

13 多発性硬化症／視神経脊髄炎

○ 概要

1. 概要

多発性硬化症(multiple sclerosis:MS)は、中枢神経系の慢性炎症性脱髄疾患であり、時間的・空間的に病変が多発するのが特徴である。通常、詳細な病歴聴取や経時的な神経学的診察により時間的・空間的な病変の多発性を証明し、他の疾患を否定することで診断が確定する。

一方、主として視神経と脊髄に由来する症候を呈する視神経脊髄炎(Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders:NMOSD)は血清中に存在するアクアポリン4(AQP4)抗体が関与する炎症性脱髄疾患であり、特徴的な中枢神経症状と血清中のAQP4抗体を同定することで診断が確定する。

中枢神経の炎症性脱髄疾患で脳内に同心円状病変を呈するものを Baló 病(バロー同心円硬化症)と呼ぶ。

2. 原因

MS の原因はいまだ明らかではないが、病巣にリンパ球やマクロファージの浸潤があり、自己免疫機序を介した炎症により脱髄が起こると考えられる。また、人種差があることなどから遺伝要因や環境因子の関与の指摘もあるが明確になっていない。NMOSD については、AQP4 抗体が補体依存性にアストロサイトを傷害する病態機序が考えられている。

3. 症状

MS の全経過中にみられる主たる症状は、視力障害、複視、小脳失調、四肢の麻痺(単麻痺、対麻痺、片麻痺)、感覚障害、膀胱直腸障害、歩行障害、有痛性強直性痙攣等であり、病変部位によって異なる。この他、MS に特徴的な症状として Uhthoff(ウートフ)徴候がある。これは、体温の上昇に伴って神経症状が悪化し、体温の低下により元に戻るものである。NMOSD の視神経炎は、重症で、脊髄炎は横断性のことが多い。また、延髄病変による難治性吃逆や嘔吐など脳病変による症状も起こることがある。

4. 治療法

MS の治療は急性増悪期の治療、再発防止及び進行防止の治療、急性期及び慢性期の対症療法、リハビリテーションからなる。

MS の急性期には、ステロイド大量点滴静注療法(パルス療法と呼ぶ)や、血漿浄化療法を施行する。特に抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD では血漿浄化療法が有用なことが多い。

MS の再発を確実に防止する方法はまだないが、本邦で認可されている再発予防薬としてインターフェロンβ注射薬、フィンゴリモド、ナタリズマブ、グラチラマー酢酸塩、フマル酸ジメチル、シポニモド、オファツムマブがある。NMOSDの再発予防に認可されている治療薬としてエクリズマブ、サトラリズマブ、イネビリズマブがある。MS、NMOSD の急性期、慢性期には種々の対症療法が必要となる。リハビリテーションは多発性硬化症の回復期から慢性期にかけての極めて重要な治療法である。

5. 予後

MSは若年成人を侵し再発寛解を繰り返して経過が長期にわたる。視神経や脊髄、小脳に比較的強い障害が残り、ADLが著しく低下する症例が少なからず存在する。NMOSDでは、より重度の視神経、脊髄の障害を起こすことが多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

19,978人

2. 発病の機構

不明(自己免疫機序を介した炎症により脱髄が起こると考えられている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法なし。)

4. 長期の療養

必要(再発寛解を繰り返し慢性の経過をとる。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

総合障害度(EDSS)に関する評価基準を用いてEDSS4.5以上、又は視覚の重症度分類においてII度、III度、IV度の者を対象とする。

○ 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 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>

多発性硬化症／視神経脊髄炎

1. 多発性硬化症 (MS)

中枢神経内に時間的空間的に病変が多発する炎症性脱髄疾患である。

A) 再発寛解型 MS の診断

下記の a) あるいは b) を満たすこととする。

- a) 中枢神経内の炎症性脱髄に起因すると考えられる臨床的発作が2回以上あり、かつ客観的臨床的証拠がある2個以上の病変を有する。ただし、客観的臨床的証拠とは、医師の神経学的診察による確認、過去の視力障害の訴えのある患者における視覚誘発電位 (VEP) による確認あるいは過去の神経症状を訴える患者における対応部位での MRI による脱髄所見の確認である。
- b) 中枢神経内の炎症性脱髄に起因すると考えられ、客観的臨床的証拠のある臨床的発作が少なくとも1回あり、さらに中枢神経病変の時間的空間的な多発が臨床症候あるいは以下に定義される MRI 所見により証明される。

MRI による空間的多発の証明:

4つの MS に典型的な中枢神経領域(脳室周囲、皮質もしくは皮質直下、テント下、脊髄)のうち少なくとも2つの領域に T2 病変が1個以上ある(造影病変である必要はない。症候性の病変も含める)。

MRI による時間的多発の証明:

無症候性のガドリニウム造影病変と無症候性の非造影病変が同時に存在する(いつの時点でもよい)。あるいは基準となる時点の MRI に比べてその後(いつの時点でもよい)に新たに出現した症候性または無症候性の T2 病変及び／あるいはガドリニウム造影病変がある。

発作(再発、増悪)とは、中枢神経の急性炎症性脱髄イベントに典型的な患者の症候(現在の症候あるいは1回は病歴上の症候でもよい)であり、24 時間以上持続し、発熱や感染症がない時期にもみられることが必要である。突発性症候は、24 時間以上にわたって繰り返すものでなければならない。独立した再発と認定するには、1か月以上の間隔があることが必要である。

ただし、診断には、他の疾患(※)の除外が重要である。特に、小児の急性散在性脳脊髄炎(ADEM)が疑われる場合には、上記 b) は適用しない。

B) 一次性進行型 MS の診断

1年間の病状の進行(過去あるいは前向きを観察で判断する。)及び以下の a)、b)、c) の3つの基準のうち2つ以上を満たす。a) と b) の MRI 所見は症候性病変である必要はない

- a) 脳に空間的多発の証拠がある(MS に特徴的な脳室周囲、皮質もしくは皮質直下あるいはテント下に1個以上の T2 病変がある)。
 - b) 脊髄に空間的多発の証拠がある(脊髄に2個以上の T2 病変がある)。
 - c) 等電点電気泳動法によるオリゴクローナルバンド陽性
- ただし、他の疾患(※)の厳格な鑑別が必要である。

C) 二次性進行型 MS の診断

再発寛解型としてある期間経過した後に、明らかな再発がないにもかかわらず病状が徐々に進行する。

2. 視神経脊髄炎(NMOSD)

歴史的にはデビック(Devic)病とも呼ばれ、重症の視神経炎と横断性脊髄炎を特徴とする。視神経炎は失明することもまれではなく、視交叉病変により両眼性視覚障害を起こすこともある。また、脊髄炎は、MRI 矢状断ではしばしば3椎体以上に及ぶ長い病変を呈し、軸位断では慢性期には脊髄の中央部に位置することが多い。アクアポリン4抗体(AQP4 抗体)は NMOSD に特異的な自己抗体であり、80%以上の症例で陽性である。

NMOSD の診断基準として 2015 年の Wingerchuk らによる International Panel の基準が広く用いられている。

A) AQP4 抗体陽性 NMOSD の診断基準 a、b、c の全てを満たす

- a. 主要臨床症候(①～⑥)のうち 1 つ以上の症候がみられる
- b. AQP4 抗体の検査結果が陽性
- c. 他の疾患(※)を除外できる

主要臨床症候

- ① 視神経炎(ON)
- ② 急性脊髄炎
- ③ 最後野症候群(APS): 他で説明のつかないしゃっくり又は嘔気及び嘔吐の発作
- ④ 急性脳幹症候群
- ⑤ 症候性ナルコレプシー、又は NMOSD に典型的な間脳の MRI 病変を伴う急性間脳症候群
- ⑥ NMOSD に典型的な脳の MRI 病変を伴う症候性大脳症候群

B) AQP4 抗体陰性・未測定 of NMOSD の診断基準 a、b、c の全てを満たす

- a. 主要臨床症候(①～⑥)のうち 2 つ以上の症候がみられる
 - (ア) 主要臨床症候の 1 つ以上は ON、縦長横断性脊髄炎(LETM)を伴う急性脊髄炎、又は APS であること
 - (イ) 空間的多発性が証明されること(主要臨床症候が 2 種類以上あること)
 - (ウ) 各主要臨床症候が MRI 追加必要条件(*)を適宜満たすこと
- b. 実施可能な最良の手法を用いた AQP4 抗体検査結果が陰性であるか、抗 AQP4 抗体検査を実施不可能
- c. 他の疾患(※)を除外できる

* AQP4 抗体陰性・未測定 of NMOSD の MRI 追加必要条件

- ① 急性 ON: (a) 脳 MRI の所見が正常であるか非特異的白質病変のみを認める、又は(b) 視神経 MRI の T2 強調画像で高信号となるか、T1 強調ガドリニウム造影画像で造影される病変が、視神経長の 1/2 を超えるか視交叉に及ぶ

- ② 急性脊髄炎:3 椎体以上連続の髄内病変 (LETM) 又は 3 椎体以上連続の脊髄萎縮の MRI 所見
- ③ APS: 延髄背側/最後野の病変を伴う
- ④ 急性脳幹症候群: 脳幹の上衣周囲に病変を認める

3. Baló 病(バロー同心円硬化症)

急性・亜急性の脳症状を呈する炎症性疾患のうち脳病変の病理または脳 MRI にて同心円状病巣が確認できるものをいう。

※多発性硬化症/視神経脊髄炎との鑑別を要する他の疾患

- 1. 腫瘍 2. 梅毒 3. 脳血管障害 4. 頸椎症性ミエロパチー 5. 急性散在性脳脊髄炎(ADEM) 6. 脊髄空洞症 7. 脊髄小脳変性症 8. HTLV-1 関連脊髄症(HAM) 9. 膠原病(全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群など) 10. 神経ベーチェット 11. 神経サルコイドーシス 12. ミトコンドリア脳筋症 13. 進行性多巣性白質脳症

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

<視覚の重症度分類>

重症度分類のⅡ度、Ⅲ度、Ⅳ度の者を対象とする。

I度: 矯正視力 0.7 以上、かつ視野狭窄なし

Ⅱ度: 矯正視力 0.7 以上、視野狭窄あり

Ⅲ度: 矯正視力 0.7 未満、0.2 以上

Ⅳ度: 矯正視力 0.2 未満

注1: 矯正視力、視野ともに、良好な方の眼の測定値を用いる。

注2: 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。

※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。

14 慢性炎症性脱髄性多発神経炎／多巣性運動ニューロパチー

○ 概要

1. 概要

慢性炎症性脱髄性多発神経炎は、8週以上にわたる慢性進行性あるいは再発性の四肢の筋力低下・感覚障害を主徴とした末梢神経疾患である。

多巣性運動ニューロパチーは慢性進行性の筋力低下、筋萎縮を主徴とする末梢神経疾患である。

2. 原因

末梢神経のミエリン構成成分に対する自己免疫によって発症すると考えられている。

3. 症状

慢性炎症性脱髄性多発神経炎は、四肢の運動障害(筋力低下)、感覚障害(しびれ、感覚低下)を呈する。脳神経が障害されることもある。臨床症状が左右対称で、筋力低下が遠位筋だけでなく近位筋にも分布する典型的 CIDP (typical CIDP) とそれ以外の CIDP variants の大きく 2 つに分類される。CIDP variants には、distal CIDP、multifocal CIDP、sensory CIDP、motor CIDP、focal CIDP が含まれる。

多巣性運動ニューロパチーは、筋力低下、筋萎縮を呈し、感覚障害を欠く。症状の分布は通常非対称性で、初発部位は上肢であることが多い。

4. 治療法

慢性炎症性脱髄性多発神経炎は、ステロイド療法、免疫グロブリン療法、血液浄化療法が標準治療として確立されている。

多巣性運動ニューロパチーは、免疫グロブリン療法が標準治療として確立されている。ステロイドは増悪の要因となりうる。

5. 予後

いずれの疾患も継続的な治療を必要とすることが多い。慢性炎症性脱髄性多発神経炎では臨床的な寛解に至る例もあるが、一部に難治例も存在する。

多巣性運動ニューロパチーは、長期の経過で筋萎縮が緩徐に進行することが多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

4,617 人

2. 発病の機構

不明(自己免疫性の機序が考えられる。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治治療なし。)

4. 長期の療養

必要(慢性進行性、再発性がある。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

Barthel Index を用いて、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 千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学 准教授 三澤園子

<診断基準>

1. 主要項目

(1)発症と経過

- ①2か月以上の経過の、寛解・増悪を繰り返すか、慢性進行性の経過をとる多発ニューロパチーである。
- ②当該患者の多発ニューロパチーを説明できる明らかな基礎疾患、薬物使用、毒物への暴露がなく、類似疾患の遺伝歴がない。

(2)検査所見

- ①末梢神経伝導検査で、2本以上の運動神経において、脱髄を示唆する所見を示す。※注
- ②脳脊髄液検査で、蛋白増加を認め、細胞数は10/mm³未満である。
- ③ステロイド療法、血漿浄化療法、免疫グロブリン静注療法、その他の免疫療法などにより改善を示した病歴がある。
- ④MRIで神経根あるいは馬尾の肥厚又は造影所見がある。
- ⑤末梢神経生検で脱髄を示唆する所見がある。

(3)支持的診断所見

a. 慢性炎症性脱髄性多発神経炎

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

b. 多巣性運動ニューロパチー

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

2. 鑑別診断

(1)以下の疾患に伴う末梢神経障害

糖尿病、アミロイドーシス、膠原病、血管炎、固形癌、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、POEMS症候群、HIV感染症、サルコイドーシスなど

(2)薬物・毒物への暴露による末梢神経障害

(3)ビタミンなどの栄養障害による末梢神経障害

(4)末梢神経障害を起こす遺伝性疾患

3. 診断のカテゴリー

1. 主要項目の(1)①②及び(2)①の全てを認め、(2)②から⑤のうちいずれか1つを満たし、(3)で疾患を区別できる。

※注 2本以上の運動神経で、脱髄を示唆する所見(①伝導速度の低下、②伝導ブロック又は時間的分散の存在、③遠位潜時の延長、④F波欠如又は最短潜時の延長の少なくとも1つ)が見られることを記載した神経伝導検査レポート又はそれと同内容の文書の写し(判読医の氏名の記載されたもの)を添付すること。

<重症度分類>

機能的評価: Barthel Index

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(例えば、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。

16 クロウ・深瀬症候群

○ 概要

1. 概要

これまでクロウ・深瀬(Crow-Fukase)症候群、POEMS(Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-Protein, and Skin Changes Syndrome)症候群、高月病、PEP 症候群などの名称で呼ばれているが、これらは全て同一の疾患である。現在は POEMS 症候群と呼ばれることが多い。POEMS とは、多発性神経炎、臓器腫大、内分泌異常、M 蛋白、皮膚症状の頭文字を表している。1997 年に、本症候群患者血清中の血管内皮増殖因子(VEGF)が異常高値となっていることが報告されて以来、VEGF が多彩な症状を惹起していることが推定されている。すなわち、本症候群は、形質細胞単クローン性増殖が基礎に存在し、多発ニューロパチーを必須として、多彩な症状を併存する症候群と定義し得る。

疫学としては、平成 27 年(2015 年)に本邦で実施された全国調査が最新である。患者数は 392 名(有病率 10 万分の 0.3)と推定される。発症年齢の中央値は 54 歳、男女比は 1.5:1 である。

2. 原因

本症候群の多彩な病像の根底にあるのが形質細胞の増殖であり、恐らく形質細胞から分泌される VEGF が多彩な臨床症状を惹起していることが実証されつつある。VEGF は強力な血管透過性亢進および血管新生作用を有するため、浮腫、胸・腹水、皮膚血管腫、臓器腫大などの臨床症状を説明しやすい。しかし、全例に認められる末梢神経障害(多発ニューロパチー)の発症機序については必ずしも明らかではない。血管透過性亢進により血液神経関門が破綻し、通常神経組織が接することのない血清蛋白が神経実質に移行することや神経血管内皮の変化を介して循環障害がおこるなどの仮説があるが、実証には至っていない。

3. 症状

約半数の患者は、末梢神経障害による手や足先のしびれ感や脱力で発症し、この症状が進行するにつれて、皮膚の色素沈着や手足の浮腫が出現する。残りの半数では、胸水・腹水や浮腫、皮膚症状、男性では女性化乳房から発症する。これらの症状は未治療では徐々に進行して行き、次第に様々な症状が加わってくる。診断は末梢神経障害や骨病変の精査、血液検査による M 蛋白の検出や血管内皮増殖因子の高値などに基づいてなされる。

4. 治療法

骨髄腫の治療が応用されるようになり、予後が格段に向上している。治療により VEGF 値が減少し、減少の程度と改善の程度が相関することが示されている。そのため、VEGF は診断時だけでなく、治療効果判定のマーカーとして定期的に測定する。亜急性増悪を示す例があるため、疾患活動性の高い例では月に 1 回程度の厳重なモニタリングが必要である。

(1)骨硬化性病変や形質細胞腫が孤発性に存在する場合は、腫瘍に対する外科的切除や局所的な放射線療法が選択される。しかし、腫瘍が孤発性であることの証明はしばしば困難であり、形質細胞の生物学的特性から、腫瘍部以外の骨髄、リンパ節で増殖している可能性は否定できず、治療後には慎重なモニタリングが必要である。

(2)骨硬化性病変や形質細胞腫が多発する場合は、薬物治療を行う。自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法、サリドマイド、レナリドミドなどの免疫調整薬、あるいはボルテゾミブ(プロテアソーム阻害剤)などが選択される。2021 年にサリドマイドが本症候群に承認された。それ以外の薬剤は 2021 年現在本症候群の保険適用を有さないことに留意が必要である。

5. 予後

有効な治療法が行われない場合の生命予後は不良である。副腎皮質ステロイド主体の治療が行われていた1980年代までは、平均生存期間は約3年であった。メルファラン療法が中心であった1990年代には、平均生存期間は5～10年と改善が見られたが治療効果は不十分であった。全身性浮腫による心不全、心膜液貯留による心タンポナーデ、胸水による呼吸不全、感染、血管内凝固症候群、血栓塞栓症などが死因となる。2000年頃から行われ始めた自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法、サリドマイド療法等をはじめ、骨髄腫の治療が応用されるようになり、予後は大きく改善した。2015年の全国調査に基づくと、10年生存率は9割を超えている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)
187人
2. 発病の機構
不明(VEGFの関与が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(根治療法は確立していない。)
4. 長期の療養
必要(一定の頻度で再発がみられる。)
5. 診断基準
あり
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

「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 千葉大学大学院医学研究院・脳神経内科学 准教授 三澤園子

<診断基準>

Definite を対象とする。

クロウ・深瀬(POEMS)症候群

A:大基準

1. 多発ニューロパチー(典型的には脱髄)
2. モノクローナルな形質細胞増殖性疾患
3. 血清 VEGF 上昇(1000 pg/ml 以上、ELISA 法)

B:小基準

1. 浮腫/胸・腹・心嚢水
2. 皮膚変化(明確な色素沈着、多毛、糸球体様血管腫、白爪、チアノーゼ)
3. 臓器腫大
4. 骨硬化性病変

C:除外診断

多発性骨髄腫の診断を満たすもの。

<診断のカテゴリー>

Definite: A の全てと B のうち少なくとも2つ以上を満たし、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。

	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(例えば、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。

19 ライソゾーム病

○ 概要

1. 概要

ライソゾーム病は、ライソゾーム内の酸性分解酵素の遺伝的欠損により、ライソゾーム内に大量の脂質あるいはムコ多糖などを蓄積し、肝臓・脾臓の腫大、骨変形、中枢神経障害など、種々な症状を呈する疾患群であり、現在 60 種の疾患が含まれる。

2. 原因

ライソゾーム内の遺伝的水解酵素の欠損又はライソゾームの機能障害を来す遺伝子の異常により発症する。

3. 症状

蓄積症状として肝臓、脾臓の腫大、骨変形、神経障害(痙攣、知能障害など)、眼障害、腎障害、心不全など種々な症状を呈し、また、重症度も遺伝子異常の部位により異なる。

4. 治療法

酵素補充療法がファブリー病、ゴーシェ病、ポンペ病、ムコ多糖症(I 型、II 型、IVA 型、VI 型)で施行されており、いくつかの疾患については造血細胞移植が施行されているが、継続的な治療が必要である。

5. 予後

心臓、腎臓、中枢神経の合併症を伴うことが多く、これらの有無と症状が予後を左右する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

1,452 人

2. 発病の機構

不明(ライソゾーム内の遺伝的水解酵素の欠損又はライソゾーム機能の障害と考えられている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(造血細胞移植や酵素補充療法の継続が必要である。)

4. 長期の療養

必要(継続的な治療が必要である。)

5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂)

6. 重症度分類

現行の特定疾患治療研究事業の重症度分類を用いて Stage 1 以上を対象とする。

○ 情報提供元

「ライソゾーム病、ペルオキシソーム病(副腎白質ジストロフィーを含む)における良質かつ適切な医療の実現に向けた体制の構築とその実装に関する研究」

研究代表者 国立成育医療研究センター 臨床検査部 総括部長 奥山虎之

<診断基準>

1. 主要項目

(1)理学所見

身体奇形、皮膚所見、心雑音、肝脾腫、角膜混濁、関節拘縮などに注意する。神経学的診察では知能、眼底所見、眼球運動、筋萎縮、錐体路徴候、錐体外路徴候、小脳失調などに注意する。

(2)血液・生化学的検査所見

確定診断のためには疾患特異的な代謝異常を生化学的に証明する。蓄積物あるいは中間代謝産物の増加を尿、細胞、組織中で確認する。末梢血リンパ球の空胞化、尿沈渣の異染性物質、骨髓中のゴーシェ細胞や泡沫細胞(ニーマンピック細胞)、尿中オリゴ糖、ムコ多糖の分析などが診断の手がかりとなる。末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いて酵素活性を測定し、酵素欠損を証明する。酵素活性の測定には人工基質や界面活性剤が使われるため、活性化蛋白質欠損の場合には酵素活性の低下を証明できない。出生前診断については、羊水細胞または絨毛細胞を用いた酵素分析と遺伝子解析により可能である。

各酵素遺伝子のクローニングがなされ、ライソゾーム病の遺伝子診断が可能である。ただし、発端者の遺伝子診断には、その原因遺伝子全体を調べる必要がある。さらに、その遺伝子変異が未報告の場合、実際に酵素機能障害を引き起こすこと、あるいは正常多型でないことを確認しなければならない。遺伝子変異が同定されれば、同じ家系の保因者診断や出生前診断などは容易である。

(3)画像所見

頭部MRI検査が有用である。異染性白質ジストロフィーやクラッペ病では、大脳白質のT2、Flairでの延長病変がびまん性あるいは錐体路に一致して検出される。ムコ多糖症では白質に散在性の点状T2延長病変がみられることがある。

(4)鑑別診断

乳幼児期発症例では他の先天代謝異常症、先天奇形症候群などとの鑑別をする。成人発症例では脊髄小脳変性症、運動ニューロン疾患、精神疾患との鑑別が問題になる。

(5)合併症

重症例での栄養障害、肺炎などの感染症、褥創などが問題となる。

(6)診断のカテゴリー

- ①酵素活性の著しい低下または病因蛋白の欠損／機能異常が、生化学的検査により、又は当該遺伝子に病因となる変異が遺伝子検査により確認されること。なお、ファブリー病のようなX連鎖遺伝のヘテロ接合体に関し、酵素活性低下が確認されず、遺伝子変異の同定が不明な場合は、家族歴(親、子、兄弟)から確認すること。
 - ②生検組織で蓄積物質が生化学的検査又は形態学的検査により確認されること。
 - ③尿中で中間代謝産物の増加が生化学的検査により確認されること(ライソゾーム病の中でもゴーシェ病のように、尿中に中間代謝産物が排出されない疾患もある)。
- ①を満たし、同疾患による症状を有する※と認められるものを指定難病の対象とする。この際、②③の所見の有無を確定診断のための参考とする。

※ 別表 19ライソゾーム病、臨床調査個人票の主要所見、検査所見、遺伝学的検査、鑑別診断を参照のこと。

2. 指定難病の対象範囲について

ライソゾーム病のうち以下のものを対象とする。

- | | |
|---|---|
| (1) ゴーシェ(Gaucher)病 | (2) ニーマン・ピック(Niemann-Pick)病A型、B型／
酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症
(Acid sphingomyelinase deficiency: ASMD) |
| (3) ニーマン・ピック病C型 | (4) GM1ガングリオシドーシス |
| (5) GM2ガングリオシドーシス
テイ・サックス(Tay-Sachs)病、サンドホフ
(Sandhoff)病、AB型 | (6) クラッベ(Krabbe)病 |
| (7) 異染色性白質ジストロフィー | (8) マルチプルサルファターゼ欠損症 |
| (9) ファーバー(Farber)病 | (10) ムコ多糖症I型
(ハーラー／シェイエ(Hurler/Scheie)症候群) |
| (11) ムコ多糖症II型
(ハンター(Hunter)症候群) | (12) ムコ多糖症III型
(サンフィリポ(Sanfilippo)症候群) |
| (13) ムコ多糖症IV型
(モルキオ(Morquio)症候群) | (14) ムコ多糖症VI型
(マロトー・ラミー(Maroteaux-Lamy)症候群) |
| (15) ムコ多糖症VII型
(スライ(Sly)病) | (16) ムコ多糖症IX型
(ヒアルロニダーゼ欠損症) |
| (17) シアリドーシス | (18) ガラクトシアリドーシス |
| (19) ムコリピドーシスII型、III型 | (20) α -マンノシドーシス |
| (21) β -マンノシドーシス | (22) フコシドーシス |
| (23) アスパルチルグルコサミン尿症 | (24) シンドラー(Schindler)病／神崎病 |
| (25) ポンペ(Pompe)病 | (26) 酸性リパーゼ欠損症 |
| (27) ダノン(Danon)病 | (28) 遊離シアル酸蓄積症 |
| (29) セロイドリポフスチノーシス | (30) ファブリー(Fabry)病 |
| (31) シスチン症 | |

3. 参考事項

症状

主なライソゾーム病には約31種類の疾患が含まれ、同一疾患でも病型によって症状は異なる。乳幼児期発症のものが典型的であるが、成人発症例は変性疾患との鑑別が問題となる。特徴的な顔貌、骨変形などはムコ多糖症によくみられるが、GM1ガングリオシドーシスやオリゴ糖鎖の蓄積症にもみられる。皮膚症状としては被角血管腫がファブリー病、ガラクトシアリドーシス、マンノシドーシス、シンドラー病／神崎病にみられる。肝脾腫はゴーシェ病、ニーマン・ピック病、GM1ガングリオシドーシス、ムコ多糖症などにみられる。

神経症状は乳幼児期発症例では精神運動発達遅滞、退行、痙攣、痙性麻痺などがみられ、成人発症例では認知症、精神症状、痙性麻痺、パーキンソニズム、不随意運動、運動失調、神経原性筋萎縮などがみられる。

<重症度分類>

Stage1以上を対象とする。

①乳幼児型

- Stage1 : 身体的異常^{※1}はあるが、ほぼ月齢(年齢)相当の活動が可能である。
- Stage2 : 身体的異常^{※1}又は運動(知的)障害のため月齢(年齢)に比較し軽度の遅れを認める。
- Stage3 : 身体的異常^{※1}又は運動(知的)障害のため中等度の遅れを認める。
(DQ=35~50)
- Stage4 : 身体的障害又は運動(知的)障害のため高度の遅れを認める。(DQ<35)
- Stage5 : 寝たきりで呼吸・循環・肝・腎機能不全のため高度の医療的ケアが必要

※1 身体的異常:哺乳障害、刺激過敏、痙攣、視力障害、特徴的な顔貌、関節拘縮、骨格変形、肝脾腫、心不全症状、腎不全症状など

なお、両方のアレルに遺伝子変異を有するが無症状(例:患者の同胞)なものは参考基準として重症度基準には含めない。

②若年・成人型

- Stage1 : 症状^{※2}があるが、就労(就学)可能
- Stage2 : 日常生活は自立しているが、就労(就学)不能
- Stage3 : 日常生活上半介助が必要(中等度障害)
- Stage4 : 日常生活上全介助が必要(高度障害)
- Stage5 : 寝たきりで吸引等の高度の医療的ケアが必要

※2 症状:認知症・精神症状、痙攣性麻痺、関節拘縮、小脳失調、不随意運動、視力障害、筋力低下、難聴、痙攣、疼痛発作、心不全症状、腎不全症状など

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

別表

19 ライソゾーム病

(新規用)

番号	疾病名	病型	酵素活性	遺伝子変異	中間代謝産物の蓄積	その他 (補助診断情報)
1	ゴーシェ病 (Gaucher 病)	1. 1型 (非神経型) 2. 2型 (急性神経型) 3. 3型 (亜急性神経型)	glucocerebrosidase の活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (~) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり () 2. なし 3. 未実施	glucocerebrosidase の増加 (血漿) 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査 (骨髄) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
2	ニーマン・ピック病 AB 型/酸性スフィンゴ ミエリナーゼ欠損症 (Niemann-Pick 病 A, B/ Acid sphingomyelinase deficiency (ASMD))	1. A 型 2. B 型	acid sphingomyelinase の活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (~) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	sphingomyelin 蓄積 (リンパ節) 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査 (骨髄) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
3	ニーマン・ピック病 C 型 (Niemann-Pick 病 C 型)	1. 乳児型 2. 成人型		NPC1 または NPC2 の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	フィリピン染色での cholesterol の 蓄積 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査 (骨髄) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
4	GM1 ガングリオシドーシス	1. 乳児型 2. 若年型 3. 成人型	β -galactosidase の活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (~) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施		病理検査 (骨髄) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
5	GM2 ガングリオシドーシス (テイ・サックス病 (Tay-Sachs 病)、サン ドホフ病 (Sandhoff 病)、AB 型)	1. 乳児型 2. 若年型 3. 成人型	β -hexosaminidase A の活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (~) 2. 未実施 β -hexosaminidase B の活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (~) 2. 未実施	α サブユニットの遺伝子変異 1. あり 2. なし 3. 未実施 β サブユニットの遺伝子変異 1. あり 2. なし 3. 未実施 GM2 活性化蛋白遺伝子変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	1. oligosaccharides 尿中排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施 2. GM2 ガングリオシドの蓄積 (培養皮膚繊維芽細胞など) 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査異常 (直腸神経叢など) 1. あり 2. なし 3. 未実施
6	クラッペ病 (Krabbe 病)	1. 乳児型 2. 若年型 3. 成人型	galactocerebrosidase の活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (~) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施		病理検査 (末梢神経) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
7	異染性白質ジストロフィー	1. 後期乳児型 2. 若年型 3. 成人型	arylsulfatase A の活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (~) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	Sulfatide の尿中排泄増加 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査 (末梢神経) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
8	マルチプルサルタファーゼ欠損症 (Multiple sulfatase deficiency)	1. 新生児型 2. 乳幼児型	arylsulfatase A, B, C の活性低下 1. あり 2. 未実施 arylsulfatase A 活性値 () 正常値 (~) arylsulfatase B 活性値 () 正常値 (~) arylsulfatase C 活性値 () 正常値 (~) その他の sulfatase () 活性値 () 正常値 (~)	SMF1 遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	尿中排泄異常 (1. sulfatide 2. DS 3. HS) 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査 (白血球) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
9	ファーバー病 (Farber 病)	1. 1型 2. 2型 3. 3型 4. 4型 5. 5型 6. 6型 7. 7型	ceramidase の活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (~) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	ceramide の蓄積 (皮下結節) 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査 (組織) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
10	ムコ多糖症 I 型	1. ハーラー病 2. ハーラー/シェイエ病 3. シェイエ病	α -iduronidase の活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (~) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	1. DS 2. HS の尿中排泄異常 1. あり 2. 未実施 3. 未実施	病理検査異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
11	ムコ多糖症 II 型 (ハンター病)	1. 重定型 2. 軽定型	iduronate-2-sulfatase の活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (~) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	1. DS 2. HS の尿中排泄異常 1. あり 2. 未実施 3. 未実施	病理検査異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
12	ムコ多糖症 III 型 (サンフィリオ病)	1. A 型 2. B 型 3. C 型 4. D 型	heparan N-sulfatase の活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (~) 2. 未実施 α -N-acetylglucosaminidase の活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (~) 2. 未実施 acetyl-CoA: α glucosaminide N- acetyltransferase の活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (~) 2. 未実施 N-acetylglucosamine 6-sulfatase の活性 低下 1. あり 活性値 () 正常値 (~) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施 同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施 同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施 同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	HS の尿中排泄異常 1. あり 2. 未実施	病理検査異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
13	ムコ多糖症 IV 型 (モルキオ病)	1. A 型 重定型 軽定型 2. B 型	galactosamine 6-sulfatase の活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (~) 2. 未実施 β -galactosidase 1. あり 活性値 () 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施 同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	1. KS 2. CS-A の尿中排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査異常 1. あり 2. なし 3. 未実施

14	ムコ多糖症VI型 (マロトー・ラミー病)	1. 重症型 2. 軽症型	arylsulfatase Bの活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (~) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	DS 尿中排泄異常 1. あり 2. 未実施	病理検査異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
15	ムコ多糖症VII型 (スライ病)	1. 新生児型 2. 中間型 3. 軽症型	β -glucuronidaseの活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (~) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	1. DS 2. HS 3. CS 尿中排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査異常 1. あり 2. なし 3. 未実施

番号	疾病名	病型	酵素活性	遺伝子変異	中間代謝産物の蓄積	その他(補助診断情報)
16	ムコ多糖症IX型 (ヒアルロニダーゼ欠損症 (hyaluronidase 欠損症))		hyaluronidaseの活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (~) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	関節周囲の軟組織性の蓄積 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
17	シアリドーシス	1. I型 2. II型	sialidaseの活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (~) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	尿中 sialyloligosaccharide 排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査(リンパ液塗抹) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
18	ガラクトシアリドーシス	1. 新生児及び早期乳児型 2. 晩期乳児型 3. 若年及び成人型	β -galactosidaseの活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (~) 2. 未実施 sialidaseの活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (~) 2. 未実施 cathepsin Aの活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (~) 2. 未実施	保護蛋白質遺伝子 <i>CTS1</i> の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	尿中 sialyloligosaccharide 排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査(リンパ液塗抹) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
19	ムコリビドーシス	1. 重症型 (II型, I-cell 病) 2. 軽症型 (III型)	リンゴ球 β -galactosidaseの活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (~) 2. 未実施 血漿中 α -mannosidaseの活性増加 1. あり 活性値 () 正常値 (~) 2. 未実施 血漿中 β -fucosidaseの活性増加 1. あり 活性値 () 正常値 (~) 2. 未実施	<i>GNVAB</i> 遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施 <i>GNVGC</i> 遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施		病理検査異常 (培養皮膚繊維芽細胞での空胞) 1. あり 2. なし 3. 未実施
20	α -マンノシドーシス	1. 乳児型 2. 若年成人型	α -mannosidaseの活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (~) 2. なし 正常値 (~) 3. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	oligosaccharideの尿中排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査(骨髄、リンパ液) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
21	β -マンノシドーシス		β -mannosidaseの活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (~) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	oligosaccharideの尿中排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査(皮膚、骨髄) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
22	フコシドーシス	1. 乳児型 2. 軽症型	α -fucosidaseの活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (~) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	oligosaccharideの尿中排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査(骨髄) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
23	アスパルチルグルコサミン尿症		aspartylglucosaminidaseの活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (~) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	oligosaccharideの尿中排泄異常 (aspartylglucosamine) 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査(リンパ液) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
24	シンドラー/神崎病 (Schindler/神崎病)	1. I型 2. II型 3. III型	N-acetyl- α -galactosaminidase 活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (~) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	1. oligosaccharideの尿中排泄異常 2. glycopeptideの尿中の排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査異常 (皮膚、血管内皮、汗腺) 1. あり 2. なし 3. 未実施
25	ポンペ病 (Pompe 病)	1. 乳児型 2. 小児型 3. 成人型	acid α -glucosidaseの活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (~) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施		病理検査(筋生検) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
26	酸性リパーゼ欠損症	1. 乳児型 (ウォルマン病 (Wolman 病)) 2. 遅発型 (コレステロールエ ステル蓄積症 (CESD))	acid lipaseの活性低下 1. あり 活性値 () 正常値 (~) 2. 未実施	<i>LIPA</i> 遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	1. cholesterol esterの蓄積 2. triglycerideの蓄積 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査(骨髄) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
27	ダノン病 (Danon 病)		Lamp-2の免疫化学的異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	<i>Lamp2</i> の遺伝子変異 1. あり 2. なし 3. 未実施		病理検査(筋、心臓)異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
28	遊離シアル酸蓄積症	1. 乳児型 (重症型) 2. 中間型 3. サラ病 (Salla 病) (軽症型)	SIALINの異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	<i>SICT1745 (SIALIN)</i> 遺伝子変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	尿中遊離シアル酸の上昇 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査(皮膚、角膜) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
29	セロイドリポフスチノーシス	1. 先天型 2. 乳児型 3. 遅発乳児型 4. 若年型 5. 成人型 6. 非定型型	PPTの異常 1. あり 活性値 () 2. 未実施 tripeptidyl peptidase 1の異常 1. あり 活性値 () 2. 未実施	同左遺伝子 (<i>L1A</i>) の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施 同左遺伝子 (<i>L1A2</i>) の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施 その他の <i>L1A</i> 遺伝子の変異		病理検査異常 (組織名:) 1. GRD 2. CV 3. FP 4. RL 1. あり 2. なし 3. 未実施 (臨床診断、病理検査を重視)

30	ファブリー病	1. 古典型 2. 亜型 3. 顕性ヘテロ接合型	α -galactosidase Aの活性低下 1. あり 活性値 (~) 正常値 (~) 2. なし (顕性ヘテロ接合型) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	Gl3の尿中排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	心電図、病理検査 (心、腎組織) 異常
31	シスチン症 (シスチノーシス)	1. 腎型 2. 中間型 3. 非腎型 (眼型)		C7MS遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	白血球中のシスチン濃度上昇 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査 (骨髄など) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施

注) DS : dermatan sulfate HS : heparan sulfate KS : keratan sulfate CS : chondroitin sulfate
 GRID : granular osmiophilic deposits RL : rectilinear complex CV : curvilinear profiles FP : fingerprint profiles
 PPT : palmitoyl protein thioesterase
 lysosomal SAT : lysosomal sialic acid transporter
 CTH : ceramide trihexoside

2007-01-01 (2021年改定)

20 副腎白質ジストロフィー

○ 概要

1. 概要

副腎白質ジストロフィーは、副腎不全と中枢神経系の脱髄を主体とするX連鎖性形式の遺伝性疾患である。小児大脳型、思春期大脳型、副腎脊髄ニューロパチー(adrenomyeloneuropathy:AMN)、成人大脳型、小脳・脳幹型、アジソン型、女性発症者などの臨床病型が存在し、各々の臨床経過、予後は異なる。生化学的特徴としては、中枢神経系だけでなく、ほとんどの組織や血漿、赤血球膜、白血球などにおいて極長鎖脂肪酸の増加がみられる。

2. 原因

病因遺伝子は *ABCD1* 遺伝子であるが、*ABCD1* 遺伝子変異と臨床病型の間に明らかな相関関係は認められず、遺伝子型から発症年齢あるいは AMN か大脳型かなどの臨床病型を予測することはできない。また、同一遺伝子異常を有していても異なる表現型を呈する例が多く報告されており、*ABCD1* 遺伝子異常だけではなく、他に病型を規定する要因(遺伝学的又は環境要因)の存在が想定されている。

3. 症状

典型的な小児大脳型は5～10歳に好発し、視力・聴力障害、学業成績低下、痙性歩行などで発症することが多い。発症後、比較的急速な進行を呈する。

思春期大脳型(11～21歳発症)は、小児大脳型と同様の症状を呈するが、やや緩徐に進行する。

成人大脳型(22歳以後の発症)は、認知症や精神症状で発症し、比較的急速に進行する。

AMNは、思春期以降に痙性歩行を主症状に発症し、陰萎、排尿障害等を来し、軽度の感覚障害を伴うことがある。AMNの経過中に、半数程度は大脳型に移行するとされている。

小脳・脳幹型は、小脳性運動失調、痙性不全麻痺を主症状とする。

アジソン型は副腎不全が高度の場合、嘔吐、筋力低下、全身倦怠感、体重減少に色素沈着を認める。発症は2歳以降、成人期まで認められる。また、経過中に神経症状が明らかになる例もあり、注意を要する。

ALD 男性患者全体で約 80%に副腎不全を呈するとされ、その中には副腎機能検査にて軽度な副腎不全を示す例も少なくない。

女性保因者でも一部では加齢とともに AMN 様症状を来すことがある(女性発症者)。

4. 治療法

小児大脳型において発症後早期の造血幹細胞移植により、症状の進行の停止が報告されており、治療法として期待される。また思春期及び成人大脳型に対しても発症早期における有効性と安全性が報告されている。一方、進行期での移植例では十分な効果が得られないことが多い。また、造血幹細胞移植に関連する合併症(GVHD など)による重篤例もあり、適応については十分な検討が必要である。早期の診断と早期の造血幹細胞移植が予後において極めて重要である。

Lorenzo's oil(オレイン酸:エルカ酸=4:1)は、血中の極長鎖脂肪酸(VLCFA)(特に飽和脂肪酸)を正常

化するが、発症した神経症状を抑制する効果は乏しいと考えられている。その他、AMN や女性発症者の痙性対麻痺症状には対症療法として、症状に応じた抗痙縮薬内服や理学療法を行う。副腎不全に対してはステロイド剤の補充が行われる(ただし、ステロイド剤は神経症状には無効である)。

5. 予後

小児大脳型、成人大脳型は、無治療の場合、発症後、急速に進行し寛解なく、1～2年で臥床状態に至ることが多い。大脳に脱髄病変を認めないAMN症例は緩徐進行性の経過をとり、生命予後は良好である。ただし、経過中に成人大脳型に移行し、急速な進行を認める例があり、注意が必要である。小脳・脳幹型でも成人大脳型に移行することがある。またアジソン型も AMN や大脳型に進展することがあり、注意を要する。

未発症男児に関しては、現時点では病型の予測が不可能であるため、副腎機能検査と、大脳型発症が示唆された段階でスムーズな造血幹細胞移植を実施するために、発症前の段階から慎重な follow-up 体制をとることが大脳型の予後改善に重要である。

そのためにも、本症の発端者からの遺伝カウンセリングや家系内の未発症男児への積極的な情報提供などを、倫理面に十分な配慮をしながら進めていく必要がある。また神経症状の出現前に MRI で脱髄病変が見出されることが多いことから、診断後、特に2歳から 12 歳の未発症男児に対しては最低6か月に1回の MRI、神経生理学的検査(視覚誘発電位及び聴性脳幹反応)、6か月から1年に1回の神経心理学検査(Wechsler 系知能検査他)、更に 12 歳以降では1年ごとの MRI 検査が必要と考える。いずれかの検査で大脳型の発症が示唆された(所見の進行があった)場合には、早急に造血幹細胞移植を検討すべきと思われる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)
249 人
2. 発病の機構
不明(*ABCD1* の機能不全により蓄積した飽和極長鎖脂肪酸の関与が示唆される。)
3. 効果的な治療方法
未確立(根治療法なし。)大脳型、小脳・脳幹型については発症早期の造血幹細胞移植。副腎不全に対してはステロイド剤の補充療法
4. 長期の療養
必要(進行性である。)
5. 診断基準
あり
6. 重症度分類
臨床経過による病型分類を用いて、全ての病型を対象とする。

○ 情報提供元

厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業研究班

「ライソゾーム病、ペルオキシソーム病(副腎白質ジストロフィーを含む)における良質かつ適切な医療の実現に向けた体制の構築とその実装に関する研究」

研究代表者 国立成育医療研究センター 臨床検査部総括部長 奥山虎之

<診断基準>

Definite を対象とする

1. 主要症状および臨床所見

各病型(表)で高頻度に認められる所見は以下のとおりである。

①精神症状

小児では注意欠陥多動障害や心身症と類似した症状を呈する。成人では社会性の欠如や性格変化などを呈する。

②知能障害

小児では学習障害、視力・聴力・認知・書字・発語などの異常が現れる。成人では、知的機能の低下、高次機能障害(失語、失行、失認)などを呈する。

③視力低下

初発症状として多い。視野の狭窄、斜視、皮質盲などを呈する。(皮質盲の場合、周りが気づくのが遅れがちになることに注意する)。

④歩行障害

痙性対麻痺(痙性対麻痺を呈することが多いが、ときに左右差を認めることもある。)による歩行障害を呈する。

⑤錐体路徴候

四肢の痙性、腱反射の亢進、病的反射陽性で、どの病型においても高頻度に認められる。

⑥感覚障害

表在及び深部知覚障害。AMNでは、脊髄性の感覚障害を示す例が多い。

⑦自律神経障害

排尿障害、陰萎などを呈する。

⑧副腎不全症状

無気力、食欲不振、体重減少、色素沈着(皮膚、歯肉)、低血圧などを呈する。

2. 検査所見

(1)極長鎖脂肪酸分析

C26:0、C25:0、C24:0などの極長鎖脂肪酸の増加を認める。血清スフィンゴミエリン、血漿総脂質、赤血球膜脂質などを用いて分析する。極長鎖脂肪酸の蓄積の程度と臨床病型の間には相関性はない。女性保因者の約80%で極長鎖脂肪酸の増加を認める。

参考値(血清スフィンゴミエリンC26:0/C22:0)

小児型ALD	0.0260 ± 0.0084	(n=47)
正常コントロール	0.0056 ± 0.0013	(n=710)

(2)画像診断(頭部MRI、頭部CT)

小児大脳型、思春期大脳型、成人大脳型では、大脳白質の脱髄部位に一致して、CTでは低吸収域、MRI T2強調画像、FLAIR画像では高信号域を認める。病変の分布は後頭葉白質、頭頂葉白質の側脳室周辺部、脳梁膨大部が多いが、まれに前頭葉白質から脱髄が始まる例もある。

AMNでは、T2強調画像、FLAIR画像で高信号を呈しやすい。進行期には脊髄の萎縮性病変が観察され

ることがある。小脳・脳幹型では錐体路、小脳、聴覚伝導路などの脱髓を主体とする。活動性の脱髓病変のある部位では、ガドリニウムにより造影効果を認める。

(3)神経生理学的検査

聴性脳幹誘発電位(ABR)では、I~III波間潜時が延長することが多い。体性感覚誘発電位(SEP)及び視覚誘発電位(VEP)も異常を認めることが多い。末梢神経伝導検査も軽度低下を認めることがある。

(4)副腎機能検査

臨床的に無症状でも、ACTH高値やrapid ACTH試験で低反応を認めることがある。

(5)遺伝子解析

*ABCD1*遺伝子の変異は多彩で、病型と遺伝子変異には明らかな相関は認められていない。同一の変異を有していても異なる臨床病型を示すことはよく経験される。

(6)病理所見

病理変化は中枢神経系と副腎であるので、生前の診断には役立たない。大脳白質の脱髓、グリオシス、血管周囲の炎症細胞浸潤が強いことも本疾患の特徴である。副腎では皮質細胞の膨化、進行期には著明な萎縮を認める。大脳白質脱髓病変のマクロファージ、副腎皮質細胞、末梢神経シュワン細胞に松の葉様の層状構造物を認める。この構造物は極長鎖脂肪酸を有するコレステロールエステルを含むものと推定されている。

3. 鑑別診断

(1)小児

注意欠陥多動障害、学習障害、心身症、視力障害、難聴、アジソン病、脳腫瘍、亜急性硬化性全脳炎(SSPE)、他の白質ジストロフィー

(2)成人

家族性痙性対麻痺、多発性硬化症、精神病、認知症、脊髄小脳変性症、アジソン病、脳腫瘍、悪性リンパ腫、他の白質ジストロフィー

4. 診断のカテゴリー

Definiteとしては、下記①~④のいずれかに該当する症例とする。

- ①下記の(1)~(3)の項目全てを満たすもの(発症者)
- ②家族内に発症者又は保因者がおり、下記の(2)を満たす男児(発症前男性)
- ③下記の(1)と(3)を満たす女性で、家族内に発症者又は保因者がいる、あるいは極長鎖脂肪酸高値や*ABCD1*遺伝子変異をヘテロ接合で有する場合(女性発症者)
- ④*ABCD1*に病原性の遺伝子変異が同定された男性

(1)主要症状及び臨床所見で述べた項目(①~④)のうち少なくとも1つ以上該当がある。

(2)血漿、血清、赤血球膜のいずれかで極長鎖脂肪酸値が高値。

(3)頭部MRI、神経生理学的検査、副腎機能検査のいずれかで異常を認める。

<重症度分類>

下表の病型分類を参照し、全ての病型を対象とする。

表：副腎白質ジストロフィーの病型

①小児大脳型

発症年齢は、3～10歳。性格・行動変化、視力・聴力低下、知能障害、歩行障害などで発症し、数年で植物状態に至ることが多い。最も多い臨床病型。

②思春期大脳型

発症年齢は、11～21歳。臨床症状、臨床経過は小児型とほぼ同様。

③副腎脊髄ニューロパチー(adrenomyeloneuropathy: AMN)

10代後半～成人で、痙性対麻痺で発症し緩徐に進行する。軽度の感覚障害を伴うことが多い。軽度の末梢神経障害、膀胱直腸障害、陰萎を伴うこともある。小児型に次いで多い。

④成人大脳型

性格変化、知的機能の低下、精神症状で発症し、小児型と同様に急速に進行して植物状態に至る。

精神病、脳腫瘍、他の白質ジストロフィー、多発性硬化症などの脱髄疾患との鑑別が必要。

AMNの臨床型で発症し、経過中に増悪して成人大脳型となる場合もある。

⑤小脳・脳幹型

小脳失調、下肢の痙性などを示し脊髄小脳変性症様の臨床症状を呈する。

⑥アジソン型

無気力、食欲不振、体重減少、皮膚の色素沈着など副腎不全症状のみを呈する。

神経症状は示さない。

⑦女性発症者

女性保因者の一部はAMNに似た臨床症状を呈する場合がある。

⑧その他

発症前男性。

※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。

21 ミトコンドリア病

○ 概要

1. 概要

ミトコンドリア病はミトコンドリア機能が障害され、臨床症状が出現する病態を総称している。ミトコンドリアはエネルギー産生に加えて、活性酸素産生、アポトーシス、カルシウムイオンの貯蔵、感染防御などにも関わっているため、ミトコンドリア病ではこれらの生物学的機能が変化している可能性がある。しかし、現在のところミトコンドリア病における機能異常の主体はエネルギー産生低下と考えられており、そのエネルギー代謝障害による病態が基本である。

2. 原因

ミトコンドリア病の病因は、核 DNA 上の遺伝子の変異の場合とミトコンドリア DNA (mtDNA) の異常の場合がある。核 DNA 上の遺伝子は、すでに 200 近い遺伝子の変異が同定されている。

一方、環状の mtDNA 上には、欠失／重複、点変異(質的変化)とともに、通常一細胞内に数千個存在している mtDNA の量が減少しても(量的変化)病気の原因になる。すでに mtDNA 上に 200 個を超える病的点変異が同定されている。

3. 症状

代表的なミトコンドリア病の病型は、主に特徴的な中枢神経症状を基準に診断しているが、実際は全身の臓器症状を合併してもつ症例や中枢神経症状がない症例も多数存在している。

代表的な臓器症状は、以下に示すようなものになるが、これらを組み合わせて持っている患者はミトコンドリア病が疑われ診断にいたることが多いが、単一の臓器症状しかみえない患者では、なかなか疑うことすら難しく、確定診断に至るまで時間を要することがまれでない。

中枢神経	けいれん、ミオクローヌス、失調、脳卒中様症状、知能低下、偏頭痛、精神症状、ジストニア、ミエロパチー
骨格筋	筋力低下、易疲労性、高 CK 血症、ミオパチー
心臓	伝導障害、WPW 症候群、心筋症、肺高血圧症
眼	視神経萎縮、外眼筋麻痺、網膜色素変性
肝	肝機能障害、肝不全
腎	Fanconi 症候群、尿細管機能障害、糸球体病変、ミオグロビン尿
膵	糖尿病、外分泌不全
血液	鉄芽球性貧血、汎血球減少症
内耳	感音難聴
大腸・小腸	下痢、便秘
皮膚	発汗低下、多毛
内分泌腺	低身長、低カルシウム血症

4. 治療法

対症療法は基本的に各臓器症状に応じて適切に行われる必要があり、患者の全身状態を改善させるためにきわめて重要である。糖尿病を合併した場合には、血糖降下剤やインシュリンの投与が必要になる。てんかんを合併した場合には、抗てんかん剤の投与が必要になるであろう。また、心伝導障害に対するペースメーカー移植や難聴に対する補聴器や人工内耳の使用をはじめ、極度の下痢や便秘、貧血や汎血球減少症(Pearson 症候群)なども対症療法が重要である。

各臓器症状への対症療法は、それぞれの専門医へのコンサルトが必要になるであろう。

ミトコンドリア内の代謝経路では、各種のビタミンが補酵素としてはたらいっており、その補充は理にかなっている。実際は、水溶性ビタミン類(ナイアシン、B1、B2、リボ酸など)が用いられる。コエンザイムQ10の効果は明らかではないが、使用することが多い。また MELAS の脳卒中様発作の軽減を目的に、タウリン大量療法が令和元年2月に保険適用とされた。

5. 予後

ミトコンドリア病の臨床経過は症例によって差が大きい。中心的な臓器(脳、心臓、腎臓など)の症状の程度以外に、合併している他の臓器症状の多さや程度も大きく影響する。一般的な予後については、現状の様子と経過をみながら判定することになる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)
1,452 人
2. 発病の機構
不明(関連する遺伝子が 200 個以上報告されているが発症機序は明確でない)
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(多彩な臓器症状などあり)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類
中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「ミトコンドリア病、レット症候群の調査研究班」

研究代表者 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第二部 部長 後藤 雄一

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症状

- ① 進行性の筋力低下、横紋筋融解症、又は外眼筋麻痺を認める。
- ② 知的退行、記憶力障害、けいれん、精神症状、一過性麻痺、半盲、皮質盲、ミオクローヌス、ジストニア、小脳失調などの中枢神経症状のうち、1つ以上を認める。又は手足のしびれなどの末梢神経障害を認める。
- ③ 心伝導障害、心筋症などの心症状、又は肺高血圧症などの呼吸器症状、又は糸球体硬化症、腎尿細管機能異常などの腎症状、又は強度の貧血などの血液症状、又は肝障害、黄疸、凝固能低下などの肝症状、体重増加不良、繰り返す嘔吐・下痢・便秘等の消化器症状を認める。
- ④ 低身長、甲状腺機能低下症などの内分泌症状や糖尿病を認める。
- ⑤ 強度視力低下、網膜色素変性などの眼症状、感音難聴などの耳症状を認める。
- ⑥ 新生児期または乳児期に、発育異常、発達遅延を認める。

(2) 検査・画像所見

- ① ミトコンドリア DNA の質的、量的異常 又は ミトコンドリア関連分子をコードする核遺伝子変異を認める。
- ② 骨格筋生検や培養細胞 又は 症状のある臓器の細胞や組織でミトコンドリア病に特徴的な病理所見や電子顕微鏡所見を認める。
- ③ ミトコンドリア関連酵素の活性低下 又は コエンザイム Q10 などの中間代謝物の欠乏を認める。または、ミトコンドリア DNA の発現異常を認める。
- ④ 安静臥床時の血清又は髄液の乳酸値が繰り返して高い、又は MR スペクトロスコピーで病変部に明らかな乳酸ピークを認める。
- ⑤ 脳 CT/MRI にて、大脳基底核、脳幹に両側対称性の病変等を認める。
- ⑥ 眼底検査にて、急性期においては蛍光漏出を伴わない視神経乳頭の発赤・腫脹、視神経乳頭近傍毛細血管蛇行、網膜神経線維腫大、視神経乳頭近傍の出血のうち一つ以上の所見を認めるか、慢性期(視力低下の発症から通常6か月以降)における視神経萎縮所見を両眼に認める。
- ⑦ 腹部エコー、CT/MRI、あるいは肝組織所見にて、脂肪肝、あるいは肝硬変の所見を認める。

2. 参考事項

(ア) 遺伝学的検査

特異度が高い。*POLG*、*PDHA1*、*SURF1*などのミトコンドリア関連分子をコードする核遺伝子の病的バリエーションを認める(Gorman GS, et al. Nature Reviews Disease Primers 2, Article number: 16080, 2016; Frazier AE, et al. J Biol Chem 294:5386–5395, 2019 等を参照)。ここでいう病的バリエーションとは以下のものをいう。
・The American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) の基準(Richards S, et al. Genet Med 17:405, 2015)で、pathogenic もしくは likely pathogenic と判定されたもの。

・ミトコンドリア DNA の単一欠失・多重欠失等の構造異常、m.3243A>G、m.3271T>C、m.8344A>G、m.8993T>G、m.8993T>C、m.9176T>C、m.11778A>G、m.13513G>A バリエーション等の点変異で、病因的と報告されている(MITOMAPなどを参照)、もしくは病理・生化学的に病因と証明された質的異常があるもの。
・罹患臓器でミトコンドリア DNA の量的異常(正常の 20%以下)があるもの。

(イ)病理検査

特異度が高い。骨格筋病理における、酵素活性低下、又は赤色ぼろ線維(ゴモリ・トリクローム変法染色における RRF: ragged-red fiber)、高 SDH 活性血管(コハク酸脱水素酵素における SSV: strongly SDH-reactive blood vessel)、シトクロームc酸化酵素欠損線維、電子顕微鏡によるミトコンドリア病理学的異常を認める。または、骨格筋以外でも症状のある臓器の細胞・組織のミトコンドリア病理異常を認める。培養細胞などでミトファジーの変化や融合・分裂の異常等を確認する。

(ウ)酵素活性・生化学検査

特異度が高い。罹患組織や培養細胞を用いた酵素活性測定で、電子伝達系、ピルビン酸代謝関連及び TCA サイクル関連酵素、脂質代謝系関連酵素などの活性低下(組織:正常の 20%以下、培養細胞:正常の 30%以下)を認める。または、ミトコンドリア DNA の転写、翻訳の低下を認める。

(エ)心症状の参考所見

心電図で、房室ブロック、脚ブロック、WPW 症候群、心房細動、ST-T 異常、心房・心室負荷、左室側高電位、異常 Q 波、左軸偏位を認める。心エコー図で、拡張型心筋症、非拘束性肥大型心筋症、拡張相肥大型心筋症、拘束型心筋症、左室緻密化障害を認める。心筋シンチグラムで、MIBI 早期像での取り込み低下と洗い出しの亢進、BMIPP の取り込み亢進を認める。

(オ)腎症状の参考所見

蛋白尿(試験紙法で 1+(30 mg/dl)以上)、血尿(尿沈査で赤血球 5 /HPF 以上)、汎アミノ酸尿(正常基準値以上)を認める。血中尿素窒素の上昇(20 mg/dl 以上)、クレアチニン値の上昇(2 mg/dl 以上)を認める。

(カ)血液症状の参考所見

強度の貧血(Hb 6 g/dl 以下)、もしくは汎血球減少症(Hb 10 g/dl、白血球 4000/ μ 以下、血小板 10 万/ μ 以下)を認める。

(キ)肝症状の参考所見

肝逸脱酵素(トランスアミラーゼ)上昇(正常上限の 2 倍以上)、直接ビリルビン上昇(1.5mg/dl 以上)、血中胆汁酸上昇(100 μ mol/l 以上)、脂溶性ビタミン欠乏症状(ヘパプラステスト年齢正常下限未満、くる病所見)、高アンモニア血症(100 μ g/dl 以上)、凝固障害(PT、APTT の延長(PT-INR 1.5 以上、APTT 年齢相当の上限値の 1.5 倍以上)、フィブリノーゲン低下(100mg/dl 未満))、低タンパク血症(TP 5.0g/dl または Alb 3.0g/dl 未満)等を認める。

(ク)糖尿病の参考所見

血糖値(空腹時 \geq 126mg/dl、OGTT2 時間 \geq 200mg/dl、随時 \geq 200mg/dl のいずれか)と HbA1c (国際標準値) \geq 6.5%

(ケ)乳酸値

安静臥床時の血中乳酸値、もしくは髄液乳酸値が繰り返して、2 mmol/L (18 mg/dl) 以上であること、又は MR スペクトロスコピーで病変部に明らかな乳酸ピークがある。

<診断のカテゴリー>

Definite: (1)①～⑤のうち1項目以上あり、かつ(2)①を満たす(遺伝学的所見を含む計2項目以上必要)、あるいは(1)①～⑤のうち1項目以上あり、かつ(2)②～③と④～⑦のそれぞれで1項目以上を満たすもの(計3項目以上必要)

Probable: (1)⑥があり、かつ(2)①を満たす(遺伝学的所見を含む計2項目以上必要)、あるいは(1)①～⑥のうち1項目以上あり、かつ(2)②～③の1項目以上を満たすもの(計2項目以上必要)、あるいは(1)①～⑥のうち1項目以上あり、かつ(2)④～⑦の2項目以上を満たすもの(計3項目以上必要)

Possible: (1)①～⑥のうち1項目以上あり、かつ(2)④～⑥のうち、1項目以上を満たすもの(計2項目以上必要)

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

評価法

1) セクション1～3について

セクション毎に点数の平均をとり、さらに3つのセクションの平均をとる。

軽症： 平均が2未満

中等症：平均が2以上

重症： 平均が3以上

尚、小児(6歳以上)で評価が困難な場合は、評価できた項目の平均点を用いる。

2) セクション4～9について

点数 3 以上のセクションが2つ以上、点数4以上のセクションが 1 つ以上ある場合は、重症とする。また、点数2以上のセクションが2つ以上、点数3以上のセクションが 1 つ以上ある場合は中等症とする。それ以外の場合で、何らかのセクションに点数がある場合を軽症とする。すべてのセクションに点数がない場合を正常とする。

3) 総合評価

セクション1～3とセクション4～9の評価のうち、重症度が高い方を総合的な重症度とする。但し、共に中等度の場合は、少なくとも2つ以上の臓器に中等度障害があると判定できるので、総合的な評価を重症とする。

セクション1: 日常生活動作(ADL)

A. 会話

0 正常

1 軽度障害 会話は理解できる

2 中等度障害 聴きなおされる事がある

3 重度障害 しばしば聴きなおされる

4 最重度障害 ほとんど内容が聞き取れない

B. 嚥下

0 正常

1 まれにむせる

2 時にむせる

3 刻み食あるいはペースト食

4 経管栄養または胃瘻

C. 書字

0 正常

1 軽度障害 わずかに小字あるいはゆっくり書字

2 中等度障害 小さいが判読可能

3 重度障害 すべてではないが大半が判読不能

4 最重度障害 ほとんど判読不能

D. 食事

0 正常

1 やや緩慢で不器用だが介助不要

2 自分で一口サイズにすることができるが、一部介助は必要

3 一口サイズにすると、自分で食べることはできる

4 全介助

E. 更衣

0 正常

1 やや緩慢で不器用だが介助不要

2 時にボタンや着衣に介助が必要

3 多くの介助を要するが自分でできることもある

4 全介助

F. 洗面・入浴

0 正常

1 やや緩慢で不器用だが介助不要

2 入浴介助が必要あるいは非常に緩慢で時間を要す

3 洗顔、歯磨き、風呂場に行くのに介助を要す

4 全介助

G. 発作症状(片頭痛、けいれんなど)

0 なし

1 1回/月未満

2 1回/月~1回/週

3 1回/週~1回/日

4 1回/日以上、けいれん重積

セクション2: 高次脳機能

A. 記憶力、見当識

0 正常

1 軽度障害 (日常的に問題にならない程度だが、一部に健忘がある)

2 中等度障害(見当識障害はあるが、簡単な対応はできる)

3 重度障害 (時間や場所の見当識障害があり、日常生活が著しく困難)

4 最重度障害(人に対する見当識はあるが、日常生活上の対応能力は皆無)

B. 動機付けと意欲

0 正常

1 何となく気力がない

2 気力がなく、限定した興味

3 気力がなく、日常生活が制限される

- 4 どんな作業でも遂行することができない

セクション3:運動

- A. 近位筋の筋力(修正 MRC:modified Medical Research Council scale)
 - 0 正常
 - 1 軽度筋力低下(MRC4)
 - 2 中等度筋力低下、抗重力運動可能(MRC3)
 - 3 重度筋力低下、抗重力運動不能(MRC2)
 - 4 最重度筋力低下(MRC0~1)
- B. 上肢の協調運動(修正 ICARS:International Cooperative Ataxia Scale)
 - 0 正常
 - 1 軽度協調障害
 - 2 中等度協調障害、書字に影響はあるものの日常生活動作に問題なし
 - 3 重度協調障害、書字不能
 - 4 最重度協調障害、食事摂取不能
- C. 歩行
 - 0 全く問題なし
 - 1 軽度障害、1~2km 歩行で疲労
 - 2 中等度障害、健常人について歩くのが困難
 - 3 重度障害、100~400m で休息が必要
 - 4 最重度障害、10m 以上歩けない
- D. 中等度の運動・活動(階段昇降、トイレに行くなど)
 - 0 制限なし
 - 1 わずかに制限あり
 - 2 中等度に制限あり
 - 3 高度に制限あり
 - 4 不可能

セクション4:視覚

- 0 正常
- 1 普通の大きさの活字が読めない
- 2 標準拡大の活字が読めない(眼鏡が必要)
- 3 TV をみることができない
- 4 ADL に著しく影響し、視力がほとんどない

セクション5:聴覚

- 0 25dBHL 未満 (正常)
- 1 25dBHL 以上、40dBHL 未満 (軽度難聴)
- 2 40dBHL 以上、70dBHL 未満 (中等度難聴)

3 70dBHL 以上、90dBHL 未満（高度難聴）

4 90dBHL 以上（重度難聴）

※ 500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳（良聴耳）の値で判断

セクション6:心合併症

0 正常心電図、心エコー

1 不整脈、軽度左室機能低下(EF>60%)、無症候性心肥大所見

2 心エコーで心筋症所見があつてEF<60%、またはペースメーカー装着

3 中等度心筋症(EF<40~60%)

4 重度心筋症

セクション7:腎機能

0 正常

1 クレアチンクリアランス 50mL/min 以上、90 mL/min 未満

2 クレアチンクリアランス 30mL/min 以上、50 mL/min 未満

3 クレアチンクリアランス 10mL/min 以上、30 mL/min 未満

4 クレアチンクリアランス <10 mL/min、または透析が必要

セクション8:血液機能

0 正常

1 軽度の貧血

2 中等度の貧血

3 高度な貧血、または汎血球減少症

4 交換輸血、頻回の輸血が必要な貧血

セクション9:肝機能

0 正常

1 AST、ALT の軽度上昇

2 AST、ALT の中等度上昇

3 AST、ALT の高度上昇、高アンモニア血症または黄疸

※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つて、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つて、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。

22 もやもや病

○ 概要

1. 概要

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

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

2. 原因

2011年に、*RNF213* 遺伝子がもやもや病の感受性遺伝子であることが確認された。同遺伝子多型 p.R4810K は、日本人患者の80~90%が保因しているが、日本人健常者の1~2%も同様に保因していることがわかっている。つまり大部分の多型保因者のもやもや病を発症しておらず、同遺伝子だけでなく、炎症などの何らかの二次的要因も発症に強く関与する多因子疾患と考えられる。また、p.R4810K は動脈硬化性頭蓋内動脈狭窄症にも一定数認められ、頭蓋内閉塞性変化を来す共通した素因であることが示唆されている。

3. 症状

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

- (1) 小児例は脳の虚血による神経症状を初発とするものが多く、意識障害、脱力発作(四肢麻痺、片麻痺、単麻痺)、感覚異常、不随意運動、けいれん、頭痛などが生じる。虚血発作は過呼吸(啼泣など)で誘発され、反復発作的に出現し、時には病側の左右が交代することもある。症状は、その後継続して生じる場合と、停止する場合がある。脳梗塞の部位に応じた神経脱落症状を呈するが、特に広範梗塞例、後大脳動脈閉塞を伴う例では、運動麻痺、言語障害に加えて知能低下、視野障害(皮質盲を含む。)などが見られる。
- (2) 成人例は、頭蓋内出血が(多くは脳室内出血、その他くも膜下出血、脳内出血)40~50代を中心として観察される。脳虚血発作の形で発症する場合、小児例と同様な高度な脳循環不全を呈するものもあるが、症状が限局し脳循環不全の軽微な例も観察される。死亡例の約半数が出血例である。
- (3) 虚血型、出血型が大部分を占めるが、最近は無症候で発見されるもやもや病が増加している(3~16%)。
- (4) 7%程度に頭痛型もやもや病があり、特に小児例では朝方に嘔気を伴う強い頭痛を呈し血行再建術後に軽快することが多いため、何らかの脳循環不全との関連が示唆される。

4. 治療法

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

5. 予後

小児例では、乳児期発症例の機能予後は悪く精神機能障害、知能低下を来す。脳梗塞の部位により失語、全盲などに至る場合もある。一方、一過性脳虚血発作で発症した例において適切な外科的治療がなされた症例の社会的予後は概ね良好であるが、一部は高次脳機能障害により社会的予後が不良となる。また、成人後に頭蓋内出血をきたして予後不良となる場合がある。

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

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

12,686 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(重症進行例もある。)

4. 長期の療養

必要(軽症例においても長期の経過観察を要する。)

5. 診断基準

現行基準あり

6. 重症度分類

1. 小児例(18 歳未満)

小児慢性特定疾病医療制度に準ずる。

* 小児慢性特定疾病の要件

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

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

なお、下記のいずれかに該当する場合には、症状の有無に関わらず重症患者と考える。

* 画像上将来における出血リスクを示す所見がみられる場合

* 手術適応者及び術後5年間以内の手術患者

2. 成人例

1)～4)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) Barthel Index が 85 点以下

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

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

4) 再発例(画像上の新たな梗塞、出血の出現、出血リスクを示す所見の出現)

○ 情報提供元

「もやもや病(ウイリス動脈輪閉塞症)における難病の医療水準の向上や患者の QOL 向上に資する研究」

研究代表者 京都大学 医学研究科脳神経外科教授 宮本享

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 画像所見

診断上、脳血管造影などの画像診断は必須であり、少なくとも次の所見がある。特に、片側性病変や動脈硬化を合併する病変の場合には脳血管造影を行って、その他の疾患を除外することが必須である。

1. 脳血管造影

- (1) 頭蓋内内頸動脈終末部を中心とした領域に狭窄又は閉塞がみられる。
- (2) もやもや血管(異常血管網)が動脈相においてみられる。

注: 両側性、片側性を問わない。

2. MRI および MRA

MRI では 1.5 テスラ(T)以上(3.0T では更に有用)の静磁場強度の機種を用いた MRI および MRA (Time of Flight; TOF) 法により、以下の全ての所見を見た場合には、もやもや病と診断してよい。

- (1) MRA で頭蓋内内頸動脈終末部に狭窄又は閉塞がみられる。
- (2) Heavy T2 強調画像にて、両側の内頸動脈終末部や中大脳動脈水平部に血管外径縮小がみられる。
- (3) MRA で脳底部、脳室周囲などに異常血管網がみられる。

注: MRI 上、脳底部、脳室周囲などに少なくとも一側で2つ以上の明らかな flow void を認める場合、もやもや血管(異常血管網)と判定してよい。

注: 動脈硬化病変との鑑別に際しては、heavy T2 強調画像による罹患動脈の外径縮小の有無を確認する。

B. 鑑別診断

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

- (1) 自己免疫疾患(全身性エリテマトーデス、抗リン脂質抗体症候群、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、シェーグレン症候群)
- (2) 髄膜炎
- (3) 脳腫瘍
- (4) ダウン症候群
- (5) 神経線維腫症1型
- (6) 放射線照射の既往

注: 甲状腺機能亢進症合併例は、もやもや病として診断してよい。

<診断のカテゴリー>

Definite: A-1の(1)かつ(2)、又は A-2の(1)~(3)を満たし、B を除外したものをもやもや病と診断する。
なお、もやもや病においては、2015 年の診断基準改訂で「確診例」、「疑診例」という用語は撤廃されている。

C. 参照

もやもや血管に関して(Fig. 1)

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

もやもや病閉塞性変化の病期分類に関して(Fig. 2)

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

脳血管撮影上の所見を鈴木分類に従って記載すると以下のようなになる。

第1期: Carotid fork 狭小期。内頸動脈終末部の狭窄

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

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

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

第5期: もやもや縮小期。内頸動脈系主幹動脈がほとんど消失(dに相当)

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

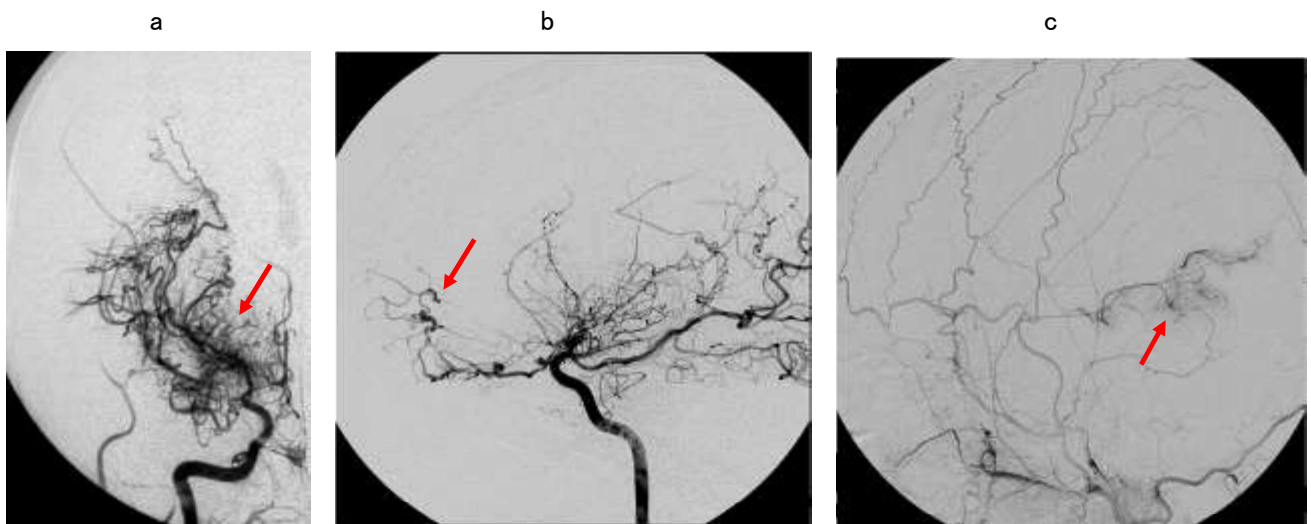


Fig. 1 もやもや血管

a

b

c

d

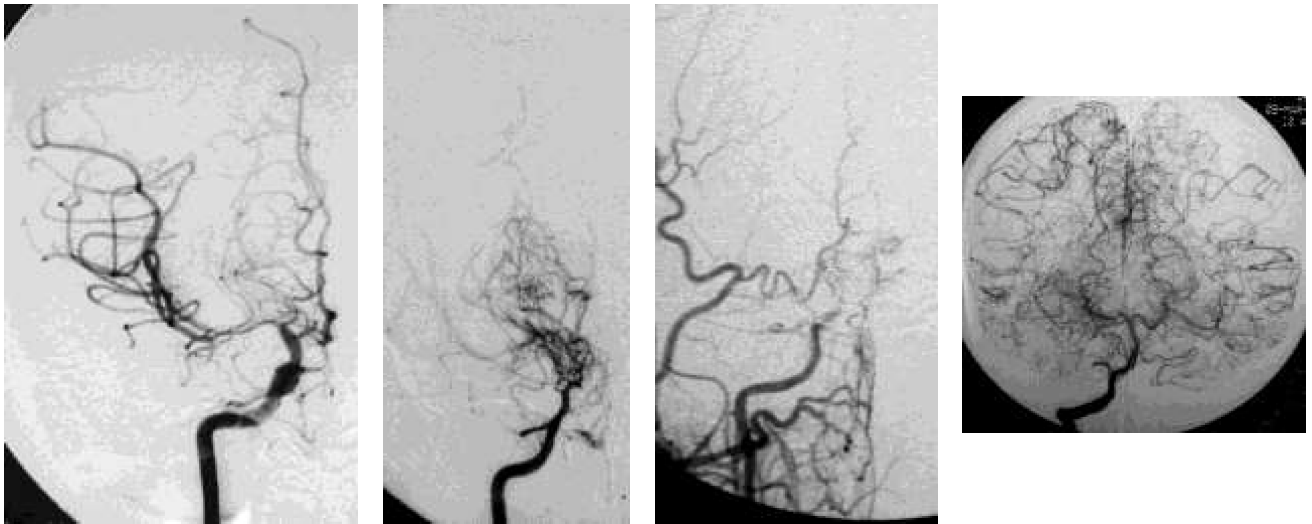


Fig. 2 もやもや病閉塞性変化の病期分類

<重症度分類>

1. 小児例(18歳未満)

小児慢性特定疾病医療費助成制度に準ずる。

* 小児慢性特定疾病の要件

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

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

なお、下記のいずれかに該当する場合には、症状の有無に関わらず重症患者と考える。

* 画像上将来における出血リスクを示す所見(※1)がみられる場合

* 手術適応者(※2)及び術後5年間以内の手術患者

2. 成人例

1)~4)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) Barthel Index が 85 点以下

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

3) 手術適応者(※2)及び術後5年間以内の手術患者は、症状の有無にかかわらず重症患者と考える。

4) 再発例(画像上の新たな梗塞、出血の出現、出血リスクを示す所見(※1)の出現)

※1 出血リスクを示す所見(以下の1、2のいずれかの所見を認める場合。)

1. MRI でみられる微小出血

2. MRI ないし脳血管造影でみられる脳室周囲吻合の発達

※2 手術適応について(以下の1~4のいずれかの所見を認める場合。)

1. 虚血発症例

2. 出血発症例

3. SPECT や PET などにより術前の脳循環代謝を評価し、障害が認められる症例

4. 出血リスクを示す所見が認められる症例が手術適応となる。

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(例えば、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。

27 特発性基底核石灰化症

○ 概要

1. 概要

1930年、ドイツの病理学者 Theodor Fahr(1877~1945)が病理学的な症例報告をして、その名前が病名につけられている。しかし、ファール(Fahr)病という病名は疾患概念として曖昧なところがあり、これまでも多くの名称が用いられてきたが、現在、海外では主に primary familial brain calcification(PFBC)の名称が使われており、国際的な名称、診断基準の統一が必要である

本疾患は、両側基底核に病的な石灰化を認め、下記の診断基準にある鑑別疾患がなされたものを特発性基底核石灰化症(Idiopathic basal ganglia calcification:IBGC)と定義する。さらに、家族例や遺伝子異常が判明した症例は、家族性特発性基底核石灰化症(familial idiopathic basal ganglia calcification:FIBGC)に分類する。PFBCと同義である。

2. 原因

FIBGC 症例において、リン酸トランスポーターの1つである type III sodium-dependent phosphate transporter 2(PiT2)を code する遺伝子 *SLC20A2* の変異が報告された。日本人の症例においても、家族例で半数にこの遺伝子変異を認め、病態解明への大きな milestone となった。

さらに *PDFGRB*、*PDGFB*、*XPR1* といった常染色体顕性遺伝(優性遺伝)形式、*MYORG*、*JAM2* といった常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式の原因遺伝子も報告されている。

3. 症状

無症状からパーキンソン症状など錐体外路症状、小脳症状、精神症状(前頭葉症状等)、認知症症状をきたす症例まで極めて多様性がある。若い人で頭痛、てんかんを認めることも少なくない。本疾患は若年発症例もあり、緩徐進行性である。また、偶発的に頭部 CT 所見から見つかることもある。発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ(paroxysmal kinesigenic dyskinesia:PKD)を症状とする場合もある。中には、中年以降に認知症を呈する小阪・柴山病(Diffuse neurofibrillary tangles with calcification:DNTC)と鑑別に苦慮する症例も少なくない。

4. 治療法

根本的な治療法はまだ見つかっていない。遺伝子変異を認めた患者の疾患特異的 iPS 細胞や PiT2、血小板由来成長因子(PDGF)を軸に創薬の研究がなされている。対症療法ではあるが、不随意運動や精神症状に quetiapine など抗精神病薬が用いられている。また病理学的にもパーキンソン病を合併する症例があり、抗パーキンソン病薬、PKD では carbamazepine が効果を認めている。

5. 予後

アルコールを多飲する症例では、精神症状や脳萎縮を来しやすい。原因遺伝子などによって、脳内石灰化の進行や予後は変わってくると予測される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)
100人未満
家族例:40家系、孤発例約200例(研究班の登録)
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
4. 長期の療養
必要(緩徐進行性である。)
5. 診断基準
あり(研究班による診断基準)
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

「神経変性疾患領域の基盤的調査研究班」

研究代表者 独立行政法人国立病院機構松江医療センター 名誉院長 中島健二

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

1. 臨床症状

下記に示すような 緩徐進行性の精神・神経症状を呈する。

頭痛、精神症状(脱抑制症状、アルコール依存症など)、てんかん、精神発達遅延、認知症、パーキンソニズム、不随意運動(PKD など)、小脳症状などの精神・神経症状 がある。

注1 PKD: paroxysmal kinesigenic dyskinesia 発作性運動誘発性ジスキネジア

注2 無症状と思われる若年者でも、問診等により、しばしば上記の症状を認めることがある。
神経学的所見で軽度の運動機能障害 スキップができないなどを認めることもある。

2. 画像所見

頭部 CT 上、両側基底核を含む病的な石灰化を認める。

脳以外には病的な石灰化を認めないのが特徴である。病的とする定義は、大きさとして斑状(長径で10mm 以上のものを班状、10mm 未満は点状)以上のものか、あるいは点状の両側基底核石灰化に加えて小脳歯状核、視床、大脳皮質脳回谷部、大脳白質深部などに石灰化を認めるものと定義する。

注1 高齢者において生理的石灰化と思われるものは除く。

注2 石灰化の大きさによらず、原因遺伝子が判明したものや、家族性で類似の石灰化をきたすものは病的石灰化と考える。

3. 鑑別診断

下記に示すような脳内石灰化を二次的にきたす疾患が除外できる。

主なものとして、副甲状腺疾患(血清カルシウム(Ca)、無機リン (Pi)、iPTH が異常値)、偽性副甲状腺機能低下症(血清 Ca 低値)、偽性偽性副甲状腺機能低下症(Albright 骨異常栄養症)、コケイン(Cockayne)症候群、ミトコンドリア病、エカルディ・グティエール(Aicardi Goutières)症候群、ダウン(Down)症候群、膠原病、血管炎、感染(HIV 脳症など、EB ウイルス感染症など)、中毒・外傷・放射線治療などを除外する。

注1 iPTH: intact parathyroid hormone インタクト副甲状腺ホルモン

注2 小児例では、上記のような先天代謝異常症に伴う脳内石灰化である可能性も推測され、全ゲノム解析などの遺伝子検索が望まれる。

4. 遺伝学的検査

これまでに報告されている IBGC の原因遺伝子は常染色体顕性遺伝(優性遺伝)形式では *SLC20A2*, *PDGFRB*, *PDGFB*, *XPR1*、常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式では *MYORG*, *JAM2* があり、これらに変異を認めるもの。

5. 病理学的検査

病理学的に脳内に病的な石灰化を認め、DNTC を含む他の変性疾患、外傷、感染症、ミトコンドリア病などの代謝性疾患などが除外できるもの。

注 1 DNTC: Diffuse neurofibrillary tangles with calcification (別名、小阪-柴山病) この疾患の確定診断は病理学的診断であり、生前には臨床的に IBGC との鑑別に苦慮する。

<診断のカテゴリー>

Definite1: 1、2、3、4の全てを満たすもの。

Definite2: 1、2、3、5の全てを満たすもの。

Probable: 1、2、3の全てを満たすもの。

Possible: 1かつ2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	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である
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。

28 全身性アミロイドーシス

○ 概要

1. 概要

全身性アミロイドーシス(amyloidosis)は、線維構造をもつ蛋白質であるアミロイドが、全身臓器に沈着することによって機能障害を引き起こす一連の疾患群である。

アミロイドは、病理学的にコンゴレッド染色で橙赤色に染まり、偏光顕微鏡下でアップルグリーン色の複屈折を示すものである。蛋白質が立体構造(コンフォメーション)を変化させてアミロイドとして凝集し疾患を引き起こすことから、コンフォメーション病の1つとして捉えられている。

2. 原因

これまでに 36 種類のアミロイドーシスが報告されており、それぞれにおけるアミロイドの形成、沈着機序に違いがあるものの、全てに共通すると考えられているアミロイド線維形成機序は、まずアミロイド原因(前駆体)蛋白質が産生され、次にそれがプロセッシングを受け、重合、凝集してアミロイド線維となるというものである。

3. 症状

アミロイドーシスの症状は、アミロイドの沈着による臓器・組織の障害に基づくもので、病型ごとに異なる臨床症状を示す。全身性アミロイドーシスで特に注目すべき症状は全身衰弱、心アミロイド沈着による心症状、消化器障害、腎症状(ネフローゼなど)、末梢神経障害(手足のしびれや麻痺)などである。

認知症の原因の過半数は脳にアミロイド沈着(老人斑)を起こすアルツハイマー病であること、また、高齢者では脳血管壁へのアミロイド沈着(アミロイドアンギオパチー)により、脳葉型の脳出血や皮質、皮質下に微小出血を引き起こすことも知っておくべき重要な知識である。

4. 治療法

これまで対症療法が主体であったが、近年病気を治す療法が可能になりつつある。全身性免疫グロブリン軽鎖(AL)アミロイドーシスに対しては、自己末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法あるいはボルテゾミブ、ダラツムマブなどの骨髄形質細胞を標的とした化学療法の有効性が示されている。遺伝性トランスサイレチン(ATTRv)アミロイドーシスに対しては、肝移植に加え、トランスサイレチン(TTR)四量体安定化薬であるタファミジスと核酸医薬(siRNA 製剤)であるパチシランの有効性が証明され、本邦でも保険収載されている。タファミジスに関しては全身性野生型トランスサイレチン(ATTRwt)アミロイドーシスの心症状に対する有効性も証明され、適応追加となっている。透析アミロイドーシスの予防として透析膜が改良され効果を挙げている。全身性アミロイド A(AA)アミロイドーシスでは抗リウマチ作用を示す様々な生物製剤に加え、抗 IL-6 受容体抗体を用いた治療が有効であることが明らかになってきている。

5. 予後

病型により異なり、個人差もあるが、基本的に進行性の経過をたどり、治療をしなければ予後不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

3,131 人

2. 発病の機構

不明(アミロイド蛋白質が原因だが、その機序は不明である。)

3. 効果的な治療方法

未確立(一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。)

4. 長期の療養

必要(進行性である。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

アミロイドーシスの重症度分類を用いて2度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「アミロイドーシスに関する調査研究班」

研究代表者 福井大学医学部分子病理学分野 教授 内木宏延

<診断基準>

全身性アミロイドーシスが対象。二次性の病態によるアミロイドーシスは対象外。

1. AL/AH アミロイドーシス(免疫グロブリン性アミロイドーシス)(多発性骨髄腫に続発するものは除く)
2. ATTRwt アミロイドーシス(旧病名 senile systemic amyloidosis: SSA)(腱・靭帯のみに限局する病態は除く)
3. ATTRv アミロイドーシス(旧病名 familial amyloid polyneuropathy: FAP)
4. ATTRv 以外の遺伝性全身性アミロイドーシス(旧病名 FAP から独立、他の遺伝性全身性アミロイドーシスを追加、単一臓器に生じる限局性アミロイドーシスは除外)

※ ゲルソリン(*GSM*)、アポリポ蛋白(A-I(*APOA1*))、A-II(*APOA2*)、C-II(*APOC2*)、C-III(*APOC3*)、リゾチーム(*LYZ*)、フィブリノーゲン(*FGA*)、シスタチンC(*CST3*)、 β 2-ミクログロブリン(*B2M*)、プリオン蛋白(*PRNP*)など

1. 免疫グロブリン性アミロイドーシス(AL/AH アミロイドーシス)診断基準

① 全身性 AL アミロイドーシス

疾患概念

AL アミロイドーシスは、モノクローナルな免疫グロブリン軽鎖由来のアミロイドが全身諸臓器に沈着して機能障害を生じる病態である。沈着臓器は主として腎臓、心臓、肝臓、消化管、神経であるが、全身のどの臓器も障害されうる。複数の臓器が障害されることもあれば、単一の臓器(心臓・腎臓・肝臓)のこともある。モノクローナルな免疫グロブリン軽鎖は主として骨髄内の形質細胞から産生されると考えられるが、微量な場合は検出が困難なこともある。一方、限局した局所にのみアミロイド沈着を認めることがあり、限局性アミロイドーシスと呼ばれ全身性と区別される。多発性骨髄腫などの B 細胞性腫瘍に続発しないものを原発性 AL アミロイドーシス、多発性骨髄腫などの B 細胞性腫瘍に伴うものを続発性 AL アミロイドーシスという。いずれも、モノクローナルな免疫グロブリンを産生する細胞を標的とする治療が行われる。

全身性 AL アミロイドーシスの診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 臨床症候及び検査所見

AL アミロイドーシスによると考えられる臨床症候又は検査所見を認める(表1)。

B. 病理検査所見

組織生検でコンゴレッド染色陽性、偏光顕微鏡下にアップルグリーン色の複屈折を呈するアミロイド沈着を認める(注1)。

C. アミロイドタイプング

アミロイド沈着は免疫グロブリン軽鎖陽性である(注2)。

D. M 蛋白

血液あるいは尿中に M 蛋白が証明される(免疫電気泳動法、免疫固定法、フリーライトチェーンのいずれかで検出される)(注3)。

E. 鑑別診断

A の臨床症候や検査所見を来す可能性のある他疾患を十分に除外する。特に心アミロイドーシスの場合、MGUS(monoclonal gammopathy of undetermined significance)を伴う ATTRwt アミロイドーシスを否定できないので、ATTRwt の診断基準・診断フローチャートにより ATTRwt アミロイドーシスを確実に除外する。

〈診断のカテゴリー〉

Definite: A の 1 項目以上+B+C+D+E を満たす。もしくは、A の 2 項目以上+B+C+E を満たす。ただし心臓、腎臓、肝臓にA の該当項目があり、さらに B+C+E を満たす場合は、1 臓器でも全身性として扱う。

Probable: A の 1 項目以上+B+D+E を満たす。

(表1*)各項目はアミロイドーシスに特異的な所見ではなく、診断の入り口と考える。

項目	臨床症候	検査所見
心アミロイドーシスによるもの	心不全症状(息切れ、浮腫)、眩暈や失神	心房細動、刺激伝導系障害(房室ブロック、脚ブロック、心室内伝導障害)、心室性不整脈、肢誘導低電位、胸部誘導 QS パターン(V1-3) 心室壁肥厚**(右心室も含む)、心房中隔肥厚、著しい心室拡張能障害、心室のエコー輝度亢進(granular sparkling appearance)、心膜液貯留、弁肥厚、左室基部の longitudinal strain 低下(apical sparing) 血中 BNP/NT-proBNP 高値、血中心筋トロポニン T/I 高値 心臓 MRI における左室心内膜下のびまん性遅延造影、T1 マッピングにおける native T1 遅延、ECV 上昇
腎アミロイドーシスによるもの***	浮腫、体重増加	蛋白尿(>0.5g/day 又は 0.5g/g・Cr、アルブミンが主) 血清クレアチニン増加、eGFR 低下、尿 NAG 増加、尿・2-ミクログロブリン増加
肝アミロイドーシスによるもの	肝腫大	最大肝縦径>15cm(心不全を除外) アルカリフォスファターゼ増加(>正常上限の 1.5 倍)
末梢神経アミロイドーシスによるもの	小径線維優位のポリニューロパチー症状(四肢末	軸索型の神経伝導検査異常

もの	梢の温痛覚を主体とした低下)	
自律神経アミロイドーシスによるもの	起立性低血圧、下痢、便秘、排尿障害	
消化管アミロイドーシスによるもの	下血、嘔気、食欲不振、腸閉塞、吸収不良症候群	
腱・靭帯アミロイドーシスによるもの	手根管症候群症状(手のしびれ、疼痛)	神経伝導検査における手根管部の伝導遅延
関節アミロイドーシスによるもの	Shoulder pad sign、関節腫大	
舌アミロイドーシスによるもの	巨舌	
皮膚アミロイドーシスによるもの	強皮症様肥厚や結節、紫斑	
その他の臓器アミロイドーシスによるもの	甲状腺や唾液腺、リンパ節などの硬性腫大; 跛行(血管アミロイドによる); 筋症(仮性肥大)	CT 上びまん性間質性肺疾患パターン

*表中下線は、国際コンセンサスオピニオンに記載された臓器障害の指標(Gerz et al. Am J Hematol 79:319-328, 2005)。

**上記コンセンサスオピニオンでは「心室中隔及び左室後壁肥厚(>12mm)」

*** MGRS(monoclonal gammopathy of renal significance)の一部は腎アミロイドーシスによる。

(注1) 臓器生検は、腹壁脂肪、口唇唾液腺、消化管、骨髄などから採取したものをを用いてよく、必ずしも障害臓器から採取する必要はない。消化管病変のみで無症状の場合は限局性消化管アミロイドーシスの可能性があり、下血、下痢、便秘などの症状の出現、増悪について定期的な観察が必要である。限局性アミロイドーシスは無症状のことも多く、M 蛋白も検出されない場合が多いため、B+C で診断確定となる。

(注2) MGUS とATTRwt の併発例があるため、アミロイドが免疫グロブリン軽鎖陽性であること、血清あるいは尿中にM蛋白が証明される場合はコンゴレッド陽性部位にM蛋白と一致したタイプの免疫グロブリン軽鎖を証明する必要がある。免疫染色により Al κ 又は Al λ (+)、ATTR(-)、AA(-)を確認すること、もしくは、質量分析法(LMD-LC-MS/MS)でアミロイド原因蛋白を確認する。自施設での実施が困難な場合は、「アミロイドーシスに関する調査研究 <http://amyloidosis-research-committee.jp/>」に解析依頼が可能である。

(注3) M 蛋白の検出には、血清免疫固定法、血清フリーライトチェーン(κ/λ 比)及び尿免疫固定法の実施が

推奨される。免疫固定法は免疫電気泳動法より検出感度が高い。

② AH アミロイドーシス

疾患概念

AH アミロイドーシスは、モノクローナルな免疫グロブリン重鎖由来のアミロイドが全身の臓器に沈着して機能障害を生じる病態である。ごく稀な病態であり、病態、徴候についてのまとまった調査はなく、散発的な症例報告にとどまるため詳細は不明である。アミロイドの沈着臓器は、腎臓、神経、心臓などの病変が多く、予後は AL アミロイドーシスより良いと考えられている。血液中には完全型の M 蛋白が証明されることが多い。

全身性 AH アミロイドーシスの診断基準

Definite を対象とする。

A. 臨床症候及び検査所見

AH アミロイドーシスによると考えられる臨床症候又は検査所見を認める(表1)。

B. 病理検査所見

組織生検でコンゴレッド染色陽性、偏光顕微鏡下にアップルグリーン色の複屈折を呈するアミロイド沈着を認める(注1)。

C. アミロイドタイピング

アミロイド沈着は免疫グロブリン重鎖陽性である(注2)。

D. M 蛋白

血液あるいは尿中に M 蛋白が証明される(免疫電気泳動法、免疫固定法、フリーライトチェーンのいずれかで検出される)(注3)。

E. 鑑別診断

A の臨床症候や検査所見を来す可能性のある他疾患を十分に除外する。特に心アミロイドーシスの場合、MGUS を伴うATTRwt アミロイドーシスを否定できないので、ATTRwt の診断基準・診断フローチャートにより ATTRwt アミロイドーシスを確実に除外する。

〈診断のカテゴリー〉

Definite: A の 1 項目以上+B+C+D+E を満たす。もしくは、A の 2 項目以上+B+C+E を満たす。ただし心臓、腎臓、肝臓にA の該当項目があり、さらに B+C+E を満たす場合は、1 臓器でも全身性として扱う。

(表1*)AHアミロイドーシスはごく稀な疾患であり、病態、徴候についてのまとまった調査はなく詳細は不明である。従って以下の表のとおり、臨床徴候と検査所見はALアミロイドーシスに準じて判断する。

項目	臨床症候	検査所見
心アミロイドーシスによるもの	心不全症状(息切れ、浮腫)、眩暈や失神	心房細動、刺激伝導系障害(房室ブロック、脚ブロック、心室内伝導障害)、心室性不整脈、肢誘導低電位、胸部誘導 QS パターン(V1-3) 心室壁肥厚**(右心室も含む)、心房中隔肥厚、著しい心室拡張能障害、心室のエコー輝度亢進 (granular sparkling appearance)、心膜液貯留、弁肥厚、左室基部の longitudinal strain 低下 (apical sparing) 血中 BNP/NT-proBNP 高値、血中心筋トロポニン T/I 高値 心臓 MRI における左室心内膜下のびまん性遅延造影、T1 マッピングにおける native T1 遅延、ECV 上昇
腎アミロイドーシスによるもの***	浮腫、体重増加	蛋白尿(>0.5g/day 又は 0.5g/g・Cr、アルブミンが主) 血清クレアチニン増加、eGFR 低下、尿 NAG 増加、尿・2-ミクログロブリン増加
肝アミロイドーシスによるもの	肝腫大	最大肝縦径>15cm(心不全を除外) アルカリフォスファターゼ増加(>正常上限の 1.5 倍)
末梢神経アミロイドーシスによるもの	小径線維優位のポリニューロパチー症状(四肢末梢の温痛覚を主体とした低下)	軸索型の神経伝導検査異常
自律神経アミロイドーシスによるもの	起立性低血圧、下痢、便秘、排尿障害	
消化管アミロイドーシスによるもの	下血、嘔気、食欲不振、腸閉塞、吸収不良症候群	
腱・靭帯アミロイドーシスによるもの	手根管症候群症状(手のしびれ、疼痛)	神経伝導検査における手根管部の伝導遅延
関節アミロイドーシスによるもの	Shoulder pad sign、関節腫大	
舌アミロイドーシスによるもの	巨舌	
皮膚アミロイドーシスによるもの	強皮症様肥厚や結節、紫斑	
その他の臓器アミロイドーシスによるもの	甲状腺や唾液腺、リンパ節などの硬性腫大;跛行(血管アミロイドによる);筋症(仮性肥大)	CT 上びまん性間質性肺疾患パターン

*表中下線は、国際コンセンサスオピニオンに記載される臓器障害の指標 (Gerz et al. Am J Hematol 79:319-

328, 2005)。

**上記コンセンサスオピニオンでは「心室中隔及び左室後壁肥厚(>12mm)」

*** MGRS(monoclonal gammopathy of renal significance)の一部は腎アミロイドーシスによる。

(注1) 臓器生検は、腹壁脂肪、口唇唾液腺、消化管、骨髄などから採取したものをを用いてよく、必ずしも障害臓器から採取する必要はない。

(注2) 免疫染色によりAl κ (-), Al λ (-), ATTR(-), AA(-)を確認する。稀少疾患であり、通常の抗重鎖抗体を用いた免疫染色による本疾患の診断は確立していないため、必ず質量分析法(LMD-LC-MS/MS)により重鎖の沈着を確認する。なお重鎖と軽鎖の両方が検出された場合は、AHL(AH+AL)アミロイドーシスと診断する。自施設での実施が困難な場合は、「アミロイドーシスに関する調査研究班(<http://amyloidosis-research-committee.jp/>)」に解析依頼が可能である。

(注3) M蛋白の検出には、血清免疫固定法、血清フリーライトチェイン(κ/λ 比)及び尿免疫固定法の実施が

推奨される。免疫固定法は免疫電気泳動法より検出感度が高い。

2. 全身性野生型トランスサイレチン (ATTRwt) アミロイドーシス診断基準

旧病名：老人性全身性アミロイドーシス (senile systemic amyloidosis: SSA)

疾患概念

ATTRwt アミロイドーシスは、野生型 TTR が原因となり、主として心臓、腱・靭帯組織（手根管、黄色靭帯など）、腎、甲状腺、末梢神経、肺など諸臓器に病態を生じる。60 歳以上の男性に多い。加齢が発症に関与していると考えられているが、詳細な病態は不明である。国内には本症と適切に診断されていない症例が多く存在すると思われる。TTR 四量体安定化が本疾患の心症候の予後を改善すると報告されている。

全身性 ATTRwt アミロイドーシスの診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 臨床症候及び検査所見

ATTRwt アミロイドーシスによると考えられる臨床症候又は検査所見を認める(表1)。

B. 病理検査所見

心筋もしくは他の組織でコンゴレッド染色陽性、偏光顕微鏡下にアップルグリーン色の複屈折を呈するアミロイド沈着を認める(注1)。

C. アミロイドタイピング

アミロイド沈着はトランスサイレチン(TTR)陽性である(注2)。

D. シンチグラフィ

^{99m}Tc ピロリン酸あるいは ^{99m}Tc ヒドロキシメチレンジホスホン酸シンチグラフィで心臓に陽性像が確認される(注3)。

E. 遺伝学的検査

TTR 遺伝子にアミノ酸の変化を伴う変異を認めない。

F. M 蛋白を認めない(注4)。

G. 鑑別診断

1. 腱・靭帯組織のみに限局する限局性 ATTRwt は除外する。
2. A の臨床症候や検査所見を来す可能性のある他疾患を十分に除外する。ただし心肥大を来しうる諸疾患と ATTRwt アミロイドーシスとの合併例が存在することにも注意が必要である。

〈診断のカテゴリー〉

Definite: A+B+C+E+G1 を満たす。

Probable: A+D+E+F+G2 を満たす。

(表1)以下をみたます場合などに本症を疑うが、非典型例が疑われる場合はこの限りでない。各項目はアミロイドーシスに特異的な所見ではなく、診断の入り口と考える。

項目	臨床症候	検査所見
心アミロイドーシスによるもの	心不全症状(息切れ、浮腫)、眩暈や失神	心房細動、刺激伝導系障害(房室ブロック、脚ブロック、心室内伝導障害)、心室性不整脈、肢誘導低電位、胸部誘導 QS パターン(V1-3) 心室壁肥厚(右心室も含む)、心房中隔肥厚、著しい心室拡張能障害、心室のエコー輝度亢進(granular sparkling appearance)、心膜液貯留、弁肥厚、左室基部の longitudinal strain 低下(apical sparing) 血中 BNP/NT-proBNP 高値、血中心筋トロポニン T/I 高値 心臓 MRI における左室心内膜下のびまん性遅延造影、T1 マッピングにおける native T1 遅延、ECV 上昇
末梢神経アミロイドーシスによるもの	小径線維優位のポリニューロパチー症状(四肢末梢の温痛覚を主体とした低下)	軸索型の神経伝導検査異常、皮膚生検における表皮内神経線維密度の低下
腱・靭帯アミロイドーシスによるもの	手根管症候群症状(手のしびれ、疼痛)、脊柱管狭窄症状(腰痛、歩行障害)	神経伝導検査における手根管部の伝導遅延、脊椎 MRI

(注1)本症では、腹壁脂肪吸引生検、皮膚生検、消化管生検、口唇生検等のアミロイド陽性率は低いいため、これらの生検部位でアミロイドが検出されない場合は、心筋生検を考慮する。また臨床症候や他の検査所見から本症が強く疑われる場合は、各組織部位からの生検を繰り返し行うことで検出される場合がある。本症のアミロイド沈着はコンゴールレッドの染色性が弱く、偏光でアップルグリーン色の複屈折も弱い場合がある。

(注2)免疫染色により ATTR (+)、Al κ (-)、Al λ (-)、AA (-)を確認すること、もしくは、質量分析法(LMD-LC-MS/MS)でアミロイド原因蛋白を確認する。自施設での実施が困難な場合は、「アミロイドーシスに関する調査研究班(<http://amyloidosis-research-committee.jp/>)」に解析依頼が可能である。

(注3)3時間後撮影正面プラナー画像を用いた視覚的評価法(Grade 0 心臓への集積なし、Grade 1 肋骨よりも弱い心臓への軽度集積、Grade 2 肋骨と同等の心臓への中等度集積、Grade 3 肋骨よりも強い心臓への高度集積: Grade 2 以上を陽性とする)、あるいは1時間後撮影画像の定量的評価法(heart-to-contralateral [H/CL]比:1.5以上を陽性とする)等により評価する。

(注4)免疫グロブリン遊離軽鎖(フリーライトチェーン) κ/λ 比に異常を認めない。加えて、血清免疫固定法、尿中 M 蛋白(免疫固定法)を解析し、M 蛋白が検出されないことを確認する。

3. 遺伝性トランスサイレチン (ATTRv) アミロイドーシス診断基準

旧病名: 家族性アミロイドポリニューロパチー (familial amyloid polyneuropathy: FAP)

疾患概念

トランスサイレチン (TTR) の遺伝子変異が原因となり、TTR がアミロイドを形成し組織の細胞外へ沈着することで、神経、心臓、消化管、腎臓、眼など諸臓器の障害を生じる遺伝性疾患である。熊本、長野に大きな患者集積がある。常染色体顕性の遺伝性疾患であるが、熊本、長野以外の非集積地から報告されている症例は約半数で家族歴が明確でない。発症年齢(集積地では 20~40 歳代、非集積地では 50 歳以後)や症候が多様である。各種治療法(肝移植、TTR 安定化剤、遺伝子治療)の効果は病初期に期待できるため早期診断が重要である。

全身性 ATTRv アミロイドーシスの診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 臨床症候及び検査所見

ATTRv アミロイドーシスによると考えられる臨床症候又は検査所見を認める(表1)。

B. 病理検査所見

組織生検でコンゴレッド染色陽性、偏光顕微鏡下にアップルグリーン色の複屈折を呈するアミロイド沈着を認める(注1)。

C. アミロイドタイピング

アミロイド沈着はトランスサイレチン(TTR)陽性である(注2)。

D. シンチグラフィ

^{99m}Tc ピロリン酸あるいは^{99m}Tcヒドロキシメチレンジホスホン酸シンチグラフィーで心臓に陽性像が確認される(注3)。

E. 遺伝学的検査

TTR 遺伝子にアミノ酸の変化を伴う変異を認める。

〈診断のカテゴリー〉

Definite: A+B+C+E を満たす。

Probable: A+B+E を満たす。もしくは、A+D+E を満たす。

(表1)以下の項目を参考に本症を疑う。*TTR* 遺伝子変異型により多様な症候(末梢神経型、心臓型、脳髄膜血管型・眼型など)を呈すことに注意が必要である*。また同一家系内でも発症年齢が大きく異なる場合がある。

項目	臨床症候	検査所見
末梢神経アミロイドーシスによるもの	小径線維優位の感覚・運動ポリニューロパチー症状(四肢末梢の温痛覚を主体とした低下、四肢末端の筋萎縮・筋力低下)	軸索型の神経伝導検査異常、皮膚生検における表皮内神経線維密度の低下、MR neurography (MRN)における後根神経節や坐骨神経近位部の腫大
自律神経アミロイドーシスによるもの	起立性低血圧、嘔吐、下痢、便秘、排尿障害、陰萎、発汗異常など	MIBG 心筋シンチグラフィーにおける心取り込みの低下、レーザードプラ皮膚血流検査、発汗機能検査、R-R 間隔検査(心拍数変動検査)、シェロング試験、胃電図など
腱・靭帯アミロイドーシスによるもの	手根管症候群症状(手のしびれ、疼痛)	神経伝導検査における手根管部の伝導遅延
心アミロイドーシスによるもの	心不全症状(息切れ、浮腫)、眩暈や失神	心房細動、刺激伝導系障害(房室ブロック、脚ブロック、心室内伝導障害)、心室性不整脈、肢誘導低電位、胸部誘導 QS パターン(V1-3) 心室壁肥厚(右心室も含む)、心房中隔肥厚、著しい心室拡張能障害、心室のエコー輝度亢進(granular sparkling appearance)、心膜液貯留、弁肥厚、左室基部の longitudinal strain 低下(apical sparing) 血中 BNP/NT-proBNP 高値、血中心筋トロポニン T/I 高値 心臓 MRI における左室心内膜下のびまん性遅延造影、T1 マッピングにおける native T1 遅延、ECV 上昇
腎アミロイドーシスによるもの	浮腫、体重増加	蛋白尿など

眼アミロイドーシスによるもの	ドライアイ、硝子体混濁、緑内障、瞳孔の不整など	眼圧の上昇など
中枢神経アミロイドーシスによるもの	一過性中枢神経症状 (TFNE)、意識障害、脳出血など	頭部、脊椎造影 MRI における髄膜造影、微小出血を含めた脳出血など
その他の臓器アミロイドーシスによるもの	低血糖発作、甲状腺機能低下症状など	

*末梢神経型が最も多く、次いで心臓型が多い。

(注 1) 腹壁脂肪吸引、消化管生検、皮膚生検、口唇生検、神経生検、心筋生検などで認める。消化管粘膜下層の血管壁にアミロイド沈着を認める場合が多いため、消化管生検は粘膜下層まで採取することが望ましい。複数臓器部位の複数箇所での生検を繰り返すことにより、アミロイド沈着の検出率を高めることが期待できる。

(注 2) 免疫染色により ATTR (+)、AL κ (-)、AL λ (-)、AA (-)を確認すること、もしくは、質量分析法 (LMD-LC-MS/MS) でアミロイド原因蛋白を確認する。自施設での実施が困難な場合は、「アミロイドーシスに関する調査研究班 (<http://amyloidosis-research-committee.jp/>)」に解析依頼が可能である。

(注 3) 3時間後撮影正面プラナー画像を用いた視覚的評価法 (Grade 0 心臓への集積なし、Grade 1 肋骨よりも弱い心臓への軽度集積、Grade 2 肋骨と同等の心臓への中等度集積、Grade 3 肋骨よりも強い心臓への高度集積: Grade 2 以上を陽性とする)、あるいは1時間後撮影画像の定量的評価法 (heart-to-contralateral [H/CL]比:1.5以上を陽性とする)等により評価する。

4. 遺伝性全身性アミロイドーシス (ATTRv を除く) 診断基準

注: 遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシスを除く

疾患概念

ゲルソリン (GSM)、アポリポ蛋白 (A-I (APOA1)、A-II (APOA2)、C-II (APOC2)、C-III (APOC3)、リゾチーム (LYZ)、フィブリノーゲン (FGA)、シスタチンC (CST3)、 β 2-ミクログロブリン (B2M)、プリオン蛋白 (PRNP) などの遺伝子変異が原因となり、これらの遺伝子産物などを前駆蛋白とするアミロイドが組織の細胞外へ沈着することで、神経、腎臓、心臓、皮膚など諸臓器の障害を生じる稀な遺伝性疾患である。単一臓器に生じる限局性アミロイドーシスは含めない。

遺伝性全身性アミロイドーシスの診断基準

Definite を対象とする。

A. 臨床症候及び検査所見

遺伝性全身性アミロイドーシスによると考えられる臨床症候を認める(表1)。

B. 病理検査所見

組織生検でコンゴレッド染色陽性、偏光顕微鏡下にアップルグリーン色の複屈折を呈するアミロイド沈着を認める(注1)。

C. アミロイドタイピング

アミロイドを構成する蛋白が同定され、その結果が遺伝学的検査の結果と一致する(注2)。

D. 遺伝学的検査

遺伝学的検査で本症の原因として報告されている遺伝子に変異を認める(注3)。

E. 鑑別診断

AL、ATTR、AA アミロイドーシスが除外できる(注4)。

〈診断のカテゴリー〉

Definite: A+B+C+D+E を満たす。

(表1)各疾患でこれまで報告されている主要な臨床症候は以下の通りである。

① 遺伝性ゲルソリンアミロイドーシス

項目	臨床症候
眼アミロイドーシスによるもの	角膜格子状変性、緑内障
脳神経アミロイドーシスによるもの	両側性顔面神経麻痺、三叉神経障害(角膜反射消失、顔面感覚低下)、難聴、嗅覚低下、舌下神経障害(舌萎縮、舌線維束収縮)、構音障害、嚥下障害、外眼筋麻痺など
舌アミロイドーシスによるもの	巨舌、舌萎縮、舌線維束収縮
皮膚アミロイドーシスによるもの	皮膚弛緩症、アミロイド苔癬、発汗障害
末梢神経アミロイドーシスによるもの	四肢末梢に手袋・靴下型の異常感覚、アキレス腱反射の消失、振動覚、位置覚の低下など
自律神経アミロイドーシスによるもの	起立性低血圧、発汗障害
腱・靭帯アミロイドーシスによるもの	手根管症候群
腎アミロイドーシスによるもの	蛋白尿、ネフローゼ症候群、腎不全
心アミロイドーシスによるもの	刺激伝導系障害

② 遺伝性アポリポ蛋白 A-I アミロイドーシス

項目	臨床症候
心アミロイドーシスによるもの	心不全
腎アミロイドーシスによるもの	腎不全(尿蛋白は稀)
肝・脾臓アミロイドーシスによるもの	肝脾腫
咽頭アミロイドーシスによるもの	嚥下違和感
末梢神経症候	感覚障害

③ 遺伝性アポリポ蛋白 A-II アミロイドーシス

項目	臨床症候
腎アミロイドーシスによるもの	ネフローゼ症候群、腎不全

④ 遺伝性アポリポ蛋白 C-II アミロイドーシス

項目	臨床症候
腎アミロイドーシスによるもの	ネフローゼ症候群、腎不全

⑤ 遺伝性アポリポ蛋白 C-III アミロイドーシス

項目	臨床症候
腎アミロイドーシスによるもの	ネフローゼ症候群、腎不全
口腔内アミロイドーシスによるもの	口腔乾燥症

⑥ 遺伝性リゾチームアミロイドーシス

項目	臨床症候
腎アミロイドーシスによるもの	ネフローゼ症候群、腎不全

⑦ 遺伝性フィブリノーゲンアミロイドーシス

項目	臨床症候
腎アミロイドーシスによるもの	ネフローゼ症候群、腎不全
末梢神経アミロイドーシスによるもの	感覚障害
皮膚アミロイドーシスによるもの	点状出血

⑧ 遺伝性シスタチンC アミロイドーシス

項目	臨床症候
中枢神経アミロイドーシスによるもの	脳出血

⑨ 遺伝性 β 2-ミクログロブリンアミロイドーシス

項目	臨床症候
末梢神経アミロイドーシスによるもの	感覚障害
自律神経アミロイドーシスによるもの	交代性下痢・便秘、起立性低血圧

⑩ 遺伝性全身性PrP アミロイドーシス

項目	臨床症候
末梢神経アミロイドーシスによるもの	感覚障害
自律神経アミロイドーシスによるもの	下痢、起立性低血圧
中枢神経アミロイドーシスによるもの	認知機能低下、けいれん発作

(注 1)機能障害を認める臓器(神経、腎臓、心臓など)から生検することが困難な場合は、腹壁脂肪吸引、消化管生検、皮膚生検、口唇生検などでアミロイド沈着の検出を試みる。消化管粘膜下層の血管壁にアミロイド沈着を認める場合が多いため、消化管生検は粘膜下層まで採取することが望ましい。複数臓器部位の複数箇所 で 生検を繰り返し行うことで、アミロイド沈着の検出率を高めることが期待できる。

(注 2)免疫染色によりアミロイドが原因蛋白(ゲルソリン、アポリポ蛋白(A-I、A-II、C-II、C-III)、リゾチーム、フィブリノーゲン、シスタチンC、 β 2-ミクログロブリン)陽性となることを確認する。もしくは、質量分析法(LMD-LC-MS/MS)でアミロイド原因蛋白を確認する。自施設での実施が困難な場合は、「アミロイドーシスに関する調査研究班(<http://amyloidosis-research-committee.jp/>)」に解析依頼が可能である。

(注 3)ゲルソリン(*GSM*)、アポリポ蛋白(A-I (*APOA1*)、A-II (*APOA2*)、C-II (*APOC2*)、C-III (*APOC3*)、リゾチーム(*LYZ*)、フィブリノーゲン(*FGA*)、シスタチンC(*CST3*)、 β 2-ミクログロブリン(*B2M*)、プリオン蛋白(*PRNP*)などに、本症の原因と考えられるアミノ酸の変化を伴う遺伝子変異を認める。

(注 4)免疫染色もしくは質量分析法(LMD-LC-MS/MS)で ATTR (-)、Al κ (-)、Al λ (-)、AA (-)を確認する。

<重症度分類>

2度以上を対象とする。

-
- | | |
|----|--|
| 1度 | 組織学的にアミロイド沈着が確認される又はアミロイド沈着を疑わせる検査所見があるが、アミロイド沈着による明らかな臓器機能障害を認めない。 |
| 2度 | 組織学的にアミロイド沈着が確認される又はアミロイド沈着を疑わせる検査所見があり、かつ、アミロイド沈着による軽度の臓器機能障害を単一臓器に認める。 |
| 3度 | 組織学的にアミロイド沈着が確認される又はアミロイド沈着を疑わせる検査所見があり、かつ、アミロイド沈着による複数の臓器機能障害を認める。 |
| 4度 | 組織学的にアミロイド沈着が確認され、かつ、アミロイド沈着による中等度以上の臓器機能障害を単一又は複数の部位に認める。 |
| 5度 | 組織学的にアミロイド沈着が確認され、かつ、アミロイド沈着による重度の臓器機能障害を複数の部位に認める。 |
-

注1:アミロイド沈着を確認された部位は、臓器障害を認める部位と必ずしも一致する必要はない。

注2:臓器障害は、神経、心臓、腎臓、消化管、呼吸器、泌尿器、眼、骨・関節、内分泌など。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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