

98 好酸球性消化管疾患

○ 概要

1. 概要

消化管を主座とする好酸球性炎症症候群(Eosinophilic Gastro-Intestinal Disorder:EGID)は、新生児～乳児における食物蛋白誘発胃腸炎(ここでは日本における Food-Protein Induced Enterocolitis Syndrome という意味で N-FPIES と呼ぶ。)、幼児～成人における好酸球性食道炎(EoE)、好酸球性胃腸炎(EGE)の総称である。特に新生児期～乳児期の患者は、1990 年台末から急激に増加していると考えられている。また、EGE は本邦に特に患者が多い。診断法、治療法が確立していないことから、多くの患者が苦しんでいる。

新生児～乳児における食物蛋白誘発胃腸炎(N-FPIES)では 10%の患者は、生命にかかわる重大な合併症を引き起こすため、緊急の治療が必要となる。治療困難症例の場合、症状は一生続く。

幼児～成人における好酸球性食道炎(EoE)では、嚥下障害のために日常生活が障害されるとともに、長期経過例では、食道狭窄を起こし観血的な治療が必要となる。

幼児～成人における好酸球性胃腸炎(EGE)は胃-大腸に至る重要な臓器が障害されるが、欧米では症例数が少ないこともあり、診断治療研究が進んでいない。多くの患者を抱える我が国で研究を進歩させる必要がある。60%程度の例で再発を繰り返し、慢性化してステロイド依存性となるなどして薬剤治療にともなう様々な副作用が問題となる。日本では好酸球性胃腸炎(EGE)は、以前から症例報告が多いが、好酸球性食道炎(EoE)は少ない。逆に欧米では好酸球性食道炎(EoE)が多く、EGE は少ない。世界的に EGE の診断治療法に関する研究は遅れている。

2. 原因

免疫反応の異常により、消化管で炎症が起きることが原因である。この免疫学的異常についての詳細は明らかになっていないが、消化管において好酸球の著明な浸潤が見られることが特徴である。

3. 症状

新生児～乳児における食物蛋白誘発胃腸炎(N-FPIES)は、主に反復する嘔吐、下痢、血便、体重増加不良が見られ、10%の重症者は腸閉塞、腸破裂、低蛋白血症、発達遅滞、ショック(循環不全)などを合併する。

幼児～成人における好酸球性食道炎(EoE)は、食道のみに炎症が見られ、食物が飲み込みにくい、つかえ感などを生じる。

好酸球性胃腸炎(EGE)は、全消化管に炎症が及ぶ可能性があるが、食欲不振、嘔吐、腹痛、下痢、血便、体重減少、腹水などが見られる。また、重症者では、消化管閉塞、腸破裂、腹膜炎を起こすことがある。

4. 治療法

新生児～乳児における食物蛋白誘発胃腸炎(N-FPIES)は、炎症の引き金となっている食物を同定できた場合は、これを除去することで改善することが多い。しかし、この同定は困難な場合も多く、これが不可能な

場合、炎症は持続する。

好酸球性食道炎(EoE)については、食道のみに効果を与える局所ステロイド薬が効果を示すが、中止すると再発することが多い。

好酸球性胃腸炎(EGE)は、全身性のステロイド薬が使用されることが多い。しかし、根本的に炎症を寛解させることが難しいため、長期にわたって使用せざるを得ないステロイド薬の副作用、つまり糖尿病、骨粗鬆症、うつ状態などに苦しむことが多い。

5. 予後

腸閉塞、腸破裂、腹膜炎、低蛋白血症、発達遅滞、ショック(循環不全)などがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 5,000 人(研究班による)

2. 発病の機構

不明(好酸球の活性化に關与するサイトカインの影響が示唆されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし。)

4. 長期の療養

必要(食道や胃腸の正常な機能が障害、慢性炎症が持続。)

5. 診断基準

あり(研究班の診断基準等)

6. 重症度分類

中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

乳児～成人の好酸球性消化管疾患、良質な医療の確保を目指す診療提供体制構築のための研究」

研究代表者 国立成育医療研究センター 好酸球性消化管疾患研究室、アレルギーセンター

室長 野村 伊知郎

<診断基準>

以下の3疾患と診断されたものを対象とする。

1. 新生児乳児食物蛋白誘発胃腸炎 N-FPIES 診断治療指針

Step3で対象とする。

診断と治療の手順

以下の5つのステップに分かれている。

- Step1. 症状から本症を疑う
- Step2. 検査による他疾患との鑑別
- Step3. 治療乳へ変更し症状消失を確認
- Step4. 1か月ごとに体重増加の確認
- Step5. 確定診断及び離乳食開始のための負荷試験

Step1. 症状から本症を疑う: 新生児期、乳児期早期に哺乳開始後、不活発、腹部膨満、嘔吐、胆汁性嘔吐、哺乳力低下、下痢、血便のいずれかの症状が見られた場合に疑う。

また、体重増加不良、活動性低下など非特異的な症状のみで、消化器症状が見られない場合も10%以上あり、注意が必要である。血便のみが見られ、全身状態が良好な群は Food-protein induced proctocolitis という病名で呼ばれ、緊急性は低い。

Step2. 検査による他疾患との鑑別: 血液検査(血算、血液像、凝固能、血液生化学スクリーニング、血液ガス、補体、CRP、総IgE、牛乳特異的IgE)、便粘液細胞診、便培養、寄生虫卵検査、画像診断、場合によってはファイバースコープ、腸生検組織診を行い、以下の疾患を鑑別する。

- 壊死性腸炎
- 消化管閉鎖
- 細菌性腸炎
- 偽膜性腸炎
- 溶血性尿毒症症候群
- 寄生虫疾患
- 乳糖不耐症
- 新生児メレナ
- メッケル憩室症
- 中腸軸捻転
- 腸重積
- 幽門狭窄症
- ヒルシュスプルング病
- クローン病
- 潰瘍性大腸炎

本症は検査に以下の特徴があるが、現時点では有症状期の確定診断が難しいため、とりあえず治療を開始(栄養の変更)して症状改善を観察すべきと思われる。

- a) 質の高いリンパ球刺激試験で基準値を越える値
 - b) 便粘液細胞診にて、好酸球が石垣状に見られる
 - c) 腸粘膜組織検査で多数の好酸球を認める(400xで20個以上、視野数22)
 - d) 末梢血好酸球増加、平均+3SD以上の高値では診断価値が高い
 - e) 牛乳特異的IgE抗体(FPIESの初発時陽性率は32.1%である10)
 - f) (パッチテスト、プリックテストは研究段階にある。)
- a)~c)のいずれかが陽性の場合には単独で検査から“強い疑い症例”とする。a)~c)が陰性又は検査が行えない場合、d)、e)が共に陽性の場合にも“強い疑い症例”とする。d)、e)のいずれかひとつが陽性の場合“疑い症例”とする。a)~e)全てが陰性であっても本症を否定することはできない。このときも負荷試験で確定診断が可能である。

末梢血好酸球は平均+3SD以上(簡単にいえば30%以上)の高値では単独で強い疑いとするべきである(後述)。

Step3. 治療乳への変更: 以上から本症を疑い、治療乳に変更する。同症であればすみやかに症状が改善することが多い。牛由来ミルクで発症した場合には母乳、母乳で発症した場合は加水分解乳、アミノ酸乳を選択する。炎症が慢性化している場合は、数週間症状が遷延する場合もある。加水分解乳においてもアレルギー症状を示す症例が少なからず存在する。重症感のある場合は、最初からアミノ酸乳とすべき場合もある。

Step4. 体重増加の確認: 治療乳にて1か月ごとに、症状が見られず、体重増加が良好であることを確認する。同時に保護者の疑問、不安に答えて、自信を持って養育できるように導く必要がある。

Step5. 確定診断のための負荷試験: 症状寛解後2週間~5か月で、確定診断のためにミルク負荷テストを行う。発症時の症状から重症であるとみなされる場合、保護者が望まない場合は負荷を延期したり、行わないこともある。事前にプリックテスト、特異的IgE検査により、I型アレルギーの危険性を予測しておく。負荷試験の詳細は後述する。

また、本症は米、大豆、小麦などに対しても反応を起こすことがあるため、離乳食に備えてこれらの負荷テストを家庭などで行うとよい。

2. 好酸球性食道炎の診断指針

1. 症状(嚥下障害、つかえ感等)を有する。
2. 食道粘膜の生検で上皮内に2015/HPF以上の好酸球が存在している。
(生検は食道内の数か所を行うことが望ましい。)
3. 内視鏡検査で食道内に白斑、縦走溝、気管様狭窄を認める。
4. CTスキャンまたは超音波内視鏡検査で食道壁の肥厚を認める。

5. 末梢血中に好酸球増多を認める。
6. 男性

1と2を満たすものを対象とする。これら以外の他の項目は参考とする。

3. 好酸球性胃腸炎の診断指針

1. 症状(腹痛、下痢、嘔吐等)を有する。
2. 胃、小腸、大腸の生検で粘膜内に好酸球主体の炎症細胞浸潤が存在している。
(20/HPF以上の好酸球浸潤、生検は数か所以上で行い、また他の炎症性腸疾患を除外することを要する)
3. 腹水が存在し腹水中に多数の好酸球が存在している。
4. 喘息などのアレルギー疾患の病歴を有する。
5. 末梢血中に好酸球増多を認める。
6. CT スキャンで胃、腸管壁の肥厚を認める。
7. 内視鏡検査で胃、小腸、大腸に浮腫、発赤、びらんを認める。
8. グルココルチコイドが有効である。

1と2又は3を満たすものを対象とする。これら以外の項目は参考とする。

<重症度分類>

●N-FPIES 新生児～乳児食物蛋白誘発胃腸炎の重症度分類
中等症以上を対象とする。

I. 重症:以下に挙げる重度の症状を伴う場合

- 腸穿孔
- 腸閉塞
- 外科手術が必要となった
- 重度のショック
- 成長障害
- 低蛋白血症

II. 中等症:QOL の低下があり、疾患最盛期の症状スコア(別表)が 20 点以上の場合

III. 軽症:QOL の低下を伴わない場合
少量の血便が持続しているなど

N-FPIES 症状スコア表

40 点以上重症 20～39 点中等症 19 点以下軽症

西暦 年 月 日

全身状態

- 調子良く、活動制限なし 0
- 月齢相応の活動が、通常より制限される 6
- 状態不良でしばしば活動制限あり 12
- 発達の明らかな遅れあり 18

体重、SD

- 1SD 以上 0
- 1SD 未満 3
- 2SD 未満 12
- 3SD 未満 18

嘔吐

- 嘔気なし 0
- 1～2回／日の嘔吐 6
- 3～5回／日の嘔吐 12
- 6回／日以上嘔吐 16

食欲不振

- 食欲はある 0
- 食欲がないことがある 6
- 食欲はいつもない 12
- 食欲はほとんどなく、経管栄養などを必要とする 16

下痢

- 0～1回／日の水様便まで 0
- 2～5回／日の水様便。月に7日以上 6
- 6回以上／日の水様便。1日以上 12
- 脱水を起こし、点滴を必要とした 16

血便

- 血便なし 0
- 少量の血が混じる程度。月に4日以上 6
- 明らかな血便。月に4日以上 12
- 大量の血便。月に4日以上 16

●EGE、EoE、好酸球性胃腸炎、好酸球性食道炎(2～19 歳対象)

重症度

抗炎症薬の使用の程度により、ステップアップさせる。

I. 重症:以下に挙げる重度の症状を伴う場合

- 腸穿孔
- 腸閉塞
- 外科手術が必要となった
- 重度のショック
- 成長障害
- 低蛋白血症
- ステロイド長期使用による副作用

II. 中等症:QOL の低下がある場合

一年間で最も重症であった時期の症状スコア(別ページ)が 15 点以上の場合

III. 軽症:QOL の低下を伴わない場合

一年間で最も重症であった時期の症状スコア(別ページ)が 15 点以下の場合

EGE、EoE の2～19 歳における症状スコア採点表 (N-FPIES のスコア表は、一部が異なる)

Pediatric EGID Activity Index ver.20120922

症状の chronicity について

- Persistent type (food suspected;)
- Intermittent type (Season; food suspected;)
- 分類不能、もしくは混合型

治療について

- 副作用が懸念される抗炎症薬治療あり ()
- 副作用の懸念低い抗炎症薬治療あり ()

点 /計 100 点 直前の 1 か月間で判定 40 点以上重症 15-39 点中等症 14 点以下軽症

全身状態 (EGID による状態悪化が推定される場合)

- 0 調子よく、行動制限なし
- 3 年齢相応の行動が、通常より制限される
- 6 状態不良でしばしば行動制限あり
- 10 発達の明らかな遅れあり

腹痛

- 0 腹痛なし
- 3 軽度、短時間で、活動を制限しない
- 6 中等度、連日で長く続いたり、就眠後に起こる
- 9 重度、鎮痛剤の使用を必要とする痛みが常にある

体重

- 0 体重増加、もしくは安定
- 3 体重が増えない
- 6 体重 < -2SD
- 9 体重 < -3SD

下部消化管を代表する症状(1)下痢、一日の回数

- 0 0-1 回の水様便まで
- 3 2-5 回の水様便 月に 4 日以上
- 6 6 回以上の水様便。月に 4 日以上
- 9 脱水を起こした。

身長

- 0 -1SD ≤ 身長
- 3 -2SD ≤ 身長 < -1SD
(両親の身長から問題なければカウントしない)
- 6 身長 < -2SD
- 9 身長 < -3SD

下部消化管を代表する症状(2)血便 一日の回数

- 0 血便なし
- 3 少量の血が混じる程度 1 回以上
- 6 明かな血便 1 回以上
- 9 連日、大量の血便

上部消化管を代表する症状(1)嘔吐

- 0 嘔気なし
- 3 嘔気あり (嘔吐なし) 月に 4 日以上
- 5 1 回/日の嘔吐 月に 4 日以上
- 7 2-5 回/日の嘔吐 月に 4 日以上
- 9 6 回/日以上嘔吐 月 1 日以上

検査所見

- 0 アルブミン(Alb)、ヘモグロビン(Hb) とも異常なし
- 3 $3.0 \leq \text{Alb} < 3.5$, and/or $9.0 \leq \text{Hb} < 11.0$
- 6 $\text{Alb} < 3.0$ and/or $\text{Hb} < 9.0$
- 9 $\text{Alb} < 2.0$ and/or $\text{Hb} < 7.0$

上部消化管を代表する症状(2)嚥下障害

- 0 普通に食物を飲み込める
- 3 飲み込みにくいことがある 月に 4 日以上
- 6 いつも飲み込みにくく苦勞する
- 9 食物圧入、または内視鏡による摘出を経験した

末梢血好酸球割合

- 0 0 から 5%未満
- 3 5%以上 10%未満
- 6 10%以上 20%未満
- 9 20% <

上部消化管を代表する症状(3)食欲不振

- 0 食欲はある
- 3 食欲がないことがある 月に 4 日以上
- 6 食欲はいつもない
- 9 食欲はほとんどなく、経管栄養などを必要とする

●好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎の重症度分類
疾患最盛期の症状スコア(成人 EGID 重症度評価票)

計 82 点 **40 点以上重症** **15～39 点中等症** 14 点以下軽症
中等症以上を対象とする。

<p>上部消化管を代表する症状(1) 嘔吐</p> <p>3 嘔気あり(嘔吐なし)</p> <p>5 1回/日の嘔吐 月に4日以上</p> <p>7 2～5回/日の嘔吐 月に4日以上</p> <p>9 6回/日以上嘔吐 月1日以上</p> <p>上部消化管を代表する症状(2) 嚥下障害</p> <p>6 いつも飲み込みにくく苦勞する</p> <p>9 食物圧入又は内視鏡による摘出を経験した</p> <p>上部消化管を代表する症状(3) 食欲不振</p> <p>6 食欲はいつもない</p> <p>9 食欲はほとんどなく、経管栄養などを必要とする</p> <p>腹痛</p> <p>3 軽度、短時間で、活動を制限しない</p> <p>6 中等度、連日で長く続いたり、就眠後に起こる</p> <p>9 重度、鎮痛剤の使用を必要とする痛みが常にある</p> <p>下部消化管を代表する症状(1) 下痢</p> <p>3 2～5回の水様便 月に4日以上</p> <p>6 6回以上水様便 月に4日以上</p> <p>9 脱水を起こした。</p> <p>下部消化管を代表する症状(2) 血便</p> <p>3 少量の血が混じる程度 月に1回以上</p> <p>6 明かな血便 月に1回以上</p> <p>9 連日、大量の血便</p> <p>検査所見 (最小値をお選びください)</p> <p>3 $3.0 \leq \text{Alb} < 3.5$</p> <p>6 $2.0 \leq \text{Alb} < 3.0$</p> <p>9 $\text{Alb} < 2.0$</p>	<p>末梢血好酸球割合(最大値をお選びください)</p> <p>3 5%以上 10%未満</p> <p>6 10%以上 20%未満</p> <p>9 20%以上</p> <p>これまでに以下のいずれかの重大事象があったか</p> <p>0 ない</p> <p>5 ある</p> <p>EGID の合併症(穿孔、狭窄など)を解除するために手術を行った</p> <p>EGID の治療目的で過去1年間にステロイド、免疫抑制薬などの副作用が懸念される薬剤を使用したか</p> <p>0 使用していない</p> <p>5 使用した</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。

101 腸管神経節細胞僅少症

○ 概要

1. 概要

本症は、新生児期から消化管壁内神経節細胞の減少に起因する重篤な機能的腸閉塞症状を来す疾患であり、予後不良の先天性消化管疾患として知られている。多くは、生命維持のために、中心静脈栄養が長期にわたり必要であり、小腸移植の適応にもなり得る。

2. 原因

消化管壁内神経節細胞の減少に起因する消化管蠕動不全がその病因であり、病変部位は小腸から肛門までの広範囲にわたって認められる症例が多い。合併奇形はほとんど認めず、家族歴にも特筆すべきものはなく、現時点では遺伝的背景も乏しいと考えられる。

3. 症状

新生児期から発症し、腹部膨満、嘔吐、胎便排泄遅延が主な症状である。腸管神経節細胞の減少は広範囲に及び、また、減少の程度も症例ごとに異なることから、適切な腸瘻造設部位の推定が困難である。したがって、造設部位を誤ると、腸瘻造設後にうっ滞性腸炎が改善しないことになる。さらに、中心静脈栄養も長期になるため、カテーテル感染症や静脈栄養関連肝障害などの合併症も起こしやすい。主に新生児期に急性の腸閉塞として発症する。腸管神経の低形成が高度なものが多く、全消化管の蠕動不全を伴い、消化管の通過障害のために長期の食事摂取制限、静脈栄養管理を必要とする。これらは急性腸炎による敗血症のため突然死のリスクがある。

4. 治療法

診療方針については、中心静脈栄養、経腸栄養による栄養管理を行いながら、うっ滞性腸炎に対する減圧手術を付加することが必要となる。減圧のためには腸瘻の造設が必須となる。この際に造設部位が問題となり、初期のストーマ造設部位が本症の治療成績を決定する鍵となっている。2001～2010年の全国調査では、初回到空腸瘻造設例が、回腸瘻造設例に比較して、良好な予後を認める結果となっていた。一方で、腸瘻肛門側の機能障害腸管切除の是非については、その効果は不明であり、現在のところ一定の見解を得ていない。したがって、機能障害腸管の大量切除または温存を判断する必要があるが、現時点での方向性は決まっていない。さらに、重症例は、臓器移植により救命できる可能性があり、小腸移植や多臓器移植の対象疾患としての検討が今後の課題となる。

5. 予後

この疾患の多くが、重症の経過をたどり、死亡率も高い。2001～2010年の全国調査では死亡率は22.22%となっており、前回の全国調査の岡本らの集計した神経細胞減少例44例中の死亡例10例の死亡率22.73%と比較して、改善を認めていない。主な死亡原因は、静脈栄養とうっ滞性腸炎に起因する重症肝障害と敗血症であり、静脈栄養への依存度の低下と、普通食への移行の成否、有効な消化管減圧によるう

っ滞性腸炎回避の成否が、予後を左右すると考えられる。腸管の蠕動不全や異常拡張のため腸管内で細菌が異常増殖をきたしバクテリアトランスロケーション(bacterial translocation)による敗血症によるショックで突然死亡する症例や、長期間にわたり腸瘻の管理を必要とし、さらに長期にわたる静脈栄養の合併症としての敗血症や肝不全により死に至る症例が多い。また長期間にわたり、常時静脈路を必要とするために、静脈栄養路としての静脈が枯渇するという問題点もある。長期的な栄養障害のため身体発育障害や経口摂取不能のため精神障害をきたす場合もある。最近では適切な部位(高位空腸)に腸瘻を造設し下部腸管を含めて腸内容のうっ滞を予防する治療により生命予後の改善がみられるが、本症に対する根治的な治療法の開発には至っておらず、長期にわたる治療が必要であることに変わりはない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 100 人(研究班による)
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(小腸移植など)
4. 長期の療養
必要(経腸栄養管理や、静脈栄養管理や肝庇護療法が必要。)
5. 診断基準
日本小児外科学会関与の診断基準等あり
6. 重症度分類
研究班の重症度分類を用いて、重症例を対象とする。

○ 情報提供元

「小児期からの消化器系希少難治性疾患の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成研究班」
研究代表者 九州大学医学研究院小児外科 教授 田口智章

<診断基準>

1. 新生児早期から腸閉塞症状を発症する。
2. 病理組織採取からの診断基準に従う。

「神経節細胞の数が著しく減少し、壁内神経叢が低形成である。」

病変採取部位：少なくとも空腸又は回腸(できれば両方)と結腸の十分量な全層生検標本で診断する。

なお、新生児・乳児期の神経節細胞の病理診断には、高い専門性が求められる。また、最近では HuC/D 染色が神経節細胞のマーカーとしての有用性が認識されている。

<重症度分類>

重症例を対象とする。

腹痛、腹部膨満、嘔気・嘔吐などの腸閉塞症状により、日常生活が著しく障害されており、かつ以下の3項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを、重症例とする。

1. 経静脈栄養を必要とする。
2. 経管栄養管理を必要とする。
3. 継続的な消化管減圧を必要とする。^注

注)消化管減圧とは、腸瘻、胃瘻、経鼻胃管、イレウス管、経肛門管などによる腸内容のドレナージをさす。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

103 CFC 症候群

○ 概要

1. 概要

細胞内 Ras/MAPK シグナル伝達経路に存在する遺伝子の先天的な異常によって、成長・発達障害、知的障害、薄い眉毛や側頭部狭小などの特徴的な顔つき、脆弱でカールした毛髪、湿疹・角化異常・魚鱗癬などの皮膚症状、先天性心疾患、肥大型心筋症、てんかん、斜視、頭蓋骨早期癒合症、下腿浮腫などがみられる遺伝性疾患。

2. 原因

約半数強の患者で、*KRAS*、*BRAF*、*MAP2K1* (*MEK1*)、*MAP2K2* (*MEK2*) 遺伝子のいずれかに先天的な異常が認められる。残る患者群では、病因遺伝子はまだ同定されていない。これらの遺伝子は細胞内 Ras/MAPK シグナル伝達経路に存在するが、その異常がなぜ発達障害や種々の臨床症状をきたすかについては解明されていない。

3. 症状

成長・発達障害、知的障害、薄い眉毛や側頭部狭小などの特徴的な顔つき、脆弱でカールした毛髪、湿疹・角化異常・魚鱗癬などの皮膚症状、先天性心疾患、肥大型心筋症、てんかん、斜視、頭蓋骨早期癒合症、下腿浮腫などが認められる。

4. 治療法

根本的な治療法は知られていない。対症療法が行われる。心疾患や悪性腫瘍の早期発見と早期治療が、予後を大きく改善する。

5. 予後

ときに、白血病などの悪性腫瘍を合併する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 200 人(研究班による。)

2. 発病の機構

不明(遺伝子異常が示唆されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療なし。)

4. 長期の療養

必要(成長・発達障害、精神発達遅滞などがみられる。)

5. 診断基準

あり(学会関与の診断基準等あり。)

6. 重症度分類

研究班による重症度分類を用い、基準を満たすものを対象とする。

○ 情報提供元

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

研究代表者 慶應義塾大学医学部・臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

<診断基準>

CFC 症候群 (Cardio-Facio-Cutaneous 症候群 (心臓・顔・皮膚症候群))

- 1) 特徴的な臨床症状があり、該当する病因遺伝子 (*KRAS*、*BRAF*、*MAP2K1* (*MEK1*)、*MAP2K2* (*MEK2*)) のいずれかに変異が認められる。
 - 2) 下記の4項目を全て満たす。
 - ・特徴的な顔貌 (>92%)
 - ・知的障害 (100%)・特徴的な顔貌 (>92%)
 - ・心疾患 (84%) : 肥大型心筋症 (44%)、肺動脈狭窄症 (36%)、不整脈 (12%)
 - ・多彩な皮膚症状 : 毛孔角化症 (60%)、角化症 (56%)、色素沈着症 (40%)
- 1)又は2)を対象とする。

<参考> 臨床症状とその合併頻度

- ・特徴的な顔貌 (>92%)
- ・知的障害 (100%)
- ・言葉の遅れ (96%)
- ・カールした毛髪 (96%)
- ・相対的大頭症 (92%)
- ・短頸 (88%)
- ・低身長 (76%)
- ・心疾患 (84%) : 肥大型心筋症 (44%)、肺動脈狭窄症 (36%)、不整脈 (12%)
- ・多彩な皮膚症状 : 毛孔角化症 (60%)、角化症 (56%)、色素沈着症 (40%)

(注) 本診断基準は未成年にのみ適用される(成人以降に診断される例が確認されていない。)

<重症度分類>

※下記の基準(ア)、基準(イ)、基準(ウ)又は基準(エ)のいずれかを満たす場合

基準(ア):症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折又は脱臼のうちいずれか一つ以上続く場合

基準(イ):現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、βブロッカーのいずれかが投与されている場合

基準(ウ):治療で、呼吸管理(人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの)、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち一つ以上を行う場合

基準(エ):腫瘍等を合併し、組織と部位が明確に診断されている場合。ただし、治療後から5年経過した場合は対象としないが、再発などが認められた場合は、再度対象とする。

※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。

104 コステロ症候群

○ 概要

1. 概要

先天的な *HRAS* 遺伝子の異常によって、成長・発達障害、知的障害、特徴的な顔つき、緩い皮膚、巻き毛、乳頭腫、肥大型心筋症、悪性腫瘍の合併などがみられる遺伝性疾患。

2. 原因

HRAS 遺伝子の先天的な異常による。しかし、従来がん遺伝子として知られてきた *HRAS* の異常が、なぜこのような発達障害や種々の症状を来すかについては解明されていない。

3. 症状

成長・発達障害、知的障害、特徴的な顔つき、緩い皮膚、巻き毛、乳頭腫、肥大型心筋症などが認められる。

4. 治療法

根本的な治療法は知られていない。悪性腫瘍の早期発見・早期治療が予後を大きく改善することから、定期検診が必要である。

5. 予後

約 10% に、膀胱がん、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫などの悪性腫瘍を合併する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 100 人(研究班による)

2. 発病の機構

不明(遺伝子の異常が示唆されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療なし。)

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり(学会関与の診断基準等あり。)

6. 重症度分類

研究班による重症度分類を用い、基準を満たすものを対象とする。

○ 情報提供元

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

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

<診断基準>

1) 特徴的な症状を認め、生殖細胞系列において *HRAS* 遺伝子変異が同定される。

2) 下記の7項目を全て満たす。

- ・特徴的な顔貌・毛髪
- ・出生後の哺乳障害
- ・手掌・足底の深いしわ
- ・相対的大頭症
- ・心疾患: 肥大型心筋症、肺動脈狭窄、不整脈など
- ・アキレス腱の硬化
- ・精神発達遅滞

1) 又は2)を対象とする。

<参考> 臨床症状とその合併頻度

- ・特徴的な顔貌(92%)
- ・出生後の哺乳障害(88%)
- ・手足の深いしわ(88%)
- ・精神発達遅滞(81%)
- ・相対的大頭症(85%)
- ・カールしていて疎な毛髪(77%)
- ・柔らかく緩い皮膚(77%)・短頸(58%)
- ・指関節の可動性亢進(58%)
- ・心疾患(73%)～肥大型心筋症(58%)、不整脈(30%)
- ・患者の約15%に悪性腫瘍(膀胱癌、神経芽細胞腫、横紋筋肉腫など)を合併

(注)本診断基準は未成年にのみ適用される(成人以降に診断される例が確認されていない。)

<重症度分類>

※下記の基準(ア)、基準(イ)、基準(ウ)又は基準(エ)のいずれかを満たす場合

基準(ア): 症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折又は脱臼のうちいずれか一つ以上続く場合

基準(イ): 現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、βブロッカーのいずれかが投与されている場合

基準(ウ): 治療で、呼吸管理(人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの)、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち一つ以上を行う場合

基準(エ): 腫瘍等を合併し、組織と部位が明確に診断されている場合。ただし、治療後から5年経過した場合は対象としないが、再発などが認められた場合は、再度対象とする。

※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。

105 チャージ症候群

○ 概要

1. 概要

*CHD7*遺伝子のヘテロ変異により発症する多発奇形症候群である。発症頻度は、出生児 20,000 人に1人程度に発症する希少疾患である。C-網膜の部分欠損(コロボーマ)、H-心奇形、A-後鼻孔閉鎖、R-成長障害・発達遅滞、G-外陰部低形成、E-耳奇形・難聴を主症状とし、これらの徴候の頭文字の組み合わせにより命名されている。

2. 原因

チャージ症候群の原因遺伝子は、8番染色体 8q12.1 に存在する Chromodomain helicase DNA binding protein-7 (*CHD7*)であるが、多系統にわたり障害が発症する機序は不明である。

3. 症状

- ①成長障害や精神発達遅滞はほぼ必発である。成長障害は出生後に顕著となる。一部の症例に成長ホルモン分泌不全を伴う。
- ②70%程度に先天性心疾患を認める。
- ③顔面の非対称性(顔面神経麻痺症状)を認める。左右の耳介の形態も異なることが多い。眼瞼下垂、前上顎部の低形成(Premaxillary Underdevelopment)、下顎低形成(PierreRobin シークエンス)、口唇口蓋裂などの合併あり。これらの奇形に加えて、咽頭・喉頭の協調運動の低下により、哺乳障害・嚥下障害を来す。
- ④片側ないし両側性の虹彩・網膜・脈絡膜・乳頭のコロボーマ(欠損)はほぼ必発である。
- ⑤耳垂の無又は低形成などの耳奇形に加え、感音性・伝音性又は混合性難聴を認める。
- ⑥膜性・骨性の後鼻孔閉鎖(狭窄)を認める。口蓋裂の合併例も多く、その場合には後鼻孔閉鎖を認めない。
- ⑦停留精巣・尿道下裂、陰唇の低形成・二次性徴の欠如など性器低形成(～70%)

4. 治療法

多臓器に合併症を来すため、多面的な医療管理を必要とする。乳幼児期早期の生命予後を決めるのは先天性心疾患と呼吸器障害である。速やかに、気道(後鼻孔・口蓋・喉頭・気管)、心臓の評価と治療を進める。必要に応じて、後鼻孔閉鎖・狭窄に対する外科的治療を行う。喉頭の構造異常等により上気道閉塞を生じる場合には気管切開を行う場合もある。多くの患者では嚥下機能が低下しており、周術期には誤嚥に注意する。成長障害・発達遅滞を合併することから栄養・成長・療育等の問題について、早期介入・継続的なフォローを必要とする。哺乳障害・摂食障害が続く場合には経管栄養・胃瘻造設をおこなう。

5. 予後

成長障害・発達遅滞に加えて視力障害、心不全・チアノーゼ、呼吸障害、性腺機能不全、難聴などを合併

する。循環器・呼吸器という生命維持に必須の臓器の障害に感覚器の二重障害(聴覚障害・視覚障害)を伴う、慢性的かつ持続的な疾患であり、生活面での長期にわたる支障を来す。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 5,000 人(研究班による。)
2. 発病の機構
不明(多系統にわたり障害が発症する機序は不明。)
3. 効果的な治療方法
なし(根治療法なし。)
4. 長期の療養
必要(生活面での長期にわたる支障を来す。)
5. 診断基準
あり(学会関与の診断基準等あり。)
6. 重症度分類
研究班による重症度分類を用い、基準を満たすものを対象とする。

○ 情報提供元

「CHARGE 症候群の成人期の病像の解明と遺伝子診断の臨床応用・iPS 細胞の確立」

研究代表者 慶應義塾大学医学部・小児科学教室 准教授 小崎健次郎

「先天性異常の疾患群の診療指針と治療法開発をめざした情報・検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者 慶應義塾大学医学部・臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 慶應義塾大学医学部・臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 国立成育医療研究センター 病院長 松井陽

<診断基準>

確定診断例と臨床診断例を対象とする。

診断のカテゴリー

(1)確定診断

症状のいずれかから本症を疑い、原因遺伝子(*CHD7* 遺伝子)に変異を認める。

(2)臨床診断

必発症状を有し、大症状2つ以上有する。

又は、必発症状を有し、大症状1つと小症状2つを有する。

必発症状:

- ①耳介奇形を伴う両側性難聴
- ②低身長
- ③精神発達遅滞

大症状:

- ①眼コロボーマ(種類を問わない。)
- ②後鼻孔閉鎖又は口蓋裂
- ③顔面神経麻痺又は非対称な顔

小症状:

- ①心奇形
- ②食道気管奇形
- ③矮小陰茎若しくは停留精巣(男児)又は小陰唇低形成(女児)

<重症度分類>

※下記の基準(ア)、基準(イ)又は基準(ウ)のいずれかを満たす場合

基準(ア): 症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折又は脱臼のうちいずれか一つ以上続く場合

基準(イ): 現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、βブロッカーのいずれかが投与されている場合

基準(ウ): 治療で、呼吸管理(人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの)、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち一つ以上を行う場合

※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。

107 若年性特発性関節炎

○ 概要

1. 概要

16歳未満に発症した、原因不明の6週間以上持続する慢性の関節炎である。自己免疫現象を基盤とし、進行性・破壊性の関節炎を認め、ぶどう膜炎(虹彩炎)、皮疹、肝脾腫、漿膜炎、発熱、リンパ節腫脹などさまざまな関節外症状を伴う。全身症状の強い全身型と、全身症状のない関節型がある。

2. 原因

原因は不明であるが、個体側の要因(HLA等)と環境因子の双方が関与し、自己免疫現象を惹起すると考えられる。特に全身型ではIL-1・IL-18・IL-6など炎症性サイトカインの産生増加が病態の中心と考えられ、過剰形成されたIL-6/IL6 receptor(R)複合体が標的細胞表面のgp130に結合し、種々の生体反応を惹起する。関節局所では炎症細胞の浸潤と炎症性サイトカインの増加が見られ、滑膜増生や関節軟骨や骨組織の破壊を認める。また、機序は不明であるがぶどう膜炎を合併する例が約5~10%あり、抗核抗体(ANA)陽性例に認めやすいことから、眼内局所における自己免疫応答の関与が示唆されている。

3. 症状

全身型では発症時に強い全身性炎症所見を伴い、数週以上にわたり高熱が持続し、紅斑性皮疹、全身のリンパ節腫脹、肝脾腫、漿膜炎(心膜炎、胸膜炎)などを認める。

関節型では関節痛、関節腫脹、関節可動域制限、朝のこわばりなど関節症状が主体であるが、時に発熱など全身症状を伴う。進行すると関節強直や関節脱臼/亜脱臼などの関節変形を伴い、関節機能障害を残す。長期の炎症は栄養障害や低身長の原因となる。ぶどう膜炎は半数が無症状だが、有症者では視力低下、眼球結膜充血、羞明、霧視を訴える。関節炎の活動性とは無関係に発症し、ぶどう膜炎が先行する例もある。成人期に至った患者の半数に関節変形や成長障害(下肢長差や小顎症)が見られ、日常動作困難や変形性関節症・咬合不全など二次障害の原因となる。関節機能障害も約半数にみられ、約3%は車イス・寝たきり状態となる。ぶどう膜炎発症者では、約10年で60%に虹彩後癒着、緑内障、白内障、帯状角膜変性症などの眼合併症を発症する。また、第二次性徴遅延や卵巣成熟不全も一般発症率より高率とされる。

4. 治療法

関節痛に対して非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)や少量ステロイドの短期併用が用いられる。全身型では副腎皮質ステロイドの依存性が極めて高く、メチルプレドニゾンパルス療法など高用量ステロイド治療や血漿交換が用いられる。関節炎治療の中心は免疫抑制薬(第一選択:メトトレキサート)による寛解導入であるが、半数は難治性で関節破壊の進行がある。ステロイド抵抗性・頻回再発型の全身型患者では、保険適用のトシリズマブ(抗IL-6受容体モノクローナル抗体)が用いられる。トシリズマブで効果不十分・不耐の患者では同じく保険適用のカナキマブ(抗IL-1モノクローナル抗体)を用いる事が出来る。関節型の難治例に対しては、その他の免疫抑制剤(タクロリムス、サラゾスルファピリジン、イグラチモドなど)の併用や、

生物学的製剤(エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブ、アバタセプトなど)の併用を行う。欧米ではヤヌスキナーゼであるトファシチニブが承認されている。関節破壊が進行した例では関節形成術や人工関節術が考慮される。ぶどう膜炎に対しては、ステロイド点眼を中心とした局所治療が第一選択となる。局所治療に抵抗性/再発性の例では、ステロイドの全身投与や免疫抑制剤(MTX など)、生物学的製剤(アダリムマブ、インフリキシマブなど)が必要となる。

両型とも成人期に至った患者の半数で免疫抑制剤と生物学的製剤の併用が必要で、複数薬剤による疾患コントロールが必要である。成人患者においては他の生物学的製剤(インフリキシマブ、ゴリムマブ、セルトリツマブペゴル)の有用性も報告されている。妊娠・授乳を希望する症例では、胎児・乳汁に影響の少ない治療薬への変更を検討する。

5. 予後

全身型の約 10%は活動期にマクロファージ活性化症候群への移行が認められ、適切な治療がなされなければ播種性血管内皮凝固症候群・多臓器不全が進行して死に至る。

関節型の 16%は活動性関節炎が残存し、日常生活・社会活動・就労は制限される。また慢性疼痛が残存するため、心理社会面への影響も大きい。関節破壊による関節機能障害、関節可動域低下が進行すると関節手術が必要で(罹患 45 年で約 75%)ある。ぶどう膜炎は治療中でも半数に活動性を認め、難治例では失明の危険性を伴う。ぶどう膜炎患者の半数が 10 年以内に眼科手術を受けており、眼内レンズ挿入術が最多である。手術症例では、耐用年数の問題から 20~30 年後に人工関節・人工レンズの再置換手術が必要となる。治療を減量・中止すれば容易に再燃するため、長期的な治療および重症度に応じた生活制限を要する。死亡率は 0.3~1%とされており、マクロファージ活性化症候群、アミロイドーシス、感染症によるものが報告されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 8,000 人
2. 発病の機構
不明(個人の疾患感受性、自己免疫異常、自然免疫系の異常などの関与が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(抗炎症作用や免疫調整機能をもつ薬剤が使用されるが、いずれも対症療法である。)
4. 長期の療養
必要(関節炎病態は進行性・破壊性で、ぶどう膜炎も寛解せず、継続治療が必要であるため。)
5. 診断基準
あり(Edmonton 改訂 ILAR 分類基準 2001、日本リウマチ学会承認の診断基準)
6. 重症度分類
研究班による重症度分類を用いて、いずれかに該当する場合を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「自己免疫疾患に関する調査研究」

研究代表者 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 生涯免疫難病学講座 教授 森 雅亮

分担研究者 大阪医科薬科大学医学部小児科 非常勤講師 岡本奈美

日本小児科学会、日本小児リウマチ学会

当該疾病担当者 大阪医科薬科大学医学部小児科 非常勤講師 岡本奈美

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科小児地域成育医療学講座

寄付講座講師 清水正樹

1) 全身型若年性特発性関節炎

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 症状

1. 16歳の誕生日以前に発症した6週間以上持続する慢性の関節炎で、2週間以上続く弛張熱を伴う。
2. 次の項目の1つ以上の症候を伴う。
 - a 典型的な紅斑
 - b 全身のリンパ節腫脹
 - c 肝腫大又は脾腫大
 - d 漿膜炎
3. 本人および家族に乾癬を認めない。

<診断のカテゴリー>

Definite: A のすべてを満たすもの

<参考所見>

A. 症候と検査所見

- ・ 弛張熱、リウマトイド疹、関節炎を主徴とする全身型若年性特発性関節炎は、しばしば胸膜炎、心膜炎、肝脾腫を伴う。
- ・ 末梢血液検査の変化として白血球数の著増を認めるが、好中球が全分画の80~90%以上を占め左方移動は認めず、血小板増多、貧血の進行などが特徴である。
- ・ 赤沈値もCRPも高値である。血清アミロイドAも高値となる。また炎症が数か月以上にわたり慢性化すると、血清IgGも増加する。
- ・ フェリチン値が増加する例も多い(著増例では、マクロファージ活性化症候群への移行に注意)。
- ・ IL-6/IL6Rが病態形成に重要であることが判明している。

B. 診断

1. 本病型は、発病初期には診断に難渋する。とくに関節炎や典型的皮疹を欠く例では、様々な鑑別診断が行われる必要がある。血液検査でも特異的な検査項目はない。家族歴、現病歴の聴取を詳しく行う必要がある。
2. 弛張熱、発熱と共に生じるリウマトイド疹、関節炎の存在を明らかにすることが前提条件である。また、関節炎症の詳細な臨床的把握(四肢・顎関節計70関節+頸椎関節の診察)が不可欠である。ついで鑑別診断を行う。
3. 血液検査による炎症所見の評価(赤沈値、CRP)を行う。また、マクロファージ活性化症候群への移行に、注意深い観察と検査値の変化への対応が重要になる。

C. 鑑別診断

- ・ 感染症: 急性感染症、菌血症・敗血症、伝染性単核球症、伝染性紅斑
- ・ 感染症に対するアレルギー性反応: ウイルス性血球貪食症候群

- ・ 炎症性腸疾患:クローン病、潰瘍性大腸炎
- ・ 他のリウマチ性疾患:血管炎症候群(特に大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎)、全身性エリテマトーデス、若年性皮膚筋炎
- ・ 腫瘍性病変・悪性腫瘍:白血病、筋線維芽腫症
- ・ 自己炎症性症候群:新生児発症多臓器炎症性疾患(NOMID 症候群)または慢性炎症性神経皮膚関節症候群(CINCA 症候群)、高 IgD 症候群、家族性地中海熱、TNF 受容体関連周期性発熱症候群 (TRAPS)、キャッスルマン病

<重症度分類>

重症例を対象とする。

重症例の定義:以下のいずれかに該当する症例を重症例と定義する。

- ステロイドの減量・中止が困難で、免疫抑制剤や生物学的製剤の使用が必要
- マクロファージ活性化症候群を繰り返す
- 難治性・進行性の関節炎を合併する

2) 関節型若年性特発性関節炎

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

1. 16歳の誕生日以前に発症した6週間以上持続する慢性の関節炎
2. a 発症6か月以内の炎症関節が1～4か所に限局し、全経過を通して4か所以下の関節炎
b 発症6か月以内の炎症関節が1～4か所に限局し、発症6か月以降に5か所以上に関節炎がみられる
c 発症6か月以内の炎症関節が5か所以上に及ぶ関節炎

B. 検査所見

1. リウマトイド因子**陰性**
2. 3か月以上の期間において少なくとも2回以上リウマトイド因子**陽性**
3. 少なくとも一つ以上の画像所見で関節炎を反映した所見または関節破壊像を認める。

C. 鑑別診断

関節リウマチ、乾癬性関節炎、付着部炎関連関節炎、他のリウマチ性疾患、血管炎症候群、感染症、炎症性腸疾患、悪性疾患、キャッスルマン病、自己炎症性疾患

<診断のカテゴリー>

Definite: 下記のいずれかに相当するもの

持続型少関節炎: A1 およびA2a ならびにB1. およびB3を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

進展型少関節炎: A1 およびA2b ならびにB1. およびB3を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

リウマトイド因子陰性多関節炎: A1 およびA2c ならびにB1およびB3. を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

リウマトイド因子陽性多関節炎: A1 およびA2c ならびにB2. およびB3. を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: それぞれの Definite の基準において、B3を満たさないもの

<参考所見>

A. 症状

関節症状: 関節痛、関節腫脹、熱感、可動域制限、朝のこわばり、亜脱臼／脱臼、関節強直

関節外症状: 発熱、皮疹、肝脾腫、全身リンパ節腫脹、漿膜炎、倦怠感、ぶどう膜炎、リウマトイド結節

長期罹患による二次障害: 変形性関節症、慢性疼痛症、成長障害、下肢長左右差、小顎症、骨粗鬆症、アミロイドーシス、緑内障、白内障

B. 検査所見

血液検査: 炎症所見(白血球増多、CRP 上昇、血液沈降速度亢進、補体価上昇など)、自己抗体(リウマトイド因子・抗核抗体陽性)、関節炎所見(マトリックスメタロプロテイナーゼ-3増加)を認めるが、これらを認めない症例もある。HLA-B27 陰性を満たすことが望ましい。

画像検査: 単純エックス線・CT 検査・MRI・関節超音波検査などを行う。関節炎を反映した画像所見には、滑液貯留・滑膜肥厚・骨髄浮腫・血流増加などがあり、関節破壊像とは関節裂隙狭小化、関節強直、関節亜脱臼／脱臼、骨びらんなどをいう。

<重症度分類>

寛解基準を満たさず、下記のいずれかを満たすものを対象とする。

1. 若年性関節炎の活動性評価指数を用いて中等度以上の疾患活動性(Juvenile Arthritis Disease Activity Score-27 2.1 以上)を認めるもの
2. modified Rankin Scale(mRS)の評価スケールで3以上

○寛解基準

治療中に以下のすべての状態が直近の6か月以上連続するものを寛解とする。

1. 活動性関節炎がない
2. 活動性ぶどう膜炎がない、
3. 赤沈値正常* または CRP<0.3mg/dl
*正常値: 50 歳未満 男性 \leq 15mm/h 女性 \leq 20mm/h
50 歳以上 男性 \leq 20mm/h 女性 \leq 30mm/h
4. 朝のこわばりが 15 分以下

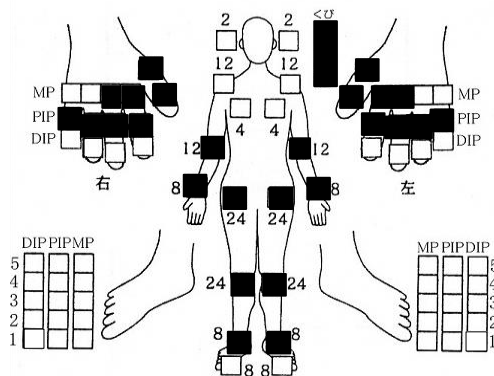
<参考所見>

活動性評価指数および機能障害評価指数

○Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-27: 以下の1~4項目の数値の総和で評価する(0~57)

1. 評価者による全般評価 (VAS) (0-10cm)
2. 患者による全般評価(VAS) (0-10cm)
3. 活動性関節炎* 数 (0-27)
*腫脹のある関節。腫脹がない場合は痛みによる可動域制限がある関節(下図参照)
4. 標準化赤沈値** (0-10)
**(赤沈1時間値(mm) - 20)÷10で算出 (20 mm/h未満は0、120 mm/h以上は10)

JADAS-27 の関節図: ■の 27 関節中、活動性関節炎数をカウントする。



国際小児リウマチ専門委員会による国際基準に従い、1.1～2.0を低疾患活動性、2.1～4.2を中疾患活動性、4.2以上を高疾患活動性とする。

○機能障害評価指数

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状および他覚徴候が共でない状態である
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	

※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。

109 非典型溶血性尿毒症症候群

○ 概要

1. 概要

溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome:HUS)は、微小血管症性溶血性貧血、血小板減少、急性腎障害を3徴候とする、小児に多く見られる疾患である。HUS の約 90%は下痢を伴い、O157 等の病原性大腸菌に感染することで発症する。一方で、病原性大腸菌感染によらないHUS が約 10%存在し、それらは血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy:TMA)の中でも、病原性大腸菌感染による HUS、ADAMTS13 活性低下(<10%)による血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura:TTP)、薬剤・移植などによる二次性 TMA を除外したものとして、非典型(atypical,a)HUS と呼ばれている。病原性大腸菌による HUS は比較的予後が良いのに対し、aHUS では致死率が約 25%と予後が非常に悪い。海外では、毎年 100 万人あたり成人で2人発症、小児では 100 万人に7人発症と報告がある。日本腎臓学会／日本小児科学会合同委員会による 2013 年の aHUS の診断基準では、aHUS を「血栓性微小血管症(TMA)から志賀毒素による HUS 及び ADAMTS13 活性著減による TTP を除いたもの」とし、その中の一部に先天性と後天性の「補体制御異常による aHUS」が含まれている。日本腎臓学会／日本小児科学会による「非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド 2015」における診断基準の改訂版では、先天性と後天性の補体制御異常による aHUS のみが新たに aHUS(補体関連 HUS)と定義された。TMA のうち、STEC-HUS、TTP、二次性 TMA を鑑別しえた患者で臨床的に aHUS と診断される。臨床的 aHUS 患者において、さらに aHUS の特異的な検査を行い、既知補体関連の病的遺伝子変異例、抗 H 因子抗体陽性例が aHUS 確定診断例である。医療費助成の対象とすべき疾病の範囲は、2015 年の基準による臨床的 aHUS 診断例、又は aHUS 確定診断例のみに対してであり、注意を要する。

2. 原因

aHUS は TMA を来す多彩な疾患を含み、そのうちの一部が補体活性化制御因子の遺伝子異常によることが分かってきた。これらの遺伝子異常は aHUS 患者の約 60%で見つがっている。これまでに先天性の例とし *CFH*、*CFI*、*CD46(MCP)*、*C3*、*CFB*、*THBD*、*diacylglycerol kinase & DGKE* の病的遺伝子変異、後天性の例として抗 H 因子抗体陽性例が aHUS を起こすと報告されている。ただし、原因の特定できない aHUS もある。

3. 症状

aHUS で見られる主な症状としては、血小板数の減少による出血斑(紫斑)などの出血症状や溶血性貧血による全身倦怠感、息切れなどである。また、高度の腎不全によって浮腫、乏尿が認められることもある。時に、発熱や精神神経症状などを認める場合がある。消化器症状を呈することもあり、注意を要する。

4. 治療法

現時点での有効な治療法としては、血漿交換や血漿輸注などの血漿療法と、ヒト化抗 C5 モノクローナル抗体製剤がある。血漿療法は 1970 年代後半から導入され、aHUS 患者の死亡率は 50%から 25%にまで

低下した。aHUS(補体関連 HUS)に対しては、ヒト化抗 C5 モノクローナル抗体が有効であるが、ヒト化抗 C5 モノクローナル抗体を用いるに当たっては付属の鑑別疾患を参考に、正しく診断することが重要である。

5. 予後

aHUS では、その約半数が血液透析を必要とする高度の腎不全に至ると言われており、致死率が 25%と高い理由は腎不全によるものである。1998年から2016年の症例を解析した本邦の報告では、致死率5.4%、腎死亡率15%であった。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

200人未満(研究班による)

2. 発病の機構

不明(遺伝子異常などが示唆されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(血漿交換や血漿輸注などの血漿療法、ヒト化抗 C5 モノクローナル抗体製剤があるが、根本的治療なし。)

4. 長期の療養

必要(約半数が、長期的に透析が必要な高度の腎不全に至る。)

5. 診断基準

あり(日本腎臓学会及び小児科学会関与の診断基準あり。)

6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「血液凝固異常症等に関する研究」班

研究代表者 金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科保健学専攻 病態検査学講座 教授 森下 英理子

<診断基準>

下記の aHUS 確定診断による Definite、又は臨床的診断による Definite を対象とする。

診断のカテゴリー

aHUS 確定診断による Definite:

- (1) 先天性の補体関連遺伝子異常として、2016 年現在で判明している *CFH*、*CFI*、*CD46(MCP)*、*C3*、*CFB*、*THBD*、*diacylglycerol kinase & DGKE* の 7 遺伝子の病的変異例
- (2) 後天性の aHUS として抗 H 因子抗体陽性例

臨床的診断による Definite:

下記の三徴候を認める TMA のうち、STEC-HUS、TTP、二次性 TMA(代謝異常症、感染症、薬剤性、自己免疫性疾患、悪性腫瘍、HELLP 症候群、移植後などによる TMA)を除いたものが臨床的 aHUS である。

- (1) 微小血管症性溶血性貧血:ヘモグロビン(Hb) 10g/dL 未満 ※

※Hb10g/dL 未満を満たさない場合においては、以下の微小血管症性溶血性貧血の存在により当該徴候を満たすものとする。血清 LDH の上昇、血清ハプトグロビンの著減、末梢血塗抹標本での破碎赤血球の存在をもとに微小血管症性溶血の有無を確認する。なお、破碎赤血球を検出しない場合もある。

- (2) 血小板減少:血小板(platelets:PLT) 15 万/ μ L 未満

- (3) 急性腎障害(acute kidney injury:AKI):

小児例では年齢・性別による血清クレアチニン基準値の 1.5 倍以上
(血清クレアチニンは、日本小児腎臓病学会の基準値を用いる。)
成人例では AKI の診断基準を用いる。

<鑑別疾患>

1. TMA の診断と TMA 類似疾患の鑑別

- ・溶血性貧血の確認と他疾患の鑑別:LDH の上昇、血液像で破碎赤血球の有無、ハプトグロビン著減の確認、またクームス試験により自己免疫性溶血性貧血を鑑別する。
- ・急性腎障害を来す他の疾患の鑑別
- ・播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation:DIC)の鑑別:PT、APTT、FDP、Dダイマー、フィブリノーゲンなどを測定し、DIC の診断基準などを用いて鑑別する。通常、DIC は敗血症、悪性腫瘍、血液疾患、外傷などの基礎疾患のもとで発症する。
- ・悪性貧血の鑑別:悪性貧血はまれに TMA の様な所見を呈することが報告されており、ビタミン B₁₂、葉酸を測定する。一般的に、悪性貧血では網状赤血球は減少していることが多い。
- ・ヘパリン起因性血小板減少症(heparin-induced thrombocytopenia:HIT)の鑑別

2. STEC-HUS の鑑別

便培養検査、便中の志賀毒素直接検出法、抗 lipopolysaccharide(LPS)-IgM 抗体などが、STEC 感染を証明するのに有用である。STEC-HUS では血便を約8割で認め、血液成分が多い重度の血便を伴い、超音波検査では上行結腸壁の著明な肥厚とエコー輝度の上昇が特徴的で、回盲部から肛門側まで肥厚

し、重症例では大腸全体に及ぶことも多い。小児では、STEC-HUS が TMA 全体の約 90%を占めることから、生後6か月以降で、重度の血便を主体とした典型的な消化器症状を伴う症例では、最初に考えるべきである。

3. TTP の鑑別

ADAMTS13 活性が 10%未満で ADAMTS13 に対する中和抗体(インヒビター)が陽性であれば、後天性 TTP と診断する。ADAMTS13 活性が 10%未満で同インヒビターが陰性の場合、先天性 TTP を疑う。先天性 TTP の確定診断には、ADAMTS13 遺伝子解析が必要となる。TTP 以外の aHUS、HUS、二次性 TMA などでも ADAMTS13 活性の軽度低下が認められることがあるが、一般的に活性は 20%以上である。

4. 二次性 TMA の鑑別

- ・コバラミン代謝異常症(特に生後6か月未満で考慮):生後1年以内に、哺乳不良、嘔吐、成長発育不良、活気低下、筋緊張低下、痙攣などを契機に発見される例が多いが、近年、成人例の発症例も報告されている。血漿ホモシチン、血漿メチルマロン酸、尿中メチルマロン酸などを測定する。
- ・自己免疫疾患・膠原病:全身性エリテマトーデス、強皮症クリーゼ、抗リン脂質抗体症候群、多発性筋炎/皮膚筋炎、血管炎:これらの疾患は TMA を呈することがあるため、必要に応じて以下の検査を提出する。抗核抗体、抗リン脂質抗体、抗 DNA 抗体、抗セントロメア抗体、抗 Scl-70 抗体、C3、C4、CH50、IgG、IgA、IgM、抗好中球細胞質抗体 (Anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) など。
- ・加速型一悪性高血圧:ただし、aHUS でも高血圧を呈することが多いので鑑別には注意が必要である。
- ・悪性腫瘍:進行性の悪性腫瘍により TMA を来すことがある。症例報告をまとめたレビューでは、消化器系癌、乳癌、前立腺癌、肺癌などが多く、9割以上で転移を認める進行性の悪性腫瘍であったとの報告がある。
- ・感染症:肺炎球菌感染症の中でも、特に侵襲性肺炎球菌感染症が TMA を呈することがあり、小児に認められる。侵襲性肺炎球菌感染症とは、重症肺炎、髄膜炎、菌血症、敗血症、膿胸等を生じる重症肺炎球菌感染症と定義される。国立感染症研究所の報告では5歳未満では本邦で年間 300 例程度の報告がある。TMA 発症は乳幼児が主であり、0.6%程度が TMA を発症するとされる。肺炎球菌が産生するニューラミニダーゼによって露出する Thomsen-Friedenreich (T)抗原に対する抗 T-IgM 抗体が血漿中に存在するため、血漿投与により病状が悪化する可能性がある。直接 Coombs 試験が約 90%の症例で陽性を示す。新鮮凍結血漿を用いた血漿交換療法や血漿輸注等の血漿治療や非洗浄血液製剤の投与は行わない。
- その他、HIV、インフルエンザ A ウイルス H1N1 亜系、C 型肝炎ウイルス、サイトメガロウイルス感染症、百日咳、水痘、重症溶連菌感染症などが TMA を起こすことが報告されている。ただし、インフルエンザウイルスなどの感染を契機として aHUS が発症する例もあるので注意が必要である。
- ・妊娠関連の HELLP 症候群、子癇:HELLP 症候群(妊娠高血圧症に合併する溶血性貧血、肝障害、血小板減少)、子癇(妊娠中の高血圧症とけいれん)は、分娩により速やかに軽快する。ただし、TTP や aHUS でも妊娠を契機に発症する例が報告されており、特に aHUS 患者では分娩後の発症も多いと報告されるが HELLP 症候群における割合は不明であり、今後の検討課題である。

- ・薬剤性 TMA: 抗悪性腫瘍薬、抗血小板剤、免疫抑制剤などが原因となり、TMA を発症することがある。
- ・急性膵炎: 急性膵炎の経過中に TMA を呈することがある。
- ・造血幹細胞・臓器移植後 TMA: 造血幹細胞移植後の TMA が特によく知られている。ADAMTS13 活性は 10%未満には著減せず、血漿交換の有効性は低い。腎移植後に発症する TMA は、原疾患が aHUS で腎不全に陥った症例の aHUS の再発、腎移植後に新規で発症した aHUS、臓器移植に伴う移植後 TMA が疑われる。aHUS 患者に腎移植を行った場合、TMA の再発と移植腎の廃絶率が高いことから、aHUS が疑われる腎不全患者に腎移植を検討する場合は、移植前に遺伝子検査を行うことが推奨される。その他、肝、心、肺、小腸移植後の TMA の発症も報告されている。

自己免疫疾患・膠原病、造血幹細胞移植後、腎移植後などの二次性 TMA でも、補体関連遺伝子異常が認められるとする報告や、抗 H 因子抗体が陽性である例が報告されている。しかし、二次性 TMA の原因としてどこまで補体系の活性化異常が関与しているのか、二次性 TMA の中で遺伝子変異のある患者の割合に関しては、今後の検討課題である。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

aHUS 重症度分類

1. 微小血管症性溶血性貧血(Hb 10.0 g/dL未満)※
2. 血小板減少(Plt 15万/ μ L未満)
3. 急性腎障害(成人は AKI 病期2以上、小児については添付表の年齢・性別ごとの血清クレアチニン中央値の2倍値以上)
4. 慢性腎臓病(小児又は大人の CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合)
5. 精神神経症状
6. 心臓障害(虚血性心疾患、心不全等)
7. 呼吸障害
8. 虚血性腸炎
9. 高血圧緊急症(多くは収縮期血圧180mmHg以上、拡張期血圧は120mmHg以上を示し、その他に高血圧に起因する標的臓器症状を有する。)
10. 血漿治療抵抗性
11. 再発例
12. 血漿治療又は抗補体抗体治療依存性

※Hb10g/dL 未満を満たさない場合においては、以下の微小血管症性溶血性貧血の存在により当該徴候を満たすものとする。血清LDHの上昇、血清ハプトグロビンの著減、末梢血塗抹標本での破碎赤血球の存在をもとに微小血管症性溶血の有無を確認する。なお、破碎赤血球を検出しない場合もある。

軽 症 下記以外

中等症 1と2を満たす

重 症 1あるいは2を満たし、3～12のいずれかを満たす

AKI 病期(KDIGO 2013)

文献 KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury **Kidney International Supplements** (2012) 2,1-138

	血清クレアチニン	尿量
病期1	基礎値の 1.5～1.9 倍	6から 12 時間で<0.5mL/kg/時
病期2	基礎値の 2.0～2.9 倍	12 時間以上で<0.5mL/kg/時
病期3	基礎値の3倍若しくは血清クレアチニン \geq 4.0mg/dL の増加、 腎代替療法の開始、 又は、 18歳未満の患者では	24時間以上で<0.3mL/kg/時 又は 12 時間以上の無尿

	eGFR<35mL/min/1.73m ² の低下	
--	--------------------------------------	--

基礎値の実測値がない場合は、予測される基礎値で判定。

日本人小児の年齢・性別ごとの血清クレアチニン基準

年齢	50%タイル値 (中央値)
3～5か月	0.2
6～8か月	0.22
9～11か月	0.22
1歳	0.23
2歳	0.24
3歳	0.27
4歳	0.3
5歳	0.34
6歳	0.34
7歳	0.37
8歳	0.4
9歳	0.41
10歳	0.41
11歳	0.45
12歳 男	0.53
12歳 女	0.52
13歳 男	0.59
13歳 女	0.53
14歳 男	0.65
14歳 女	0.58
15歳 男	0.68
15歳 女	0.59
16歳 男	0.73
16歳 女	0.59

日本人小児の年齢・性別ごとの血清クレアチニン
基準値

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m ²)	G1	正常又は高値	≥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。

116 アトピー性脊髄炎

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

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

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

4. 治療法

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

○ 要件の判定に必要な事項

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

○ 情報提供元

「神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証」班

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学 教授 桑原 聡

研究分担者 東北医科薬科大学医学部 老年神経内科学 教授 中島一郎

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

絶対基準：以下を全て満たす。

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

病理基準：

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

相対基準：

- (1) 現在又は過去のアトピー性疾患歴
- (2) 高 IgE 血症(>240U/mL)
- (3) 髄液中 IL9(>14.0pg/mL)又は CCL11(>2.2pg/mL)
- (4) オリゴクローナルバンドなし

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

<診断のカテゴリー>

Definite: A:絶対基準+病理基準

B:絶対基準+相対基準(1~3)のうち2個以上+相対基準(4)

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

B:絶対基準+相対基準(1~3)のうち2個以上

<重症度分類>

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

<参考；総合障害度 (EDSS) の評価基準>

EDSS	0	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	9.5	10	
E D S S と F S 組 合 わ せ	FS0	8 ⇨	7 ⇨	6 ⇨	7 ⇨		6 ⇨	7 ⇨	4 ~ 5 ⇨	5 ~ 6 ⇨	6 ⇨	3 ⇨	7 ⇨	8 ⇨	7 ⇨	8 ⇨	7 ⇨	8 ⇨	7 ⇨	8 ⇨	FS0
	FS1	*	1 ⇨*	2 ⇨*	7 ⇨		6 ⇨	7 ⇨	4 ~ 5 ⇨	5 ~ 6 ⇨	6 ⇨	3 ⇨	7 ⇨	8 ⇨	7 ⇨	8 ⇨	7 ⇨	8 ⇨	7 ⇨	8 ⇨	FS1
	FS2				1 ⇨	2 ⇨	7 ⇨		6 ⇨	7 ⇨	4 ~ 5 ⇨	5 ~ 6 ⇨	6 ⇨	3 ⇨	7 ⇨	8 ⇨	7 ⇨	8 ⇨	7 ⇨	8 ⇨	FS2
FS3						1 ⇨	2 ⇨	7 ⇨		6 ⇨	7 ⇨	4 ~ 5 ⇨	5 ~ 6 ⇨	6 ⇨	3 ⇨	7 ⇨	8 ⇨	7 ⇨	8 ⇨	FS3	
FS4								1 ⇨	1 ⇨	7 ⇨		6 ⇨	7 ⇨	4 ~ 5 ⇨	5 ~ 6 ⇨	6 ⇨	3 ⇨	7 ⇨	8 ⇨	FS4	
FS5										1 ⇨	1 ⇨	7 ⇨		6 ⇨	7 ⇨	4 ~ 5 ⇨	5 ~ 6 ⇨	6 ⇨	3 ⇨	7 ⇨	FS5
FS6																					FS6

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

<EDSS 評価上の留意点>

○EDSS は、多発性硬化症により障害された患者個々の最大機能を、神経学的検査成績をもとに評価する。

○EDSS 評価に先立って、機能別障害度 (FS) を下段の表により評価する。

○EDSS の各グレードに該当する FS グレードの一般的な組み合わせは中段の表に示す。歩行障害がない (あっても >500m 歩行可能) 段階の EDSS (≤3.5) は、FS グレードの組み合わせによって規定される。

また EDSS ≥4.0 では、ADL のみによって規定される。しかし前者の EDSS (≤3.5) 評価上、とくに視覚機能 (FS) のグレードのみは、次のように実際のグレードを 1/2 にして算定する。

実際に7段階に判定された視覚機能 (FS) グレード	0	1	2	3	4	5	6
EDSS 評価上算定する視覚機能 (FS) グレード	0	1	1	2	2	3	3

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

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

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

104 コステロ症候群

○ 概要

1. 概要

先天的な *HRAS* 遺伝子の異常によって、成長・発達障害、知的障害、特徴的な顔つき、緩い皮膚、巻き毛、乳頭腫、肥大型心筋症、悪性腫瘍の合併などがみられる遺伝性疾患。

2. 原因

HRAS 遺伝子の先天的な異常による。しかし、従来がん遺伝子として知られてきた *HRAS* の異常が、なぜこのような発達障害や種々の症状を来すかについては解明されていない。

3. 症状

成長・発達障害、知的障害、特徴的な顔つき、緩い皮膚、巻き毛、乳頭腫、肥大型心筋症などが認められる。

4. 治療法

根本的な治療法は知られていない。悪性腫瘍の早期発見・早期治療が予後を大きく改善することから、定期検診が必要である。

5. 予後

約 10% に、膀胱がん、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫などの悪性腫瘍を合併する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 100 人(研究班による)

2. 発病の機構

不明(遺伝子の異常が示唆されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療なし。)

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり(学会関与の診断基準等あり。)

6. 重症度分類

研究班による重症度分類を用い、基準を満たすものを対象とする。

○ 情報提供元

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

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

<診断基準>

1) 特徴的な症状を認め、生殖細胞系列において *HRAS* 遺伝子変異が同定される。

2) 下記の7項目を全て満たす。

- ・特徴的な顔貌・毛髪
- ・出生後の哺乳障害
- ・手掌・足底の深いしわ
- ・相対的大頭症
- ・心疾患: 肥大型心筋症、肺動脈狭窄、不整脈など
- ・アキレス腱の硬化
- ・精神発達遅滞

1) 又は2)を対象とする。

<参考> 臨床症状とその合併頻度

- ・特徴的な顔貌(92%)
- ・出生後の哺乳障害(88%)
- ・手足の深いしわ(88%)
- ・精神発達遅滞(81%)
- ・相対的大頭症(85%)
- ・カールしていて疎な毛髪(77%)
- ・柔らかく緩い皮膚(77%)・短頸(58%)
- ・指関節の可動性亢進(58%)
- ・心疾患(73%)～肥大型心筋症(58%)、不整脈(30%)
- ・患者の約15%に悪性腫瘍(膀胱癌、神経芽細胞腫、横紋筋肉腫など)を合併

(注)本診断基準は未成年にのみ適用される(成人以降に診断される例が確認されていない。)

<重症度分類>

※下記の基準(ア)、基準(イ)、基準(ウ)又は基準(エ)のいずれかを満たす場合

基準(ア): 症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折又は脱臼のうちいずれか一つ以上続く場合

基準(イ): 現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、βブロッカーのいずれかが投与されている場合

基準(ウ): 治療で、呼吸管理(人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの)、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち一つ以上を行う場合

基準(エ): 腫瘍等を合併し、組織と部位が明確に診断されている場合。ただし、治療後から5年経過した場合は対象としないが、再発などが認められた場合は、再度対象とする。

※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。

119 アイザックス症候群

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

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

4. 治療法

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

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

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

投与が有効である。

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 100 人
2. 発病の機構
不明(自己抗体などによる末梢神経終末部での電位依存性カリウムチャネルの機能異常と関連)
3. 効果的な治療方法
未確立(抗てんかん薬による対症療法、ステロイド、血漿交換療法)
4. 長期の療養
必要(再発性の疾患である。)
5. 診断基準
あり(免疫性神経疾患に関する調査研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類
機能的評価:Barthel Index 85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証」班

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学 教授 桑原 聡

研究分担者 徳島大学病院 脳神経内科 教授 和泉 唯信

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

アイザックス症候群の診断基準

A. 主要症状・所見

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

B. 支持症状・所見

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

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

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

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち全てを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: Aのうち1に加えて、その他2項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aのうち1を満たし、Bのうち1項目以上

<診断のポイント>

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

<重症度分類>

機能的評価: Barthel Index 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
	軽度の部分介助又は監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助又は不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助又は不可能	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
	全介助又は不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助又は不可能	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
	介助又は監視を要する	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、坐薬の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取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、収尿器の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取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。