

## 指定難病（平成29年度実施分）疾病（個票）

## 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

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

## ○ 概要

## 1. 概要

皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症 (Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts)、白質消失病 (Leukoencephalopathy with vanishing white matter)、卵巣機能障害を伴う進行性白質脳症 (Leukoencephalopathy, progressive, with ovarian failure) は一定年齢までは正常に発達するにも関わらず、のちに進行性に大脳白質障害を来し、徐々に退行する進行性白質脳症である。進行性白質脳症は、大脳白質障害が軽度頭部外傷や感染症による高熱などを契機に階段状に悪化し、てんかんや認知機能の低下、四肢麻痺症状などを来すことから、日常生活能力の低下が徐々に顕著となる。最終的には寝たきりになり、医療的ケアが必要になる場合もある。同一疾患であっても発症年齢の幅は広く、乳児期発症から成人期以降の発症まで様々である。頭部 MRI 検査による大脳白質の T2W 高信号や嚢胞化が特徴であるが、生化学的検査などの客観的な指標はなく、確定診断は遺伝子診断によるしかない。

## 2. 原因

一部の例外を除き、基本的に全て常染色体遺伝性疾患である。皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症は *MLC1* 遺伝子変異による常染色体劣性遺伝を示すものと、*HEPACAM* 遺伝子の常染色体優性あるいは劣性遺伝形式により発症する。両遺伝子に変異がなく、原因不明例も少なからず存在する。白質消失病は *EIF2B* 遺伝子の1から5までのサブタイプにおけるホモあるいは複合ヘテロ変異による常染色体劣性遺伝を示す。遺伝子変異が不明な例も存在する。卵巣機能障害を伴う進行性白質脳症は *AARS2* 遺伝子のホモあるいは複合ヘテロ変異による常染色体劣性遺伝を示す。遺伝子変異が不明な例も存在する。

## 3. 症状

発症年齢は乳児期から成年期まで幅広い。運動障害、小脳失調、てんかん、知的障害、末梢神経障害などが認められる。成人期発症例では、それまで普通に社会生活ができていた状況から、緩徐な認知機能障害の進行やてんかん発作の発症などを初発症状として示し、徐々に自立生活が不能となり、下肢の痙性も来すようになり、最終的に寝たきりになることがあるが、退行の原因となるエピソードがなければ症状の進行がなく、安定した時期を過ごす場合もある。ただし、一旦進行した症状が改善することはなく、生涯にわたって医学的管理を要する。特に皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症と白質消失病は、軽度の頭部外傷や感染症による高熱などを契機に階段状の退行現象を示す場合が多い。皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症は乳幼児期から大頭症と運動発達遅滞を示すことが多い。卵巣機能障害を伴う進行性白質脳症では、女性の場合、卵巣機能障害を示す。

## 4. 治療法

根本的な治療法は未確立であるが、生命予後を左右する種々の症状に対する対症療法を要する。てんかんに対しては発作型に応じて各種抗てんかん薬投与を行う。小脳症状としての振戦に対しても薬物療法が必要である。痙性によって引き起こされる関節拘縮予防のため、理学療法やボトックス療法などを行わなければならない場合がある。嚥下障害や、それに伴う呼吸不全が生じてきた場合には、気管切開などによる気道確保や胃瘻造設による長期栄養管理を要する。これらの治療は生涯にわたり継続して行う必要があ

る。病状把握のため、定期的な受診による神経所見の把握と画像検査も必須となる。

## 5. 予後

運動失調あるいは痙性などの錐体路・錐体外路症状、認知機能障害を含む知的障害、てんかんなどの神経症状は進行性である。てんかん、痙性四肢麻痺、意識障害、球麻痺などを生じ、寝たきりになる場合がある。緩徐に進行する場合と、急速に病態が悪化する場合があり、いずれも予後は不良である。医療的ケアは成人期以降も生涯にわたって続くため、長期にわたる療養を必要とする。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

100人未満

#### 2. 発病の機構

不明(遺伝子変異によるが、一部に変異が認められない例がある。)

#### 3. 効果的な治療方法

根本的な治療法は未確立

#### 4. 長期の療養

必要

#### 5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準)

#### 6. 重症度分類

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

### ○ 情報提供元

日本小児科学会、日本小児神経学会

当該疾病担当者 東京女子医科大学統合医科学研究所 准教授 山本俊至

日本神経学会

当該疾病担当者 京都大学医学部神経内科 講師 山下博史

厚生労働省難治性疾患政策事業「進行性大脳白質障害の疾患概念の確立と鑑別診断法の開発」

研究代表者 東京女子医科大学統合医科学研究所 准教授 山本俊至

## <診断基準>

### 1) 皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

#### A. 症状

1. 乳児期からの大頭症
2. 運動失調あるいは痙性などの錐体路・錐体外路症状(緩徐にあるいは感染症や頭部外傷などを契機に階段状に進行)
3. 知的退行(乳児期早期の発達は正常範囲内であり、初期には知的障害はない。)
4. てんかん(症状の進行に伴っててんかん発作を生じることがある。)

#### B. 検査所見

MRI 画像所見: 大脳白質にびまん性・左右対称性の T2 高信号が認められ、主に側頭葉前部に皮質下嚢胞が認められる。その一方、皮質の所見は認められない。

#### C. 鑑別診断

白質消失病、アレキサンダー病、副腎白質ジストロフィーなど、大脳白質障害を示す他の疾患

#### D. 遺伝学的検査

1. *MLC1* のホモあるいは複合ヘテロ変異
2. *HEPACAM* のホモあるいは複合ヘテロ変異ないしヘミ変異

## <診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1項目以上+Bを満たし+Cを除外し+Dの1あるいは2を満たすもの

Probable: Aのうち1項目以上+Bを満たし+Cを除外したもの

Possible: Aのうち1項目以上+Bを満たすもの



## 2) 白質消失病の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

### A. 症状

1. 運動失調あるいは痙性などの錐体路・錐体外路症状(緩徐にあるいは感染症や頭部外傷などを契機に階段状に進行、時に昏睡を生じる。)
2. 知的退行(乳児期早期の発達は正常範囲内であり、初期には知的障害はない。)
3. てんかん(症状の進行に伴いてんかん発作を生じることがある。)

### B. 検査所見

MRI 画像所見: 病初期には大脳深部白質にびまん性・左右対称性の T2 高信号が認められるが、症状の進行とともに白質信号強度は脳室と区別不能となり、それに伴い大脳は全体的に萎縮を示す。

### C. 鑑別診断

皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症、アレキサンダー病、副腎白質ジストロフィーなど大脳白質障害を示す他の疾患

### D. 遺伝学的検査

*EIF2B1*~*5* のいずれかのホモあるいは複合ヘテロ変異

### <診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1項目以上+Bを満たし+Cを除外し+Dを満たすもの

Probable: Aのうち1項目以上+Bを満たし+Cを除外したもの

Possible: Aのうち1項目以上+Bを満たすもの

### 3) 卵巣機能障害を伴う進行性白質脳症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

#### A. 症状

1. 乳幼児期からの発達の遅れ
2. 学童期からの学習障害、巧緻機能障害
3. 青年期以降からの抑うつ、行動障害、認知機能低下
4. 運動失調あるいは痙性などの錐体路・錐体外路症状の進行
5. 女性の場合、卵巣機能障害による二次性月経不全

#### B. 検査所見

MRI 画像所見: 大脳白質の斑状 T2 高信号

#### C. 鑑別診断

皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症、白質消失病、アレキサンダー病、副腎白質ジストロフィーなど大脳白質障害を示す他の疾患

#### D. 遺伝学的検査

AARS2 遺伝子のホモあるいは複合ヘテロ変異

#### <診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1項目以上+Bを満たし+Cを除外し+Dを満たすもの

Probable: Aのうち1項目以上+Bを満たし+Cを除外したもの

Possible: Aのうち1項目以上+Bを満たすもの

## <重症度分類>

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

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

### 食事・栄養 (N)

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

### 呼吸 (R)

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

## 5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 309 進行性ミオクローヌステんかん

### ○ 概要

#### 1. 概要

ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病 (Unverricht-Lundborg 病:ULD)、ラフォラ病 (Lafora 病) および良性成人型家族性ミオクローヌステんかん (benign adult familial myoclonus epilepsy:BAFME) は、進行性ミオクローヌステんかん (progressive myoclonus epilepsy:PME) を呈し、難治に経過する。PME は、①不随意運動としてのミオクローヌス、②てんかん発作としてのミオクローニー発作および全般強直間代発作、③小脳症状、④認知機能障害を4徴として進行性の経過を呈する遺伝性疾患群の総称であり、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症などの脊髄小脳変性症、MELAS や MERRF などのミトコンドリア病、神経セロイドリポフスチン症などのライソゾーム病なども含むが、ここでは、小児期から思春期に発症して成人以降も罹病期間が長い PME の中核疾患であるウンフェルリヒト・ルンドボルグ病、ラフォラ病、さらに、良性成人型家族性ミオクローヌステんかんを扱う。

良性成人型家族性ミオクローヌステんかんは、日本で多い進行性ミオクローヌステんかんで、成人以降に発症して、当初症状は軽度でかつ緩徐に進行するが、高齢となり特に症状が悪化する。前者の特徴から「良性」の名称が使用されていたが、最近の研究からは進行性で、高齢となり特に症状が悪化し日常生活動作 (Activities of Daily Living:ADL) が低下することが明らかになっている。

#### 2. 原因

ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病、ラフォラ病は常染色体劣性遺伝を呈し、良性成人型家族性ミオクローヌステんかんは浸透率の高い常染色体優性遺伝を呈する。次世代の発症年齢の若年化も近年報告されている。ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病は 21q に存在するシスタチン B (CSTB) の遺伝子変異 (*EPM1*) によるものが大多数である。ラフォラ病は、約 90% の患者で *EPM2A* (タンパク質は laforin) と *EPM2B* (タンパク質は malin) の変異が見出されるが、第3の原因遺伝子の存在も推定されている。良性成人型家族性ミオクローヌステんかんでは、家系内の連鎖解析で8番染色体長腕に異常を認めるが、原因遺伝子は不明である。

#### 3. 症状

発症は、ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病は6~15 歳、ラフォラ病は7~18 歳頃、そして良性成人型家族性ミオクローヌステんかんは、成人以降に発症する。ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病とラフォラ病は前述の4徴に加え、進行性かつ難治に経過すれば診断にそれほど難渋しない。しかし時に若年ミオクローニーてんかん (juvenile myoclonic epilepsy:JME) などとの鑑別が困難な場合がある。ミオクローヌスが悪化すると、摂食や飲水、日常動作が困難になる。一方、良性成人型家族性ミオクローヌステんかんは①不随意運動としての振戦様ミオクローヌス、②てんかん発作としてのミオクローニー発作および全般強直間代発作の2徴が主体で、当初症状は軽度でかつ緩徐に進行するが、高齢となり特に症状が悪化する。

#### 4. 治療法

原因に対する根治療法は無く、てんかん発作やミオクローヌスに対する各種抗てんかん薬 (バルプロ酸、

クロナゼパム、フェノバルビタール、ゾニサミドなど)、抗ミオクローヌス薬(ピラセタム)による対症療法が主となる。ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病とラフォラ病ではフェニトインは小脳症状を悪化させ、特にウンフェルリヒト・ルンドボルグ病では統計的には生命予後を悪化させるという北欧の報告があるものの、痙攣発作の重積時には急性期のみ一時的に使用する場合もある。しかし長期的な使用は推奨されない。また3疾患ともにカルバマゼピンは時にミオクローニー発作を悪化させるという報告もある。最近、ピラセタムと同じアニラセタム系に属するレベチラセタムが皮質ミオクローヌスの抑制効果が高いことが示されている。

## 5. 予後

進行の程度は様々であるが、最近、ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病の一部は進行が比較的遅く、近年の治療法の改善により、発病後数十年生存することが指摘された。ラフォラ病は、数年で寝たきりとなる。良性成人型家族性ミオクローヌスてんかんでは、振戦様ミオクローヌスもある程度薬剤でコントロールが可能だが一般に薬剤抵抗性で、特に高齢になると症状が悪化する。

### ○ 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

不明(ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病の遺伝子変異はライソゾーム関連機能の変化を生じると推測されている。ラフォラ病では、グリコーゲン合成の調節機構が破綻し、異常なグリコーゲンやポリグルコサンが蓄積し、細胞内に封入体を形成するのではないかと推測されている。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(てんかん発作やミオクローヌスに対する対症療法が主となる。)

#### 4. 長期の療養

必要(進行性である。)

#### 5. 診断基準

あり(研究班で作成し学会で承認された診断基準)

#### 6. 重症度分類

研究班で作成し学会で承認された重症度分類に基づき、精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度	1～5すべて
2級程度	3～5のみ
3級程度	4～5のみ

○ 情報提供元

「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」班

当該疾病担当 分担研究者 京都大学医学研究科てんかん・運動異常生理学講座 教授 池田昭夫

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

日本小児科学会、日本小児神経学会

当該疾病担当者 公益財団法人東京都医学総合研究所 脳発達・神経再生研究分野 分野長 林雅晴

## <進行性ミオクローヌスてんかんの診断基準>

### 1) ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

#### A. 症状

1. ミオクローヌス、てんかん発作で発症する。多くは6～16歳。
2. 常染色体劣性遺伝形式を呈する。
3. 発症数年後に小脳失調症状、認知機能障害が出現する。
4. 認知機能障害は軽度であることも多いが、経年的に悪化あるいは非進行性で経過する。

#### B. 発作症状

1. ミオクローヌスは、舌・顔面および四肢に比較的対称性に、同期性および非同期性に起こる。
2. 自発性ミオクローヌス以外に、刺激誘発性もある(感覚刺激やストレス負荷)。疲労時に増強しやすい。
3. ミオクローヌスの群発が高じて時に全般強直間代発作に移行することがある。

#### C. 検査所見

1. 脳波:基礎律動の軽度徐波化、全般性突発波、多棘波、光過敏性を認める。
2. 皮質反射性ミオクローヌスの所見:体性感覚誘発電位(somatosensory evoked potential:SEP)の早期皮質成分の巨大化(巨大SEP)、C反射、ジャークロックアベレージング(jerk-locked averaging:JLA)法で先行棘波を認める。
3. 頭部MRI:橋、中脳、小脳の萎縮と軽度大脳萎縮を認める。

#### D. 鑑別診断

その他の進行性ミオクローヌスてんかんを呈する疾患、レノックス・ガストー症候群

#### E. 遺伝学的検査

*EPM1(CSTB)*の異常

## <診断のカテゴリー>

Definite:Aの4項目+Bの1項目以上+Cの3+Cの1～2のいずれかを満たし、Eを満たすもの

Probable:Aの4項目+Bの1項目以上+Cの3+Cの1～2のいずれかを満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの



## 2) ラフォラ病の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

### A. 症状

1. ミオクローヌス、てんかん発作で発症する。多くは7～18歳。
2. 常染色体劣性遺伝形式を呈する。
3. 発症数年後に小脳失調症状、認知機能障害が出現する。
4. 通常は数年で寝たきりとなる。

### B. 発作症状

1. 幻視からなる視覚発作。次いで動作性ならびに静止時ミオクローヌスが続発する。
2. ミオクローヌスは、刺激誘発性もある(光・音刺激やストレス負荷)。疲労時に増強しやすい。
3. ミオクローヌスの群発が高じて時に全般強直間代発作に移行することがある。

### C. 検査所見

1. 脳波:基礎律動の徐波化、全般性突発波、多棘波、光過敏性を認める。
2. 皮質反射性ミオクローヌスの所見:体性感覚誘発電位(somatosensory evoked potential:SEP)の早期皮質成分の巨大化(巨大SEP)、C反射、ジャークロックアベレージング(jerk-locked averaging:JLA)法で先行棘波を認める。
3. 皮膚・神経生検材料:ラフォラ小体の同定(ポリグルコサンを主とする過ヨウ素酸シッフ(periodic acid-Schiff)染色陽性・アミラーゼ非消化の凝集体)
4. アリルスルファターゼAの低下:特に緩徐進行性の経過をとる患者に認めることがある。

### D. 鑑別診断

その他の進行性ミオクローヌステんかんを呈する疾患、レノックス・ガストー症候群

### E. 遺伝学的検査

約90%の患者でEPM2A(タンパク質はIaforin)とEPM2B(タンパク質はmalin)の変異が見出されるが、第3の原因遺伝子の存在も推定されている。

### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの4項目+Bの1項目以上+C1～2のいずれかを満たし、C3もしくは4、もしくはEを満たすもの

Probable: Aの4項目+Bの1項目以上+C1～2のいずれかを満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

### 3) 良性成人型家族性ミオクローヌスてんかんの診断基準

Definite、Probable を対象とする。

#### A. 症状

1. 成人以降から中年期に発症、まれに臨床的表現促進現象で 10 歳以降に発症する。
2. 浸透率の高い常染色体優性遺伝を呈する。
3. 認知機能低下や小脳失調は認めない。

#### B. 発作症状

1. 振戦様ミオクローヌス(皮質振戦):本態性振戦に類似したミオクローヌスを両上肢中心に認める。緩徐進行性で特に 60 歳前後の老年期に悪化する。ミオクローニ-発作も認める。
2. 稀発全般強直間代発作:通常年 1 回未満の頻度。光過敏性を有することもある。

#### C. 検査所見

1. 脳波:全般性突発波、多棘波、光過敏性を特徴とする。基礎律動の軽度徐波化。
2. 皮質反射性ミオクローヌスの所見:体性感覚誘発電位(somatosensory evoked potential:SEP)の早期皮質成分の巨大化(巨大 SEP)、C反射、ジャークロックアベレージング(jerk-locked averaging:JLA)法で先行棘波を認める。
3. 形態画像、機能画像共に明らかな異常を認めないが、中高年以降に軽度の脳萎縮を示す。

#### D. 鑑別診断

その他の進行性ミオクローヌスてんかんを呈する疾患、レノックス・ガストー症候群

#### <診断のカテゴリー>

Definite: A、B、Cの全ての項目を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: Aの3項目+Bの1項目以上+Cの2を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度	1～5すべて
2級程度	3～5のみ
3級程度	4～5のみ

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、口の発作が月に1回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、口の発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	精神障害や知的障害を認めないか、または精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。 ○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来る。あるいは適切に出来る。 ○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。
2	精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。

	<p>○「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることが出来る。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</p>

※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。

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

Probable:

- (1) Aの4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 <sub>2</sub> )
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
III	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
IV	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

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

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 <sup>2</sup> )	G1	正常または高 値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽 度低下	60~89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度~中等度 低下	45~59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度~高度 低下	30~44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15~29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

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、薄い上嘴唇、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、薄い上嘴唇、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。

## 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 <sub>2</sub> )
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
III	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
IV	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

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

※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 蒔子



## <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 <sub>2</sub> )
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
Ⅱ	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
Ⅲ	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
Ⅳ	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

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

※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。

## 313 先天性肺静脈狭窄症

### ○ 概要

#### 1. 概要

肺静脈が先天性に狭窄している疾患である。狭窄が重症化して閉鎖となっていることもある。共通肺静脈腔の左房への吸収過程における異常とされ、肺外の肺静脈が主な病変である。その発生異常の原因は不明である。多くは片側のみの肺静脈狭窄・閉鎖であり、約9割は左側である。難治性で、予後不良の疾患。4本の肺静脈の内、3本以上狭窄があれば、肺高血圧、右心不全を合併し、非常に予後不良である。治療は、カテーテル治療か、手術であるが、再狭窄の頻度は高い。

#### 2. 原因

病因は不明である。

#### 3. 症状

多呼吸、チアノーゼ、呼吸困難、体重増加不良を認める。重症化すると右心不全となる。時に肺高血圧、喀血をみる。症状が生後早期から出現する場合は、肺うっ血に伴う重度のチアノーゼと多呼吸を認め、生後早期に死亡することが多い。肺静脈狭窄が1～2本に限定すれば、多呼吸、体重増加不良などの症状は軽いことがある。

#### 4. 治療法

治療は、カテーテル治療(バルーン拡大術またはステント拡大術)か外科手術。ただし再狭窄の頻度は高く、末梢の肺静脈の低形成をとまなうものは治療が困難となる。

#### 5. 予後

非常に予後不良である。2本以上の肺静脈が狭窄または閉鎖している場合は、成人期では肺高血圧、右心不全、呼吸不全を合併している。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 80 人
2. 発病の機構  
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(継続的治療が必要)
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 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 市田蒔子

## <診断基準>

Definite を対象とする。

### A. 身体所見

多呼吸、鼻翼呼吸、易疲労感、喀血のいずれかを有する。

### B. 検査所見

#### 大項目

1. 心エコー、CT、または MRI で肺静脈の形態的狭窄(狭窄率 50%以上)または閉塞を認める。
2. 肺静脈血流速度の増大(>2m/s)と連続性血流波形を認める。

#### 小項目

1. 肺高血圧
2. 右室肥大

### C. 鑑別診断(除外しなければならない疾患)

- 呼吸窮迫症候群(RDS)
- 新生児避延性肺高血圧症(PPHN)
- 間質性肺炎などの肺疾患
- 総肺静脈還流異常症などの心臓疾患の術後

## <診断のカテゴリー>

Definite:

- (1) Aのいずれかを有し+Bの大項目2項目を満たし+Cを除外したもの
- (2) Aのいずれかを有し+Bの大項目1項目かつ小項目2項目を満たし+Cを除外したもの

## [診断のための参考所見]

### 1. 身体所見

肺静脈狭窄が重度で2本以上に存在する場合は、易疲労感、多呼吸となる。時に鼻翼呼吸をみる。また、肺高血圧を合併することが多い。時に、喀血をみる。

### 2. 胸部 X 線

肺静脈閉塞の強い場合には、心拡大を伴わずに肺うっ血が著明となり、肺野はびまん性のスリガラス状陰影となる。症状の悪化に伴い心陰影は次第に不鮮明となる。

### 3. 心電図

右房・右室負荷所見を示す。

### 4. 心エコー図

肺静脈血流速度の増大(>2m/s)と連続性血流波形を認める。肺静脈狭窄による肺うっ血の程度に伴い肺高血圧の所見を認める。

### 5. 心臓カテーテル・造影所見

肺静脈が閉塞していれば、肺動脈造影で、造影剤は末梢に流れていかない。肺静脈狭窄の場合、造影検査で、肺動脈造影により肺静脈への造影剤の還流遅延を認める。本症に対する心臓カテーテル検査、特に肺動脈造影は侵襲が大きく、4本の肺静脈の内、4本とも狭窄ないし閉鎖があれば、患児の状態を急速に悪化させることがあるため注意を要する。平均肺動脈圧が 25mmHg 以上であれば肺高血圧とする。

#### 6. CT

CT で肺静脈の狭窄ないし閉鎖を認める。

#### 7. 鑑別

先天性心臓病によるものでは肺うっ血を来す先天性心疾患、共通肺静脈閉鎖、三心房心、僧帽弁狭窄が鑑別となる。心臓以外の疾患としては、呼吸窮迫症候群(RDS)、新生児避延性肺高血圧症(PPHN)、胎便吸引症候群(MAS)、間質性肺炎などの肺疾患との鑑別が必要となる。

<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 <sub>2</sub> )
I	6METs 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 600 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 <sub>2</sub> )
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
Ⅱ	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
Ⅲ	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
Ⅳ	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

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

※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。

## 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

#### C 遺伝学的検査

*LMX1B* 遺伝子のヘテロ接合体変異

#### 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)

#### E 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グウム基質内に 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

(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/1.73m<sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> )	G1	正常または高 値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽 度低下	60~89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度~中等度 低下	45~59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度~高度 低下	30~44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15~29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

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。

## 316 カルニチン回路異常症

### ○ 概要

#### 1. 概要

カルニチンサイクルを構成する酵素である、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ1 (CPT1)、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2 (CPT2)、カルニチン/アシルカルニチントランスロカーゼ (CACT) およびカルニチンをミトコンドリア内に輸送するカルニチントランスポーター (OCTN-2) の先天的な欠損により、長鎖脂肪酸のミトコンドリア内への転送が障害され、脂肪酸代謝が十分行われなくなり、その結果エネルギー産生の低下を引き起こす。臨床病型として、新生児期発症型、乳幼児期発症型、遅発型に分類される。

#### 2. 原因

CPT1 欠損症は、*CPT1A* 遺伝子、CPT2 欠損症は *CPT2* 遺伝子、CACT 欠損症は *SLC25A20* 遺伝子、OCTN-2 異常症は *SLC22A5* 遺伝子の変異によって生じるが、同じ遺伝子変異でも未発症例や重症例があることなど、病態が未解明である部分が多い。

#### 3. 症状

カルニチン回路異常症の共通した症状として、意識障害・痙攣、嘔吐、横紋筋融解、体重増加不良、代謝性アシドーシス、肝機能障害に加え、各臓器への脂肪蓄積、肝機能不全に伴う脳症・低ケトン性低血糖・高アンモニア血症、筋力低下、心筋症など症状は多岐にわたる。

本症はタンデムマスを用いた新生児マススクリーニングにおいて、症状が出る前(発症前)に発見されることもある。

#### 4. 治療法

根治的な治療法は確立しておらず、対症的な治療にとどまる。

マススクリーニングで見つかった際には食事間隔の指導、中鎖脂肪酸トリグリセリドの使用、L-カルニチンの投与などによる急性発作予防が主である。

急性期の治療:ブドウ糖を中心とした輸液、L-カルニチンの投与(OCTN-2 欠損症では必須であり大量投与を行い、その他は低カルニチン血症の場合に考慮)、高アンモニア血症の治療(アルギニン、フェニル酪酸ナトリウム、安息香酸ナトリウムなど)、各種ビタミン剤、ベザフィブラートなどの投与を行う。

慢性期の治療:L-カルニチン内服(OCTN-2 欠損症では必須であり大量投与を行う)、許容空腹時間の厳守、血糖モニタリング、栄養管理(高炭水化物、低脂肪食)、中鎖脂肪酸の摂取、シックデイの際の早期医療介入、運動制限など永続的な管理が必要である。

成人期の治療:成人期も基本的な病態の変化はなく、L-カルニチンの内服(OCTN-2 欠損症では必須であり大量投与を行う)、定期的な通院、運動制限、シックデイの際の早期医療介入、妊娠時期の血糖や肝機能のコントロールなどを行う必要がある。

#### 5. 予後

本疾患の自然歴は明らかでない部分が多く、定見は得られていない。最重症例の予後は不良である。乳幼児期発症例についても迅速に適切な治療が行われない場合は生命予後・神経学的予後ともに不良であ

る。学童期以降になると急性代謝不全によって死亡することは少なくなると推測されるが、筋症状などのコントロールは容易ではない。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 960 人
2. 発病の機構  
不明(*CPT1A* 遺伝子、*CPT2* 遺伝子、*SLC25A20* 遺伝子、*SLC22A5* 遺伝子が発症に関与するが、病態は未解明である。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対処療法のみで根治療法は確立していない。)
4. 長期の療養  
必要(臨床的に安定していても酵素異常は継続しており、疾病が潜在しているので生涯にわたり経過観察、検査、食事療法を必要とする。また、重大な障害を残すこともある。)
5. 診断基準  
あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準)
6. 重症度分類  
日本先天代謝異常学会による先天性代謝異常症の重症度評価を用いて中等症以上を対象とする。

#### ○ 情報提供元

- ・日本小児科学会、日本先天代謝異常学会  
当該疾病担当者 千葉県こども病院代謝科 部長 村山圭
- ・厚生労働省難治性疾患政策事業「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」  
研究代表者 熊本大学大学院 教授 遠藤文夫
- ・日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改定、診療の質を高めるための研究」  
研究代表者 岐阜大学大学院 教授 深尾敏幸

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### A. 臨床症状

#### 1. 意識障害、痙攣

新生児期発症型、乳幼児期発症型で見られる。急激な発症形態から急性脳症、ライ様症候群と診断される場合も多い。

#### 2. 骨格筋症状

主に遅発型で見られる。横紋筋融解症やミオパチー、筋痛、易疲労性を呈する。感染や飢餓、運動、飲酒などを契機に発症することが多く、症状が反復することも特徴である。また一部には妊娠中に易疲労性などがみられる症例もある。

#### 3. 心筋症状

主に遅発型にみられる。新生児期発症型で稀に、心不全、致命的な不整脈などがみられることがある。

#### 4. 呼吸器症状

新生児期発症型を中心として多呼吸、無呼吸、努力呼吸などの多彩な表現型を呈する。

#### 5. 消化器症状

特に乳幼児期発症型において、嘔吐を主訴に発症することがある。

#### 6. 肝腫大

新生児期発症型、乳幼児期発症型で多くみられる。病勢の増悪時には著しい腫大を認めることもあるが、間欠期には明らかでないことも多い。

#### 7. その他

先天奇形(小頭症、耳介変形などの外表奇形、嚢胞性異形成腎、肝石灰化、多小脳回)などを呈する場合もある。

### B. 検査所見

#### 1. 一般血液・生化学的検査所見

低～非ケトン性低血糖、肝逸脱酵素上昇、高 CK 血症、高アンモニア血症

#### 2. 血中カルニチン値(血清または血漿)

CPT1 欠損症:遊離カルニチンが高値(70 $\mu$ mol/L 以上)

CPT2 欠損症・CACT 欠損症:アシルカルニチンが高値(20 $\mu$ mol/L 以上)

OCTN-2 異常症:遊離カルニチンが低値(20 $\mu$ mol/L 以下)

#### 3. 血中アシルカルニチン分析

CPT1 欠損症:アシルカルニチン分析にて、遊離カルニチン(C0)の上昇と長鎖アシルカルニチン(C16, C18)の低下[C0/(C16+C18) > 100 で評価する。]

CPT2 欠損症・CACT 欠損症:長鎖アシルカルニチン(C16, C18, C18:1)の上昇と(C16+C18:1)/C2 比の高値(>0.62)

OCTN-2 異常症:遊離カルニチン(C0)の低値(<10 $\mu$ mol/L)

#### 4. 末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などを用いた酵素活性測定や機能解析

酵素活性の低下やウェスタンブロット法での蛋白量の低下を認める。また、培養リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いた in vitro probe assay では、培養上清のアシルカルニチンを分析することによって、細胞の

脂肪酸代謝能を評価する。in vitro probe assay では疾患特異的なアシルカルニチンプロファイルを確認でき、診断意義は酵素活性に準じる。

### C. 鑑別診断

神経筋疾患：筋ジストロフィー、皮膚筋炎、ミトコンドリア病など  
中枢神経疾患：急性脳炎／脳症（インフルエンザ脳症含む）など  
肝疾患：急性肝炎など  
内分泌疾患：高インスリン血症

### D. 遺伝学的検査

CPT1 欠損症：CPT1A 遺伝子（11q13.3 に局在）の変異を認める。  
CPT2 欠損症：CPT2 遺伝子（1p32.3 に局在）の変異を認める。  
CACT 欠損症：SLC25A20 遺伝子（3p21.31 に局在）の変異を認める。  
OCTN-2 異常症：SLC22A5 遺伝子（5q31.1 に局在）の変異を認める。

### <診断のカテゴリー>

#### Definite:

- (1) 発症前型以外ではAのうち1つ以上+B-4もしくはDのうち1つ以上
- (2) 新生児マススクリーニング等による発症前型においては、B-4もしくはDのうち1つ以上

#### Probable:

- (1) 発症前型以外ではAのうち1つ以上+B-2もしくは3のうち1つ以上
- (2) 新生児マススクリーニング等による発症前型においては、B-2もしくは3のうち1つ以上

#### Possible:

- (1) 発症前型以外ではAのうち1つ以上+B-1のみ認めるもの
- (2) 新生児マススクリーニング等による発症前型においては、B-1のみ認めるもの

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

VI	<b>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)</b>	
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 から VI までの各評価およ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。

## 317 三頭酵素欠損症

### ○ 概要

#### 1. 概要

ミトコンドリアの $\beta$ -酸化系のうち、ミトコンドリア内膜に結合した長鎖脂肪酸の $\beta$ 酸化回路を形成する2酵素の1つで、長鎖脂肪酸 $\beta$ 酸化回路の第2の酵素エノイル CoA ヒドラーゼ(enoyl-CoA hydratase: LCEH)、第3の3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素(3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase: LCHAD)、第4の3-ケトアシル CoA チオラーゼ(3-ketoacyl-CoA thiolase: LCKT)の3つの機能を持った三頭酵素の欠損症で、常染色体劣性遺伝の疾患である。発症時期で、新生児期発症型、乳幼児期発症型、幼児期以降に発症し骨格筋症状を主体とする遅発型に分類される。新生児マススクリーニングで診断された、もしくは家族検索で発見された無症状の症例はどの病型かに分類されるまで、発症前型と暫定的に分類する。

#### 2. 原因

三頭酵素の2つの遺伝子 *HADA*、*HADB* のどちらかの変異による。

#### 3. 症状

新生児期に痙攣、意識障害、呼吸障害、心不全などで急性発症し、致死率が高い新生児期発症型から、幼児期から成人期に間歇的な横紋筋融解症、筋痛、筋力低下で発症する骨格筋型まで、臨床像は幅広い。本症では長期経過のなかで末梢神経障害(80%)、網膜障害(5~13%)を来す症例がある。

本症はタンデムマスを用いた新生児マススクリーニングの対象疾患であり、症状が出る前(発症前)に、新生児マススクリーニングで発見されることがある。

#### 4. 治療法

根本的治療法はなく、末梢神経障害、網膜障害は各種対症療法で防げない。食事間隔の指導、中鎖脂肪酸トリグリセリドの使用による急性発作予防が主である。

#### 5. 予後

新生児期発症型の予後は厳しい。乳幼児期発症型では発作後遺症として発達障害を来すことも多く、骨格筋型では、横紋筋融解を反復するほか末梢神経障害(80%)、網膜障害(5~13%)を来す症例がある。



## ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(*HADA*あるいは*HADB*遺伝子異常が原因であるが、同じ遺伝子変異でも未発症例や重症例があることなど、発病の機構、病態が未解明である部分が多い。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法である飢餓予防を行っても急性発症することが多く、根本治療法が確立していない。)
4. 長期の療養  
必要(心筋、骨格筋の障害は継続しており、末梢神経障害、網膜障害の合併もあり十分な経過観察を必要とする。また、臨床的に安定していても酵素異常は継続しており、疾病が潜在しているので生涯にわたり経過観察、検査、食事療法を必要とする。また、重大な障害を残すこともある。)
5. 診断基準  
あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準)
6. 重症度分類  
日本先天代謝異常学会による先天性代謝異常症の重症度評価を用いて中等症以上を対象とする。

## ○ 情報提供元

・日本小児科学会、日本先天代謝異常学会

当該疾病担当者 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授 深尾敏幸

・厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業「タンデムマス等の新技術を導入した新生児マススクリーニング体制の研究」

研究代表者 島根大学小児科 教授 山口清次

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

研究代表者 熊本大学大学院 教授 遠藤文夫

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

研究代表者 岐阜大学大学院 教授 深尾敏幸

## <診断基準>

Definite を対象とする。

### 三頭酵素欠損症の診断基準

#### A. 臨床症状

各病型で高頻度に認められる急性期の所見は以下の症状があげられる。

##### 1. 意識障害、痙攣

新生児期発症型、乳幼児期発症型で見られる。急激な発症形態から急性脳症、ライ様症候群と診断される場合も多い。

##### 2. 骨格筋症状

主に遅発型で見られる。横紋筋融解症やミオパチー、筋痛、易疲労性を呈する。感染や飢餓、運動、飲酒などを契機に発症することが多く、症状が反復することも特徴である。また一部の症例では妊娠中に易疲労性などがみられる。

##### 3. 心筋症状

新生児期発症型、乳幼児期発症型、遅発型にもみられる。新生児期発症型では、重度の肥大型心筋症とそれに伴う心不全、致命的な不整脈などがみられる。

##### 4. 呼吸器症状

新生児期発症型を中心として多呼吸、無呼吸、努力呼吸などの多彩な表現型を呈する。

##### 5. 消化器症状

特に乳幼児期発症型において、嘔吐を主訴に発症することがある。

##### 6. 肝腫大

新生児期発症型、乳幼児期発症型で多くみられる。病勢の増悪時には著しい腫大を認めることもあるが、間歇期には明らかでないことも多い。

#### B. 参考となる検査所見

##### 1. 非～低ケトン性低血糖

低血糖の際に血中や尿中ケトン体が低値となる。ただし、完全に陰性化するのではなく、低血糖、全身状態の程度から予想される範囲を下回ると考えるべきである。強い低血糖の際に尿ケトン体定性で±～1+程度、血中ケトン体が 1,000 $\mu$ mol/L 程度であれば、低ケトン性低血糖と考える。血中ケトン体分画と同時に血中遊離脂肪酸を測定し、遊離脂肪酸／総ケトン体モル比>2.5、遊離脂肪酸/3 ヒロドキシ酪酸モル比>3.0 であれば脂肪酸 $\beta$ 酸化異常が疑われる。

##### 2. 肝逸脱酵素上昇

種々の程度で肝逸脱酵素の上昇を認めるが、脂肪肝を合併していることが多く、画像診断も参考になる。

##### 3. 高クレアチンキナーゼ(CK)血症

非発作時に軽度高値でも、急性期には著明高値(>10,000 IU/L)になることが多い。

##### 4. 高アンモニア血症

急性発作時に高値となることがあるが、輸液のみで改善することが多い。

##### 5. 筋生検

診断に筋生検が必須ではないが、筋生検の組織学的所見から脂肪酸代謝異常症が疑われることがある。

### C. 診断の根拠となる特殊検査

#### 1. 血中アシルカルニチン分析

長鎖アシルカルニチン、C16、C16:1、C18、C18:1 とそのヒドロキシ体 C16-OH、C18:1-OH 等の上昇が特徴。新生児マススクリーニングでの診断指標は、ろ紙血において C16-OH>0.05 かつ C18:1-OH>0.05(施設によって若干異なる)。二次検査では、ろ紙血および血清が用いられる。遅発型の一部では安定期のタンデムマス所見では生化学的異常が乏しいことに注意が必要である。

#### 2. 尿中有機酸分析

低血糖発作時には非もしくは低ケトン性ジカルボン酸尿(特に 3-ヒドロキシジカルボン酸を含む。)を示す。間歇期などは所見がない場合が多いと思われる。

#### 3. 酵素学的診断

培養皮膚線維芽細胞などを用いた LCHAD 活性、3-ケトパルミチル CoA(3-ketopalmityl-CoA)を用いたチオラーゼ活性測定がなされる。

#### 4. in vitro probe assay (β 酸化能評価)

培養リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いた in vitro probe assay では、培養上清のアシルカルニチンを分析することによって、細胞の脂肪酸代謝能を評価する。疾患特異的なアシルカルニチンプロファイルを確認でき、酵素診断に準じる。

#### 5. イムノブロットイング

酵素に対する抗体を用いたイムノブロットイングでタンパクの欠損や明らかなタンパク量の減少により診断する。

### D. 遺伝子解析

HADA、HADB 遺伝子の解析を行う。本邦では5名報告があるがすべて HADB 遺伝子の変異であった。日本人のコモン変異はまだ同定されていない。

### <診断のカテゴリー>

#### Definite:

- (1)発症前型以外では、Aの1～6のうち1つ以上+Cの1+Cの3～5およびDのうち1つ以上
- (2)新生児マススクリーニング等による発症前型においては、Cの1+Cの3～5およびDのうち1つ以上

#### Probable:

- (1)発症前型以外では、Aの1～6のうち1つ以上+Cの1を認めるもの
- (2)新生児マススクリーニング等による発症前型においては、Cの1を認めるもの

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

VI	<b>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)</b>	
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 からVIまでの各評価およ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。

## 318 シトルリン欠損症

### ○ 概要

#### 1. 概要

シトルリンは肝ミトコンドリア膜に存在するアスパラギン酸・グルタミン酸キャリアであり、リンゴ酸・アスパラギン酸シャトルの一員として細胞質で生じた NADH の還元エネルギーをミトコンドリア内へ輸送しミトコンドリア内に NADH を産生する反応に関与する。

シトルリン欠損症では年齢依存的に2つの病型が存在することが知られている。新生児から乳児の病型である NICCD (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency) および成人期の成人発症Ⅱ型シトルリン血症 (CTLN2) である。

東アジアから東南アジアで頻度が高く、少数ながら欧米からの報告もある。本邦での保因者頻度は 1/65 であり、理論上の有病率は 1/17,000 となる。CTLN2 の発症頻度は 1/10 万であり、シトルリン欠損症の約 20% の患者が CTLN2 を発症することとなる。

#### 2. 原因

シトルリンをコードする遺伝子は *SLC25A13* であり、シトルリン欠損症は両アレルの機能喪失型変異を原因とする。日本人患者では代表的な 11 個の変異で変異頻度の 95% を占める。

シトルリンの機能低下による細胞質内 NADH の蓄積がシトルリン欠損症の病態の根底にあると考えられている。糖類を嫌う食癖が多数の症例に認められる。過剰な糖負荷によりさらに細胞質の NADH 過剰・NAD<sup>+</sup> 枯渇状態に陥るため、これを避けるための自己防衛反応と考えられる。

遺伝学的に推定される理論上の有病率と CTLN2 の実際の発症率には前述のように乖離があるため、遺伝的要因とともに CTLN2 を顕在化因子として食事などの環境的要因の関与が推定されている。

#### 3. 症状

シトルリン欠損症は年齢依存的に2つの病型が存在することが知られている。

(1) NICCD: 新生児期から乳児期早期に黄疸や体重増加不良がみられ、検査上肝内胆汁うっ滞、肝障害、ガラクトース血症、多種アミノ酸血症、低蛋白血症、低血糖、凝固能異常、脂肪肝などを呈する。多くは1歳までに改善するが、肝障害が進行し肝移植が必要となる症例も存在する。

(2) CTLN2: 思春期以降の病型である。意識障害、失見当識、急性脳症様症状、行動異常、精神症状で発症し、検査にて高アンモニア血症、高シトルリン血症、脂肪肝を呈する。飲酒などが引き金になることがある。一回の発作は数日から数か月にわたり、再燃を繰り返すことがある。

(3) この2つの病型の間には「見かけ上健康」な適応・代償期が存在する。高蛋白・高脂肪の食事を好み、糖質を好まない特異な食癖が現れる。

同一患者において NICCD から適応・代償期を経て CTLN2 へと移行しうることが推測されている。

#### 4. 治療法

病型毎の治療を示すが、小児期の患者は NICCD および適応・代償期の状態であり、成人期の患者は、適応・代償期の患者と CTLN2 を発症した患者である。

(1) NICCD

中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)含有フォーミュラ、乳糖制限、脂溶性ビタミン、利胆剤(ウルソデオキシコール酸)。多くは1歳までに改善するが、肝障害が進行し肝移植が必要となる症例も存在する。

#### (2)適応・代償期

適応・代償期は、低糖質・高蛋白質食による治療を行う。体重増加不良や易疲労感を呈する症例にはMCTオイルも併用する。これはCTLN2の発症予防を目的としている。

#### (3)CTLN2

CTLN2で意識障害を発症している罹患者については、現在ある脳症の軽快のため低糖質・高脂肪食、MCTオイル、静注用脂肪乳剤、アルギニン、カナマイシン、ラクツロース、ピルビン酸ナトリウム(試薬)を投与し、内科的治療不応例には肝移植が適応となる。一般に高アンモニア血症の治療としては「蛋白負荷の軽減」および「(糖質による)高カロリー輸液」がなされるが、CTLN2においては禁忌である。脳浮腫の治療薬としてのグリセロールも病状を悪化させる。

以上の治療で軽快した場合には、再燃防止を目的として低糖質・高蛋白質食による治療にもどる。なお、この治療は生涯を通じて継続されなければならない。

### 5. 予後

NICCDの多くは1歳までに改善するが、肝障害が進行し、肝移植が必要となる症例も存在する。CTLN2は一旦発症すると重篤な経過をたどり、生命予後不良の疾患と考えられていた。近年、肝移植の有効性が認められている。また、CTLN2発症例に対しても低糖質・高脂肪食(MCTオイルを含む。)、ピルビン酸ナトリウムで軽快した例も報告されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 1500 人
2. 発病の機構  
不明(*SLC25A13* 機能喪失変異が原因であるが、同じ遺伝子変異でも未発症例や重症例があることなど、発病の機構、病態が未解明である部分が多い。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(症状の進行を遅らせる対症療法はあるが、根治のための治療方法はない。)
4. 長期の療養  
必要(臨床的に安定していてもシトリンの異常は継続しており、潜在的な CTLN2 発症・再燃のリスクは常にあり、生涯にわたる治療を要する。)
5. 診断基準  
あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準)
6. 重症度分類  
日本先天代謝異常学会による先天性代謝異常症の重症度評価を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

・日本小児科学会、日本先天代謝異常学会

当該疾病担当者 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 准教授 坂本修

・厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業「タンデムマス等の新技術を導入した新生児マススクリーニング体制の研究」

研究代表者 島根大学小児科 教授 山口清次

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

研究代表者 熊本大学大学院 教授 遠藤文夫

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

研究代表者 岐阜大学大学院 教授 深尾敏幸



## <診断基準>

Definite を対象とする。

### A. 症状

1. 新生児から乳児期: NICCD
  - ①遷延性黄疸
  - ②体重増加不良
2. 適応・代償期
  - ①特異な食癖(高脂肪・高蛋白食を好み、糖質を忌避)
  - ②易疲労感、倦怠感
  - ③体重増加不良
  - ④低血糖
3. 思春期から成人期: CTLN2
  - ①意識障害、失見当識、急性脳症様症状
  - ②行動異常、精神症状

### B. 検査所見

1. 新生児から乳児期: NICCD
  - ①複数のアミノ酸(シトルリン、チロシン、フェニルアラニン、スレオニンなど)の一過性の上昇
  - ②ガラクトースの一過性の上昇
  - ③胆汁うっ滞性肝障害: 総胆汁酸上昇(100 nmol/mL 以上)、直接ビリルビン上昇
  - ④凝固能低下
  - ⑤低蛋白血症
  - ⑥AFP 高値
  - ⑦脂肪肝
2. 適応・代償期
  - ①慢性肝障害
  - ②低血糖
  - ③高脂血症
3. 思春期から成人期: CTLN2
  - ①シトルリン高値、スレオニン/セリン比の上昇
  - ②高アンモニア血症
  - ③脂肪肝
4. 末梢血でのウエスタンブロット: シトルリン分子が検出されない。

### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

#### 1. 新生児から乳児期

新生児肝炎、胆道閉鎖症、ガラクトース血症(I型、II型、III型)、門脈体循環シャント、シトルリン血症I型、アルギニノコハク酸尿症

## 2. 適応・代償期

慢性肝炎、肝型糖原病、脂肪酸代謝異常症

## 3. 思春期から成人期

慢性肝炎、肝硬変、門脈体循環シャント、シトルシン血症Ⅰ型、アルギニノコハク酸尿症

## D. 遺伝学的検査

*SLC25A13* 遺伝子の両アレルに病因変異を認める。

### <診断のカテゴリー>

新生児から乳児期: NICCD

Definite: A-1もしくはB-1のうち1項目以上を満たし、C-1の鑑別すべき疾患を除外でき、B-4またはDのいずれかを満たしたものを

適応・代償期

Definite: A-2もしくはB-2のうち1項目以上を満たし、C-2の鑑別すべき疾患を除外でき、B-4またはDのいずれかを満たしたものを

思春期から成人期: CTLN2

Definite: A-3のうち1項目以上およびB-3①および②を満たし、C-3の鑑別すべき疾患を除外でき、B-4またはDのいずれかを満たしたものを

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

VI	<b>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)</b>	
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 から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。

## 319 セピアプテリン還元酵素(SR)欠損症

### ○ 概要

#### 1. 概要

SR 欠損症は3種の芳香族アミノ酸水酸化酵素の補酵素テトラヒドロビオプテリン(BH4)の生合成に関わるSRをコードする遺伝子の異常により、BH4の欠乏を来す遺伝性の先天代謝異常症である。肝臓ではSR以外の還元酵素の働きでBH4が合成されるため、高フェニルアラニン血症は来さないが、脳ではSR以外の還元酵素の働きが弱く必要なBH4は合成されないため、カテコールアミンおよびセロトニンの合成障害が引き起こされる。その結果、BH4欠損症と同様の中枢神経症状を発症するが、高フェニルアラニン血症をきたさないため新生児マス・スクリーニングでは発見できず、診断と治療が遅れることが問題となる。

患者数は、本邦では2014年に第1例が報告されているに過ぎず、世界でも50例程度の極めてまれな疾患である。

#### 2. 原因

発病の機構は、培養皮膚線維芽細胞の分析により、セピアプテリン還元酵素の不活性化が明らかにされ、2p14-p12に位置する*SPR*遺伝子異常が病因として解明された。

診断基準は髄液中のホモバニリン酸(HVA)と5-ヒドロキシインドール酢酸(5-HIAA)の低下を認めれば、髄液中プテリジン分析を行い、ビオプテリンとセピアプテリンの上昇を認めれば疑診例とする。この場合、髄液中ビオプテリンは上昇しているが活性型のBH4は低下している。確定診断は*SPR*遺伝子解析で両方のアレルに変異を認め、培養皮膚線維芽細胞でSR活性の低下を明らかにする。

#### 3. 症状

乳児期からの運動発達遅滞と言語発達遅滞を含む認知機能発達遅滞を示し、日内変動を伴う運動障害や早期からの眼球回転発作を示し、初期に低緊張を伴うジストニア、パーキンソン様の振戦が認められる。乳児期には躯幹の筋緊張低下を示し、乳児期後半から幼児期には舞踏運動や球麻痺症状を認めることもある。睡眠により一部の運動障害の改善が見られ、眼球回転発作の消失を見ることもある。

#### 4. 治療法

効果的な治療法として、神経伝達物質の前駆物質であるL-ドーパ(L-DOPA)と5-ヒドロキシトリプトファン(5-HTP)補充療法が必要で、運動症状には脱炭酸酵素阻害剤(カルビドーパ)を含むL-ドーパ製剤が著効を呈する。5-HTPは乳幼児期の治療としては必須であるが、国内では薬剤として入手できないため、成人期にはL-DOPA単独での治療が行われている。L-DOPAの内服を中止すると数日以内に症状が再発するため、長期の療養は、生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

#### 5. 予後

早期に発見し治療を行えば予後は良好と考えられるが、実際には治療の時期により予後は様々である。治療によく反応するため治療を開始すれば長期的予後は著明に改善すると考えられるが、治療を中止すると数日以内に症状が再発するため、生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

## ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満(約1人)
2. 発病の機構  
不明(*SPR* 遺伝子異常が原因であるが、高フェニルアラニン血症にならない機構が不明である点など、発病の機構、病態が未解明である部分が多い。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみであり、L-DOPA と 5-ヒドロキシトリプトファン(5-HTP)の2剤で治療が可能であるが、治療開始年齢により効果が異なる可能性がある。)
4. 長期の療養  
必要(治療の開始時期と症状の進行の程度により予後は様々であるが、予後不良で進行性である。)
5. 診断基準  
あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準)
6. 重症度分類  
日本先天代謝異常学会による先天性代謝異常症の重症度評価を用いて中等度以上を対象とする。

## ○ 情報提供元

・日本小児科学会、日本先天代謝異常学会

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

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

研究代表者 熊本大学大学院 教授 遠藤文夫

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

研究代表者 岐阜大学大学院 教授 深尾敏幸

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### セピアプテリン還元酵素(SR)欠損症の診断基準

#### A. 症状

1. 認知機能発達遅滞が認められる。
2. 日内変動を伴う運動障害や早期からの眼球回転発作が認められる。
3. 初期に低緊張を伴うジストニア、パーキンソン様の振戦が認められる。
4. 乳児期には躯幹の筋緊張低下を示し、乳児期後半から幼児期には舞踏運動や球麻痺症状を認めることもある。
5. 睡眠により一部の運動障害の改善が見られ、眼球回転発作の消失を見ることもある。

#### B. 検査所見

1. 髄液ホモバニリン酸(homovanilic acid:HVA)・5ヒドロキシ酢酸(5-hydroxy indole acetic acid:5-HIAA)値は低値(正常下限以下、表1参照)である。
2. 髄液プテリジン分析では、ビオプテリンが高値(正常上限以上、表2参照)である。
3. 赤血球ではなく培養皮膚線維芽細胞でSR活性の低下を明らかにする。

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

BH4欠損症、瀬川病、若年性パーキンソン病、芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症

#### D. 遺伝学的検査

SR欠損症の原因遺伝子と考えられている *SPR* の遺伝子解析を行い、2つのアレルに病因となる変異が同定されること。

## <診断のカテゴリー>

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

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

Possible: Aのうち1項目以上+Bのうち1項目以上

<添付資料>

表1. 髄液中 5-HIAA と HVA の正常範囲

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

表2. 髄液中のプテリジン分析の正常値

髄液中プテリジン分析	N*(nM)	B*(nM)
新生児(8~30day)	8.1~30.5	20.3~52.2
乳児(1~12month)	10.3~34.6	16.4~36.9
小児(2~12year)	8.0~25.0	10.0~20.0
成人	7.3~31.6	7.9~25.8

\* N: ネオプテリン、B: ビオプテリン



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

VI	<b>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)</b>	
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 からVIまでの各評価およ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。

## 320 先天性グリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)欠損症

### ○ 概要

#### 1. 概要

糖脂質からなる GPI アンカーは、ほ乳類の細胞においては 150 種以上の蛋白質の膜結合に用いられている。GPI が欠損するとこれらの全ての蛋白質が細胞表面に発現できない。現在までに 27 個の遺伝子が GPI アンカー型蛋白質の生合成や、修飾に必要であることがわかっている。最近、これらの遺伝子の変異による先天性 GPI 欠損症 (Inherited GPI deficiency: IGD) が次々と見つかり、現在までに 14 種類の遺伝子による IGD が報告されている。従来 Mabry 症候群として知られていた、高アルカリホスファターゼ (ALP) 血症、精神運動発達遅滞・てんかんを呈する疾患が IGD であることが明らかになっているが、今後もオーバーラップする疾患が見つかると思われる。

#### 2. 原因

GPI が欠損すると 150 種以上の GPI アンカー型蛋白質が細胞表面に発現できないので GPI 生合成遺伝子の完全欠損は胎生致死になる。IGD は 27 個の GPI 生合成や修飾に関わる遺伝子のうちのどれかが様々な程度に活性が低下した部分欠損症である。症状は細胞膜上の GPI アンカー型蛋白質の発現低下や構造異常によって起こる、変異遺伝子やその活性低下の程度により多様な症状を示す。症状のうち、てんかんの原因の一つとして GPI アンカー型蛋白質である ALP の発現低下が挙げられる。

#### 3. 症状

必須症状は、精神・運動発達の遅れで、多くはてんかんを伴う。大田原症候群・ウエスト症候群など乳児早期発症の難治性てんかんと診断された患者のなかにも見つかり、他によく見られる特徴として顔貌異常 (両眼解離、テント状の口)、手指・足趾の異常 (末節骨の短縮、爪の欠損等)、難聴、その他の奇形 (肛門・直腸の異常、ヒルシュスプルング病、水腎症等) 等がある。一部の患者では高 ALP 血症がみられるので、診断の良い指標となっている。末梢血顆粒球のフローサイトメリー検査で GPI アンカー型タンパク質である CD16 の発現低下があることで診断が確定するが、責任遺伝子の同定のためにターゲットエクソームあるいは全エクソーム解析による遺伝子解析を必要とする。

#### 4. 治療法

IGD にみられるてんかんの原因の一つとして、神経細胞表面に発現する ALP の発現低下によりビタミン B<sub>6</sub> の脱リン酸化がおこらないため、細胞内に取り込めないことがあげられる。細胞内のビタミン B<sub>6</sub> が欠乏すると、神経細胞の興奮を押さえる GABA 合成が低下するので痙攣発作がおこる。リン酸化のないビタミン B<sub>6</sub> (ピリドキシン) の投与がてんかん発作に有効な症例がある。その他にも有効な補充療法の開発にむけて研究が行われている。

#### 5. 予後

遺伝子異常による疾患で、発生初期からの発達異常を伴うので根本治療は今のところない。症状の程度は軽度の知的障害等から、最重度は多臓器の奇形や難治性てんかん、重度の精神・運動発達の遅れを呈して新生児・乳児期に死亡する。また胎内死亡の症例も報告されている。最重度の症例以外の多くは成人期まで生存し、痙攣のコントロール等の対症療法を中心とする長期の療養を要する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100 人未満
2. 発病の機構  
未解明(遺伝子異常による疾患であるが病態については未解明)
3. 効果的な治療方法  
未確立(根本的な治療法はない。種々の対症療法。ピリドキシンの補充療法が有効な症例がある。)
4. 長期の療養  
必要(発症後、生涯にわたって治療の継続を要する。)
5. 診断基準  
あり(学会承認の診断基準)
6. 重症度分類  
Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「先天性 GPI 欠損症の症例登録システムの構築と実態調査及び早期診断法の確立」

代表者 大阪大学微生物病研究所 准教授 村上良子

「先天性 GPI 欠損症の診療ガイドラインの整備と病態解析及び治療法の開発」

代表者 大阪大学微生物病研究所 准教授 村上良子

## <診断基準>

Definite、Probableを対象とする。

### A. 症状

#### 1. 主症状

周産期異常を伴わない知的障害・運動発達障害(必発)。多くはてんかんを伴い、時に家族性に見られる。

#### 2. 他に頻度の高い症状として以下の症状がある。

- ①新生児期、乳児期早期発症の難治性てんかん
- ②顔貌異常:両眼解離、幅の広い鼻梁、長い眼裂・テント状の口、口唇・口蓋裂、耳介の形態異常
- ③手指、足趾の異常:末節骨の短縮、爪の欠損・低形成
- ④その他の奇形:肛門・直腸の異常、無ガングリオン性巨大結腸、水腎症、心奇形など
- ⑤難聴、眼・視力の異常
- ⑥皮膚の異常:魚鱗癬など
- ⑦筋緊張低下、関節拘縮、四肢の短縮

### B. 検査所見

#### 1. 多くは末梢血顆粒球のフローサイトメーター解析によりCD16の発現低下を示す。

#### 2. 以下の検査所見が見られることがある。

- ①高アルカリホスファターゼ(ALP)血症(年齢別正常値の上限を超える。)
- ②手指・足趾のX線写真で末節骨欠損
- ③聴性脳幹反応(ABR)の異常
- ④脳MRIの拡散強調画像(DWI)にて基底核に高信号、進行性の小脳萎縮、髄鞘化の遅延

### C. 遺伝学的検査

GPIアンカー型タンパク質の生合成および発現・修飾・輸送に関与する遺伝子(*PIGA*、*PIGY*、*PIGQ*、*PIGH*、*PIGC*、*PIGP*、*PIGL*、*PIGW*、*PIGM*、*PIGX*、*PIGV*、*PIGN*、*PIGB*、*PIGB*、*PIGO*、*PIGF*、*PIGG*、*PIGZ*、*PIGK*、*PIGT*、*PIGS*、*GPAA1*、*PIGU*、*PGAP1*、*PGAP2*、*PGAP3* 等のいずれかに変異を認める。)

### D. 鑑別診断

先天性GPI欠損症が原因でない大田原症候群、ウエスト症候群、ヒルシュスプルング病

## <診断のカテゴリー>

Definite: A-1とCを満たすもの

Probable: A-1とB-1を満たすもの

<重症度分類>

Barthel Index で 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(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。

## 321 非ケトーシス型高グリシン血症

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

#### 2. 原因

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

#### 3. 症状

新生児型と乳児型の2病型がある。

##### ① 新生児型

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

##### ② 乳児型

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



#### 4. 治療法

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

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

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

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

#### 5. 予後

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

#### ○ 要件の判定に必要な事項

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

○ 情報提供元

・日本小児科学会、日本先天代謝異常学会

当該疾病担当者 東北大学大学院医学系研究科小児病態学 教授 呉繁夫

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

研究代表者 熊本大学生命科学研究部小児科学分野教授 遠藤文夫

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

研究代表者 岐阜大学大学院 教授 深尾敏幸

## <診断基準>

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

### ① 新生児型

#### A. 症状

新生児期に次の症状を呈する。

1. 筋緊張低下
2. 痙攣重積
3. 意識障害(多くは呼吸障害を伴う昏睡)

#### B. 検査所見

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

#### C. 特殊検査

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

#### D. 遺伝学的検査

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

## <診断のカテゴリー>

Definite:

- (1) Aのいずれか+Bの全てを満たす。
- (2) Aのいずれか+Bの2と3+Cのいずれかを満たす。
- (3) Aのいずれか+Bの3+Dを満たす。

Probable: Aのいずれか+Bの2と3のみを満たす。

### ② 乳児型

#### A. 症状

乳児期以降に次の症状を呈する(新生児期は、原則無症状)。

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

#### B. 検査所見

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

#### C. 特殊検査

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

#### D. 遺伝学的検査

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

<診断のカテゴリ>

Definite:

(1) Aのいずれか+Bの全て+Cのいずれかを満たす。

(2) Aのいずれか+Bの2+Dを満たす。

Probable: Aのいずれか+Bの1と2を満たす。

<重症度分類>

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

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

VI	<b>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)</b>	
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 から VI までの各評価およ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。

## 322 $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症

### ○ 概要

#### 1. 概要

ミトコンドリアアセトアセチル-CoA チオラーゼ(T2)の欠損症で、反復性の重篤なケトアシドーシスを来す疾患である。常染色体劣性遺伝形式をとる。イソロイシンの中間代謝のステップとケトン体の肝臓外組織での利用ステップが障害される。

#### 2. 原因

ACAT1 遺伝子の変異により T2 活性の低下が原因である。

#### 3. 症状

生後数か月から2歳頃に飢餓、発熱、感染などのストレス時に、著しいケトアシドーシスで発症することが多い。重篤な場合は急性脳症で発症し、後遺症として発達障害を来したり、ケトアシドーシス発作中に死亡することもある。

なお、症状が出る前(発症前)に、新生児マススクリーニングで発見されることがある。本疾患はタンデムマスによる新生児マススクリーニングの2次対象疾患である。

#### 4. 治療法

根本的な治療法はない。対症的な治療としては、空腹時間を長くせず、発熱や嘔吐などケトン体産生ストレス時には早期のブドウ糖輸液で、発作を未然に防ぐことが重要。カルニチンの補充、イソロイシン制限のための蛋白制限食も行われる。成人期以降は、カルニチン補充療法を継続することが望ましいが、食事制限は不要と一般に考えられている。本疾患は症例数が限られており、個別対応が必要である。

#### 5. 予後

発作の後遺症として発達の遅れを来して成人となることも多い。発作時に基底核病変が生じ、寝たきりとなる例も海外では報告されている。成人ではケトアシドーシスの発作の頻度は少なくなるが、同様の有機酸代謝異常症では1回の重篤なケトアシドーシス発作で成人期でも死亡することがある。偏頭痛様症状を訴える症例も報告されている。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

100人未満

#### 2. 発病の機構

不明(ACAT1 遺伝子異常が原因であるが、発病の機構、病態が未解明である部分が多い。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法があっても根本治療法が確立していない。)

#### 4. 長期の療養

必要(臨床的に安定していても酵素欠損は存在し、潜在的なリスクがあり、定期受診、検査が必要である。  
また成人期合併症について不明な点が多い。)

5. 診断基準

あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準)

6. 重症度分類

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

○ 情報提供元

・日本小児科学会、日本先天代謝異常学会

当該疾病担当者 岐阜大学大学院医学系研究科 教授 深尾敏幸

・厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業「タンデムマス等の新技術を導入した新生児マススクリーニング体制の研究」

研究代表者 島根大学小児科 教授 山口清次

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

研究代表者 熊本大学大学院 教授 遠藤文夫

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

研究代表者 岐阜大学大学院医学系研究科 教授 深尾敏幸



## <診断基準>

Definite を対象とする。

### A. 主要症状および臨床所見

ケトアシドーシス発作(飢餓や感染を契機に嘔吐、多呼吸、意識障害を来す。)

### B. 参考となる一般検査・画像所見

#### 1. 代謝性アシドーシス

本症では急性期のケトアシドーシスが強い。従ってアニオンギャップ開大性の代謝性アシドーシスとなる。  
典型例では  $\text{pH} < 7.2$ 、 $\text{HCO}_3^- < 10 \text{mmol/L}$  を示す。

#### 2. 強いケトーシス

総ケトン体  $> 7 \text{mM}$

遊離脂肪酸  $< < \text{総ケトン体}$  遊離脂肪酸/総ケトン体比は 0.3 を切ることが多い。

#### 3. 高アンモニア血症

軽度の高アンモニア血症 ( $200 \sim 400 \mu\text{g/dL}$  程度) を呈することがある。

#### 4. 低血糖

基準値  $< 45 \text{mg/dL}$

本症では高血糖から低血糖まで様々であるが、著しい低血糖はまれである。

### C. 診断の根拠となる特殊検査

#### 1. 血中アシルカルニチン分析(タンデムマス法)

C5:1 かつ C5-OH の上昇が特徴的である。しかし本検査は有機酸代謝異常症においては確定診断ではなく、スクリーニング検査である。

#### 2. 尿中有機酸分析

典型例ではチグリルグリシン、2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸、2-メチルアセト酢酸の排泄増加がみられる。  
2-メチルアセト酢酸は不安定で検出されないこともある。

#### 3. 酵素活性測定

リンパ球や皮膚線維芽細胞、臓器を用いて酵素活性測定で、ミトコンドリアアセトアセチル-CoA チオラーゼ (T2) の著しい低下(正常の 20% 以下)が認められれば確定診断となる。

### D. 鑑別診断

1. サクシニル-CoA: 3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症

2. 2-メチル-3-ヒドロキシブチリル-CoA デヒドロゲナーゼ (2M3HBD, HSD10) 欠損症

### E. 遺伝学的検査

ACAT1 遺伝子の2アレルに病因となる変異が同定される。

<診断のカテゴリー>

Definite:

- (1) A+Cの2、A+Cの3、A+Eのいずれかを満たす。
- (2) 新生児マススクリーニング症例においてはCの1+Cの2、Cの1+Cの3、Cの1+Eのいずれかを満たす。

Probable:

- (1) A+Cの1を満たす。
- (2) 新生児マススクリーニング症例においてはAを認めなくてもCの1を満たせばよい。

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

VI	<b>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)</b>	
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までの各評価およ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。

## 323 芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

#### 2. 原因

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

#### 3. 症状

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

#### 4. 治療法

ドパミンアゴニスト、モノアミン酸化酵素阻害剤、補酵素であるビタミンB<sub>6</sub>などを用いた内服治療が行われているが、典型例に対してはわずかな効果しか期待できない。そのために現在は遺伝子治療に期待がかけられている。AADC 欠損症では脳の構造がたもたれていること、さらに AADC 遺伝子の導入はパーキンソン病の治療として研究されている手法が流用できることが有利な点である。適切な薬剤治療やリハビリテーションの知見を蓄積しながら、遺伝子治療の実現にむけた研究を進めて行くことが必要である。

#### 5. 予後

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

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

100 人未満

#### 2. 発病の機構

不明(DDC 遺伝子異常が原因であるが、同じ遺伝子変異でも未発症例や重症例があることなど、発病の機構、病態が未解明である部分が多い。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法が主であるが、2015 年に本邦でも遺伝子治療が始まっている。)

#### 4. 長期の療養

必要(一般的に予後不良で進行性であるが、早期に遺伝子治療を行えば予後は良好と考えられる。)

#### 5. 診断基準

あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準)

#### 6. 重症度分類

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

### ○ 情報提供元

・日本小児科学会、日本先天代謝異常学会

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

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

研究代表者 熊本大学大学院 教授 遠藤文夫

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

研究代表者 岐阜大学大学院 教授 深尾敏幸

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症の診断基準

#### A. 症状

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

#### B. 検査所見

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

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

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

#### D. 遺伝学的検査

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

## <診断のカテゴリー>

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

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

Possible: Aのうち1項目以上+Bのうち1項目以上

## <添付資料>

表1. 髄液中 5-HIAA と HVA の正常範囲

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

<重症度分類>

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

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



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 からVIまでの各評価およ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。

## 324 メチルグルタコン酸尿症

### ○ 概要

#### 1. 概要

尿中にメチルグルタコン酸の排泄を来す疾患を総じてメチルグルタコン酸尿症と呼称されており、異質性が高く、現在5つの疾患群に大別されている。

メチルグルタコン酸尿症 I 型は、メチルグルタコニル CoA ヒドラーターゼ欠損症を指す。メチルグルタコニル CoA ヒドラーターゼはロイシン代謝の5段階目に位置し、I 型は常染色体劣性遺伝性の有機酸代謝異常症である。II 型は Barth 症候群、III 型は Costeff 症候群にあたる(それぞれ X 連鎖性劣性遺伝、常染色体劣性遺伝)。尿中にメチルグルタコン酸の排泄を認めながら、I、II、III 型にあたらないものが IV 型とされ、種々のミトコンドリア呼吸鎖異常症が IV 型として報告されている。最近、拡張型心筋症と小脳失調を伴う疾患群 (DCMA 症候群) が V 型と呼称されるようになった。(IV 型、V 型はミトコンドリア病として扱う)。

#### 2. 原因

I 型は *AUH* 遺伝子の変異に原因する。

II 型は *TAZ* 遺伝子、III 型は *OPA3* 遺伝子の変異に原因する。この2つはミトコンドリアタンパクをコードする遺伝子であり、ミトコンドリア機能異常で尿中にメチルグルタコン酸が排泄される機序は不明である。

#### 3. 症状

##### ① I 型

- ・小児期に非特異的神経症状で発症する。発語の遅れ程度のものから急性脳症、重度の精神運動発達遅滞に至る例まで報告されており、小児期における病像は一定しない。
- ・近年、成人で緩徐に進行する白質脳症を呈する I 型症例が報告された。認知症、小脳失調、視神経萎縮などを症状としている。

##### ② II 型

- ・心筋症: 多くの症例で心不全症状が乳幼児期までに顕在化し、心内膜線維弾性変化や緻密化障害を認める。乳幼児期死亡の主因の1つである。心悸亢進程度の症状しかみられない軽症例もある。
- ・周期性好中球減少: 軽度から重度までみられ、新生児期には致死性の細菌感染が生じることもある。
- ・骨格筋ミオパチー: 近位筋を中心とした軽度から中程度の筋力低下
- ・低身長:  $-3SD \sim -2SD$

##### ③ III 型

- ・両側視神経萎縮: 乳児期から認められる。眼振や斜視を伴うことがある。
- ・舞踏病様運動、痙縮、失調: 小児期後期から認められる。車いすの使用を要するようになる例もある。
- ・一部に軽度の認知障害が認められる。

なお、成人期以降についても、上記のような各症状に対する対症療法が必要となる。

#### 4. 治療法

##### ① I 型

- ・症例が少ないこと、小児期の病像が軽症から重症と一定していないことから、治療の必要性に関し現時点では定見はない。
- ・ロイシン制限食、カルニチン補充

## ②II型

- ・治療法として特異的なものはなく、症状ごとの対症療法となる。
- ・心不全:利尿剤、ACE阻害剤、 $\beta$ 遮断薬など。海外では心移植の報告もある。
- ・好中球減少:著明な低下にはG-CSFが使用されている。

## ③III型

- ・治療法として特異的なものはなく、症状ごとの対症療法となる。

## 5. 予後

- I型の生命予後はよく、成人症例も確認されている。
- II型は乳児期に心不全、敗血症で死亡する例もある。
- III型においては神経症状・眼科的症状は進行するものの、生命予後は悪くない。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

100人未満

#### 2. 発病の機構

不明(I型のAUH遺伝子変異、II型のTAZ遺伝子変異、III型のOPA3遺伝子変異が原因であるが、同じ遺伝子変異でも未発症例や重症例があることなど、発病の機構、病態が未解明である部分が多い。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみで、根本治療法が確立していない。)

#### 4. 長期の療養

必要(重大な障害を残すことも多く、生涯にわたり治療を必要とする。)

#### 5. 診断基準

あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準)

#### 6. 重症度分類

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

### ○ 情報提供元

・日本小児科学会、日本先天代謝異常学会

当該疾病担当者 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 准教授 坂本修

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

研究代表者 熊本大学大学院 教授 遠藤文夫

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

研究代表者 岐阜大学大学院 教授 深尾敏幸

## <診断基準>

I 型、II 型、III 型とも Definite を対象とする。

### I 型

#### A. 症状

1. 小児期: 発語の遅れ、急性脳症、運動発達遅滞
2. 成人期: 認知症、小脳失調、視神経萎縮

#### B. 検査所見

1. 代謝性アシドーシス、低カルニチン血症、低血糖
2. 頭部 MRI: 基底核病変、白質脳症
3. アシルカルニチン分析: C5-OH の上昇
4. 尿有機酸分析: メチルグルタコン酸、メチルグルタル酸、ヒドロキシイソ吉草酸の著明な排泄増加
5. 酵素活性測定: 繊維芽細胞、リンパ球

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

メチルグルタコン酸尿症 II 型、メチルグルタコン酸尿症 III 型、3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ欠損症、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症

#### D. 遺伝学的検査

遺伝子検査: AUH 遺伝子の両アレルに機能喪失型変異を認める。

## <診断のカテゴリー>

Definite: A-1、2のいずれかを認め、Cの鑑別すべき疾患を除外でき、B-4もしくはB-5もしくはDのいずれかを認めたもの

Probable: A-1、2のいずれかを認め、Cの鑑別すべき疾患を除外でき、B-3を認めたもの

### II 型

#### A. 症状

1. 心筋症、緻密化障害
2. 周期性好中球減少
3. 骨格筋ミオパチー
4. 低身長: -3SD~-2SD

#### B. 検査所見

1. 心エコー: 拡張型心筋症、心室緻密化障害
2. 周期性好中球減少、骨髄検査での骨髄球の段階で成熟停止
3. 骨格筋生検(I線維に脂肪滴の沈着)
4. 尿有機酸分析: メチルグルタコン酸、メチルグルタル酸の軽度~中等度の排泄増加

5. カルジオリピン分析:ろ紙血、血小板、線維芽細胞を用いて L4-カルジオリピンの低下を検出

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

メチルグルタコン酸尿症 I 型、メチルグルタコン酸尿症 III 型、特発性心筋症、慢性好中球減少症

#### D. 遺伝学的検査

遺伝子検査: TAZ 遺伝子に機能喪失型変異を認める。

#### <診断のカテゴリー>

Definite: A-1、2、3、B-4のうち3つ以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外でき、B-5およびDのいずれかを認めたもの

Probable: A-1、2、3、B-4のうち3つ以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

### III 型

#### A. 症状

1. 乳児期からの両側視神経萎縮
2. 舞踏病様運動、痙縮、失調

#### B. 検査所見

1. 眼底検査: 視神経萎縮
2. 視覚誘発電位 (VEP): 潜時の延長
3. 網膜電図 (ERG): 正常
4. 尿有機酸分析: メチルグルタコン酸、メチルグルタル酸の軽度～中等度の排泄増加

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

メチルグルタコン酸尿症 I 型、メチルグルタコン酸尿症 II 型、先天性視神経萎縮、レーバー遺伝性視神経症

#### D. 遺伝学的検査

OPC3 遺伝子の両アレルに機能喪失型変異を認める。

#### <診断のカテゴリー>

Definite: A-1、2およびB-4の全てを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外でき、Dを認めたもの

Probable: A-1、2およびB-4の全てを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

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

VI	<b>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)</b>	
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 からVIまでの各評価およ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。

## ○ 概要

## 1. 概要

遺伝性自己炎症性疾患は、自然免疫系に関わる遺伝子異常を原因とし、生涯にわたり持続する炎症を特徴とする疾患群である。ここでは、成人患者が確認されている疾病のうち、既に指定難病に指定されている、クリオピリン関連周期熱症候群、TNF 受容体関連周期性症候群、ブラウ症候群、家族性地中海熱、高IgD 症候群、中條・西村症候群、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群を除いた、NLRC4 異常症、アデノシンデアミナーゼ-2 (Adenosine deaminase-2: ADA2) 欠損症、エカルディ・グティエール症候群 (Aicardi-Goutières Syndrome: AGS) を対象とする。

NLRC4 異常症では IL-1 $\beta$  と IL-18 が過剰産生され、発熱、寒冷蕁麻疹、関節痛、乳児期発症腸炎、マクロファージ活性化症候群様症状など幅広い症状を呈する。ADA2 欠損症では、主に中動脈に炎症が起こり、結節性多発動脈炎に類似した多彩な症状を呈する。エカルディ・グティエール症候群は重度心身障害を来す早期発症型の脳症であり、頭蓋内石灰化病変と慢性的な髄液細胞数・髄液インターフェロン- $\alpha$ ・髄液ネオプテリンの増加を特徴とする。

## 2. 原因

NLRC4 異常症は NLRC4 分子の機能獲得変異により発症する。NLRC4 は自然免疫に関わるインフラマソームの構成分子であるが、その機能獲得型変異によりカスパーゼ-1 の恒常活性化が起こり、IL-1 $\beta$  と IL-18 が過剰産生され炎症が惹起される。ADA2 欠損症は ADA2 分子をコードする *CECR1* 遺伝子変異により発症する常染色体劣性遺伝疾患である。患者では血漿中 ADA2 の濃度が低く、細胞外アデノシン濃度の慢性的な上昇が血管炎症を促進する可能性が推測されている。一方、ADA2 には成長因子としての作用もあり、出血性脳梗塞の発症には成長因子作用の障害による血管内皮の統合性の低下も影響していると推測されている。エカルディ・グティエール症候群の責任遺伝子としては *TREX1*、*RNASEH2A*、*RNASEH2B*、*RNASEH2C*、*SAMHD1*、*ADAR*、*IFIH1* の7つが報告されている。いずれも核酸の代謝や細胞質内の核酸認識に関与する遺伝子であり、I 型インターフェロンの過剰産生により炎症が持続する。

## 3. 症状

NLRC4 異常症では、長期にわたって継続する周期熱、寒冷蕁麻疹、関節痛、乳児期発症腸炎、脾腫・血球減少・凝固障害といったマクロファージ活性化症候群様兆候など、多彩な症状を呈する。ADA2 欠損症では、繰り返す発熱、蔓状皮斑やレイノー症状等の皮膚症状、血管炎による麻痺や痺れなどの神経症状、眼症状(中心静脈閉塞や視神経萎縮、第3脳神経麻痺など)、胃腸炎症状、筋肉痛や関節痛、高血圧、腎障害等が認められ、長期にわたって継続する。エカルディ・グティエール症候群では、神経学的異常、肝脾腫、肝逸脱酵素の上昇、血小板減少といった先天感染症(TORCH 症候群)類似の症状の他、易刺激性、間欠的な無菌性発熱、てんかんや発達退行を中心とした進行性重症脳症の臨床像を呈する。血小板減少、肝脾腫、肝逸脱酵素上昇、間欠的発熱などから不明熱として精査を受けることも多く、手指・足趾・耳などの凍瘡様皮膚病変や全身性エリテマトーデスに類似した自己免疫疾患の合併も認められる。いずれの疾患も生涯にわたり炎症が持続するため、高齢になるほど臓器障害が進行して重症となる。



#### 4. 治療法

いずれの疾患に対しても現時点で確立された治療法はないが、IL-1 $\beta$  や IL-18 の過剰産生が推定されている NLRC4 異常症では抗 IL-1 製剤の有効性が報告されている。ADA2 欠損症に対しては、抗 TNF 療法の有効性を示す報告が増えている。また、骨髄移植による根治が期待され、実際に有効であった症例も報告されている。エカルディ・グティエール症候群に対しては有効な治療法の報告はない。

#### 5. 予後

NLRC4 異常症では、関節炎や炎症性腸炎に加え、繰り返すマクロファージ活性化症候群を合併し生命の危険を伴う。ADA2 欠損症では、血管炎症による脳梗塞や神経障害、視力障害、臓器梗塞による腎症などの病変を合併し予後不良である。エカルディ・グティエール症候群では、早発性脳症、てんかん、重症凍瘡様皮疹のため予後不良である。いずれの疾患も慢性の炎症が持続し、進行性の臓器障害を併発するため高齢になるほど症状が悪化する。ただし、いずれの疾患も責任遺伝子の報告や疾患概念の確立から間がなく、長期的な予後には不明な部分が存在する。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100 人未満
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(いずれも対症療法のみ)
4. 長期の療養  
必要(遺伝性疾患であり、進行性の臓器障害をきたすため)
5. 診断基準  
あり(学会によって承認された診断基準)
6. 重症度分類(重症例を助成対象とする)  
Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

#### ○ 情報提供元

日本小児科学会、日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会

当該疾病担当者 京都大学大学院医学研究科発達小児科学 准教授 西小森隆太

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班

研究代表者 京都大学大学院医学研究科発達小児科学 教授 平家俊男

## <診断基準>

### 1) NLRC4 異常症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

#### A. 症状

- ① 紅斑、蕁麻疹様発疹
- ② 発熱
- ③ 持続する下痢等の腸炎症状

#### B. 検査所見

- ① 炎症所見陽性
- ② 血清 IL-18 高値
- ③ マクロファージ活性化症候群

#### C. 鑑別診断

他の自己炎症性疾患、全身型若年性特発性関節炎、慢性感染症、炎症性腸疾患、リウマチ・膠原病疾患、家族性血球貪食性リンパ組織球症、X連鎖性リンパ増殖症を除外する。

#### D. 遺伝学的検査

NLRC4 遺伝子に疾患関連変異を認める。

## <診断のカテゴリー>

Definite: Aの2項目+Bの2項目+Dを満たし+Cを鑑別したもの

Probable:

- (1) Aの2項目+Bの1項目+Dを満たし+Cを鑑別したもの
- (2) Aの1項目+Bの2項目+Dを満たし+Cを鑑別したもの
- (3) Aの1項目+Bの1項目+Dを満たし+Cを鑑別したもの

## 2) ADA2 欠損症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

### A. 症状

- ① 繰り返す発熱
- ② 蔓状皮斑やレイノー症状などの皮膚症状
- ③ 麻痺や痺れなどの神経症状

### B. 検査所見

- ① 画像検査: 虚血性(特に出血性)梗塞や動脈瘤の存在
- ② 組織検査: 血管炎の存在
- ③ ADA2 活性検査: 血漿中 ADA2 酵素活性の明らかな低下

### C. 鑑別診断

他の自己炎症性疾患、全身型若年性特発性関節炎、慢性感染症およびベーチェット病・高安動脈炎などの非遺伝性血管炎症候群を除外する。

### D. 遺伝学的検査

CECR1 遺伝子に機能喪失型変異をホモ接合もしくは複合型ヘテロ接合で認める。

### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの1項目+Bの①②のうち1項目+Bの③またはDのいずれかを満たし+Cを鑑別したもの

Probable: Aの1項目+Bの③またはDのいずれかを満たし+Cを鑑別したもの

### 3) エカルディ・グティエール症候群の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

#### A. 症状

- ① 神経症状(早発性脳症、発達遅滞、進行性の小頭症、痙攣)
- ② 神経外症状(不明熱、肝脾腫、凍瘡様皮疹)

#### B. 検査所見

- ① 髄液検査異常(ア～ウの1項目以上)
  - ア) 髄液細胞数増多( $WBC \geq 5/mm^3$ 、通常はリンパ球優位)
  - イ) 髄液中インターフェロン $\alpha$  上昇( $>6IU/mL$ )
  - ウ) 髄液中ネオプテリン増加(年齢によりカットオフ値は異なる)
- ② 画像検査所見: 頭蓋内石灰化(加齢による生理的変化を除く)

#### C. 鑑別診断

他の自己炎症性疾患、全身型若年性特発性関節炎、慢性感染症、リウマチ・膠原病疾患、CMV・風疹・トキソプラズマ・単純ヘルペス・HIV を含む出生前/周産期感染症、既知の先天代謝性疾患・脳内石灰化症・神経変性疾患を除外する。

#### D. 遺伝学的検査

*TREX1*、*RNASEH2B*、*RNASEH2C*、*RNASEH2A*、*SAMHD1*、*ADAR*、*IFIH1* 等の疾患原因遺伝子のいずれかに疾患関連変異を認める。

#### <診断のカテゴリー>

Definite:

Aの①+Bの①および②+Dのいずれかを満たし+Cを鑑別したもの

Probable:

(1) Aの1項目+Bの②+Dのいずれかを満たし+Cを鑑別したもの

(2) Aの①+Bの①および②を満たし+Cを鑑別したもの

<重症度分類>

機能的評価: Barthel Index 85 点以下を対象とする。

	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。

## ○ 概要

## 1. 概要

大理石骨病は破骨細胞の機能不全による骨吸収障害により、びまん性の骨硬化を呈する症候群である。破骨細胞機能不全をもたらす原因は多相であるため遺伝的異質性の高い疾患であり、症状も早期に発症する重症の新生児型／乳児型、中等度の中間型、軽症の遅発型まで多様である。未熟骨（一次骨梁）の成熟骨（緻密骨）への置換が障害される結果、未熟骨で覆い尽くされた骨は硬化しているにも関わらず脆い。また、過剰な未熟骨は骨髓腔の狭小化をもたらし、骨髓機能不全（貧血、易感染性、出血傾向、肝脾腫など）を引き起こす。頭蓋底の骨肥厚による脳神経症状（難聴、視力障害、顔面神経麻痺）を呈することもある。

## 2. 原因

破骨細胞の形成や機能に関連する複数の遺伝子異常（*TCIRG1*、*CLCN7*、*OSTM1*、*TNFSF11*、*TNFRSF11*、*PLEKHM1*、*CA2*、*LRP5*、*NEMO*、*KIND3*、*Ca/DAG-GEF1*）が報告されている。新生児型／乳児型および中間型は常染色体劣性遺伝、遅発型は常染色体優性遺伝である。

## 3. 症状

新生児型／乳児型は早期より重度の骨髓機能不全、脳神経症状、水頭症、低カルシウム血症、成長障害などを呈する。汎血球減少となるため感染や出血を生じやすく、幼児期までの死亡率は高い。中間型は小児期に発症して骨折、骨髓炎、難聴、低身長、歯牙の異常など種々の症状を呈するが、骨髓機能不全は重篤ではない。遅発型では骨髓機能不全は認められず、病的骨折、下顎の骨髓炎、顔面神経麻痺などで診断されることが多い。このタイプでは他の理由で施行されたレントゲン検査によって偶然発見されることもある。X線所見としては、頭蓋底や眼窩縁の骨硬化像、長管骨骨幹端の *undermodeling*（Erlenmeyer フラスコ状変形）、椎体終板の硬化像（サンドイッチ椎体、ラガージャージ椎体）などを共通とする。

## 4. 治療法

重症の新生児／乳児型では骨髓移植、造血幹細胞移植などが試みられているが、確立されたものはない。種々の症状に応じての対症療法が中心となるが、骨折に関しては著しい骨硬化により手術による固定材の刺入が極めて困難であり、また骨癒合も遷延化するため難治性となることが多い。特に成人期以降の骨折治療は極めて難渋する。骨髓炎は遷延化することが多く、長期にわたる薬物治療を要する。進行性の難聴に対しては補聴器が必要となる。

## 5. 予後

新生児／乳児型では重度の貧血、出血、肺炎、敗血症などにより乳幼児期に死亡するものがある。中間型の長期予後に関しては不明な点が多い。遅発型の生命予後は良い。成人期以降では骨折の遷延治療や偽関節、骨髓炎、進行性の難聴などが日常生活における問題となり、長期にわたる治療が必要となることがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 100 人
2. 発病の機構  
不明(破骨細胞の機能不全が関与しており、複数の責任遺伝子が同定されている。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(骨髄移植、造血幹細胞移植、インターフェロンやプレドニンによる薬物療法などが試みられている。)
4. 長期の療養  
必要(新生児／乳児型は生命維持のための治療が必要である。軽症型でも骨折、骨髄炎、視力、聴力障害の危険性が生涯にわたり潜在する。)
5. 診断基準  
あり(日本整形外科学会作成)
6. 重症度分類  
新生児／乳児型では生命維持が問題となる。中間型および遅発型では骨折、視力・聴力障害、骨髄炎などにより重症度が変化するため modified Rankin Scale (mRS) を用いて3以上を対象とする。

情報提供元

日本整形外科学会(小児整形外科委員会)

当該疾病担当者 名古屋大学整形外科 准教授 鬼頭浩史

日本小児科学会

当該疾病担当者 東京大学医学部附属病院リハビリテーション科 教授 芳賀信彦



## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 大理石骨病の診断基準

#### A. 症状

1. 病的骨折
2. 肝脾腫
3. 脳神経症状(視力・聴力障害、顔面神経麻痺など)
4. 骨髄炎
5. 歯牙形成不全

#### B. 検査所見

##### 1. 血液・生化学的検査所見

- ① 貧血(11.0g/dL 以下)
- ② 白血球減少(3,000/ $\mu$ L 以下)
- ③ 血小板減少(10 万/ $\mu$ L 以下)
- ④ 低カルシウム血症(総血漿カルシウム濃度 8.0mg/dL 以下)

##### 2. 画像検査所見

- ① びまん性骨硬化像
- ② 頭蓋底や眼窩縁の骨硬化像
- ③ 長管骨骨幹端の Erlenmeyer フラスコ状変形
- ④ サンドイッチ椎体・ラガー・ジャージ椎体

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

濃化異骨症、骨斑紋症、流蝸骨症、骨線状症、骨幹異形成症カムラチ・エンゲルマン(Camurati-Engelmann)病、異骨性骨硬化症

#### D. 遺伝学的検査

*TCIRG1*、*CLCN7*、*OSTM1*、*TNFSF11*、*TNFRSF11*、*PLEKHM1*、*CA2*、*LRP5*、*NEMO*、*KIND3*、*Ca/DAG-GEF* いずれかの遺伝子変異を認める。

## <診断のカテゴリー>

Definite:

- (1) Aのうち3項目以上+Bのうち4項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの
- (2) Aのうち1項目以上+Bのうち3項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable:

Aのうち2項目以上+Bのうち3項目以上(ただしB2のいずれかを含む)を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

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

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

※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。

## 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。



## 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: 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：<br>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：<br>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：<br>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：<br>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：<br>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。

## 329 無虹彩症

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

#### 2. 原因

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

#### 3. 症状

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

#### 4. 治療法

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

#### 5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 12,000 人

2. 発病の機構

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

3. 効果的な治療方法

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

4. 長期の療養

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

5. 診断基準

あり(希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班作成の診断基準)

6. 重症度分類

あり(希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班作成の重症度分類)

○ 情報提供元

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 「希少難治性角膜疾患の疫学調査」

研究代表者 大阪大学 眼科 教授 西田幸二

「マイクロアレイ染色体検査でみつける染色体微細構造異常症候群の診療ガイドラインの確立」研究班

分担研究者 東京女子医科大学統合医科学研究所 准教授 山本俊至

## <診断基準>

Definite を対象とする。

### A. 症状

1. 両眼性の視力障害(注1)
2. 羞明(注2)

### B. 検査所見

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

### C. 鑑別診断

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

### D. 眼外合併症

PAX6 遺伝子変異に伴う異常(注8)

### E. 遺伝学的検査

PAX6 遺伝子に明らかな病的遺伝子変異もしくは 11p13 領域の欠失を認める。

### F. その他の所見

家系内において常染色体優性遺伝形式の遺伝を認める。(注9)

## <診断のカテゴリー>

Definite: Aのいずれか+Bの1+Eを満たし+Cを除外したもの

Probable:

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

Possible: Aのいずれか+Bの1を満たし+Cを完全には除外できない



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

<重症度分類>

1)～3)のいずれかに該当するものを対象とする。

1)以下でⅢ度以上の者を対象とする。

I度：罹患眼が片眼で、僚眼(もう片方の眼)が健常なもの

II度：罹患眼が両眼で良好な方の眼の矯正視力 0.3 以上

III度：罹患眼が両眼で良好な方の眼の矯正視力 0.1 以上、0.3 未満

IV度：罹患眼が両眼で良好な方の眼の矯正視力 0.1 未満

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

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

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

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

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

日本脳卒中学会版

## 食事・栄養 (N)

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

## 呼吸 (R)

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

3)CKD重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合を対象とする。

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 <sup>2</sup> )	G1	正常または高 値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽 度低下	60~89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度~中等度 低下	45~59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度~高度 低下	30~44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15~29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

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。

## 330 先天性気管狭窄症

### ○ 概要

#### 1. 概要

気道は上気道(鼻咽頭腔から声門)と狭義の気道(声門下腔、気管、気管支)に大別される。呼吸障害を来し外科的治療の対象となるものは主に狭窄や閉塞症状を来す疾患で、その中でも気管狭窄症が代表的であり、多くが緊急の診断、処置、治療を要する。外科治療を要するもののほとんどは先天性の狭窄であり、外傷や長期挿管後の二次性のものは除く。喉頭に病変を有する声門下狭窄症とは全く異なる疾患である。

#### 2. 病因

先天性気管狭窄症は気管軟骨の形成異常のために生じる疾患と考えられ、狭窄部の気管には膜様部が存在せず、気管壁の全周を軟骨がドーナツ様に取り囲んでいる(Complete tracheal ring)。気管支の分岐異常を合併したり、約半数に先天性心疾患や肺動脈による血管輪症を合併する。

#### 3. 症状

先天性気管狭窄症では生後1～2か月頃から喘鳴、チアノーゼ発作などの呼吸症状が認められる。上気道感染を契機にして呼吸困難が強くなり、窒息に至ることもある。気管内挿管が試みられ、適切な深さまで気管内チューブが挿入できないことから発見される。また、他の合併奇形が多いため、他疾患の治療に際して全身麻酔のために気管内挿管が試みられ、気管内チューブが挿入できずに気づかれることも多い。

#### 4. 治療

##### 1) 保存的治療

狭窄の程度が軽く、呼吸症状が軽度な場合、去痰剤、気管支拡張剤、抗菌薬の投与にて経過観察することが可能である。成長とともに狭窄部気管が拡大し、症状が軽減していくとの報告も散見されるが、感染をきっかけに気管粘膜の腫脹から窒息症状を呈し、外科的介入を必要とする例が多い。

##### 2) 外科的治療

狭窄が気管全長の1/3までの症例では狭窄部を環状に切除し端々吻合することが可能である。それ以上の長さの狭窄では吻合部に緊張がかかり再狭窄の危険性がある。

気管全長の1/3以上におよぶ広範囲の狭窄例に対しては種々の気管形成術が行われている。手術方法としては狭窄部の気管前壁を縦切開し、切開部に自家グラフト(肋軟骨、骨膜、心膜など)を当て、内腔を拡大する方法がある。この手技では、合併症として再狭窄や肉芽形成などが見られ、術後管理に難渋する例も少なくない。これ以外には狭窄部中央の気管を横断した後、頭側背側と尾側腹側の気管にスリットを入れ、側々吻合するスライド気管形成術が導入されている。最近では内視鏡下に狭窄部をバルーン拡張したり、その後にステントを留置して拡大を図る方法も試みられている。

上記の治療に抵抗する場合は気管切開をおき、狭窄を超えて留置できる特殊チューブの留置で気道確保が行われる。

## 5. 予後

気道病変の急性期では、呼吸障害が問題となるため、酸素療法やステロイドなどが必要となる。呼吸困難例では気管挿管や人工呼吸管理を行うが、管理困難な症例では上記の外科治療を行うが予後不良である。急性期の治療後も約半数は外科治療が奏功せず、気管切開管理や人工呼吸管理が必要となる。

成人期以降、外科治療の奏功例でも喀痰の排出不良などから気道感染を繰り返し、頻回の入院加療を要する例が多い。また、形成部の肉芽形成や瘢痕形成により狭窄症状の進行を認める症例も少なくない。気管切開管理中に大血管の圧迫による気管腕頭動脈瘻や気管肺動脈瘻などを形成し大出血に至る例が存在する。近年増加している重症の救命例の15～30%程度に、反復する呼吸器感染、慢性肺障害、気管支喘息、逆流性食道炎、栄養障害に伴う精神運動発達遅延、聴力障害など後遺症や障害を伴うことが報告されている。生命予後の改善による重症救命例の増加に伴い、後遺症や障害を有する症例が今後も増加することが予想される。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 500 人
2. 発病の機構  
不明(先天性であり、発病の機構は不明)
3. 効果的な治療方法  
未確立(気管形成術が用いられる。)
4. 長期の療養  
必要(外科治療で狭窄の解除ができなかった場合は永久気管切開になる。外科治療の奏功例でも喀痰の排出不良などから気道感染を繰り返し、頻回の入院加療を要する。また、形成部の肉芽形成や瘢痕形成が進行する症例も少なくない。)
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  
modified Rankin Scale (mRS)、呼吸の評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

日本小児外科学会、日本外科学会

当該疾病担当者 兵庫県立こども病院 副院長兼小児外科部長 前田貢作

日本耳鼻咽喉科学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科部長 守本倫子

日本小児科学会

当該疾病担当者 慶応義塾大学 小児科助教 肥沼悟郎

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究」班

研究代表者 大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科部長 臼井規朗

<診断基準>

Definite を対象とする。

1. 気道狭窄による呼吸困難の症状がある。
2. 内視鏡検査で狭窄部に一致して完全気管軟骨輪が確認できる。
3. 気管の単純 X 線撮影(気道条件)、気管支鏡検査または3D-CT により気管および気管支に狭窄が診断される。
4. 二次性のものを除く。

<診断のカテゴリー>

Definite: 1～4を満たすもの

<重症度分類>

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

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

日本脳卒中学会版

**呼吸(R)**

0. 症候なし。

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



※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。