚、肝、筋肉、心筋、結膜など)—

1. 呼吸器病変を強く示唆する臨床所見

画像所見にて、①または②を満たす場合

①両側肺門縦隔リンパ節腫脹(BHL)

②リンパ路である広義間質(気管支血管束周囲、小葉間隔壁、胸膜直下、小葉中心部)に沿った多発粒状影または肥厚像

2. 参考事項眼病変を強く示唆する臨床所見

①自覚症状発見例が増加して、無症状の検診発見例は減少している。

②霧視などの眼症状で発見されることが多い。

③ときに家族発生がみられる。

④心病変所見にて突然死することがある。

⑤ステロイド治療の適応には慎重を要する。

⑥抗酸菌検査も同時に行うことが肝要である。

3. 診断の基準

—「確定」及び「ほぼ確定」を対象とする。

組織診断群(確定):1-(2)①、②のいずれかで2つ以上の臓器病変があるかあるいは1-(2)③の、下記6項目中2項目以上が陽性であり、かつ1-(3)が陽性のもの。を満たす場合

①臨床診断群(ほぼ確定):1-(2)①、②のいずれかで2つ以上の臓器病変があり、かつ1-(2)③の2項目以上が陽性のもの。

4. 除外すべき病態

①原因既知あるいは別の病態の全身性疾患:悪性リンパ腫、他のリンパ増殖性疾患、がん(がん性リンパ管症)、結核、結核以外の肉芽腫を伴う感染症、ベーチェット病、アミロイドーシス、多発血管炎性肉芽腫症(GPA)/ウエゲナー肉芽腫症、シエグレ症候群、IgG4 関連疾患など。

②異物、がんなどによるサルコイド反応。

③他の肉芽腫性肺疾患:ペリリウム肺、じん肺、過敏性肺炎など。

④巨細胞性心筋炎。

⑤原因既知のブドウ膜炎:ヘルペス性ぶどう膜炎、HTLV-1 関連ぶどう膜炎、ポスナー・シュロスマン症候群など。

⑥他の肉芽腫性皮膚疾患:環状肉芽腫、Annular-elastolytic-giant-cell-granuloma、リポイド類壊死、Melkerson-Rosenthal 症候群、顔面播種状粟粒性狼瘡、酒さなど。

⑦他の肝肉芽腫を除外する:肝結核、ウイルス性肝炎、真菌症の肝病変、原発性胆汁性肝硬変など。

表1:眼サルコイドーシス診断の手引き

臨床所見の特徴

- ①肉芽腫性前部ぶどう膜炎(豚脂様角膜後面沈着物、虹彩結節)
 - ②隅角結節またはテント状周辺虹彩前癒着
 - ③塊状硝子体混濁(雪玉状、数珠状)
 - ④網膜血管周囲炎(主に静脈)および血管周囲結節
 - ⑤多発するろう様網脈絡膜滲出斑または光凝固斑様の網脈絡膜萎縮病巣
 - ⑥視神経乳頭肉芽腫または脈絡膜肉芽腫
-

以上の眼所見の6項目中2項目以上有する場合にサルコイドーシス眼病変を疑い、診断基準に準じて診断する。

参考となる眼病変:角膜乾燥症、上強膜炎・強膜炎、涙腺腫脹、顔面神経麻痺

表2:心臓サルコイドーシス診断の手引き

3. 心臓病変を強く示唆する臨床所見

各種検査所見にて、①または②を満たす場合(表1参照)

①主徴候

1. 心電図で高度房室ブロック(完全房室ブロックも含む)または持続性心室頻拍
2. 心エコーでの心室中隔基部の菲薄化または心室壁の形態異常(心室瘤、心室中隔基部以外の菲薄化、心室壁肥厚)
3. 心エコーで左心収縮不全(左室駆出率50%未満)または局所的心室壁運動異常
4. ^{67}Ga -citrateシンチグラムまたはFDG/PETでの心臓への異常集積
5. Gadolinium造影MRIにおける心筋の遅延造影所見

副徴候

1. 心電図で心室性不整脈(非持続性心室頻拍、多源性あるいは頻発する心室期外収縮)、右脚ブロック、軸偏位、異常Q波)
2. 心筋血流シンチグラムにおける局所欠損
3. 心内膜心筋生検:中等度以上の単核細胞浸潤および心筋間質の線維化

主徴候5項目の2項目以上5項目中2項目が陽性的場合、または

②主徴候の5項目中1項目および副徴候の3項目中2項目以上が陽性的場合にサルコイドーシス心臓病変を疑い、診断基準に準じて診断

表1. 心臓病変の主徴候と副徴候

(1)主徴候

- a) 高度房室ブロック(完全房室ブロックを含む)または致死的心室性不整脈(持続性心室頻拍、心室細動など)
- b) 心室中隔基部の菲薄化または心室壁の形態異常(心室瘤、心室中隔基部以外の菲薄化、心室壁の局所的肥厚)
- c) 左室収縮不全(左室駆出率50%未満)または局所的心室壁運動異常
- d) ^{67}Ga シンチグラフィまたは ^{18}F -FDG/PETでの心臓への異常集積
- e) ガドリニウム造影MRIにおける心筋の遅延造影所見

(2)副徴候

- a) 心電図で心室性不整脈(非持続性心室頻拍、多源性あるいは頻発する心室期外収縮)、脚ブロック、軸偏位、異常Q波のいずれかの所見
- b) 心筋血流シンチグラフィ(SPECT)における局所欠損
- c) 心内膜心筋生検:単核細胞浸潤および中等度以上の心筋間質の線維化

付記. ¹⁸F-FDG/PETは、非特異的に心筋に集積することがあるので、長時間絶食や食事内容等の撮像条件の遵守が必要である。

但し、心内膜心筋生検あるいは手術などによって心筋内に乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が認められた場合にはサルコイドーシスの組織診断群とする。

付記

- 1) 虚血性心疾患と鑑別が必要な場合は、冠動脈造影を施行する。
- 2) 心臓以外の臓器でサルコイドーシスと診断後、数年を経て心病変が明らかになる場合がある。そのため定期的に心電図、心エコー検査を行い、経過を観察する必要がある。
- 3) 心臓限局性心臓サルコイドーシスが存在する。
- 4) 完全房室ブロックのみで副徴候が認められない症例が存在する。
- 5) 心膜炎(心電図におけるST上昇や心嚢液貯留)で発症する症例が存在する。

D. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

- ① 原因既知あるいは別の病態の全身性疾患: 悪性リンパ腫、他のリンパ増殖性疾患、がん、ベーチェット病、アミロイドーシス、多発血管炎性肉芽腫症(GPA)／ウェゲナー肉芽腫症、IgG4関連疾患、ブラウ症候群、結核、肉芽腫を伴う感染症(非結核性抗酸菌感染症、真菌症)
- ② 異物、がんなどによるサルコイド反応
- ③ 他の肉芽腫性肺疾患: ベリリウム肺、じん肺、過敏性肺炎
- ④ 巨細胞性心筋炎
- ⑤ 原因既知のブドウ膜炎: ヘルペス性ぶどう膜炎、HTLV-1関連ぶどう膜炎、ポスナー・シュロスマン症候群
- ⑥ 他の皮膚肉芽腫: 環状肉芽腫、環状弾性線維融解性巨細胞肉芽腫、リポイド類壊死、メルカーソン・ローゼンタール症候群、顔面播種状粟粒性狼瘡、酒さ
- ⑦ 他の肝肉芽腫: 原発性胆汁性胆管炎

E. 病理学的所見

いずれかの臓器の組織生検にて、乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が、心筋生検で観察される症例は必ずしも多くない認められる。

<診断のカテゴリー>

組織診断群:A、B、Cのいずれかで1項目以上を満たし、Dが除外され、Eの所見が陽性のもの

臨床診断群:Aの1項目以上があり、Bの5項目中2項目以上であり、Cの呼吸器、眼、心臓病変3項目中2項目を満たし、Dが除外され、Eの所見が陰性のもの

<重症度分類>

重症度~~3III~~と~~4IV~~を公費助成の対象とする。

次の3項目によるスコアで判定する。

1. 臓器病変数

1または2臓器病変—— 1

3臓器病変以上—— 2

但し(ただし、心臓病変があれば、2とする。)

2. 治療の必要性の有無(全身ステロイド治療、全身薬、免疫抑制剤治療抑制薬)

治療なし—— 0

必要性はあるが治療なし—— 1

治療予定または治療あり—— 2

3. サルコイドーシスに関連した各種臓器の身体障害の認定の程度

身体障害なし—— 0

身体障害3級または4級—— 1

身体障害1級または2級—— 2

合計スコアによる判定

~~合計スコア 1~~ ~~重症度 1~~ ~~1I~~

~~合計スコア 2~~ ~~重症度 2~~ ~~2II~~

~~重症度 3~~ ~~合計スコア 3または4~~ ~~重症度 III~~

~~重症度 4~~ ~~合計スコア 5または6~~ ~~重症度 IV~~

※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~~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。

92 特発性門脈圧亢進症

○ 概要

1. 概要

特発性門脈圧亢進症とは、肝内末梢門脈枝の閉塞、狭窄により門脈圧亢進症に至る症候群をいう。通常、肝硬変に至ることはなく、肝細胞癌の母地にはならない。重症度に応じ易出血性食道・胃静脈瘤、異所性静脈瘤、門脈圧亢進症性胃腸症、腹水、肝性脳症、出血傾向、脾腫、貧血、肝機能障害、門脈血栓などの症候を示す。厚生労働省特定疾患門脈血行異常症調査研究班による全国疫学調査の結果では、都会に比し農村地帯にやや多い傾向がみられる。また、食生活では、欧米型より日本型の場合にやや多発傾向がある。男女比は約1:3、発症のピークは40~50歳代で、平均年齢は49.4歳(男性41.7歳、女性51.9歳)である。

2. 原因

本症の原因は不明で、肝内末梢門脈血栓説、脾原説、自己免疫異常説などがある。本症と肝炎ウイルスとの関連については、最近の詳細な検討の結果、否定的である。一方、本症は、中年女性に多発し、血清学的検査で自己免疫疾患と類似した特徴が認められ、自己免疫病を合併する頻度も高いことからその病因として自己免疫異常が考えられている。特発性門脈圧亢進症においてはT細胞の自己認識機構に問題があると考えられている。

3. 症状

門脈圧が上昇すると、脾臓が大きくなり、腹水がたまることがある。さらに、門脈圧の上昇により門脈血の一部が肝臓に向かわずに他の方向に逃げるようになる。このようにしてできた新しい血液の流通経路を側副血行路と総称する。この側副血行路のために腹壁の静脈が怒張し、食道や胃に静脈瘤が生じる。脾臓が大きくなると脾機能亢進という状態になり、貧血をきたすようになる。血小板も低下し、出血した時に血液が止まりにくくなる。また、静脈瘤の圧が上昇すると、静脈の血管がその圧に耐えきれなくなり、破裂・出血し、吐血・下血等の症状が出現する。

4. 治療法

特発性門脈圧亢進症に対する根治的治療は無くなく、門脈圧亢進症に伴う食道胃静脈瘤出血と異所性静脈瘤、脾機能亢進に伴う汎血球減少症に対しての対症療法を行う。

④.1 食道胃静脈瘤に対しては

1. 食道静脈瘤破裂による出血中の症例では一般的出血ショック対策、可及的すみやかに内視鏡的治療を行い、止血困難な場合は緊急手術も考慮する。
2. 一時止血が得られた症例では状態改善後、内視鏡的治療の継続または待期手術を行う。
3. 未出血の症例では、食道内視鏡所見を参考にして内視鏡的治療または予防手術を考慮する。
4. 単独手術療法としては、下部食道を離断し、脾摘術、下部食道・胃上部の血行遮断を加えた「直達手術」または「選択的シャント手術」を考慮する。内視鏡的治療との併用手術療法としては、「脾摘

術および下部食道・胃上部の血行遮断術(Hassab 手術)」を考慮する。

—III-II. 脾腫・脾機能亢進症に対して

—巨脾に合併する症状(疼痛、圧迫)が著しいとき、および脾腫が原因と考えられる高度の血球減少で**出血**傾向などの合併症があり、内科的治療が難しい症例では部分的脾動脈塞栓術(~~(~~partial splenic embolization:~~)~~**Embolization:PSE**)ないし脾摘術を考慮する。

5. 予後

特発性門脈圧亢進症患者の予後は良好であり、静脈瘤出血がコントロールされるならば肝癌の発生や肝不全による死亡はほとんどなく、5年**及びおよび**10年累積生存率は80~90%と良好である。また、長期観察例での肝実質の変化は少なく、肝機能異常も軽度である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(研究班による。)

約900人

2. 発病の機構

不明(自己免疫異常の関与が示唆される。)

3. 効果的な治療方法

未確立(門脈圧亢進、脾機能亢進につき対症療法を行う。)

4. 長期の療養

必要(静脈瘤のコントロールが必要)

5. 診断基準

あり(門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン(2013年))

—6. 重症度分類

門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン(2013年)における特発性門脈圧亢進症重症度分類を**用いて**重症度**III度-III度**以上を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性の肝・胆道疾患等克服研究事業—門脈血行異常症に関する調査研究班」

研究代表者 東京医科大学内帝京大学医学部内科学第四講座 主任教授 森安史典滝川 一

<診断基準>

診断

本症は症候群として認識され、また病期により病態が異なることから、以下により総合的に診断する。**Definite** (確定診断)は肝臓の病理組織学的所見に裏付けされていること。

1. 一般検査所見

- 1) 血液検査: **⇒1つ**以上の血球成分の減少を示す。特に血小板の減少は顕著である。
- 2) 肝機能検査: 軽度異常にとどまることが多い。
- 3) 内視鏡検査: しばしば上部消化管の静脈瘤を認める。門脈圧亢進症性胃腸症や十二指腸、胆管周囲、下部消化管などにいわゆる異所性静脈瘤を認めることがある。

2. 画像検査所見

1) 超音波、CT、MRI、腹腔鏡検査

- (**aa**) しばしば巨脾を認める。
- (**bb**) 肝臓は病期の進行とともに、辺縁萎縮と代償性中心性腫大を呈する。
- (**ec**) 肝臓の表面は平滑なことが多いが、大きな隆起と陥凹を示し全体に波打ち状を呈する例もある。
- (**ed**) 肝内結節(結節性再生性過形成や限局性結節性過形成など)を認めることがある。
- (**ee**) 著明な脾動静脈の拡張を認める。
- (**f**) 超音波ドプラ検査で著しい門脈血流量、脾静脈血流量の増加を認める。
- (**eg**) 二次的に肝内、肝外門脈に血栓を認めることがある。

2) 上腸間膜動脈造影門脈相ないし経皮経肝門脈造影

肝内末梢門脈枝の走行異常、分岐異常を認め、その造影性は不良である。時に肝内大型門脈枝や肝外門脈に血栓形成を認めることがある。

3) 肝静脈造影および圧測定

しばしば肝静脈枝相互間吻合と“しだれ柳様”所見を認める。閉塞肝静脈圧は正常または軽度上昇している。

- 4) 超音波エラストグラフィによる肝と脾の弾性測定で、肝の弾性の軽度増加と、脾の弾性の著しい増加を認めることが多い。

3. 病理検査所見

- 1) 肝臓の肉眼所見: 肝萎縮のあるもの、ないものがある。肝表面では平滑なもの、波打ち状や凹凸不正を示すもの、さらには肝の変形を示すものがある。肝断面では、肝被膜下の肝実質の脱落をしばしば認める。肝内大型門脈枝あるいは門脈本幹は開存しているが、二次性の閉塞性血栓を認める例がある。また、過形成結節を呈する症例がある。肝硬変の所見はない。
- 2) 肝臓の組織所見: 肝内末梢門脈枝の潰れ・狭小化や肝内門脈枝の硬化症~~ら~~および異常血行路を呈する例が多い。門脈域の緻密な線維化を認め、しばしば円形の線維性拡大を呈する。肝細胞の過形成像がみられ、時に結節状過形成を呈する。ただし、周囲に線維化はなく、肝硬変の再生結節とは異なる。

3) 脾臓の肉眼所見: 著しい腫大を認める。

4) 脾臓の組織所見: 赤脾髄における脾洞(静脈洞)増生、細網線維・膠原線維の増加や、脾柱における Gamna-Gandy 結節などを認める。

によって総合的に診断する。確定診断は肝臓の病理組織学的所見に裏付けされること。

4. 診断に際して除外すべき疾患

- ・肝硬変症
- ・肝外門脈閉塞症
- ・バッド・キアリ症候群
- ・血液疾患
- ・寄生虫疾患
- ・肉芽腫性肝疾患
- ・先天性肝線維症
- ・慢性ウイルス性肝炎
- ・非硬変期の原発性胆汁性**肝硬変胆管炎**

などである。

<重症度分類>

重症度Ⅲ度-Ⅲ度以上を対象とする

重症度-I: 診断可能だが、所見は認めない。

重症度-II: 所見を認めるものの、治療を要しない。

重症度-III: 所見を認め、治療を要する。

重症度-IV: 身体活動が制限され、介護も含めた治療を要する。

重症度-V: 肝不全ないしは消化管出血を認め、集中治療を要する。

(付記)

1. 食道・胃・異所性静脈瘤

(+): 静脈瘤を認めるが、易出血性ではない。

(++): 易出血性静脈瘤を認めるが、出血の既往がないもの。易出血性食道・胃静脈瘤とは「食道・胃静脈瘤内視鏡所見記載基準(日本門脈圧亢進症学会)「門脈圧亢進症取り扱い規約(第3版、2013年)」に基づき、F2以上のもの、またのまたはF因子に関係なく発赤所見を認めるもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。

(+++): 易出血性静脈瘤を認め、出血の既往を有するもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。

2. 門脈圧亢進所見

(+): 門脈圧亢進症性胃腸症、腹水、出血傾向、脾腫、貧血のうち⇒1つもしくは複数認めるが、治療を必要としない。

(++): 上記所見のうち、治療を必要とするものを⇒1つもしくは複数認める。

3. 身体活動制限

(+): 当該3疾患による身体活動制限はあるが歩行や身の回りのことはでき、日中の50%以上は起居している。

(++): 当該3疾患による身体活動制限のため介助を必要とし、日中の50%以上就床している。

4. 消化管出血

(+): 現在、活動性もしくは治療抵抗性の消化管出血を認める。

5. 肝不全

(+): 肝不全の徴候は、血清総ビリルビン値 3mg/dl以上で肝性昏睡度(日本肝臓学会昏睡度分類、第12回犬山シンポジウム、1981)⇒II度以上を目安とする。

6. 異所性静脈瘤とは、門脈領域の中で食道・胃静脈瘤以外の部位、主として上・下腸間膜静脈領域に生じる静脈瘤をいう。すなわち胆管・十二指腸・空腸・回腸・結腸・直腸静脈瘤、及びおよび痔などである。

7. 門脈圧亢進症性胃腸症は、組織学的には、粘膜層・粘膜下層の血管の拡張・浮腫が主体であり、門脈圧亢進症性胃症と門脈圧亢進症性腸症に分類できる。門脈圧亢進症性胃症では、門脈圧亢進に伴う胃体上部を中心とした胃粘膜のモザイク様の浮腫性変化、点・斑状発赤、粘膜出血を呈する。門脈圧亢進症性腸症では、門脈圧亢進に伴う腸管粘膜に静脈瘤性病変と粘膜血管性病変を呈する。

表

因子／重症度	+ I	+ II	++ III	+++ IV	+++ V
食道・胃・異所性静脈瘤	－	＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋
門脈圧亢進所見	－	＋	＋＋	＋＋	＋＋
身体活動制限	－	－	＋	＋＋	＋＋
消化管出血	－	－	－	－	＋
肝不全	－	－	－	－	＋

※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~~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。

93 原発性胆汁性胆管炎 (旧称: 原発性胆汁性肝硬変)

○ 概要

1. 概要

原発性胆汁性肝硬変胆管炎 (Primary biliary cholangitis: PBC。旧称: 原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis: PBC)) は病因が未だ解明されていない慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患である。胆汁うっ滞に伴い肝実質細胞の破壊と線維化を生じ、最終的には肝硬変から肝不全を呈する。臨床的には胆汁うっ滞に伴うそう痒感、および及び自己抗体の→1つである抗ミトコンドリア抗体 (Anti-mitochondrial antibodies: AMA) の陽性化を特徴とし、中年以後の女性に多い。臨床症状も全くみられない無症候性 PBC の症例も多く、このような症例は長年無症状で経過し予後もよい。

なお、本疾患は以前、原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis) と呼ばれていた。本疾患概念が確立された当時は大多数の症例が肝硬変まで進行した段階で発見されていたため「肝硬変」という語句が使用されていたが、診断・治療技術の進歩した現在ではほとんどの患者が肝硬変の状態ではないことから、2016年に日本肝臓学会及び日本消化器病学会において「原発性胆汁性胆管炎」への病名変更が決定された。

2. 原因

本症発症の原因はまだ不明であるが、自己抗体の→1つである AMA が特異的かつ高率に陽性化し、また、慢性甲状腺炎、シェーグレン症候群等の自己免疫性疾患や膠原病を合併しやすいことから、病態形成には自己免疫学的機序が考えられている。免疫組織学的に、自己免疫反応を特徴づける所見が認められることより、胆管障害機序には様々な細胞による免疫学的機序が重要な役割を担っていることが想定されている。

3. 症状

症状は、(1)胆汁うっ滞に基づく症状、(2)肝障害・肝硬変および及び随伴する病態に伴う症状、(3)合併した他の自己免疫疾患に伴う症状の3つのカテゴリーに分けて考えることができる。病初期は長期間無症状であるが、中期・後期になると本疾患に特徴的である胆汁うっ滞に基づく皮膚そう痒感が出現してくる。無症候性 PBC では合併した自己免疫性疾患の病態・症状が表面に出ていることも多い。特徴的な身体所見として、そう痒感に伴う掻き疵や高脂血症に伴う眼瞼黄色腫がみられる症例もある。肝臓は初期に腫大していることが多く、進行すれば、萎縮し、黄疸と共に、胃食道静脈瘤、腹水、肝癌等、肝硬変に伴う身体所見が現れる。

4. 治療法

確立した根治的治療法はないため対症療法にとどまるが、病期・病態に応じた対策が必要である。初期から中期では免疫反応による炎症と胆汁うっ滞に対して、胆汁うっ滞が持続すると胆汁うっ滞に基づく症状

と合併症に対して、肝硬変に至ると肝硬変に伴う門脈圧亢進症、腹水、脳症等の合併症に対する治療が必要となる。ウルソデオキシコール酸(UDCA)は現在第1選択薬とされており、初期から投与される。90%の症例では胆道系酵素の低下がみられるが、進行した症例では効果が期待できない。~~我が国では、最近UDCAとともに、高脂血症薬のひとつ1つであるベザフィブラートにも有効と生化学的改善効果が認められており、我が国ではしばしばUDCAと併用されている。作用機序はUDCAと異なるためUDCAとが、最近この併用には長期予後の併用が勧められる。改善効果がないことが報告された。~~PBC-AIH オーバーラップ症候群で肝炎の病態が強い場合には副腎皮質ホルモンが併用される。症候性 PBC では、胆汁うっ滞に基づく症状、特にそう痒、高脂血症とビタミンDの吸収障害による骨粗鬆症に対する治療が重要である。門脈圧亢進症を来しやすく、胃食道静脈瘤は肝硬変に至る前に出現することがあるので、定期的な観察が必要である。進行例では肝癌の併発にも留意する。肝硬変に進展した場合は、腹水、肝性脳症等の合併症に対する対応が必要となる。病期が進むと、内科的治療に限界が生じ肝移植の適応となるが、重症進行例では手術成績も低下するので、血清総ビリルビン値 5mg/dL をめぐり、肝臓専門医、移植専門医に相談する。移植成績は、5年で約 80%と優れている。脳死移植が少ない我が国では既に生体部分肝移植が定着しており、移植成績も欧米の脳死肝移植例と同様に良好である。

5. 予後

無症候性 PBC は無症候性 PBC にとどまる限り予後は大変よいが、約 10~40% (5年間で約 25%) は症候性 PBC へ移行する。黄疸期になると進行性で予後不良である。5年生存率は、血清 T.Bil 値が 2.0mg/dL では 60%、 5.0mg/dL になると 55%、 8.0mg/dL を超えると 35%となる。PBC の生存予測に関する独立因子としては、Mayo モデルでは年齢、ビリルビン、アルブミン、プロトロンビン時間、浮腫があげられている。一方、日本肝移植適応研究会では、ビリルビンとAST/ALTである。死因は、症候性 PBC では肝不全と食道静脈瘤の破裂による消化管出血が大半を占めるが、無症候性 PBC では肝疾患以外の原因で死亡することが多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

19,701 人

2. 発病の機構

不明(自己免疫の関与が示唆される。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治的治療なし)

4. 長期の療養

必要(無症候性 PBC の約 10~40% (5年間5年間で約 25%) は症候性 PBC へ移行する。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療ガイドライン((2012年))「PBCの臨床病期」の症候性 PBC を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」

研究代表者 ~~鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 客員研究員 坪内博仁 帝京大学医学部内科学講座~~
主任教授 滝川 一

<診断基準>

(1) 1) 自覚症状

皮膚掻痒感で初発することが多い。黄疸は出現後、消退することなく漸増することが多く、門脈圧亢進症状が高頻度に出現する。原発性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis:PBC) (原発性胆汁性肝硬変(~~primary biliary cirrhosis~~、以下 PBC))は臨床上、症候性((symptomatic))PBCと無症候性(asymptomatic)PBCに分類され、皮膚掻痒感、黄疸、食道胃静脈瘤、腹水、肝性脳症など肝障害に基づく自覚症状を有する場合は、症候性 PBCと呼ぶ。これらの症状を欠く場合は無症候性 PBCと呼び、無症候のまま数年以上経過する場合がある。

(2) 2) 血液・生化学検査所見

症候性、無症候性を問わず、赤沈の亢進、血清中の胆道系酵素(アルカリホスファターゼ、 γ GTPなど)活性、総コレステロール値、IgM値の上昇を認め、抗ミトコンドリア抗体(antimitochondrial antibody、以下:AMA)が高頻度に陽性である。

(3) 3) 組織学的所見

肝組織では中等大小葉間胆管ないし隔壁胆管に慢性非化膿性破壊性胆管炎(~~chronic non-suppurative-destructive cholangitis~~、以下:CNSDC)あるいは胆管消失を認める。連続切片による検索で診断率は向上する。

(4) 4) 合併症

高脂血症が持続する場合に皮膚黄色腫を伴う。シェーグレン症候群、関節リウマチ、慢性甲状腺炎などの自己免疫性疾患を合併することがある。

(5) 5) 鑑別診断

慢性薬物起因性肝内胆汁うっ滞、肝内型原発性硬化性胆管炎、成人性肝内胆管減少症など

(6) 6) 診断

次のいずれか1つに該当するものをPBCと診断する。

- ① ~~組織学的にCNSDCを認め、検査所見がPBCとして矛盾しないもの。~~※
- ② ~~AMAが陽性で、組織学的にはCNSDCの所見を認めないが、PBCに矛盾しない(compatible)組織像を示すもの。~~※
- ③ 組織学的検索の機会はないが、AMAが陽性で、しかも臨床像(自覚症状、血液・生化学検査所見、合併症を総合したもの)及び経過からPBCと考えられるもの。

※検査所見が PBC として矛盾しない:血液所見で慢性の胆汁うっ滞所見(ALP、 γ GTP)

※PBC に矛盾しない組織像:胆管消失、肉芽腫など

<重症度分類>

原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療ガイドライン(2012年)における臨床病期
症候性 PBC(sPBCsPBC)を対象とする。

<臨床病期>

無症候性 PBC(aPBC):肝障害に伴う自覚症状を欠く

症候性 PBC(sPBC):肝障害に基づく自覚症候を有し、

s1PBC—総ビリルビン値 2.0 mg/dl / 0 mg/dL 未満のもの

s2PBC—総ビリルビン値 2.0 mg/dl / 0 mg/dL 以上のもの

* 肝障害に伴う自覚症状:黄疸、皮膚掻痒感、食道胃静脈瘤、腹水、肝性脳症など

※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~~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。

97 潰瘍性大腸炎

○ 概要

1. 概要

潰瘍性大腸炎は主として粘膜を侵し、びらんや潰瘍を形成する原因不明の大腸のびまん性非特異性炎症である。医科学国際組織委員(CIOMS)では「主として粘膜と粘膜下層を侵す、大腸特に直腸の特発性、非特異炎症性疾患。30歳以下の成人に多いが、小児や50歳以上の年齢層にもみられる。原因は不明で、免疫病理学的機序や心理学的要因の関与が考えられている。通常血性下痢と種々の程度の全身症状を示す。長期にわたり、かつ大腸全体を侵す場合には悪性化の傾向がある。」と定義している。多くの患者は再燃と寛解を繰り返すことから長期間の医学管理が必要となる。

2. 原因

いまだ病因は不明であるが、現在では遺伝的因子と環境因子が複雑に絡み合っ、なんらかの抗原が消化管の免疫担当細胞を介して腸管局所での過剰な免疫応答を引き起こし、発症と炎症の持続に関与していると考えられている。

3. 症状

主に、血便、粘血便、下痢、あるいは血性下痢を呈するが、病変範囲と重症度によって左右される。軽症例では血便を伴わないが、重症化すれば、水様性下痢と出血が混じり、滲出液と粘液に血液が混じった状態となる。他の症状としては腹痛、発熱、食欲不振、体重減少、貧血などが加わることも多い。さらに関節炎、虹彩炎、睇炎、皮膚症状(結節性紅斑、壊疽性膿皮症など)などの腸管外合併症を伴うことも少なくない。

4. 治療法

治療の原則として、重症例や、ある程度の全身障害を伴う中等症例に対しては、重症例では入院の上、脱水、電解質異常(特に低カリウム血症)、貧血、栄養障害などへの対策が必要である。激症例は極めて予後不良であるので、内科と外科の協力のもとに強力な治療を行い、短期間の間に手術の要、不要を決定する。

軽症および中等症例では5-ASA製薬(メサラジン)を、無効例や重症例で副腎皮質ステロイド薬にて寛解導入を行う。寛解維持には5-ASA製薬(メサラジン)、また、ステロイド薬を投与した場合には免疫調節薬の使用も考慮する。免疫調節薬はステロイド依存例で使用され、ステロイド薬無効例ではシクロスポリン、タクロリムス、インフリキシマブ(レミケード)、アダリムマブ(ヒュミラ)あるいは血球成分除去療法が行われる。

内科的治療に反応せず改善がみられない、あるいは症状の増悪がみられる場合には手術適応を検討する。近年、手術術式の進歩により肛門機能を温存できるようになり、術後のQOLも向上している。

5. 予後

一般に発症時の重症度が重いほど、罹患範囲は広いほど手術率、死亡率が高くなるが、近年の報告では生存率は一般と比べて差がないとする報告もみられる。手術理由は発症5年以内では激症例や重症例の内科治療無効例が多く、5年以降は慢性持続型などの難治例が対象となりやすい。

長期経過例では炎症を母地とした癌の発生を合併する例が存在する。全大腸炎型の長期経過例に対しては癌合併のサーベイランスが重要となる。近年、症例対照研究で 5-ASA 製薬(メサラジン)の継続投与が大腸癌のリスクを減少させるとともに、経過中の定期的な受診や下部内視鏡検査も大腸癌抑制の要因と報告されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)
143,733 人
2. 発病の機構
不明(腸管局所での過剰な免疫応答が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(根治療法なし)
4. 長期の療養
必要(寛解や増悪を繰り返す。)
5. 診断基準
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂)
- 6. 重症度分類
潰瘍性大腸炎の臨床的重症度を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」

研究代表者 東邦大学医療センター佐倉病院内科 教授 鈴木康夫

<診断基準>

「**確診-Definite**」を対象とする。

次の a) の **ほか他**、b) のうちの 1 項目 **、** および c) を満たし、下記の疾患が除外できれば、**確診-Definite** となる。

a) 臨床症状: 持続性または反復性の粘血・血便 **、** あるいはその既往がある。

b) ① **内視鏡検査:** - i) 粘膜はびまん性に **おかされ侵され**、血管透見像は消失し、粗ぞうまたは細顆粒状を呈する。さらに、もろくて易出血性(接触出血)を伴い、粘血膿性の分泌物が付着しているか、ii) 多発性のびらん、潰瘍あるいは偽ポリポーススを認める。

② **注腸 X 線検査:** - i) 粗ぞうまたは細顆粒状の粘膜表面のびまん性変化、ii) 多発性のびらん、潰瘍、iii) 偽ポリポーススを認める。その他、ハウストラの消失(鉛管像)や腸管の狭小・短縮が認められる。

c) 生検組織学的検査: **活動期では粘膜全層にびまん性炎症性細胞浸潤、陰窩膿瘍、高度な杯細胞減少が認められる。いずれも非特異的所見であるので、総合的に判断する。寛解期では腺の配列異常(蛇行・分岐)、萎縮が残存する。上記変化は通常直腸から連続性に口側にみられる。**

— b) c) の検査が不十分 **、 あるいは施行できなくとも切除手術または剖検により、肉眼的および組織学的に本症に特徴的な所見を認める場合は、下記の疾患が除外できれば、**確診-Definite** とする。**

— 除外すべき疾患は、細菌性赤痢、アメーバ性大腸炎、サルモネラ腸炎、キャンピロバクターカンピロバクター**腸炎、大腸結核、クラミジア腸炎などの感染性腸炎が主体で、その他にクローン病、放射線照射性大腸炎、薬剤性大腸炎、リンパ濾胞増殖症、虚血性大腸炎、腸型ベーチェットなどがある。**

<注1> まれに血便に気付いていない場合や、血便に気付いてすぐに来院する(病悩期間が短い)場合もあるので注意を要する。

<注2> 所見が軽度で診断が確実でないものは「**Possible (疑診)**」として取り扱い、後日再燃時などに明確な所見が得られた時に本症と「**確診-Definite**」する。

<注3> Indeterminate colitis

クローン病と潰瘍性大腸炎の両疾患の臨床的、病理学的特徴を合わせ持つ、鑑別困難例。経過観察により、いずれかの疾患のより特徴的な所見が出現する場合がある。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

潰瘍性大腸炎の臨床的重症度による分類

	重症	中等症	軽症
①排便回数	6回以上	重症と 軽症の 中間	4回以下
②顕血便	(+++)		-(+)-(-)
③発熱	37.5℃以上		37.5℃以上の発熱がない
④頻脈	90 /分以上		90 /分以上の頻脈なし
⑤貧血	H  b 10g/dl Hb10g/dL 以下		Hb10g/dl以下 貧血なし
⑥赤沈	30mm/h以上		正常

注) 顕血便の判定

(-) 血便なし

(+) 排便の半数以下でわずかに血液が付着

(++) ほとんどの排便時に明らかな血液の混入

(+++) 大部分が血液

重症度

軽症: - 上記の6項目を全て満たすもの

中等症: - 上記の軽症、重症の中間にあたるもの

重症: - ~~①~~及び ①および②の他に全身症状である③ 又または④のいずれかを満たし、かつ6項目のうち4項目を満たすもの

劇症: - 重症の中でも特に症状が激しく重篤なものをいう。発症の経過により急性電撃型と再燃劇症型に分けられる。

劇症の診断基準は

- ~~(1)~~ 1重症基準を満たしている。
- ~~(2)~~ 215回 ~~/~~日以上の血性下痢が続いている。
- ~~(3)~~ 338.5℃以上の持続する高熱である。
- ~~(4)~~ 410,000/mm³以上の白血球増多がある。
- ~~(5)~~ 5強い腹痛がある。

※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~~ 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。

116 アトピー性脊髄炎

○ 概要

1. 概要

アトピー性脊髄炎とは、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎などのアトピー素因を有する患者で見られる脊髄炎である。1997年に吉良らが4例の高IgE血症とアトピー性皮膚炎を伴った、四肢の異常感覚(じんじん感)を呈し頸髄後索を主病変とする脊髄炎を報告し、アトピー性脊髄炎と命名した。

2. 原因

本疾患の発症メカニズムは不明である。疾患の定義であるアトピー素因の存在や高IgE血症から考えると、ヘルパーT細胞のThバランスは末梢において主にTh2に偏っていると思われる。すなわち、Th2細胞のシグナルは形質細胞からのIgE産生を促進し、これにより肥満細胞からヒスタミンなどが遊離し、血管透過性の亢進をきたす。また、Th2は末梢血好酸球も活性化・増殖させる。末梢組織で増殖したTh2細胞は脳脊髄液腔へ侵入し、準備状態となる。実際の患者髄液中ではIL-9とCCL11(eotaxin)の増加が見られる。CCL11は好酸球上のCCR3およびCCR5と結合し細胞遊走因子として働き、IL-9はTh2からTh9への分化を誘導すると考えられている。

3. 症状

アトピー性脊髄炎は、基礎となるアトピー性疾患の増悪後に発症する傾向がある。発症様式は急性、亜急性、慢性それぞれ3割で、単相性経過は3割、あとの7割は動揺性に慢性の経過をたどる。初発症状は7割で四肢遠位部の異常感覚(じんじん感)や感覚鈍麻で、運動障害も6割に見られるが軽症である事が多い。深部反射は8割で亢進し、排尿障害を伴う事もある。

疾患の定義上、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎などを合併する。

4. 治療法

村井らによるアトピー性脊髄炎患者26例の治療効果の検討では、ステロイド(CS)治療のみ、もしくは免疫グロブリン静注療法(IVIg)のみではそれぞれ72%、60%の患者で臨床症状の改善が見られた。一方血漿交換(PE)は単独でも9割の患者で臨床症状の改善が見られ、他の治療と比較し有意に効果的であった。第2回全国調査では6割でCS治療が行なわれており、PEは25%で施行されたに過ぎなかったが、そのうち8割で有効であった。PEは本疾患の治療としてまだ一般的ではないが、CS治療に反応しない症例にはPEを積極的に施行すべきである。

5. 予後

本疾患の障害度は罹病期間と正の相関を示し、罹病期間が長くなるほど総合障害度評価尺度(EDSS)スコア(10段階評価で10点が最重症)が高くなり、中でも感覚機能障害度は強い正の相関を示す。このように本症患者は進行性の異常感覚や神経障害性疼痛に長期間苦しめられる。本疾患の予後は、全体としてみると発症から6.6年後のEDSSスコアで平均2.3点程度の障害であるが、7年以上長期に経過観察した患者の約4割がEDSSス

コアで重症度基準の4.5以上であったとする報告がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 1,000 人
2. 発病の機構
不明(アレルギー性疾患と同様の機序による可能性があるが詳細は不明)
3. 効果的な治療方法
未確立(ステロイド治療、免疫グロブリン療法、血漿交換などが試みられている。)
4. 長期の療養
必要(再発を繰り返す症例が多い。)
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
多発性硬化症で広く一般的に用いられる Kurtzke の総合障害度(EDSS)スケールを重症度分類に用いて、4.5 以上を対象とする。(Kurtzke Expanded Disability Status Scale ~~(EDSS)~~)

○ 情報提供元

「臨床疫学調査結果・新規免疫検査結果に基づくアトピー性脊髄炎の新規診断基準作成とその国内外での臨床応用」

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

(研究代表者) 金沢医科大学 教授 松井 真

(研究分担者) 九州大学 教授 吉良潤一

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

絶対基準~~:-~~:以下をすべて満たす。

- (~~1~~) 原因不明の脊髄炎(下記の除外すべき疾患が除外されていること)
- (~~2~~) 抗原特異的 IgE 陽性
- (~~3~~) Barkhof~~-~~の MS の脳 MRI 基準を満たさない。

病理基準:

脊髄生検組織で、血管周囲リンパ球浸潤や好酸球の浸潤をみとめ、肉芽腫を伴う事もある。

相対基準:

- (~~1~~) 現在または過去のアトピー性疾患歴
- (~~2~~) 高 IgE 血症(~~≥240 U/ml~~)(>240U/mL)
- (~~3~~) 髄液中 IL9(~~≥ 14.0 pg/ml~~)(0pg/mL)もしくは-CCL11(~~≥ 2.2 pg/ml~~)(2pg/mL)
- (~~4~~) オリゴクローナルバンドなし

除外すべき疾患:寄生虫性脊髄炎、多発性硬化症、膠原病・血管炎、HTLV-1 関連脊髄症、サルコイドーシス、視神経脊髄炎、神経梅毒、頸椎症性脊髄症、脊髄腫瘍、脊髄血管奇形・動静脈瘻

<診断のカテゴリー>

Definite: A~~:-~~:絶対基準~~++~~病理基準

B~~:-~~:絶対基準~~++~~相対基準(~~1-3~~)(1~3)のうち ~~2~~個~~2~~個以上~~++~~相対基準(~~4~~)(~~4~~)

Probable: A~~:-~~:絶対基準~~++~~相対基準(~~1-3~~)(1~3)のうち ~~1~~個~~1~~個~~+~~相対基準(~~4~~)(~~4~~)

B~~:-~~:絶対基準~~++~~相対基準(~~1-3~~)(1~3)のうち ~~1~~個~~2~~個以上

<重症度分類>

Kurtzke の総合障害度 (EDSS/EDSS) スケールを用いて 4.5 以上を対象とする。

<参考；総合障害度 (EDSS) の評価基準>

EDSS	0	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	9.5	10			
EDSSとFS組合わせ	FS0	8 =	7 =	6 =																	FS0		
	FS1	*	1 =*	2 =*	7 =	6 =	7 =	5 ~ 6 =	3 =	7 =	8 = 組合わせ (3.5 越)	8 = 組合わせ (4.0 越)	8 = 組合わせ (4.0 越)	8 = 組合わせ (4.0 越)								FS1	
	FS2				1 =	2 =	3 ~ 4 =	1 ~ 2 =															FS2
	FS3						1 =	1 =															FS3
	FS4								1 =	1 =					3 = 以上組合わせ	3 = 以上組合わせ	**1, 2 = 以上組合わせ	↓ 2 = 以上組合わせ	↓ 数 = 組合わせ	↓ 数 = 組合わせ	↓ ほとんど組合わせ	↓ ほとんど組合わせ	FS4
	FS5										1 =	1 =											FS5
	FS6																						FS6
	歩行可能 (補助なし歩行) 神経学的所見 正常 ① ごく軽い徴候 ② 軽度障害 ③ 中等度障害 ④ 比較的高度障害 ⑤ 高度障害 歩行可能域 (約) 補助なし・休まず >500m 500m 300m 200m 100m 補助具必要 100m (片側) 100m (両側) 終日の十分な活動 出来る 出来ない 自分で出来る 最小限の補助が必要 特別な設備が必要 歩行可能 (補助なし歩行) 補助具歩行 車イス生活 ベッド生活 Death (MS のため) 非イスへの乗降 一人で出来る 助が必要 助なし 一日の大半 体自由がきかず ベッド外 ベッド内 身の回りのこと 意思伝達・飲食 多くの事が出来る ある程度出来る 出来る 出来ない 補助あっても 5m 以上歩けず 2, 3 歩以上歩けず																						

*他に精神機能は 1 (FS) でもよい **非常に希であるが躯体路機能 5 (FS) のみ

<EDSS 評価上の留意点>

- EDSS は、多発性硬化症により障害された患者個々の最大機能を、神経学的検査成績をもとに評価する。
- EDSS 評価に先立って、機能別障害度 (FS) を下記の表により評価する。
- EDSS の各グレードに該当する FS グレードの一般的な組合わせは中段の表に示す。歩行障害がない (あっても >500m 歩行可能) 段階の EDSS (≤3.5) は、FS グレードの組合わせによって規定される。また EDSS ≥4.0 では、ADL のみによって規定される。しかし前者の EDSS (≤3.5) 評価上、とくに視覚機能 (FS) のグレードのみは、次のように実際のグレードを 1/2 にして算定する。

実際に 7 段階に判定された視覚機能 (FS) グレード	0	1.2	3.4	5.6
EDSS 評価上算定する視覚機能 (FS) グレード	0	1.1	2.2	3.3

○FS および EDSS の各グレードにびつたりのカテゴリがない場合は、一番近い適当なグレードを採用する。

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

FS	錐体路機能	小脳機能	脳幹機能	感覚機能	膀胱直腸機能	視覚機能	精神機能	その他	
0	① 正常	① 正常	① 正常	① 正常	① 正常	① 正常	① 正常	① なし	
1	① 異常所見あるが障害なし	① 異常所見あるが障害なし	① 異常所見のみ	① 1~2 肢 振動覚または指字覚の低下	① 軽度の遅延・切迫・尿閉	① 増点があり、矯正視力 0.7 以上	① 情動の変化のみ	① あり	
2	② ごく軽い障害	② 軽度の失調	② 中等度の眼振 軽度の他の脳幹機能障害	② 1~2 肢 軽度の触・痛・位置覚の低下 3~4 肢 中等度の振動覚の低下 振動覚のみ低下	② 中等度の遅延・切迫・尿閉 希な尿失禁	② 悪い方の眼に暗点あり、矯正視力 0.7~0.3	② 軽度の知能低下		
3	③ 軽度~中等度の対麻痺・片麻痺 高度の単麻痺	③ 中等度の脳幹または四肢の失調	③ 高度の眼振 高度の外眼筋麻痺 中等度の他の脳幹機能障害	③ 1~2 肢 中等度の触・痛・位置覚の低下 完全な振動覚の低下 軽度の触・痛覚の低下 中等度の固有覚の低下	③ 頻繁な失禁	③ 悪い方の眼に大きな暗点 中等度の視野障害 矯正視力 0.3~0.2	③ 中等度の知能低下		
4	④ 高度の対麻痺・片麻痺 中等度の四肢麻痺 完全な単麻痺	④ 高度の四肢全部の失調	④ 高度の構音障害 高度の他の脳幹機能障害	④ 1~2 肢 高度の触・痛覚の低下 固有覚の消失 (単独 or 合併) 2 肢以上 中等度の触・痛覚の低下 3 肢以上 高度の固有覚の消失	④ ほとんど導尿を要するが、直腸機能は保たれている	④ 悪い方の眼に高度視野障害 矯正視力 0.2~0.1 悪い方の眼は [grade 3] で 良眼の視力 0.3 以下	④ 高度の知能低下 (中等度の慢性脳徴候)		
5	⑤ 完全な対麻痺・片麻痺 高度の四肢麻痺	⑤ 失調のため協調運動全く不能	⑤ 嚥下または構音全く不能	⑤ 1~2 肢 全感覚の消失 頭以下 中等度の触・痛覚の低下 ほとんどの固有覚の消失	⑤ 膀胱機能消失	⑤ 悪い方の眼の矯正視力 0.1 以下 悪い方の眼は [grade 4] で 良眼の視力 0.3 以下	⑤ 高度の痴呆 高度の慢性脳徴候		
6	⑥ 完全な四肢麻痺			⑥ 頭以下 全感覚消失	⑥ 膀胱・直腸機能消失	⑥ 悪い方の眼は [grade 5] で 良眼の視力 0.3 以下			
?	? 不明	? 不明	? 不明	? 不明	? 不明	? 不明	? 不明	? 不明	
X	小脳機能：脱力 (錐体路機能 [grade 3] 以上) により判定困難な場合、grade とともにチェックする。					視覚機能：耳鏡着白がある場合、grade とともにチェックする。			

※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~~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。

119 アイザックス症候群

○ 概要

1. 概要

アイザックス症候群は持続性の四肢・躯幹の筋けいれん、ミオキミア、ニューロミオトニアを主徴とする疾患である。電位依存性カリウムチャンネルに対する自己抗体(抗VGKC-VGKC 複合体抗体)が関連する。より重症型のモルバン症候群は、上記に加え、不整脈、尿失禁などの多彩な自律神経系の症状と重度の不眠、夜間行動異常、幻覚、記憶力障害などの中枢神経症状を呈する。また健忘、失見当識障害、てんかん発作など中枢神経症状のみを呈する抗VGKC-VGKC 複合体抗体関連脳炎という疾患単位もある。

2. 原因

発症機構については不明である。一部の症例に胸腺腫が関連している。免疫介在性に末梢神経終末部の電位依存性カリウムチャンネル(VGKC)の機能障害が起こるとされている。抗VGKC 複合体抗体の陽性率は、約3割程度である。

3. 症状

アイザックス症候群の中心となる症候は末梢運動神経の過剰興奮性によるものであり、四肢、躯幹に見られる筋けいれん、筋硬直、ニューロミオトニア(叩打性ミオトニアを認めない神経由来の筋弛緩遅延)と、ミオキミア、線維束れん縮などの不随意運動を特徴とする。持続性の筋けいれん・筋硬直は筋肥大を起こすこともあり、さらに強くなると筋力低下が見られることもある。運動症状のみならず、疼痛、しびれ感などの感覚異常もしばしば見られる。時に複合性局所疼痛症候群様の激しい痛みで日常生活動作が制限される。その他に自律神経の興奮性異常によると思われる発汗過多、皮膚色調の変化、高体温を示す場合もある。筋けいれん・筋硬直が高度となり、疼痛とともに、歩行や体動が困難となり日常生活に重大な支障を生じる。一方、モルバン症候群は、アイザックス症候群の典型的な症状に、大脳辺縁系の異常を示唆する空間的・時間的記憶力障害、幻覚、近時記憶障害、不眠、複雑な夜間行動障害や、不整脈、便秘、尿失禁などの多彩な自律神経症状を伴う。

4. 治療法

根治療法は確立していない。アイザックス症候群関連疾患はいずれも希な疾患で、RCT 等のエビデンスはない。もし胸腺腫や肺癌を合併している場合は、その切除により臨床症状の改善が見られる。しかし切除後もある程度症状が持続することがあり、その際には後療法として免疫療法や対症療法が必要なことがある。

基本的な治療方針は、日常生活にさほど影響がなければ、まずは、末梢神経の **Naチャンネルナトリウムチャンネル** を抑制することで過剰興奮性を抑える抗てんかん薬などによる対症療法を行う。

抗**VGKCVGKC** 複合体抗体陽性で、自己免疫関連と考えられる症例、難治症例や、日常生活に著しい支障を来す場合は、血漿交換による抗**VGKCVGKC** 複合体抗体の除去が有効である。重症筋無力症合併例では、血漿交換後のステロイドとアザチオプリンの併用での後療法が推奨されている。また一部の症例で

ツキシマブ投与が有効である。

5. 予後

発症要因は不明で、発症すると症状は持続し自然寛解は稀である。症状は寒冷などの自然環境や運動、日常生活の負荷により変動する。治療によって症状の改善を見るが、完治までは至らないことが多く、長期にわたる治療を要する。

○ 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(自己抗体などによる末梢神経終末部での電位依存性カリウムチャネルの機能異常と関連)
3. 効果的な治療方法
未確立(抗てんかん薬による対症療法、ステロイド、血漿交換療法)
4. 長期の療養
必要(再発性の疾患である。)
5. 診断基準
あり(免疫性神経疾患に関する調査研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類
機能的評価: ~~Barthel Index~~ Barthel Index 85-点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「Isaacs 症候群の診断、疫学および病態解明に関する研究」

研究代表者 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学 講師 渡邊修

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

アイザックス症候群の診断基準

AA. 主要症状・所見

1. ニューロミオトニア(末梢神経由来のミオトニア現象で、臨床的には把握ミオトニアはあるが、叩打ミオトニアを認めないもの)、睡眠時も持続する四肢・躯幹の持続性筋けいれんまたは筋硬直(必須)
2. Myokymic discharges、neuromyotonic discharges など筋電図で末梢神経の過剰興奮を示す所見
3. 抗VGKGVGKC複合体抗体が陽性(72pM72pM以上)
4. ステロイド療法やその他の免疫療法、血漿交換などで症状の軽減が認められる。

BB. 支持症状・所見

1. 発汗過多
2. 四肢の痛み・異常感覚
3. 胸腺腫の存在
4. 皮膚色調の変化
5. その他の自己抗体の存在(抗アセチルコリン受容体抗体、抗核抗体、抗甲状腺抗体)

CC. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

Stiff-man-スティッフ・パーソン症候群や筋原性のミオトニア症候群、糖原病 V 型(McArdle 病)などを筋電図で除外する。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうちすべてを満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: Aのうち1に加えてその他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1を満たし、Bのうち1項目以上

<診断のポイント>

自己免疫的機序で、末梢神経の過剰興奮による運動単位電位(MUP)の自動反復発火がおこり、持続性筋収縮に起因する筋けいれんや筋硬直が起こる。末梢神経起源なので叩打ミオトニアは生じないが、把握ミオトニア様に見える手指の開排制限は起こりうる。

<重症度分類>

機能的評価: ~~Barthel Index~~ Barthel Index 85-点以下を対象とする。

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

	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

	<u>部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)</u>	<u>5</u>
	<u>全介助</u>	<u>0</u>
<u>2</u> <u>車椅子からベッドへの移動</u>	<u>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)</u>	<u>15</u>
	<u>軽度の部分介助または監視を要する</u>	<u>10</u>
	<u>座ることは可能であるがほぼ全介助</u>	<u>5</u>
	<u>全介助または不可能</u>	<u>0</u>
<u>3</u> <u>整容</u>	<u>自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)</u>	<u>5</u>
	<u>部分介助または不可能</u>	<u>0</u>
<u>4</u> <u>トイレ動作</u>	<u>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)</u>	<u>10</u>
	<u>部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する</u>	<u>5</u>
	<u>全介助または不可能</u>	<u>0</u>
<u>5</u> <u>入浴</u>	<u>自立</u>	<u>5</u>
	<u>部分介助または不可能</u>	<u>0</u>
<u>6</u> <u>歩行</u>	<u>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</u>	<u>15</u>
	<u>45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む</u>	<u>10</u>
	<u>歩行不能の場合、車椅子にて45m以上の操作可能</u>	<u>5</u>
	<u>上記以外</u>	<u>0</u>
<u>7</u> <u>階段昇降</u>	<u>自立、手すりなどの使用の有無は問わない</u>	<u>10</u>
	<u>介助または監視を要する</u>	<u>5</u>
	<u>不能</u>	<u>0</u>
<u>8</u> <u>着替え</u>	<u>自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む</u>	<u>10</u>
	<u>部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える</u>	<u>5</u>
	<u>上記以外</u>	<u>0</u>
<u>9</u> <u>排便コントロール</u>	<u>失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能</u>	<u>10</u>
	<u>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</u>	<u>5</u>
	<u>上記以外</u>	<u>0</u>
<u>10</u> <u>排尿コントロール</u>	<u>失禁なし、収尿器の取り扱いも可能</u>	<u>10</u>
	<u>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</u>	<u>5</u>
	<u>上記以外</u>	<u>0</u>

※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~~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。

158 結節性硬化症

○ 概要

1. 概要

結節性硬化症(tuberous sclerosis complex: TSC)は、原因遺伝子 *TSC1*、*TSC2* の産生蛋白質タンパクであるハマルチン、チュベリンの複合体の機能不全により、下流のマンリアンターゲットオブラパマイシン (mTOR-リアンターゲットオブラパマイシンコンプレックス1 (mTORC1)) の抑制がとれるために、てんかんや精神発達遅滞、自閉症などの行動異常や、上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)、腎血管筋脂肪腫、リンパ脈管筋腫症 (lymphangiomyomatosis: LAM)、顔面の血管線維腫などの過誤腫を全身に生じる疾患である。

2. 原因

結節性硬化症は9番の染色体上にある TSC1 TSC1 遺伝子か 16 番の染色体上にある *TSC2* 遺伝子の異常によっておこる遺伝病で、常染色体優性遺伝と呼ばれる遺伝形式をとる。

TSC1 TSC1 遺伝子、*TSC2* 遺伝子はそれぞれハマルチン、チュベリンと呼ばれる蛋白質タンパク質をつくる。ハマルチン、チュベリンはそれぞれの作用と同時に共同でその下流にある mTORC1 を抑制している。従ってTSC1したがって TSC1 遺伝子、*TSC2* 遺伝子の異常によりそれぞれがつくるタンパク質が異常になると mTORC1 の抑制がうまくいかずに、mTORC1 が活性化される結果次に示すような種々の症状が出現すると考えられている。

3. 症状

結節性硬化症の症状はほぼ全身にわたり、各症状の発症時期、程度も種々である。胎生期から乳児期に出現する心臓の横紋筋腫、出生時より認められる皮膚の白斑、乳幼児期から出現するてんかん、自閉症、精神発達遅滞、顔面の血管線維腫、乳児期から幼児期にかけて問題になることの多い脳腫瘍、眼底の過誤腫、小児期から思春期に著明になる腎の血管筋脂肪腫や嚢腫。20 歳以上の特に女性に問題となる肺 LAM や肺の MMPH Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia (MMPH)、さらに 40 代以降に増加する消化管の腫瘍や子宮の病変などがある。その他爪囲線維腫やシャグリンパッチ、歯のエナメルピットイングや骨硬化像、肝の腫瘍や卵巣腫瘍などもしばしば認められる。合併症として、脳の腫瘍、特にモンロー孔付近の腫瘍が急速に増大し (SEGA) モンロー孔をふさいで水頭症を呈することがある。血管成分の多い腎の血管筋脂肪腫が増大すると、時に破裂を引き起こすことがある。また、腫瘍が増大してくると、時に悪性化が生ずることもある。肺 LAM の為ために気胸を繰り返すことがある。

4. 治療法

現在確立されている治療法は殆どほとんどが対症療法である。てんかんに対しては抗てんかん薬や時に病巣の外科的切除が行われる。腎の血管筋脂肪腫に対しては TAE(経動脈塞栓術)、や外科手術による切除、皮膚の腫瘍に対してはレーザー、液体窒素を用いた冷凍凝固術や外科手術を行う。脳腫瘍に対しては手術または薬物療法(mTOR (mTORC1 阻害剤)、腎腫瘍に対しては薬物療法 (mTOR mTORC1 阻害剤)、

カテーテル治療(動脈塞栓術)または手術が行われる。肺 LAM に対してはホルモン療法などが試みられるが確立された方法はない。

5. 予後

神経症状は社会生活を送るのに大きな問題となる。腎腫瘍や肺 LAM は重度になると生命予後に関与することが多い。何れの症状に対する治療法も対症療法であり現時点では根本的な治療がないため、生涯にわたる加療が必要となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 4,000 ~ 12,000 人

2. 発病の機構

不明-(遺伝子異常によるが、各症状の発症のメカニズムは不明である。)

3. 効果的な治療方法

未確立-(腫瘍の外科的切除や薬物による対症療法はあるが、根本的な治療方法は未確立である。)

4. 長期の療養

必要-(遺伝子異常で発症し、治療法が無いため、生涯疾患が持続する。)

5. 診断基準

あり-(学会承認の診断基準あり。)

6. 重症度分類

研究班で作成した重症度分類を用いていずれかの1項目についてグレード3、または2項目についてグレード2以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立」

研究代表者 神戸大学大学院医学研究科内科系講座皮膚科学分野 教授 錦織千佳子

<診断基準>

Definite を対象とする。

結節性硬化症の診断基準

TSC Clinical Consensus Guideline for Diagnosis ~~(2012)~~

(1) 遺伝学的診断基準

TSC1 または TSC2 遺伝子の病因となる変異が正常組織からの DNA で同定されれば、結節性硬化症の確定診断に十分である。病因となる変異は、TSC1 または TSC2 タンパクの機能を不活化したり(例えば out-of-frame 挿入・欠失変異やナンセンス変異)、タンパク産生を妨げる(例えば大きなゲノム欠失)ことが明らかな変異、あるいはタンパク機能に及ぼす影響が機能解析により確立しているミスセンス変異と定義される。それ以外の TSC1 または TSC2 遺伝子の変化で機能への影響がさほど確実でないものは、上記の基準を満たさず、結節性硬化症と確定診断するには不十分である。結節性硬化症患者の ~~10~~ 10~25%では一般的な遺伝子検査で変異が同定されず、正常な検査結果が結節性硬化症を否定する訳ではなく、結節性硬化症の診断に臨床的診断基準を用いることに何ら影響を及ぼさない事に留意すべきである。

遺伝子診断を受けていないものもしくは検査を受けたが変異が見つからなかった場合

(2) 臨床的診断基準

~~A.~~ A. 大症状

1. 脱色素斑(長径 ~~5mm~~ 5mm 以上の白斑3つ以上)
2. 顔面血管線維腫(3つ以上)または前額線維性局面
3. 爪線維腫(2つ以上)
4. シャグリンパッチ(粒起革様皮)
5. 多発性網膜過誤腫
6. 皮質結節または放射状大脳白質神経細胞移動線*¹
7. 上衣下結節
8. 上衣下巨細胞性星細胞腫
9. 心横紋筋腫
10. 肺リンパ脈管筋腫症*²²
- ~~腎血管筋脂肪腫~~ 11. 血管筋脂肪腫(2つ以上)*²²

~~B.~~ B. 小症状

1. 金平糖様白斑
2. 歯エナメル小窩(3つ以上)
3. 口腔内線維腫(2つ以上)

- 4. 網膜無色素斑
- 5. 多発性腎嚢胞
- 6. 腎以外の過誤腫

~~C-C~~ 注釈

- *11 皮質結節と放射状大脳白質神経細胞移動線の両症状を同時に認めるときは1つと考える。
- *22 肺リンパ脈管筋腫症と腎血管筋脂肪腫血管筋脂肪腫の両症状がある場合は確定診断するには他の症状を認める必要がある。

<診断のカテゴリー>

Definite: 臨床的診断基準のうち大症状2つ、または大症状1つと2つ以上の小症状のいずれかを満たす。

Probable: 大症状1つ、または小症状2つ以上のいずれかが認められる。

小症状1つだけの場合は、遺伝学的診断基準を満たすこと。

<重症度分類>

重症度分類を用いていずれかの1項目についてグレード3、または2項目についてグレード2以上を対象とする。

症状 \ グレード		00	11	22	33
神経症状	SEN/SEGA	なし	SEN あり	SEGA あり(単発かつ径1cm未満)	SEGA あり(多発または径1cm以上)
	てんかん	なし	あり(経過観察)	あり(抗てんかん薬内服治療)	あり(注射、食事、手術療法)
	知的障害	なし	境界知能	軽度 \sim 中等度	重度 \sim 最重度
	自閉症・発達障害	なし	ボーダー	軽度 \sim 中等度	重度 \sim 最重度
皮膚症状	顔面血管線維腫	なし	皮膚症状はあるが社会生活が可能	社会生活に支障をきたす(治療が必要)	社会生活に著しい支障をきたす(治療が必要)
	爪囲線維腫				
	シャーグリン				
	白斑				
心症状	心横紋筋種	なし	あり(経過観察)	あり(心臓脈管薬内服治療)	あり(注射、カテーテル、手術療法)
腎	腎血管筋脂肪腫	なし	あり(単発かつ径3cm未満)	あり(多発または径3cm以上)	あり(多発または径3cm以上で、過去+年1年以内に破裂や出血の既往がある。)
	腎嚢胞		あり(治療の必要なし)	あり(多発または治療の必要あり)	
	腎悪性腫瘍	なし			あり
肺	LAM	なし	検査で病変は認めるが、自覚症状がなく、進行がないもしくはきわめてゆっくりである。(経過観察)	自覚症状が有り治療が必要(酸素療法、ホルモン薬・抗腫瘍薬内服療法)	自覚症状があり、肺移植などの外科的治療が必要
	MMPH	なし	あり		
その他	肺外 LAM	なし	あり(経過観察)	あり(治療が必要)	あり(治療に抵抗性)
	肝臓、卵巣などの腎以外の臓器の嚢腫 \rightarrow 過誤腫、PEComa	なし	あり(経過観察)	あり(治療が必要)	悪性化
	眼底の過誤腫	なし	あり(経過観察)	あり(治療が必要)	機能障害を残す
	歯のエナメルピッチティング	なし	あり(経過観察)		あり(治療が必要)。機能障害を残す

※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~~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。

167 マルファン症候群

○ 概要

1. 概要

大動脈、骨格、眼、肺、皮膚、硬膜などの全身の結合組織が脆弱になる遺伝性疾患。結合組織が脆弱になることにより、大動脈瘤や大動脈解離、高身長、側弯等の骨格変異、水晶体亜脱臼、自然気胸などを来す。

2. 原因

常染色体優性遺伝病であり、約 75%は両親のいずれかが罹患し、約 25%は突然変異で起こる。原因遺伝子は、フィブリリン1、TGF β 受容体1、2が判明しているが、それら以外の未解明の原因遺伝子の存在も疑われている。細胞骨格の構成物質であるフィブリリン1の異常により、全身の結合組織が脆弱になるとともに、**TGF β** シグナル伝達の過剰活性化が脆弱化に関与していることも指摘されている。

3. 症状

大動脈瘤破裂や大動脈解離により突然死を来すことがある。突然死を来さなくても、大動脈弁閉鎖不全により心不全や呼吸困難を呈したり、大動脈解離ではショックに陥ることがある。骨格病変としては高身長、長指、側弯、漏斗胸などの胸郭形成不全等を呈する。その他、水晶体亜脱臼により視力の低下、自然気胸により呼吸困難などを呈する。

4. 治療法

大動脈瘤、大動脈解離に対しては、人工血管置換術を行う。水晶体亜脱臼、重度の側弯、漏斗胸などに対しても手術が行われる。大動脈瘤、解離に対しては、降圧ならびに心拍数減少の目的にて、 β ブロッカーによる薬物療法が行われてきたが、最近の**TGF β** の過剰活性化の知見から、**TGF β** を抑制する作用を有するアンジオテンシン受容体拮抗薬の投与が行われることもある。

5. 予後

— 主に心血管系の合併症により生命予後が左右される。

- ・解離性大動脈瘤は致命的となりうる。
- ・マルファン症候群における動脈の拡張は年齢とともに進行する。
- ・動脈瘤が拡大するにつれて、二次的な大動脈弁閉鎖不全を引き起こす場合がある。
- ・二次的に左心室の拡張や心不全を招く。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 15,000～20,000 人
2. 発病の機構
不明(原因不明または病態が未解明~~。~~)
3. 効果的な治療方法
未確立(本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法~~。~~)
4. 長期の療養
必要(発症後生涯継続または潜在する。)
5. 診断基準
あり(学会承認の診断基準~~有り。~~あり)
6. 重症度分類
 1. 小児例(18 ~~才~~歳未満)
小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。
 2. 成人例
 - 1)～2)のいずれかに該当する者を対象とする。
先天性1)心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類で II度II度以上に該当する場合~~。~~
 - 2)大動脈基部病変 ($Z \geq 22$) が認められる場合~~。~~

○ 情報提供元

「マルファン症候群の診断基準に関する調査研究班」研究班

研究代表者 東京大学医学部附属病院・循環器内科 特任准教授 平田恭信

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

「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

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 国立成育医療研究センター 病院長 松井陽

<診断基準>

確定診断例、臨床診断例を対象とする。

下記の主要臨床症状のうちいずれか1つを認め、原因遺伝子(*FBN1*、*TGFBR1*、*TGFBR2*、*SMAD3*、*TGFB2*、*TGFB3* 遺伝子等)に変異を認めればマルファン症候群と診断が確定する。遺伝子診断が未実施ないし遺伝子変異を認めない場合もあり、下記の主要臨床症状のうち2項目を満たすか、マルファン症候群の家族歴を有して主要臨床症状 ~~4~~→1つを満たせば臨床診断される。

主要臨床症状

1. 過伸展を伴う長い指、側弯、胸部変形等を含む身体所見
2. 水晶体亜脱臼・水晶体偏位等を含む特徴的眼科所見
3. 大動脈基部病変(20歳以上では大動脈基部径(バルサルバ洞径)の拡大がZスコア ≥ 2.0 、20歳未満ではZスコア ≥ 3.0) (※術後症例の基部病変については術前の状態を遡って診断することが可能)

<重症度分類>

1. 小児例(18歳未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1)~2)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度Ⅱ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

Ⅰ度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	6-6 METs 以上	基準値の 80% 以上
II	3.5~5.9 METs 9 METs	基準値の 60~80%
III	2.2~3.4 METs 4 METs	基準値の 40~60%
IV	1~1.9 METs 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 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジ体操・ストレッチ体操 4METs 4METs、速歩 5-6METs 5~6 METs、階段 6-7METs 6~7METs」をおおよその目安として分類した。

2)大動脈基部病変(Z≥22)が認められる場合*)。

注釈*) 大動脈基部病変:大動脈基部径(バルサルバ洞径)の拡大(主要臨床症状3に示す Z スコアで判定)または大動脈基部解離

※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~~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。

171 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必要がある。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 3,000 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(日本小児栄養消化器肝臓学会、日本移植学会、日本肝臓学会、日本小児神経学会、日本神経学会、日本先天代謝異常学会、ウイルソン病研究会ならびにウイルソン病友の会共同で作成した診療ガイドラインあり、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>

Definite を対象とする。

ウィルソン病の診断基準

AA. 症状

1. カイザー・フライシャー(Kayser-Fleisher)角膜輪 2点2点
2. 精神神経症状 軽症 1点1点、重症 2点2点

(参考)軽症:軽度の手指の振戦やうつ症状等

重症:日常生活に支障をきたすような歩行障害、構音障害、流涎や統合失調症様の精神症状等。

BB. 検査所見

1. 血清セルロプラスミン 0.1g/L10mg/dL 未満 2点、0.12点、10 以上 0.2g/L20mg/dL 未満 1点1点
2. クームス陰性溶血性貧血 1点1点
3. 尿中銅排泄量 40 以上 80 μ g/日 未満 1点、80 μ g/日 以上 2点2点
4. 肝銅含量 50 μ g/g 乾肝重量以上 250 μ g/g 乾肝重量未満 1点1点、250 μ g/g 乾肝重量以上 2点2点
肝銅含量を測っていない場合、肝生検組織で銅染色 陽性1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1点

CC. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

肝疾患としては慢性ウイルス性肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患、アルコール性肝疾患、薬物性肝疾患、自己免疫性肝疾患、原発性胆汁性肝硬変胆管炎、原発性硬化性胆管炎、ヘモクロマトーシス、 α 1-アンチトリプシン欠乏症等を鑑別する。

神経疾患としては不随意運動、姿勢異常やけいれんを呈する疾患を鑑別する。

精神疾患としてはうつ症状、不安神経症、双極性障害、妄想性障害、統合失調症、ヒステリーの症状を呈する疾患を鑑別する。

DD. 遺伝学的検査

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

<診断のカテゴリー>

Definite: 上記の点数の合計が 44 以上

Possible: 上記の点数の合計が 33 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 <u>5~6点</u> <u>6点</u>
B	7~9点 <u>7~9点</u> <u>9点</u>
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 <u>0</u>	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 <u>1</u>	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 <u>2</u>	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 <u>3</u>	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 <u>4</u>	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 <u>5</u>	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 <u>6</u>	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

~~0~~0. 症候なし。

~~1~~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~~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~~3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。

~~4~~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~~5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

~~0~~0. 症候なし。

~~1~~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~~2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。

~~3~~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~~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~~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

※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~~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。

285 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 **h619** 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、Stage_2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>

ファンコニ(Fanconi)貧血の診断基準

AA. 症状

1. 汎血球減少

国際ファンコニ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

BB. 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。

CC. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

先天性角化不全症、**シュワツハマン・ダイヤモンド**(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

DD. 遺伝学的検査

1. ファンコニ貧血遺伝子の変異(現時点でDNAの修復に働く以下の **4619** のファンコニ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)、FANCG(ERCC4)(XPF)、FANCR(RAD51)、FANCS(BRCA1)、FANCT(UBE2T)~~

<診断のカテゴリ>

確定例-Definite: 以下のいずれかを満たす場合を**確定例-Definite**とする。

(1) **BB**と**CC**を満たし、**AA**の1項目以上を満たす場合。

(2) **AA**の1項目以上を満たし、**FANCB**を除く**DD**のいずれかをホモ接合体で証明、あるいは男性で**FANCB**の変異を証明された場合。

<重症度分類>

後天性再生不良性貧血の重症度分類を用いて評価し、Stage_2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~~

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

※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~~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。

300 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 8,000 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 関連疾患」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②～⑤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<I-g-G4IgG4関連疾患包括診断基準>

以下の確定診断群、準確定群Definite、Probableを対象とする。

11. 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。

22. 血液学的に高IgG4血症(~~135 mg/dl~~135mg/dL以上)を認める。

33. 病理組織学的に以下の~~2つ~~2つを認める。

1a. 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。

2b. IgG4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群 (probable)、1)、2)のみをみたすものを疑診群 (possible) とする。~~

<診断のカテゴリー>

Definite: 1 + 2 + 3を満たすもの

Probable: 1 + 3を満たすもの

Possible: 1 + 2を満たすもの

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/二次性硬化性胆管炎、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、充分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、準確定診、疑診例Definite、Probable、Possibleを対象とする。

【診断基準】

A.

A. 診断項目

I. 1. 膵腫大:

a. びまん性腫大(diffuse)

b-限局性腫大(segmental/focal)

II-2. 主膵管の不整狭細像:ERP

III-3. 血清学的所見

高 IgG4血症(135mg/dL以上)

IV-4. 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強拡大視野当たり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-5. 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(ミクリッツ(Mikulicz-)病)あるいは後腹膜線維症と診断できる。
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

<診断のカテゴリー>

Definite:

①びまん型:1a+(3、4b、5a、5bのうち1つ以上)を満たすもの

1a+<III/IVb/V(a/b)>

②限局型

1b+II+<III/IVb/V(a/:1b+2+(3、4b)>、5a、5bの2つうち2つ以上)を満たすもの

または

1b+II+<III/IVb/V(a/b)> 1b+2+(3、4b、5a、5bのうち1つ以上)+オプションを満たすもの

③

③病理組織学的確診:4aを満たすもの

IVa

Possible*: 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(+) + (3、4b、5a、5b)の1つ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準確診とする。)を満たすもの

疑診*: わが国 Probable: Probable の基準 + オプション を満たすもの

*我が国では極めてまれな 22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 Definite、Probable を対象とする。

【臨床診断基準】

AA. 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。

①a. 高度なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化

②b. 強拡 1 視野あたり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤

③c. 花筵状線維化 (storiform fibrosis)

④d. 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.

<診断のカテゴリー>

I. 確診: 1+3、1+2+4①②、4①②③、4①②④

II. 準確診: 1+2 Definite:

① 1+3 を満たすもの

② 1+2+4a+4b を満たすもの

③ 4a+4b+4c を満たすもの

④4a+4b+4dを満たすもの

Probable: 1+2+オプションを満たすもの

III. 疑診: 1+2

Possible: 1+2を満たすもの

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 Definite を対象とする。

A. 診断項目

1. 涙腺・耳下腺・顎下腺の持続性(3ヵ月3か月以上)、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。

BB. 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。カテゴリー>

Definite:

①A1+A2+Bを満たすもの

②A1+A3+Bを満たすもの

⑤<IgG4関連腎臓病の診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

A. 診断項目

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~~→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)

B. 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>

1.1. 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

2.2. 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

<診断のカテゴリー> (ただしB. 鑑別疾患を鑑別する。)

Definite: _____

①1+3+4a+4bを満たすもの

②2+3+4a+4bを満たすもの

③2+3+5を満たすもの

Probable:

①1+4a+4bを満たすもの

②2+4a+4bを満たすもの

③2+5を満たすもの

Possible:

①1+3を満たすもの

②2+3を満たすもの

③1+4aを満たすもの

④2+4aを満たすもの

<重症度分類>

重症度は基本的に治療開始後に判定し、重症以上以下の(1)もしくは(2)を満たす者を対象とする。

治療開始後6ヶ月で判断する。

—重症-(1)ステロイド治療依存性、あるいは抵抗例で6ヶ月間治療後も

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臓器障害が残る。再燃し、離脱できない場合

○(2)ステロイド抵抗性

十分量のステロイド治療(＜初回投与量(0.5～0.6mg/kg)＞)を6か月間行っても寛解導入できないで、臓器障害が残る場合。

○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 G3bG3b あるいは A3A3 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。

または重度の肝硬変 Child Pugh 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。

——または膵石など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。

※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~~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。