

252 リジン尿性蛋白不耐症

○ 概要

1. 概要

二塩基性アミノ酸の輸送蛋白の一つである y^+ LAT-1 (y^+ L amino acid transporter-1) の機能異常によって、二塩基性アミノ酸(リジン、アルギニン、オルニチン)の輸送異常(小腸での吸収障害、腎での再吸収障害)を生じるために、アミノ酸バランスの破綻、蛋白合成の低下などを招き、諸症状を来す。

初発時の主な臨床所見は高アンモニア血症、蛋白嫌い、成長障害、嘔吐、肝腫大などであるが個人差が大きい。本症は常染色体劣性遺伝を呈し、近年の本邦患者数は 30~40 人と推定される。LPI の責任遺伝子 *SLC7A7* (Solute carrier family7, member7) は y^+ LAT-1 をコードしている。

2. 原因

y^+ LAT-1 の責任遺伝子である *SLC7A7* の異常が報告されている。ただしその詳細な病態は未解明である。

3. 症状

出生時には異常を認めず、離乳期以後に嘔吐、下痢、体重増加不良、筋緊張低下などで気づかれることが多い。肝脾腫は新生児期から認める場合もある。蛋白過剰摂取後に嘔気/嘔吐、高アンモニア血症による意識障害を呈するため、1歳前後で多くは牛乳、肉、魚、卵を嫌うようになる(蛋白嫌い)。

離乳期以後、低身長(四肢・体幹均衡型)、低体重、疎な毛髪、皮膚や関節の過伸展を呈する。骨粗鬆症・頻回骨折を呈する割合は半数近くあり、なかには骨成熟の遅延、骨変形も認められる。また約 1/3 の症例に血液免疫学的異常所見を有する。ウイルス感染の重症化や感染防御能の低下、さらに血球貪食症候群、自己免疫疾患合併の報告がある。肺合併症(間質性肺炎、肺胞蛋白症)、腎病変(腎炎、尿細管障害)、血管内皮機能障害に基づくと思われる脳梗塞も報告されている。妊娠時には貧血、出血傾向、妊娠中毒症が生じやすい。

本疾患の臨床症状と重症度は非常に多彩であり、症例によっては診断が学童、成人期まで遅れる。

4. 治療法

高アンモニア血症の急性期は蛋白を除去し、静脈栄養によるカロリー調整を行う。またアンモニア代謝改善のため、L-アルギニン、安息香酸ナトリウム、フェニル酪酸ナトリウム、必要に応じ L-シトルリンを投与する。無効な場合は、持続血液透析の導入を図る。

維持療法としては、十分なカロリー摂取と蛋白制限、アミノ酸補充が主体となる。カルシウム、鉄、亜鉛やビタミンD等は欠乏しやすく、蛋白除去乳の併用も考慮する。

L-アルギニンも有効だが、吸収障害のため効果が限られ、また浸透圧性下痢を来しうる。二次的な低カルニチン血症には、L-カルニチンが有効である。その他、免疫能改善のための γ グロブリン投与、肺、腎合併症に対するステロイド投与などが試みられている。

5. 予後

合併症の重症度によるが、寝たきりの例から一応日常生活が可能な例までが存在し、また高アンモニア血症の程度により知能障害を残す。就業できた例においても体力的に継続できない場合も多い。肺、腎、骨症状は進行を阻止しきれず、これらの晩期合併症への対応が課題となっている。死亡原因としては肺病変の進行や重症感染症などがある。

○ 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(責任遺伝子は判明しているが、病態は未解明な点が多い。)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである。)

4. 長期の療養

必要(根治療法がなく、諸臓器症状は緩徐進行性)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり。)

6. 重症度分類

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業 リジン尿性蛋白不耐症における最終診断への診断プロトコールと治療指針の作成に関する研究」

研究代表者 秋田大学小児科 教授 高橋勉

<診断基準>

以下の臨床所見(A)のいずれかを満たし、かつ主要な検査所見(B)のうち3項目以上を満たすもの。

A. 臨床所見

- 低身長、体重増加不良、肝腫大、脾腫大のいずれかを呈する。
- 蛋白摂取後の嘔吐・腹痛がある。もしくは高蛋白食品(肉、魚、卵・乳製品)を嫌う。

(参考所見)

- ◇ ウイルス感染の重症化、免疫異常、自己免疫疾患
- ◇ 骨粗鬆症
- ◇ 筋力低下、易疲労

B. 検査所見

- 尿中アミノ酸分析でリジン(症例によりアルギニン、オルニチンも)の排泄亢進(必須項目)
- 高アンモニア血症の既往
- 血清LDH、フェリチン値の上昇
- *SLC7A7*遺伝子変異の確定

(参考所見)

- ◇ 血中アミノ酸分析で、リジン、アルギニン、オルニチンのいずれか又は3者の低値
- ◇ 末梢白血球・血小板減少、貧血

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)

点数

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

(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)

- 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からVIまでの各評価及び総点数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あって、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ものについては、医療費助成の対象とする。

258 ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症

○ 概要

1. 概要

ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼの先天的な欠損又は活性低下により、ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の蓄積が生じる疾患である。

2. 原因

常染色体性劣性遺伝形式をとる遺伝性疾患。

3. 症状

新生児早期から、哺乳開始後、不機嫌、食欲不振、下痢、嘔吐などの消化器症状、体重増加不良、採血後の止血困難などがみられる。低血糖、尿細管障害、白内障、肝障害(黄疸、肝脾腫、肝逸脱酵素上昇など)を来し、凝固系異常、溶血性貧血の所見を示すこともある。ガラクトース高値が大腸菌発育を促進するため敗血症、髄膜炎などの感染症を併発することが多い。乳糖除去を行わなければ致命的疾患である。また早期に診断され治療開始されても、慢性期に神経精神症状、卵巣機能不全などの合併症を来すことがあり注意が必要である。

4. 治療法

食事療法によるガラクトース制限を行う。

5. 予後

適切な治療が行われなければ致命的であり、早期診断され治療開始されても慢性期に合併症を認めることがあり注意を要する。

○ 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
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(進行性である。)
4. 長期の療養
必要(食事療法の継続と合併症発生の観察が必要。)
5. 診断基準
あり(日本先天代謝異常学会作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類
先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

小児科学会、日本先天代謝異常学会

<診断基準>

Definite を対象とする。

(1)臨床症状

①ガラクトース血症Ⅰ型:ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ(GALT)欠損症

常染色体性劣性遺伝疾患で、日本での発生頻度は約 1/90 万。新生児早期から、哺乳開始後、不機嫌、食欲不振、下痢、嘔吐などの消化器症状、体重増加不良がみられる。低血糖、尿細管障害、白内障、肝障害(黄疸、肝脾腫、肝逸脱酵素上昇など)を来し、敗血症、髄膜炎などの感染症を併発する。乳糖除去を行わなければ致命的疾患である。

(2)一般検査所見

病状に応じて肝逸脱酵素の上昇、ビリルビン値の上昇、腎機能異常、易感染性を認める。

(3)診断の根拠となる特殊検査

ガラクトース血症は新生児マススクリーニングの対象疾患であり、ポイトラー法により GALT 活性が、酵素法によりガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の定量が行われる。

ガラクトース血症Ⅰ型:GALT 欠損症

ポイトラー法、ペイゲン法ともに異常となる。酵素法によるガラクトース、ガラクトース-1-リン酸値の測定ではともに 40~50mg/dL 以上となることが多い。

- ① ポイトラー法で、正常でみられる蛍光反応が減弱あるいは消失している。
- ② 酵素法によるガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の測定で異常高値を示す(ガラクトース-1-リン酸; 15mg/dL 以上)もの。

遺伝子解析は一般的には行われていない。

(4)鑑別診断

①ガラクトース血症Ⅱ型:ガラクトキナーゼ欠損症

ポイトラー法正常。ガラクトース高値を認めるが、ガラクトース-1-リン酸を検出しないもの。

②ガラクトース血症Ⅲ型:UDP ガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症

ポイトラー法正常で、酵素活性測定によって UDP ガラクトース-4-エピメラーゼ活性低下を認めるもの。

③胆汁うっ滞を来す疾患

ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の上昇のほか、胆汁うっ滞、肝機能障害など病状に合わせた種々の症状を認める。

④門脈体循環シャント

総胆汁酸高値を認めるが、ビリルビン、肝機能障害は原則として認めない。アンモニア値の高値も認めることがある。シャント血管の自然閉鎖は生後1年ころまで期待できるが、それ以降はコイル塞栓術や外科手術が必要となることが多い。胆汁酸高値が持続する場合は腹部エコー、造影CTなどで異常血管を検索する。

⑤シトリン欠損症

胆汁うっ滞性肝障害に加え、血中アミノ酸分析においてスレオニン/セリン比の上昇、シトルリン、チロシン、フェニルアラニン、メチオニンの高値などが認められる。

⑥ファンコニー・ビッケル(Fanconi-Bickel)症候群

汎アミノ酸尿、尿糖、ガラクトース尿などを認める。

⑦G6PD 欠損症

ポイトラー法では異常を認めるが、ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の上昇は認めない。乾燥が不十分など、濾紙血の検体不良でも同様の所見となるので注意が必要である。

診断のカテゴリー

診断の根拠となる特殊検査の①かつ②を満たし、鑑別疾患を除外できるものを Definite とする。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)

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

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

VI **生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

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

総合評価

I からVIまでの各評価及び総点数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あって、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ものについては、医療費助成の対象とする。

259 レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症

○ 概要

1. 概要

家族性レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ(lecithin cholesterol acyl transferase:LCAT)欠損症はまれな常染色体劣性疾患であり、現在のところ世界で 80 症例ほど報告されている。とりわけ、北欧や我が国での報告が多い。コレステロールのエステル化に重要な酵素 LCAT の酵素欠損や活性低下により、遊離コレステロールやレシチン(フォスファチジルコリン)が増加し、その結果 HDL コレステロールの著大な低下及び血清コレステロールエステル比の低下を認める。組成の変化したリポタンパクが組織に沈着することで、角膜混濁、溶血性貧血、腎障害などの症状を生じる。

2. 原因

第 16 番染色体短腕に存在する *LCAT* 遺伝子の異常が関与する。LCAT 蛋白欠損により、高比重リポ蛋白(HDL)コレステロールの極端な低下を来す。組成の変化した異常リポタンパクが角膜・骨髄・肝・脾・腎糸球体基底膜などの組織に沈着し、泡沫細胞、組織球がみられる。大動脈や腎動脈では動脈硬化巣や内膜などへの遊離コレステロールの沈着が認められる。

3. 症状

遊離コレステロールの角膜への沈着により、全例にびまん性の角膜混濁が認められる。

赤血球膜では遊離コレステロールとレシチンの増加のため膜の脆弱性が高まり、溶血による正色素性貧血を起こす。

LCAT 欠損症には古典型(LCAT 活性 10%未満)と部分欠損型(LCAT 活性 15~40%)がある。古典型ではアルブミンを中心としたタンパク尿は大部分の症例で認められ、進行性の腎障害を呈し末期腎不全に至るが、部分欠損型では腎機能障害を認めない。また腎障害を来さず角膜混濁のみを呈する「魚眼病」という LCAT 欠損症の一亜型も存在する。

4. 治療法

現時点で確立された根治療法はなく、古典型 LCAT 欠損症に対して、LCAT 遺伝子導入前脂肪細胞移植による遺伝子治療が研究されている。

5. 予後

進行性の腎障害が予後を規定する。タンパク尿から始まり、40~50 歳で末期腎不全に至る。角膜混濁では角膜移植が必要となる例もあり、QOL の低下が問題となる。

○ 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(LCAT遺伝子異常が関与している。)
3. 効果的な治療方法
未確立(LCAT遺伝子導入前脂肪細胞移植による遺伝子治療臨床研究が厚労省に認定された。)
4. 長期の療養
必要(遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため。)
5. 診断基準
あり
6. 重症度分類
良好な方の眼の矯正視力が0.3未満又は、腎: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。

○ 情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門 教授 石橋俊

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

LCAT 欠損症の診断基準

必須項目

血中 HDL コレステロール値 10mg/dL 未満

A. 症状

1. 蛋白尿、腎機能障害
2. 角膜混濁

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見 (Cut Off 値を設定)
 - (1) 貧血 (ヘモグロビン値 < 11g/dL)
 - (2) 赤血球形態の異常 (いわゆる「標的赤血球」「大小不同症」「奇形赤血球症」「口状赤血球」)
 - (3) コレステロールエステル比の低下 (正常 70%)

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

遺伝性低 HDL コレステロール血症 (タンジール病、アポリポタンパク A-I 異常症)

肝疾患 (肝硬変・劇症肝炎)、胆道閉塞、低栄養、悪液質など蛋白合成低下を呈する病態

D. 遺伝学的検査

LCAT 遺伝子の変異、LCAT 活性・LCAT 蛋白の欠如

<診断のカテゴリー>

必須項目を満たした例において、以下のように判定する。

Definite: A・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・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。

<重症度分類>

良好な方の眼の矯正視力が0.3未満又は、腎: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。
腎:CKD重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

CKD重症度分類ヒートマップ

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

260 シトステロール血症

○ 概要

1. 概要

シトステロール血症は、常染色体劣性遺伝をとる遺伝性脂質代謝異常であり、果物や野菜に含まれる植物ステロールの一種であるシトステロールの排泄低下により血中又は組織にシトステロールが蓄積し、黄色腫や早発性冠動脈疾患といった臨床症状を呈する疾患である。

2. 原因

シトステロール血症は、ATP 結合カセットトランスポーター(ABC)G5/8 の遺伝子変異が病態形成に関与する。食物中に含まれるステロール類は、小腸のステロール輸送蛋白 NPC1L1 により吸収される。小腸上皮内でコレステロールはエステル化されカイロミクロン形成の材料となるが、利用されない植物ステロールは ABCG5/8 を介して腸管内へと排泄される。本症では ABCG5/8 遺伝子変異に伴う機能異常によって植物ステロールの排泄が障害され、体内に蓄積する。蓄積した植物ステロール(多くはシトステロール)は皮膚や腱などの組織に沈着し黄色腫を形成、また血管壁に蓄積して動脈硬化プラークを形成する。

3. 症状

皮膚・腱黄色腫、早発性冠動脈疾患を呈する。本症での動脈硬化プラークには植物ステロールの蓄積が確認されている。異常赤血球、溶血発作、血小板減少、関節炎などがみられることもある。

4. 治療法

根治療法はなく、対症療法のみである。

- ・食事療法として、植物ステロールを多く含む食品(植物性オイル、マーガリン、ナッツ、アボカド、チョコレートなど)や貝類を極力避ける。それ以外の野菜・果物は摂取可能である。しかし食事療法による効果が得られない例も散見される。
- ・薬物療法としてエゼチミブ(小腸からのステロール吸収蛋白 NPC1L1 受容体の阻害薬)、コレステリド(陰イオン交換樹脂でステロール吸収を抑制する)などがある。
- ・外科的治療法として、小腸におけるステロール吸収面積を低下させる部分的回腸バイパス手術がある。
- ・プラズマフェレシスが一部有効との報告もある。

5. 予後

早発性冠動脈疾患により生命予後が規定され、不良となることが多い。

○ 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(*ABCG5/8* 遺伝子異常の関与が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(食事療法(植物ステロール制限)、薬物療法(エゼチミブ、コレステミド)、部分的回腸バイパス術、プラズマフェレシスなど。)
4. 長期の療養
必要(遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため。)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類
先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門 教授 石橋俊

<診断基準>

シトステロール血症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

1. 皮膚黄色腫又は腱黄色腫の存在
2. 早発性冠動脈疾患(男性 45 歳未満、女性 55 歳未満)

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見

血清シトステロール濃度 1mg/dL 以上(本症患者では通常 10~65mg/dL)

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

家族性高コレステロール血症、脳腱黄色腫症

D. 遺伝学的検査

ABCG5/8 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite: A-1 及び B-1 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-1 及び B-1 を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: A-1、2 及び B-1 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で、中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)(一部改変)

点数

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

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

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

総合評価

IからVIまでの各評価及び総点数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

※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あって、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ものについては、医療費助成の対象とする。

261 タンジール病

○ 概要

1. 概要

タンジール病は、血清 HDL コレステロール・アポリポタンパク A-I濃度が著しい低値を示す常染色体劣性遺伝疾患であり、HDL コレステロール欠損症のほかオレンジ色の咽頭扁桃腫大、肝脾腫、角膜混濁、末梢神経障害が特徴である。アポ A-IIによる細胞からのコレステロール引き抜きにおいて重要な ATP binding cassette transporter A1 (*ABCA1*) の遺伝子異常が関与していることが明らかになっている。世界的にもまれで我が国では 10 家系程度の報告しかない。若年性冠動脈疾患を来すため、早期の診断が重要である。

2. 原因

血中の遊離アポ A-Iが *ABCA1* に結合することで HDL コレステロールの形成の第一段階である。*ABCA1* は細胞内からコレステロール搬出する機能を持ち、アポ A-Iと結合することでコレステロールを付加して pre β -HDL とする。本症では *ABCA1* の機能喪失により HDL コレステロールが産生されない。また細胞内からのコレステロール搬出が障害された結果、コレステロールエステルが細網内皮系、皮膚、粘膜、末梢神経のシュワン細胞などに蓄積し、骨髄、肝、脾、リンパ節、皮膚、大腸粘膜、平滑筋などに泡沫細胞が認められ、その結果種々の症状を来す。

3. 症状

臓器腫大

オレンジ扁桃：扁桃は分葉・腫大し、明らかなオレンジ又は黄～灰色の表面を持つ。再発性扁桃炎や扁桃摘出の病歴がしばしば認められる。

脾腫：軽度の血小板低下症と網状赤血球増加を伴う。

肝腫大：約3分の1に認めるが、肝機能障害は通常認めない。

その他臓器へのコレステロール蓄積：リンパ節、胸腺、腸管粘膜、皮膚、角膜(角膜混濁を来す)

末梢神経障害：軽度から重症まで様々な末梢神経障害が報告されている。

知覚障害、運動障害又は混合障害が、一過性にあるいは持続性に出現する。深部知覚や腱反射の低下はまれで、脳神経を含む末梢神経の再発性非対称性障害や下肢に強い対称性の末梢神経障害や脊髄空洞症様の末梢神経障害として出現する。

心血管病変

タンジール病(変異 *ABCA1* 遺伝子ホモ接合体)中の 20%で動脈硬化性心血管病変の症状が認められる。さらに 35～65 歳のタンジール病患者では 44%と対照群(男性 6.5%、女性 3.2%)と比較すると高頻度であるとされる。ただ、*ABCA1* のミスセンス変異の機能障害の違いにより動脈硬化の程度は個々の症例により異なる。

血清脂質検査

タンジール病(変異 *ABCA1* 遺伝子ホモ接合体)の患者では、血中 HDL コレステロールは 3 ± 3 mg/dL と正常の約6%に低下しており、アポ A-I値も 10mg/dL 以下に低下する。LDL コレステロールも約 37%に低

下している。軽度のトリグリセリド血症を認めることが多い。一方変異 *ABCA1* 遺伝子ヘテロ接合体では血中 HDL コレステロール及びアポ A-I 値は正常者の約 50% である。

4. 治療法

遺伝子治療などの根本的な治療はなく、合併する動脈硬化性疾患の予防・治療が中心となる。糖尿病（耐糖能異常）を合併することが多くその治療が重要であり、また高血圧、喫煙などの危険因子の管理も重要である。

5. 予後

冠動脈疾患などの動脈硬化性疾患により大きく異なる。狭心症、心筋梗塞などの発症に留意し、定期的な動脈硬化性疾患のチェックが重要である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 100 人未満

2. 発病の機構

不明 (*ABCA1* 遺伝子変異が関与する。)

3. 効果的な治療方法

未確立 (併存する動脈硬化性疾患危険因子の予防・治療が重要である。)

4. 長期の療養

必要 (遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門 教授 石橋俊

<診断基準>

タンジール病の診断基準

A. 必須項目

- 1)血清 HDL コレステロールが[※] 10mg/dL 未満
- 2)血中アポ A-I 濃度 10mg/dL 未満
- 3)以下の疾患を除外できる。
LCAT 欠損症、二次性低 HDL コレステロール血症

B. 症状

1. オレンジ色の特徴的な扁桃腫大
2. 肝腫大又は脾腫
3. 角膜混濁
4. 末梢神経障害

C. 遺伝子検査

ABCA1 遺伝子変異の同定

<診断のカテゴリー>

上記Aを全て満たす例のうち、Bの2項目以上を満たし、Cを認める例をタンジール病と診断する。

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)(一部改変)

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

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

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

総合評価

I から VI までの各評価及び総点数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

※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あって、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ものについては、医療費助成の対象とする。

262 原発性高カイロミクロン血症

○ 概要

1. 概要

カイロミクロン代謝に必要な酵素の欠損や、輸送蛋白の欠損などにより、血中に異常にカイロミクロンが蓄積し、黄色腫(発疹性黄色腫)や、時に急性膵炎を発症させる疾患である。脂質異常症の WHO 分類では I 型(カイロミクロンの増加)及び V 型(カイロミクロンと VLDL の増加)を呈し、高トリグリセリド血症を示す。

原発性高カイロミクロン血症の原因となる疾患として、リポ蛋白リパーゼ(LPL)欠損症、アポリポタンパク C-II 欠損症、アポリポタンパク A-V 欠損症、GPIHBP1 欠損症、LMF1 欠損症、原発性 V 型高脂血症が知られている。いずれの疾患も血清トリグリセリド上昇により急性膵炎の発症・重症化リスクが高くなる。

2. 原因

原発性高カイロミクロン(食物由来の、中性脂肪に富む軽くて大きなリポ蛋白)血症の遺伝的原因として、カイロミクロン中の中性脂肪を分解する酵素であるリポ蛋白リパーゼ(LPL)、あるいはこの分解反応に必要なアポリポ蛋白 CII、GPIHBP1、LMF1 の先天性欠損症がある。アポリポタンパク A-V の遺伝子変異では、トリグリセリド低下作用が障害され高カイロミクロン血症となる。原発性 V 型高脂血症は原因不明である。

LPL 欠損症は常染色体劣性遺伝を示し、患者となるホモ接合体は約 50~100 万人に 1 人とされる。アポリポタンパク C-II、GPIHBP1、LMF1 及び A-V 欠損症はさらに頻度が低いとされている。

3. 症状

血清トリグリセリド値の上昇が主要な臨床所見である。血清トリグリセリド値が 1,000mg/dL を超えると急性膵炎の発症リスクが高まり、発症例ではほとんどが 2,000mg/dL を超えているとされる。そのため、食後でも 1,500mg/dL を超えない程度にまで食事での脂肪摂取を制限する。

小児期から脂肪摂取後時の膵炎による上腹部痛を繰り返す。また、肝臓や脾臓の腫大がおきる。皮膚には発疹性黄色腫という小さなピンクがかかった黄色い皮疹ができる。

血清トリグリセリド値が 4,000mg/dL を超えると、網膜脂血症(眼底検査で網膜血管が白色ピンク状に見える。)を呈する。

4. 治療法

高カイロミクロン血症に対しては、食事療法が中心となる。1日の脂肪を 15~20g 以下、又は総カロリーの 15%以下にする脂質制限を行う。中鎖脂肪酸は小腸におけるカイロミクロン形成に関与しないため、高カイロミクロン血症の予防及び治療に有効である。

LPL 欠損症、アポリポタンパク C-II欠損症に対しては薬物療法の効果は限定的である。VLDL も上昇を示す成人例に対してはフィブラートを用いることがある。原発性 V 型高脂血症では発症要因とされる環境因子(糖尿病、飲酒、エストロゲンやステロイド補充、妊娠、利尿剤や β 遮断薬、他疾患の合併)の是正を行い、フィブラート及び ω -3系多価不飽和脂肪酸製剤を用いる。

海外では家族性 LPL 欠損症に対する遺伝子治療薬が近年認可されており、膵炎発作の減少効果が期

待されている。

5. 予後

急性膵炎の発症、重症度により生命予後が左右される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 300 人

2. 発病の機構

不明(リポ蛋白リパーゼやアポタンパク C-II、GPIIb/IIIa、LMF1 及びアポリポタンパク A-V の関与が考えられている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的な治療法はない。食事療法(脂肪制限、中鎖脂肪酸)の他、薬物療法(フィブラート、 $\omega 3$ 系不飽和脂肪酸製剤)が有効である場合がある。)

4. 長期の療養

必要(遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続、治療に抵抗性で致死的合併症を伴うため。)

5. 診断基準

あり(原発性高脂血症研究班による。)

6. 重症度分類

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。または、急性膵炎発作を直近1年に1回以上起こしている場合を重症とし、対象とする。

○ 情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門 教授 石橋俊

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

原発性高カイロミクロン血症 の診断基準

必須条件:(1)及び(2)を認め、鑑別診断(下記D)が除外される。

(1)血清トリグリセリド値 1,000 mg/dL 以上(空腹時採血(食後 12 時間以上))

(2)カイロミクロンの証明(血清静置試験*1、超遠心法、電気泳動法、HPLC 法による。)

(*1: 血清を4°Cで 24~48 時間静置した後に、血清の上清にクリーム層を認める。)

A. 症状 主症状:1~4、副症状:5、6

1. 繰り返す腹痛 AND/OR 急性膵炎
2. 発疹性黄色腫
3. 網膜脂血症の存在
4. 肝腫大 AND/OR 脾腫大
5. 呼吸困難感
6. 神経精神症状(認知症、うつ病、記憶障害)

B. 検査所見

1. LPL 活性の欠損あるいは著明な低下(正常の 10%以下)。
(ヘパリン静脈注射後血漿、脂肪組織生検検体、単球由来マクロファージ。)
2. アポリポ蛋白 C-II の欠損あるいは著明な低下(正常の 10%以下)。
3. アポリポ蛋白 A5 の欠損あるいは著明な低下(正常の 10%以下)。
4. LPL、ヘパリン、アポリポ蛋白 C-II に対する自己抗体の証明。

C. 遺伝学的検査

1. リポ蛋白リパーゼ遺伝子の変異
2. アポリポタンパク C-II 遺伝子の変異
3. *GPIHBP1* 遺伝子の変異
4. *LMF1* 遺伝子の変異
5. アポリポタンパク A-V 遺伝子の変異

D. 鑑別診断

1. III 型高脂血症
2. 家族性複合型高脂血症(FCHL)
3. 二次性高脂血症(アルコール多飲、ネフローゼ症候群、神経性食思不振症、妊娠、糖尿病、リポジストロフィー、ウェーバー・クリスチャン(Weber-Christian)病、甲状腺機能低下症、先端巨大症、クッシング症候群、ネルソン症候群、薬剤(エストロゲン、ステロイド、利尿薬、βブロッカー、SSRI など抗精神病薬、瘻瘡治療薬、

HIV 治療薬、免疫抑制剤など)、その他高 TG 血症を来す疾患(多発性骨髄腫、全身性エリテマトーデス (SLE)、悪性リンパ腫、サルコイドーシスなど))

<診断のカテゴリー>

Definite(確定診断): 必須条件に、BあるいはCのいずれかの異常(疾患関連あり)が確認された場合。

Probable(臨床的診断): 必須条件に、Aの主症状のいずれかを認める場合。

Possible(疑い例): 必須条件のみ、あるいは、必須条件にAの副症状を認める場合。

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

または、急性膵炎発作を直近1年に1回以上起こしている場合を重症とし、対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)(一部改変)

点数

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

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

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

総合評価

I からVIまでの各評価及び総点数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

※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あって、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ものについては、医療費助成の対象とする。

263 脳髄黄色腫症

○ 概要

1. 概要

脳髄黄色腫症(27-ヒドロキシラーゼ欠損症)は、シトクロム P-450(*CYP*) 遺伝子異常により *CYP* 蛋白である27-ヒドロキシラーゼ(*CYP27*)活性が低下する常染色体劣性遺伝性疾患である。神経組織や髄組織に蓄積した脂質成分が、コレステロール及びコレスタノール(コレステロールに類似した構造を示す物質)であったことから、先天性ステロイド蓄積症であることが同定された。我が国では 60 例ほどの報告がみられ、20 歳以前に多くが発症し、平均年齢が男性 40.4 歳、女性 36.8 歳となっている。本症は知能低下・錐体路症状・小脳症状などの進行性神経障害、アキレス腱黄色腫及び若年性白内障、早発性心血管疾患などにより特徴づけられる疾患である。

2. 原因

CYP27 遺伝子異常による欠損から C27-ステロイド側鎖の酸化障害がおきると、コレステロールから胆汁酸が合成される経路が障害される。コール酸と CDCA の合成経路に入るが、*CYP27* 欠損のために CDCA 合成が行われず、コレスタノールや胆汁アルコールの過剰産生が起こる。CDCA によるコレステロール分解へのネガティブフィードバックが消失するため、コレスタノール・胆汁アルコールの産生が助長される。

また、27-水酸化コレステロールが、コレステロール逆転送系で重要な機能をもつ LXR の内因性リガンドであることから、LXR 機能低下によるマクロファージからのコレステロール排出障害の結果、黄色腫や若年性動脈硬化症の一因となっている可能性がある。

3. 症状

進行性の神経障害(知能低下・錐体路症状・小脳症状など)

皮膚・腱黄色腫

若年性白内障

早発性心血管疾患

4. 治療法

胆汁酸プール補充目的に CDCA を投与することで、コレステロール・コレスタノールの産生を抑制する。海外の報告では、CDCA 長期投与1年後から知能低下、錐体路症状、小脳症状、末梢神経症状などの臨床症状及び脳波異常、CT スキャンでの異常所見の改善を認めたという報告がある。

5. 予後

進行性の神経障害により若年時より著しく ADL が低下する。早発性心血管疾患による心血管死が生命予後を規定する。

○ 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(CYP27遺伝子異常が関与している。)
3. 効果的な治療方法
未確立(CDCA長期投与が有効である可能性が示されている。)
4. 長期の療養
必要(遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため。)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準。)
6. 重症度分類
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

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門 教授 石橋俊

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

脳腱黄色腫症の診断基準

A. 症状

1. 若年発症の白内障
2. 思春期以降発症のアキレス腱黄色腫
3. 成人期発症の進行性の神経症状
(認知症、精神症状、錐体路症状、小脳症状、痙攣など)

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見 (Cut Off 値を設定)
 - (1) 血清コレステロール濃度 $5\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上、又は血清コレステロール:コレステロール比 0.3% 以上
参考…血清コレステロール濃度正常値 $2.35\pm 0.73\mu\text{g}/\text{mL}$
 - (2) 正常～低コレステロール血症
 - (3) ケノデオキシコール酸低値
 - (4) 胆汁アルコール濃度高値
2. 画像所見
頭部 MRI T2 強調画像での歯状核の高信号

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

家族性高コレステロール血症、シトステロール血症、閉塞性胆道疾患、甲状腺機能低下症

D. 遺伝学的検査

CYP27 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの2項目以上+Bのうち1-(1)を含む2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2項目以上+Bのうち1-(1)を含む2項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの。

Possible: Aのうち2項目以上+Bのうち1項目以上。

<重症度分類>

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状及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	自覚症状及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: 発症以前の活動が全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。

※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あって、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ものについては、医療費助成の対象とする。

264 無 β リポタンパク血症

○ 概要

1. 概要

無 β リポタンパク血症は著しい低コレステロール血症及び低トリグリセリド血症を来す、まれな常染色体劣性遺伝疾患である。アポ B 含有リポタンパクであるカイロミクロン、VLDL、LDL が欠如しており、患者血中にアポ B はアポ B-48、アポ B-100 とともに認めない。脂肪吸収障害とそれによる脂溶性ビタミン欠乏症が授乳開始時より持続するため、適切な治療を長期に継続しないと不可逆的な眼症状、神経障害を来しうる。1993 年に本疾患において *MTP* の遺伝子異常が同定され、*MTP* 欠損症とも呼ばれる。

2. 原因

MTP 遺伝子異常が病態形成に大きく関与する。*MTP* は肝・小腸で合成されたアポ B 蛋白にトリグリセリドが付加され VLDL 及びカイロミクロン粒子が形成される過程に不可欠である。肝での VLDL 産生により末梢組織に必要なコレステロールの輸送がなされ、小腸でのカイロミクロン形成により脂肪が吸収される。*MTP* の欠損によりトリグリセリドと結合しないアポ B は速やかに分解されて血中に分泌されない。

3. 症状

脂肪吸収障害と、それに伴う脂溶性ビタミンの吸収障害(特にビタミン E 欠乏)を認める。脂肪吸収の障害により、授乳開始とともに始まる脂肪便、慢性下痢、嘔吐と発育障害を呈する。

また、脂溶性ビタミンの吸収障害により、思春期までに網膜色素変性などの眼症状、多彩な神経症状(脊髄小脳変性による運動失調や痙性麻痺、末梢神経障害による知覚低下や腱反射消失など)を呈する。ほかにビタミン K 欠乏による出血傾向や心筋症による不整脈死の報告もある。

4. 治療法

根治療法はなく対症療法のみである。脂溶性ビタミンの補充療法を行うが、特にビタミン E が重要である。幼児には1日 1,000~2,000mg、成人には 5,000~10,000mg の長期大量投与によって神経症状の発症及び進展を遅延させる可能性がある。消化器症状に対しては脂肪制限、特に長鎖脂肪酸を制限する。栄養障害に対してはカイロミクロンを経ずに吸収される中鎖脂肪(medium-chain triglyceride: MCT)を投与することもある。

5. 予後

未治療では 30 歳前後までに歩行障害など著しい ADL 障害を来すこともある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
100人未満(わが国では1983年に第1例が報告されて以降数家系のみ)
2. 発病の機構
不明(MTP遺伝子異常が関与している。)
3. 効果的な治療方法
未確立(ビタミンEの長期大量補充療法、脂溶性ビタミン補充、中鎖脂肪投与などの対症療法)
4. 長期の療養
必要(遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類
先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門 教授 石橋俊

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

無 β リポタンパク血症の診断基準

必須項目

- ・血中総コレステロール 50mg/dL 未満
- ・血中トリグリセリド値 15mg/dL 未満

A. 症状

1. 脂肪便又は慢性下痢
2. 神経症状(運動失調、痙性麻痺、末梢神経障害による知覚低下や腱反射消失など。)
3. 網膜色素変性症(夜盲、視野狭窄、視力低下など)

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見
 - ・血中アポ B 濃度 5mg/dL 未満
 - ・有棘赤血球の存在

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

家族性低 β リポタンパク血症、カイロミクロン停滞病(アンダーソン(Anderson)病)、甲状腺機能亢進症

※家族性低 β リポタンパク血症ホモ接合体との確実な鑑別は、本人のデータのみでは困難であり遺伝子変異の同定を要するが、以下の所見を参考に鑑別可能である。

- ・1～2親等親族のコレステロール低値

本症は常染色体劣性遺伝であり1親等家族に軽度低脂血症を認めないが、家族性低 β リポタンパク血症は常染色体共優性遺伝であるため、ホモ接合体の1親等親族(ヘテロ接合体)に正常の1/2程度の低脂血症を認める。両親・兄弟の血清脂質・血中アポ B 濃度、脂溶性ビタミン濃度の測定も参考になる。

D. 遺伝学的検査

MTP 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite: 必須項目を満たす例で、A・Bの各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: 必須項目を満たす例で、A・Bの3項目以上(Bの1項目を含む)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>

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)(一部改変)

点数

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

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

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

総合評価

I から VI までの各評価及び総点数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

※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あって、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ものについては、医療費助成の対象とする。

265 脂肪萎縮症

○ 概要

1. 概要

脂肪萎縮症は全身性あるいは部分性に脂肪組織が消失する疾患で、脂肪組織の消失とともに重度のインスリン抵抗性糖尿病や高中性脂肪血症、非アルコール性脂肪肝炎など様々な代謝異常を発症する予後不良な難治性疾患である。脂肪萎縮そのものに対する根治療法は開発されていないが、脂肪萎縮に伴うインスリン抵抗性を中心とする代謝異常に対しては、レプチンの有効性が証明され、レプチン製剤の市販が最近開始された。

2. 原因

脂肪萎縮症には遺伝子異常による先天性のものと、自己免疫などによる後天性のものが存在し、それぞれに全身の脂肪組織が欠如する全身性脂肪萎縮症と、下肢などの特定の領域に局限して脂肪組織が消失する部分性脂肪萎縮症が存在する。先天性脂肪萎縮症の原因遺伝子は近年相次いで報告されているが、脂肪萎縮のメカニズムについては不明なものが多い。後天性の多くは自己免疫異常によるものと考えられているが、こちらもその詳細は明らかでない。

3. 症状

脂肪萎縮症では脂肪組織の減少に伴いインスリン抵抗性を特徴とする糖尿病を発症する。強いインスリン抵抗性のため従来の糖尿病治療薬ではコントロールが困難で、糖尿病性網膜症や腎症、神経障害を高頻度に合併する。また著明な高中性脂肪血症や非アルコール性脂肪肝も認められる。血中中性脂肪濃度の著しい上昇はしばしば急性膵炎をひき起す。非アルコール性脂肪肝も重度であることが多く、肝硬変への進展もしばしば認められる。インスリン抵抗性は高インスリン血症をもたらす、さらに骨格筋肥大や心筋肥大をはじめとする臓器腫大や黒色表皮腫をもたらす。これはインスリンが有している細胞増殖作用や成長促進作用に加えて、インスリンとインスリン様成長因子受容体とのクロストークによる機序が考えられている。これに関連して先天性脂肪萎縮症では小児期の発育速度は早い骨端閉鎖の時期も早く、成人症例では先端巨大症様の外観を呈する。さらに女性症例では多嚢胞性卵巣症候群や高アンドロゲン血症を呈し、月経異常や多毛症、外性器肥大が高頻度に認められる。

4. 治療法

現在のところ脂肪萎縮そのものに対する治療法は無い。このため脂肪萎縮症に対する治療は美容上の問題に対する形成外科的手術や代謝合併症に対する対症治療に限られている。最近、脂肪萎縮症に伴う高血糖、高中性脂肪血症に対してレプチン製剤の市販が開始された。レプチンは脂肪組織から分泌されるホルモンであり、脂肪組織の減少に伴う血中レプチン濃度の低下が脂肪萎縮症でみられる糖脂質代謝異常の主因であると考えられている。実際、レプチン治療により脂肪萎縮症の糖尿病や高中性脂肪血症、脂肪肝が劇的に改善することが報告されている。

5. 予後

脂肪萎縮症患者は糖尿病合併症以外にも、高中性脂肪血症からくる急性膵炎や肝硬変、肥大型心筋症が死因となることが多く、平均寿命は 30～40 歳と言われ、極めて予後不良である。

○ 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(先天性では遺伝子異常、後天性では自己免疫異常が主に関与すると考えられている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(代謝合併症に対してはレプチン製剤が有効。)

4. 長期の療養

必要(現在のところ脂肪萎縮そのものに対する根治療法が無いため。)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり。)

6. 重症度分類

インスリン抵抗性を認め、糖尿病、高インスリン血症又は高中性脂肪血症を有する脂肪萎縮症を対象とする。

○ 情報提供元

「難治疾患等克服研究事業「脂肪萎縮症に関する調査研究」」

研究代表者 自治医科大学 准教授 海老原健

<診断基準>

Definite のみ対象とする。ただし、D. 後天性部分性脂肪萎縮症のうち抗 HIV 治療薬によるもの及び骨髄移植後のものは薬剤性や二次性であることから対象除外とする。

脂肪萎縮症の診断基準

A. 先天性全身性脂肪萎縮症

出生直後より全身の脂肪組織の消失が認められ、下記の1及び2を満たす場合を Definite (確定)とする。

1. MRI T1 強調画像にて全身の皮下脂肪組織、腹腔内脂肪組織の消失を認めること。
2. 神経性食思不振症等の拒食症、悪性疾患や慢性疾患に伴う悪液質が除外されること。

なお、原因遺伝子変異としては *AGPAT2*、*BSCL2*、*CAVI1*、*PTRF* 各遺伝子のホモ接合体変異又は複合ヘテロ接合体変異が知られている。

B. 後天性全身性脂肪萎縮症

出生時には脂肪組織の異常が認められないが、その後、全身の脂肪組織の消失が認められ、下記の1及び2を満たす場合を Definite (確定)とする。

1. MRI T1 強調画像にて全身の皮下脂肪組織、腹腔内脂肪組織の消失を認めること。
2. 神経性食思不振症等の拒食症、悪性疾患や慢性疾患に伴う悪液質が除外されること。

なお、脂肪組織の減少・消失が出現する以前にしばしば皮下脂肪織炎や若年性皮膚筋炎、若年性関節リウマチなどの膠原病の合併が認められる。

C. 家族性部分性脂肪萎縮症

思春期前後に四肢の皮下脂肪組織の消失が認められ、下記の1、2、3の全てを満たす場合を Definite (確定)、1、2のみを満たす場合を Possible (疑い例)とする。

1. MRI T1 強調画像にて四肢の皮下脂肪組織の消失を認めること。
2. 神経性食思不振症等の拒食症、悪性疾患や慢性疾患に伴う悪液質が除外されること。
3. *LMNA*、*PPARG*、*AKT2*、*ZMPSTE24*、*CIDEA*、*PLIN1* のいずれかの遺伝子にヘテロ接合体変異又は *PSMB8* 遺伝子にホモ接合体変異あるいは複合ヘテロ接合体変異をみとめること。

なお、*LMNA*、*PPARG*、*AKT2*、*ZMPSTE24*、*CIDEA*、*PLIN1* の変異による場合には常染色体優性の遺伝形式をとることからしばしば家族内発症が認められる。

D. 後天性部分性脂肪萎縮症

出生時には脂肪組織の異常を認められないが、その後、四肢の皮下脂肪組織や上半身の脂肪組織の消失が認められ、下記の1、2、3の全てを満たす場合を Definite (確定)、1、2のみを満たす場合を Possible (疑い例)とする。

1. MRI T1 強調画像にて四肢の皮下脂肪組織あるいは頭頸部を含む上半身の脂肪組織の消失を認めること。
2. 神経性食思不振症等の拒食症、悪性疾患や慢性疾患に伴う悪液質が除外されること。
3. 抗 HIV 治療薬の使用、骨髄移植後あるいは C3 補体価の低下を認めること。

なお、抗 HIV 治療薬の使用や骨髄移植後では皮下脂肪組織の消失が認められ、C3 補体価の低下には上半身の脂肪組織の消失を合併する。

<重症度分類>

インスリン抵抗性を認め、糖尿病、高インスリン血症又は高中性脂肪血症を有する脂肪萎縮症を重症例とし、対象とする。

インスリン抵抗性は、以下を満たす場合とする。

HOMA-IR(空腹時血糖値 mg/dLx 空腹時インスリン値 μ U/mL/405) \geq 2.6

糖尿病

日本糖尿病学会の糖尿病診断基準

1. 早朝空腹時血糖値 126mg/dL 以上
2. 75gOGTT で2時間値 200mg/dL 以上
3. 随時血糖値 200mg/dL 以上
4. HbA1c6.5%以上

のいずれかが確認された場合。

高インスリン血症は、以下を満たす場合とする。

空腹時インスリン値 30 μ U/mL 以上

高中性脂肪血症

日本動脈硬化学会及びメタボリックシンドロームの診断基準

血中中性脂肪値 150mg/dL 以上

※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あって、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ものについては、医療費助成の対象とする。

○ 概要

1. 概要

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

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

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

2. 原因

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

3. 症状

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

4. 治療法

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

5. 予後

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

疾患の典型例においては、以下の様な進行パターンに分類できる。

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

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

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

○ 要件の判定に必要な事項

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

○ 情報提供元

「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」

研究代表者 京都大学大学院医学研究科発達小児科 教授 平家俊男

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

中條・西村症候群診断基準

以下にて中條・西村症候群の診断を行う

1. 臨床症状

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

2. *PSMB8* 遺伝子解析

<診断のフローチャート>

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

<重症度分類>

重症度分類にて中等症以上の症例を助成対象とする。

重症度分類

以下の表を参照し、

軽症 :スコアが全て0か1。

中等症 :1つでもスコア2がある。

重症 :1つでもスコア3がある。

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

(注1)発熱発作の定義は当該疾病が原因となる 38.0℃以上の発熱を発熱発作とする。その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。発作と発作の間には少なくとも 24 時間以上の無発熱期間があるものとし、それを満たさない場合は一連の発作と考える。

※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あって、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ものについては、医療費助成の対象とする。