

123 HTRA1 関連脳小血管病

○ 概要

1. 概要

HTRA1 関連脳小血管病は、“禿頭と変形性脊椎症を伴う常染色体劣性白質脳症(CARASIL)”と、本疾患の原因遺伝子である *HTRA1* 遺伝子の変異をもつヘテロ接合体の脳小血管病を合わせた疾患名である。CARASIL は、本邦の福武らにより禿頭、腰痛をともなう常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式の脳小血管病として疾患概念が確立された。CARASIL は青年期から若年成人期に、進行性の脳白質病変、多発性ラクナ梗塞、禿頭、変形性脊椎症を発症する。2019 年9月までに本邦で7家系8例、本邦以外で 16 家系 22 例の遺伝子診断確定例が報告されている。一方、近年、ヘテロ接合性で *HTRA1* 変異を持つ患者で脳小血管病症例が報告されている。本邦で 11 家系 13 例、本邦以外で 23 家系 33 例の遺伝子診断確定例が報告されている。これらのヘテロ接合性 *HTRA1* 変異による脳小血管病の症例は、CARASIL と比較すると発症年齢が高く、禿頭、腰痛などの症状を欠くことも多い。一見家族歴のない症例も多い。全ての CARASIL の原因となる変異が、一様に、症状を表すわけでは無い。よって、中年期以前に発症した脳小血管病患者では、禿頭、腰痛が無くとも本症を疑う必要があり、見出された変異の意義は慎重に判断する必要がある。

2. 原因

HTRA1 遺伝子の異常によって起こる。遺伝子異常によって、産生される HTRA1 蛋白は、プロテアーゼ活性を持つが、変異によりその活性を喪失する。プロテアーゼ活性の喪失により基質であるフィブロネクチンの蓄積が起こり、それにより他の細胞外基質蛋白を巻き込み、内膜が肥厚することが重要と考えられている。HTRA1 蛋白は、その他にも、血管恒常性、毛周期、骨代謝に重要な役割を持つ TGF-beta superfamily signal の調節にも関わっている。そのため、TGF-beta superfamily signal の調整障害が CARASIL の病態に関与している可能性も想定されている。

3. 症状

遺伝子診断によって確定された CARASIL 28 例の解析では、神経症状の発症年齢は、 29.5 ± 5.5 歳であった。また、禿頭は 85.7%、変形性脊椎症は 100%、歩行障害は 92.6%、脳卒中は 40.7%、認知症は 88.0%で認める。歩行障害と認知症は脳卒中によって悪化するが、明確な脳卒中がみられなくても緩徐進行性の経過をたどる。進行すると構音障害や嚥下障害を呈する。ヘテロ接合性 *HTRA1* 関連脳小血管病 46 例の解析では、神経症状の発症年齢(認知機能障害、歩行障害または脳卒中)は、 54.1 ± 11.4 歳、認知機能障害は 77.8%、歩行障害は 67.4%、脳卒中は 63.0%に認められた。神経外症状としては、禿頭が 13.2%に、急性腰痛/変形性脊椎症は 60.0%に認められている。CARASIL と同様に緩徐進行性の経過を辿り、進行すると構音障害や嚥下障害を呈する。

4. 治療法

確立された治療法はない。

5. 予後

CARASIL は認知症と運動障害が生涯にわたって進行し、平均 40 歳で車椅子を使用するようになる。症状は非可逆的であり、進行期には全ての日常生活動作に介助が必要になる。生命予後についてはデータが少なく不明である。ヘテロ接合性 *HTRA1* 関連脳小血管病については予後や、日常生活動作に関する情報は乏しく、今後のデータの蓄積が必要である。

○ 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)
100人未満(CARASILは100人未満。ヘテロ接合者は、より多いと推察される。)
2. 発病の機構
不明(フィブロネクチンを初めとする細胞外基質の蓄積が示唆される。)
3. 効果的な治療方法
未確立(高血圧・糖尿病の管理が必要となるが、根治的治療はない。)
4. 長期の療養
必要(進行性である。)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり)
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

治験を目的とした、成人発症白質脳症のレジストリーと評価方法に関する研究班
研究代表者 新潟大学脳研究所脳神経内科 教授 小野寺理
日本神経学会

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

HTRA1 関連脳小血管病の診断基準

1. 55 歳以下の発症(大脳白質病変又は中枢神経病変に由来する臨床症候)
2. 下記のうち、2つ以上の臨床症候ないし検査所見
 - a. 皮質下性認知症、錐体路障害、偽性球麻痺の1つ以上
 - b. 禿頭(アジア系人種 40 歳以下)
 - c. 変形性脊椎症又は急性腰痛
3. MRI/CT で、広汎な大脳白質病変(側頭極を含むことがある。)
4. 白質ジストロフィーを除外できる(副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィー等)

<診断のカテゴリー>

Definite: 3、4を満たし、*HTRA1* 遺伝子変異を認める。

Probable: 4項目を全て満たすが、*HTRA1* 遺伝子の変異検索が行われていない。

Possible: 3、4を満たし、1又は2-b、2-c のいずれかを伴うもの。

除外項目

- 10 歳未満での神経症状の発症

注意: ヘテロ接合体でも発症する例があり、顕性遺伝(優性遺伝)形式でも除外できない。

<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。

126 ペリー病

○ 概要

1. 概要

ペリー(Perry)病は非常にまれな常染色体顕性遺伝(優性遺伝)性の神経変性疾患である。本疾患は1975年にPerryらにより家族性のうつ症状及びパーキンソニズムを伴う常染色体顕性遺伝(優性遺伝)性疾患として報告され、現在まで欧米諸国や本邦から同様の家系が報告されている。臨床症状としては40歳代で発症と若年で発症し、比較的急速に進行するパーキンソニズムと体重減少に加えて、うつ症状、アパシー、脱抑制といった精神症状を認める。また、特徴的な症状として中枢性の低換気や無呼吸がある。治療法としてはパーキンソニズムに対してL-ドパ製剤などのパーキンソン病治療薬や抗うつ薬、低換気に対して人工呼吸器による呼吸管理など対症療法しかなく、根治療法はない。

2. 原因

原因遺伝子として、2009年にFarrerらによってdynactinタンパクをコードする*DCTN1*のexon 2に変異があることが突き止められており、この遺伝子変異により本疾患が発症する事が明らかになっている。また、筋萎縮性側索硬化症などと同様にTAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) プロテインパチーに分類される。dynactinがTDP-43に結合すること、その相互作用の制御異常がTDP-43の誤局在化と凝集化を引き起こす可能性が明らかになっているが、本疾患の発症機序について不明な点が多い。

3. 症状

ペリー(Perry)病は非常にまれであるが、世界的に広い地域から報告されている。なかでも本邦からの報告は比較的多く、そのうちの多くは九州地方からの報告である。九州地方の家系はいずれも創始者効果は認められておらず、独立して発症した家系である。どの家系もおおむね40代から50代前半にパーキンソニズム又はうつ症状や無気力などの精神症状で発症する。パーキンソニズムに対してはL-ドパ製剤が有効であることも多く、L-ドパ誘発性ジスキネジアやウェアリングオフの合併をみとめる症例も報告されている。孤発性パーキンソン病と区別することが時に困難なこともある。しかし、発症早期より体重減少がみられ、さらには呼吸障害が出現する。この呼吸障害は中枢性の低換気であり、頻呼吸、睡眠中の不規則呼吸、呼吸停止などが出現する。呼吸障害に対する治療薬はなく、持続陽圧呼吸療法による効果も一時的であり人工呼吸器による長期サポートが必要である。

4. 治療法

運動症状については症例によって初期はL-ドパによる対症療法が有効である。しかし、有効性を認めない症例もあり、効果があっても症状の進行が早く一時的で不十分である。呼吸障害に対しては人工呼吸器による長期サポートが必要であり気管切開が必要となる。根治療法は現在のところ報告されていない。

5. 予後

予後は2年から26年と症例によってばらつきはあるが、おおむね3年から5年で肺炎などの合併症によ

り死亡することが多い。しかし、一部の症例は精神症状による自殺や中枢性呼吸障害に伴う突然死を生じることがある。

○ 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)
100人未満
2. 発病の機構
不明(*DNTC1* 遺伝子変異によるが、この遺伝子変異がどのように発症機序に関わるかは不明。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみ)
4. 長期の療養
必要(呼吸不全、運動機能障害が認められるため長期の療養が必要。)
5. 診断基準
あり(研究班作成の国際診断基準あり。)
6. 重症度分類
以下のいずれかを満たす場合を対象とする。
 - ① Hoehn-Yahr 重症度分類を用いて3度以上。
 - ② modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上。

○ 情報提供元

福岡大学医学部脳神経内科 三嶋崇靖 坪井義夫

<診断基準>

ペリー(Perry) 病の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A 症状

主要症状(家族歴を含む)

1. パーキンソニズム(運動緩慢、筋強剛、姿勢時振戦を含む振戦、姿勢保持障害のうち2つ以上の症状)
2. アパシー、又はうつ
3. 低換気や無呼吸などの呼吸障害(心疾患や呼吸器疾患に伴わない症状)
4. 原因不明の体重減少
5. パーキンソニズムの家族歴、又は中枢性の低換気や無呼吸の家族歴

支持症状

1. 5年以内の急速な神経症状の進行
2. 50歳未満の発症

B 遺伝子検査

DCTN1 遺伝子の変異

C 鑑別診断

パーキンソン病、進行性核上性麻痺、MAPT 変異を伴う前頭側頭葉変性症など

<診断のカテゴリー>

Definite: A 主要症状の1と5、B を認めること。

Probable: A 主要症状のすべての項目を満たし、C を除外したもの。

Possible: A 主要症状の1と5、かつ A 支持症状の1又は2を認めること。

D 参考項目

症状

1. 認知機能障害
2. 前頭葉症状
3. 眼球運動障害(垂直性の眼球運動制限など)
4. 自律神経障害
5. 睡眠障害

検査所見

1. 頭部 MRI/CT は正常もしくは前頭側頭葉の萎縮
2. ドパミントランスポーターシンチグラフィで線条体への取り込み低下
3. MIBG 心筋シンチグラフィで MIBG の心筋への取り込み低下
4. 脳血流シンチグラフィで前頭側頭葉の血流低下
5. 神経病理学的検討で黒質の神経細胞死と TDP-43 病理(主に脳幹や基底核の神経細胞質内の TDP-43 陽性の凝集体、神経細胞核やグリア細胞にも TDP-43 陽性凝集体が認められる。)

<重症度分類>

以下の①、②のいずれかを満たす場合を対象とする。

①Hoehn-Yahr 重症度分類を用いて3度以上。

②modified 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。

① Hoehn-Yahr 重症度分類

- 1度 一側性障害のみ。通常、機能障害は軽微又はなし。
- 2度 両側性の障害があるが、姿勢保持の障害はない。日常生活、就業は多少の障害はあるが行いうる。
- 3度 立ち直り反射に障害が見られる。活動はある程度は制限されるが、職種によっては仕事が可能であり、機能障害は、軽ないし中程度だがまだ誰にも頼らず一人で生活できる。
- 4度 重篤な機能障害を有し、自力のみによる生活は困難となるが、まだ支えなしに立つこと、歩くことはどうにか可能である。
- 5度 立つことも不可能で、介助なしではベッド上または車椅子が必要な生活を強いられる。

②modified 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。

127 前頭側頭葉変性症

○ 概要

1. 概要

前頭側頭葉変性症は主として初老期に発症し、大脳の前頭葉や側頭葉を中心に神経変性を来すため、人格変化や行動障害、失語症、認知機能障害、運動障害などが緩徐に進行する神経変性疾患である。

2. 原因

前頭葉や側頭葉に限局した神経細胞の脱落がみられ、残存神経細胞にはタウ蛋白や TDP-43、FUS などの異常蛋白が蓄積していることが知られているが、なぜこのような変化が起こるかは解っていない。家族性の場合には、タウ遺伝子、TDP-43 遺伝子、プログランニューリン遺伝子などに変異が見つかっている。

3. 症状

行動障害

- ・常同行動：毎日決まったコースを散歩する常同的周遊(周回)や同じ時間に同じ行為を毎日行う時刻表的生活が認められる。
- ・脱抑制・反社会的行動：礼節や社会通念が欠如し、他の人からどう思われるかを気にしなくなり、自己本位的な行動(我が道を行く行動)や万引きや盗食などの反社会的行動を呈する。
- ・注意の転導性の亢進：一つの行為を持続して続けることができない注意障害がみられる。
- ・被影響性の亢進：外的刺激に対して反射的に反応し、模倣行動や強迫的言語応答がみられる。
- ・食行動変化：過食となり、濃厚な味付けや甘い物を好むような嗜好の変化がみられる。
- ・自発性の低下：自己や周囲に対しても無関心になり、自発性が低下する。
- ・共感や感情移入が困難となる。

言語障害、意味記憶障害

- ・意味記憶障害：相貌や物品などの同定障害がみられる。
- ・意味性失語：言葉の意味の理解や物の名前などの知識が選択的に失われる語義失語が出現する。語義失語では、単語レベルでは復唱も良好であるが、物の名前が言えない語想起障害や複数の物品から指示された物を指すことができない再認障害がみられる。
- ・発語量が減少し、失文法や失構音、失名辞などの運動性失語が潜行性に出現し、発話が努力様で発話開始が困難となり、会話のリズムとアクセントが障害される言語障害は進行性非流暢性失語にて見られる症状であるが、(行動異常型)前頭側頭型認知症においても認められることがある。

その他

- ・筋萎縮や筋力低下を呈する運動ニューロン疾患を示すことがある。
- ・認知機能障害、運動障害なども認めることがある。
- ・進行性核上性麻痺や大脳皮質基底核症候群の臨床症状を示すことがある。

4. 合併症

嚥下性肺炎、喀痰や食物誤嚥による窒息、転倒による外傷など。

5. 治療法

選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)などの抗うつ薬が行動異常の緩和に有効であるという報告があるが、根本的治療薬はいまだ確立していない。

6. 予後

根治療法は確立されておらず、緩徐進行性の経過をたどる。発症からの平均寿命は、行動障害型では平均約6～9年、意味性失語型では約12年と報告されている。

○ 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)

1,071人

2. 発病の機構

不明(タウ、TDP-43、プロテグリンなどの遺伝子変異の関連が示唆されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症的治療は存在するが、根治療法は未確立。)

4. 長期の療養

必要(進行性である。)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり。)

6. 重症度分類

重症度分類を用いて“3”以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 名誉院長 中島健二

《 前頭側頭葉変性症の診断基準 》

(行動異常型)前頭側頭型認知症及び意味性認知症と臨床診断された例を対象とする。

1. (行動異常型)前頭側頭型認知症

(1) 必須項目: 進行性の異常行動や認知機能障害を認め、それらにより日常生活が阻害されている。

(2) 次の A～F の症状のうちの3項目以上を満たす。これらの症状は発症初期からみられることが多い。

A. 脱抑制行動^{a)}: 以下の3つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす。

- 1) 社会的に不適切な行動
- 2) 礼儀やマナーの欠如
- 3) 衝動的で無分別や無頓着な行動

B. 無関心又は無気力^{b)}

C. 共感や感情移入の欠如^{c)}: 以下の2つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす。

- 1) 他者の要求や感情に対する反応欠如
- 2) 社会的な興味や他者との交流、又は人間的な温かさの低下や喪失

D. 固執・常同性^{d)}: 以下の3つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす。

- 1) 単純動作の反復
- 2) 強迫的又は儀式的な行動
- 3) 常同言語

E. 口唇傾向と食習慣の変化^{e)}: 以下の3つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす。

- 1) 食事嗜好の変化
- 2) 過食、飲酒、喫煙行動の増加
- 3) 口唇的探求又は異食症

F. 神経心理学的検査において、記憶や視空間認知能力は比較的保持されているにもかかわらず、遂行機能障害がみられる。

(3) 高齢で発症する例も存在するが、70歳以上で発症する例はまれである^{注1)}。

(4) 画像検査所見:

前頭葉や側頭葉前部に MRI/CT での萎縮か PET/SPECT での代謝や血流の低下がみられる^{注2)}。

(5) 除外診断: 以下の疾患を全て鑑別できる。

- 1) アルツハイマー病
- 2) レヴィ小体型認知症
- 3) 血管性認知症
- 4) 進行性核上性麻痺
- 5) 大脳皮質基底核変性症

- 6) 統合失調症、うつ病などの精神疾患
- 7) 発達障害

(6)臨床診断:(1)(2)(3)(4)(5)の全てを満たすもの。

注1)高齢での発症が少ないところから、発症年齢 65 歳以下を対象とする。

注2)画像読影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。なお、画像検査所見及び除外診断については、別表を参考に鑑別を行う。

<参考>

注3)行動障害は目立っても、幻覚や妄想を呈する例はまれであることに留意する。

注4)神経心理学的検査の評価に当たっては、真面目に取り組んでいるかなど受検態度も考慮する。また、心理検査中に答えがわからなくても、取り繕ったり言い訳をしたりしないことにも留意する。

- a) 例:万引きや交通違反を繰り返し、指摘されても悪びれることなくあつけらかんとしている。
例:葬儀の場で食事を先に食べ始めたり、通夜で先に寝てしまうなど、周囲への配慮がみられず、場にそぐわない失礼な行動が見られる。
なお、アルツハイマー病等でみられる易怒性を脱抑制と混同しないように注意する。
- b) 発症初期には、A、D、E などの他の行動障害と併存している。
- c) 例:風邪で寝込んでいる妻に対して、いつも通りに平然と食事を要求する。
- d) 例:同じコースを散歩する、同じ食事のメニューに固執する、時刻表的な生活パターンを過ごすなど
- e) 例:アイスクリームや饅頭を何個も食べる、ご飯に醤油や塩をかける、珈琲に何杯も砂糖を入れるなど

2. 意味性認知症

(1)必須項目^{a)}:次の2つの中核症状の両者を満たし、それらにより日常生活が阻害されている。

- A. 物品呼称の障害
- B. 単語理解の障害

(2)以下の4つのうち少なくとも3つを認める。

- A. 対象物に対する知識の障害^{b)}(特に低頻度/低親密性のもので顕著)
- B. 表層性失読・失書^{c)}
- C. 復唱は保たれる。流暢性の発語を呈する。
- D. 発話(文法や自発語)は保たれる

(3) 高齢で発症する例も存在するが、70 歳以上で発症する例は稀である^{注1)}。

(4) 画像検査:前方優位の側頭葉にMRI/CTでの萎縮がみられる^{注2)}。

(5) 除外診断:以下の疾患を鑑別できる。

- 1) アルツハイマー病
- 2) レヴィ小体型認知症
- 3) 血管性認知症
- 4) 進行性核上性麻痺
- 5) 大脳皮質基底核変性症
- 6) うつ病などの精神疾患

(6) 臨床診断:(1)(2)(3)(4)(5)の全てを満たすもの。

注1) 高齢での発症が少ないところから、発症年齢 65 歳以下を対象とする。

注2) 画像読影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。なお、画像検査所見及び除外診断については、別表を参考に鑑別を行う。

<参考>

注3) 特徴的な言語の障害に対して、本人や介護者はしばしば“物忘れ”として訴えることに留意する。

注4) (行動異常型)前頭側頭型認知症と同様の行動障害がしばしばみられることに留意する。

a)例:これらの障害に一貫性がみられる、つまり、異なる検査場面や日常生活でも同じ物品、単語に障害を示す。

b)例:富士山や金閣寺の写真を見せても、山や寺ということは理解できても特定の山や寺と認識できない。信号機を提示しても「信号機」と呼称ができず、「見たことない」、「青い電気がついとるな」などと答えたりする。有名人や友人、たまにしか会わない親戚の顔が認識できない。それらを見ても、「何も思い出せない」、「知らない」と言ったりする。

c)例:団子→“だんし”、三日月→“さんかつぎ”

別表 各疾患における画像の特徴

疾患	形態画像(CT/MRI)	機能画像(SPECT/PET)	その他
(行動異常型) 前頭側頭型認 知症	両側性の前頭葉、側頭葉前部の境界明瞭な萎縮を認め、前頭葉の白質病変を伴うこともある(脳血管障害が原因と考えられるものは除く。)	両側性の前頭葉、側頭葉前部の血流(代謝)低下	
意味性認知症	非対称性の側頭葉前部の萎縮	片側優位の両側側頭葉前部の血流(代謝)低下	
アルツハイマ ー病	嗅内野・海馬の萎縮 側頭頭頂葉外側部の萎縮	後部帯状回、楔前部、側頭頭頂葉外側の血流(代謝)低下	
レヴィ小体型 認知症	特異的な所見なし	後頭葉の血流(代謝)低下	線条体ドパミントランポーターの取り込み低下 MIBG 心筋シンチの取り込み低下
血管性認知症	○主幹動脈領域梗塞 ・前大脳動脈領域 ・後大脳動脈領域 (傍正中視床、側頭葉内側下面梗塞を含む) ・連合野病変 (頭頂側頭葉、角回を含む側頭葉一後頭葉連合野梗塞) ・境界域梗塞(前頭葉前部、頭頂葉) ○小血管病変 ・基底核・前頭葉白質の多発ラクナ梗塞 ・脳室周囲の広範な白質病変 ・両側性視床梗塞	梗塞部の血流(代謝)低下 前頭葉の血流(代謝)低下	
進行性核上性 麻痺	中脳被蓋の萎縮	中脳、前帯状回、前頭弁蓋部の血流(代謝)低下	線条体ドパミントランポーターの取り込み低下
大脳皮質基底 核変性症	中心前回、前頭葉又は頭頂葉の非対称性萎縮、大脳白質病変、中脳被蓋の萎縮	中心前回、前頭葉又は頭頂葉の非対称性血流(代謝)低下と同側の視床・線条体の非対称性血流(代謝)低下	

<重症度分類>

下記の重症度分類を用いて“3”以上を対象とする。

(行動異常型)前頭側頭型認知症

0:社会的に適切な行動を行える。

1:態度、共感、行為の適切さに最低限だが明らかな変化。

2:行動、態度、共感、行為の適切さにおいて、軽度ではあるが明らかな変化。

3:対人関係や相互のやり取りに相当な影響を及ぼす中等度の行動変化。

4:対人相互関係が総て一方向性である高度の障害。

意味性認知症

0:正常発語、正常理解。

1:最低限だが明らかな喚語障害。通常会話では、理解は正常。

2:しばしば生じる発語を大きく阻害するほどではない程度の軽度の喚語障害、軽度の理解障害。

3:コミュニケーションを阻害する中等度の喚語障害、通常会話における中等度の理解障害。

4:高度の喚語障害、言語表出障害、理解障害により実質的にコミュニケーションが不能。

※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。

128 ビッカースタッフ脳幹脳炎

○ 概要

1. 概要

眼球運動や運動失調、意識障害を三主徴とし、脳幹を病変の首座とする自己免疫疾患である。症状は4週以内にピークとなり、その後は徐々に回復に向かうのが原則であるが、約半数の症例で四肢筋力低下を来し、主として四肢筋力低下による後遺症がみられることが多い。全ての年齢層で発症がみられるが、30歳代を中心として若年者の発症が多いことが特徴である。

2. 原因

様々な感染症を契機に誘導される自己免疫による機序が推測されている。約8割の症例で先行感染症状(上気道炎症状や胃腸炎症状)がみられ、約7割の症例では血中に自己抗体(IgG型GQ1b抗体)が検出される。

3. 症状

眼球運動障害と運動失調に加え、意識障害などの中枢神経障害症状がみられる。約半数の症例では経過中に四肢筋力低下を来し、約6割の症例では口咽頭筋麻痺が、約3割の症例で不整脈などの自律神経症状がみられる。約2割の症例で人工呼吸器管理を要し、約6割の症例では介助下での歩行が不可能となるなど、重篤な経過をとることが多い。

4. 治療法

有効性の確立した治療法はないが、経験的に免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)や血液浄化療法、副腎皮質ホルモン投与が行われることが多い。意識障害や口咽頭筋麻痺、四肢筋力低下、自律神経症状など重篤な経過をとることが多いことから、人工呼吸器装着や循環動態管理、各種感染症治療などの全身管理が必要である。

5. 予後

急性期に積極的な免疫治療を実施されても、約1割の症例で発症1年後の時点で自力歩行ができないことが明らかにされている。転帰について詳細に検討された報告はないが、このようなデータから、長期にわたって運動障害やしびれ感、易疲労性など日常生活に支障をきたしている症例がかなり存在しているものと想定される。

○ 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
2. 発病の機構
不明(先行感染が刺激となった自己免疫。液性免疫では糖脂質抗体の関与が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(経験的に免疫グロブリン大量静注療法や血漿交換療法、ステロイド投与などが行われているものの、その有効性は確立していない。)
4. 長期の療養
必要(根治療法がない。)
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
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 新潟大学大学院医歯学総合研究科 総合医学教育センター・脳神経内科 准教授 河内 泉

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

ビッカースタッフ脳幹脳炎の診断基準

(1)以下の三徴候の全てが急性進行性にみられ、発症後4週以内にピークとなり、3か月以内に軽快傾向を示す。

(三徴候)

- ・両側外眼筋麻痺(左右対称性であることを原則とするが、軽度の左右差はあってもよい。)
- ・運動失調
- ・意識水準の低下

(2)血中 IgG 型 GQ1b 抗体陽性

(3)(1)の臨床的特徴のうち、一部が一致しない(複数の項目でも可)。

- ・筋力低下・意識水準低下などのため運動失調の評価が困難である。
- ・軽快傾向を確認できない。
- ・外眼筋麻痺に高度の左右差がある場合(片側性など)。
- ・意識水準の低下はないが、長径路徴候を示唆する所見(片側性感覚障害や錐体路徴候、痙性麻痺など)がある場合。

(4)以下の疾患(順不同)が各種検査(脳脊髄液、画像検査など)から除外できる。

ウェルニツケ(Wernicke)脳症、脳血管障害、多発性硬化症、視神経脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、神経ベーチェット病、神経 Sweet 病、下垂体卒中、ウイルス性脳幹脳炎、重症筋無力症、脳幹部腫瘍性病変、血管炎、ボツリヌス中毒、橋本脳症

<診断のカテゴリー>

Definite: (1)(2)(4)をいずれも満たす場合

Probable: (1)(4)の双方を満たす場合、あるいは(2)(3)(4)のいずれも満たす場合

<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。

130 先天性無痛無汗症

○ 概要

1. 概要

先天性無痛無汗症は、全身の無痛を主症状とする疾患で、運動麻痺を伴わない。温痛覚障害に自律神経障害を合併する遺伝性疾患群を、遺伝性感覚自律神経ニューロパチーと呼ぶが、このうち4型と5型が先天性無痛無汗症に相当する(4型と5型は明確な区別が困難で臨床症状がオーバーラップすることも多いため、両者を含める)。4型は全身の温痛覚消失に、全身の発汗低下又は消失、様々な程度の精神発達遅滞を示す疾患であり、5型は全身の温痛覚消失を示すが発汗低下や精神発達遅滞を伴わない疾患である。しかし、4型と診断されても精神発達遅滞がごく軽度の患者、5型と診断されても軽度の発汗低下を示す患者もおり、近年これらはオーバーラップする疾患と考えられている。

2. 原因

遺伝性疾患であり、常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)を示す。4型は *NTRK1*(Neuropathic Tyrosine Kinase Receptor Type 1)の遺伝子変異が証明されているが、この変異が症状に結びつく詳細なメカニズムは判明していない。5型は *NGFB*(Nerve Growth Factor Beta)の遺伝子変異があり、軽症の症状を示すヘテロ結合の患者も報告されている。いずれも末梢神経の小径有髄線維(A δ 線維)および無髄線維(C線維)の減少が報告されているが、中枢神経系の症状の機序は不明である。前述のごとく、近年4型と5型はオーバーラップする疾患と考えられており、4型と考えられる患者で *NGFB* の遺伝子変異が証明されることがある。また5型とほぼ同一の表現型を示し、*SCN9A*(Sodium Channel, Voltage-gated, Alfa Subunit)の遺伝子変異を示す患者も報告されている。

3. 症状

全身の温痛覚が消失することにより、様々な症状を引き起こす。温痛覚による防御反応が欠如するため、皮膚、軟部組織、骨関節に様々な外傷を受けやすく、また受傷に気付かずに重症化することもある。皮膚、軟部組織の外傷には、口腔粘膜や舌の損傷(咀嚼力の低下、齲歯、味覚障害等につながる。)、眼の角膜損傷(角膜潰瘍点状表層角膜症などから視力低下につながる。)、全身の熱傷や凍傷を含む。骨関節では、下肢を中心に骨折、脱臼、骨壊死、関節破壊(Charcot 関節)などが多発し、下肢機能が廃絶し、移動機能が著しく低下する。特に4型で発汗低下がある場合は、体温コントロールがつかずに脳症を引き起こし、時に小児期に死に至る。発汗低下は、皮膚の潰瘍形成にもつながる。また、精神発達遅滞には適応障害、広汎性発達障害を合併することもあり、痛覚低下と相まって自傷行為が問題になることもある。また自分のみならず相手の痛みへの共感も欠如するために、社会性に問題を生じる。睡眠障害、および自律神経系の症状として、周期性嘔吐症を示す患者もいる。また機序は不明であるが、易感染性が存在すると考えられ、化膿性骨髄炎や関節炎、外科手術に伴う感染、蜂窩織炎などの合併が多い。

4. 治療法

根本的な治療法はない。患者・家族の教育を通じて骨折・脱臼や熱傷などを予防し、またこれらの早期発

見、早期治療を心掛ける。クッション性の高い足底装具などの装具で外傷を予防したり、繰り返す脱臼や既に発症した関節破壊に対して装具治療を行うことがある。舌や口腔粘膜の外傷等を予防するために、歯に保護プレートを装着することがある。発汗低下がある場合には体温コントロールが重要であり、室温のコントロール、クールベストと呼ばれる着衣を必要とする。これらの患者ケアに関係する資料として、研究班が患者会に協力して作成したケアガイドやガイドラインがある（「先天性無痛症および無痛無汗症に対する総合的な診療・ケアのための指針(第2版)」、小児神経学会 HP 掲載）。

5. 予後

生命予後に関する詳細は不明であるが、予後に関係するのは、四肢の皮膚潰瘍などからの感染症と、不十分な体温コントロールであると考えられる。小児期に脳症で死亡する患者、成人期に蜂窩織炎から敗血症性で死亡する患者を経験している。50歳を超える患者は極めて少ない。

○ 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)
100人未満
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常が関与しているが詳細は不明。)
3. 効果的な治療方法
未確立(根本的治療法はなく、合併症を防ぐための教育やケアにとどまっている。)
4. 長期の療養
必要(症状は一生継続し、骨関節の障害などは徐々に進行する。脳症や感染症リスクも生涯継続する。)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類
診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているとする。

○ 情報提供元

「先天性無痛無汗症」

研究代表者 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学分野 教授 室田浩之

研究分担者 島田療育センター 院長 久保田雅也

<診断基準>

先天性無痛無汗症は遺伝性感覚・自律神経ニューロパチーに属する疾患で、このうち4型と5型が相当する。

A. 主要徴候

1. 先天性に全身の温痛覚消失又は低下
2. 先天性に全身の発汗消失又は低下
3. 精神発達遅滞

B. その他の徴候と所見

1. 乳児期からの不明熱(体温調節障害)
2. 乳児期からの咬傷
3. 幼児期以降の関節障害と骨折、骨の変形などの異常

C. 重要な検査所見

1. 遺伝子解析(*NTRK1* 遺伝子の変異)
2. 遺伝子解析(*NGF* 遺伝子の変異*)
3. 遺伝子解析(*SCN9A* 遺伝子の変異)

<診断のカテゴリー>

以下のいずれかの場合、遺伝性感覚・自律神経ニューロパチー4型と診断する。

○Aの全てとBの1つ以上を満たす場合。

○Aの1、2とBの1つ以上を満たす場合。

○Aの1、2とCの1又は2を満たす場合。

以下のいずれかの場合、遺伝性感覚・自律神経ニューロパチー5型と診断する。

○Aの1を満たすがAの2を満たさず、かつBの2又は3を満たす場合。

○Aの1を満たすがAの2を満たさず、かつCの2又は3を満たす場合。

* *NGF* 遺伝子変異の種類により、4型又は5型となる。

<重症度分類>

診断基準自体を重症度分類等とし、診断基準を満たすものを全て対象とする。

※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。

132 先天性核上性球麻痺

○ 概要

1. 概要

先天性核上性球麻痺(ウースター・ドロート症候群)は、胎児から新生児期の非進行性脳障害により咽喉頭部(球筋)の運動障害を来し、嚥下、摂食、会話、唾液コントロールの機能が低下する。症状は成長に伴って変化するが、消失することはない。経過は脳性麻痺に似るが、上下肢の運動障害はないか、あっても軽度である。先天性傍シルビウス裂症候群とは異なり、画像上病変を伴わない。

2. 原因

原因は解明されていない。家族例が6%程度に認められ、染色体異常(mosaic trisomy 9 など)のほか、胎生期の環境因子や周産期脳障害が背景として報告されている。

3. 症状

嚥下障害(重度の場合、経管栄養が必要)、唾液コントロールの障害(年齢不相応の流涎)、構音障害(重度の場合、発語不可)。

合併症として、胃食道逆流症、誤嚥・誤嚥性肺炎、小奇形(高口蓋、顎関節拘縮、内反足など)、四肢の拘縮、運動発達遅滞、軽度四肢麻痺、錐体路症状、上肢の巧緻性低下、精神発達遅滞、知能障害、学習障害、模倣能力の低下、注意欠陥・多動性障害(AD/HD)、広汎性発達障害(PDD)、眼球運動障害、てんかん発作・脳波異常を併発することがある。

4. 治療法

乳児期には嚥下障害に対して経管栄養が行われる。成長に伴って言語療法、摂食訓練、運動療法などの機能訓練を要する。発達障害に対して認知行動療法などが行われる。てんかん発作に対しては主として薬剤治療が行われる。

5. 予後

症状は年齢によって変化し、軽減する場合もあるが、重症のまま経過することもある。予後は様々であり、合併症による影響を受ける。

○ 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
2. 発病の機構
不明(胎内感染、遺伝子変異、血管障害が想定)
3. 効果的な治療方法
4. 未確立(対症療法のみ。)長期の療養
必要(言語や摂食、発達障害が持続)
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
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

「傍シルビウス裂症候群の実態調査と診断基準の作成に関する研究」

「傍シルビウス裂症候群の病態に基づく疾患概念の確立と新しい治療法の開発に関する研究」

研究代表者 昭和大学医学部 小児科学講座 教授 加藤光広

<診断基準>

疾患概念

画像上シルビウス裂周辺の構造異常を伴わず、先天性に構音障害や嚥下障害など偽性球麻痺を示す。症状の経過は脳性麻痺に似るが、上下肢の運動障害はないか、あっても軽度である。

(元来、先天性核上性(偽性)球麻痺全体を指す症候群名であったが、その中で画像所見から先天性傍シルビウス裂症候群が明確に区別されるため、それ以外を指す症候群名と規定した。初期脳発達の非進行性障害による嚥下、摂食、会話、唾液コントロールの持続的な困難をきたす球筋の運動障害である。)

診断必須所見

先天性に嚥下障害と構音障害の偽性球麻痺症状を呈する。嚥下障害は、年齢不相応の流涎、食事時間の延長から経管栄養まで程度に幅がある。構音障害も、声が鼻に抜ける開鼻声からタ行(歯茎音)やパ行(唇音)が発音しづらいもの、発語が認められないものまで程度に幅がある。頭部 MRI または CT にてシルビウス裂周辺に異常を認めない。

診断参考所見

偽性球麻痺以外に、胃食道逆流症、誤嚥、小奇形(高口蓋, 顎関節拘縮, 内反足など)、四肢の拘縮、運動発達遅滞、錐体路症状、上肢の巧緻性低下、精神発達遅滞、知能障害、学習障害、模倣能力の低下、注意欠陥・多動性障害、自閉症、眼球運動障害、てんかん発作・脳波異常など、様々な症状を伴うことがある。四肢麻痺はあっても軽度で、3歳以上では歩ける程度である。

除外基準

下位ニューロン又は筋疾患による球麻痺(舌の弱力・線維束攣縮・萎縮の存在, 下顎反射の消失)。口腔・舌・咽頭の構造異常のみによる口腔機能異常(舌小帯短縮, 粘膜下口蓋裂など)。

診断のカテゴリー

診断必須所見(偽性球麻痺と画像所見の両者)を認め、除外基準を満たす症例。

<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

注) 構音障害によるコミュニケーション障害については mRS を用いて評価し、介助を必要とする場合については、構音障害によるコミュニケーション障害に対して何らかの介助が必要な場合を含む。

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。

133 メビウス症候群

○ 概要

1. 概要

メビウス(1888)が疾患単位として確立した疾患で、先天性顔面神経麻痺と先天性外転神経麻痺を特徴とするが、他の脳神経麻痺や四肢形態異常を伴うこともある。先天性顔面神経麻痺と先天性外転神経麻痺(片側性も含む。)を伴い、他の神経筋疾患を原因としないものとする。多くは孤発例であるが、30家系ほどの家族例の報告がある。日本での発生頻度は、少なくとも生産児8万人に1人と推定される。全国の患者数は1,000人前後と推定される。

2. 原因

原因は不明である。脳幹(菱脳)の発生障害の原因として、遺伝要因や胎生期の虚血(流域梗塞)が考えられている。病理学的には脳神経核の低形成あるいは欠損、脳神経核の虚血性病変などが報告されている。CT・MRIでは、脳幹の対称性点状石灰化、脳幹低形成を含む形態異常、第6・第7脳神経の欠損又は低形成を認めることがある。多くは孤発例である。家族例では四肢形態異常を伴うことはまれであり、常染色体顕性遺伝(優性遺伝)、常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)、X連鎖潜性遺伝(劣性遺伝)が推定されている。遺伝子座は、染色体相互転座例から13q12.2-q13、1p22が推定されている。

3. 症状

- 1) 先天性顔面神経麻痺(第7脳神経:通常両側性):仮面様顔貌、閉眼障害、流涎。
- 2) 先天性外転神経麻痺(第6脳神経:通常両側性):共同水平注視麻痺、デュアン(Duane)眼球後退症候群、内斜視。
- 3) 他の脳神経麻痺(第3・4・5・9・10・12脳神経):
開口障害、小顎、口蓋裂、呼吸障害(喘鳴、低換気、多呼吸、高炭酸ガス血症など)、
哺乳・嚥下障害、舌低形成・線維束性攣縮。
- 4) 四肢形態異常:内反尖足、外反扁平足、減数異常、指低形成、合指趾、ポーランド(Poland)症候群。
- 5) その他:筋緊張低下、言語発達遅滞、開鼻声、協調運動障害、知的障害、自閉症、てんかん、難聴、
クリッペル・フェール(Klippel-Feil)症候群、側彎。

4. 治療法

根本的治療法はいまだ確立していない。新生児・乳児期の哺乳障害、呼吸障害に適切に対応する。哺乳・嚥下障害では、経管栄養・胃瘻造設を考慮する。呼吸障害には吸引器、気管切開を考慮する。全身管理と共に眼科・耳鼻咽喉科・整形外科・形成外科・歯科等の専門科へのコンサルテーションをする。表情に乏しく、コミュニケーション障害に対する心理社会的対応も必要となる。チーム医療による包括的な健康管理を行い、家族支援を行う。

5. 予後

生後間もなくから呼吸障害を生じる例では、人工呼吸器管理が必要となる。呼吸障害や誤嚥(気道感染や窒息)による死亡があり、脳幹機能不全による突然死もある。乳児期においても重症例では呼吸障害、哺乳・嚥下障害が継続し、死亡リスクも残る。咽頭反射が消失している例では窒息のリスクがある。

重症例も徐々に医療的ケアから離脱できることがあり、発達も緩徐ではあるが確実に伸びていく。そのためには早期診断が必要で、神経学的所見と画像検査が重要である。

○ 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)
100人未満
2. 発病の機構
不明(遺伝子変異の機序が示唆される。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養
必要(呼吸障害、嚥下障害は長期にわたる。)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準を日本小児遺伝学会により承認。)
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

「メビウス症候群の自然歴に基づく健康管理指針作成と病態解明」

研究代表者 川崎医療福祉大学 医療福祉学部 教授 升野光雄

<診断基準>

Definite を対象とする。

メビウス症候群の診断基準

「メビウス症候群の自然歴に基づく健康管理指針作成と病態解明」研究班作成(平成25年度 改訂版)

【診断基準】

- 1) 先天性・非進行性顔面神経麻痺及び先天性・非進行性外転神経麻痺(片側性も含む。)
- 2) 除外項目:他の神経筋疾患(下記の鑑別診断)を原因としない。

【診断のカテゴリー】

Definite: 1)と2)のいずれも満たす。

≪診断のポイント≫

表情に乏しく、眉間をタップしても閉眼せず、目で物を追うときに眼球を動かさず、首を回旋させる。眼球運動失行(水平衝動性眼球運動の開始障害)は、無意識の状態では眼は全く制限なく正常に動くが、物を見ようとするときと眼を動かすことが出来ないことで鑑別する。

≪補助項目≫

呼吸障害、哺乳障害、嚥下障害、舌低形成、舌線維束性攣縮、難聴、内反尖足、中枢神経系画像診断(脳幹の低形成/萎縮を含む形態異常、脳幹石灰化、小脳低形成、第6・第7脳神経の欠損又は低形成)。

≪鑑別診断≫

遺伝性先天性顔面神経麻痺、先天型筋強直性ジストロフィー、リー(Leigh)脳症、代謝性疾患(※)、橋小脳低形成、pontine tegmental cap dysplasia

※メビウス症候群の臨床所見である麻痺と同じ症状を引き起こす代謝性疾患全般を指し、生化学検査または遺伝学的検査で診断されているもの。

<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。

135 アイカルディ症候群

○ 概要

1. 概要

1965年にAicardiらにより初めて報告された。脳梁欠損、點頭てんかん、網脈絡膜症を三主徴とする先天性奇形症候群。様々な種類の脳奇形、難治性痙攣、重度の精神発達遅滞を呈し、本疾患の本態は神経発生異常と考えられている。まれな疾患であり、原因も不明であるため治療法も確立されていない。

2. 原因

現時点では不明。患者の大部分が女兒であることから、X染色体顕性遺伝(優性遺伝)(男児では致死性)又は常染色体上の限性発現遺伝子の異常により女兒にのみ発症するとも考えられている。de novoの均衡型転座(X;3)を伴う症例から遺伝子座はXp22にマッピングされているが、疾患責任遺伝子単離には至っていない。

3. 症状

脳梁欠損、てんかん性スパズム、網脈絡膜症(Lacunae)を三主徴とするが、てんかん性スパズムは他の発作型(多くは焦点運動起始発作)でも代替可能である。痙攣発作は生直後から3か月頃までに発症することが多く、全例に出現し、難治性である。脳波ではヒプスアリスミアの頻度は低く、左右独立した解離性サプレッション・バーストが特徴的である。完全脳梁欠損は70%前後に認められ、部分欠損は前方欠損が多い。多小脳回と脳室周囲の異所性灰白質がほぼ全例に認められる。大脳半球の非対称性も特徴的である。約半数で半球間裂や脈絡叢に嚢胞が認められる。網脈絡膜裂孔は、通常両側性で、大きさの異なる複数の病変が視神経乳頭や黄斑部の周辺に存在する。

4. 治療法

痙攣に対しては抗けいれん薬(ACTH、バルビツレート等)を用いるが、難治性である。摂食障害や肺炎などが主な死因であることから、それらに対する予防や対症療法などの全身管理となる。根本治療はない。

5. 予後

中枢神経系の異常(脳回・脳室の構造異常、異所性灰白質、多小脳回、小脳低形成、全前脳胞症、孔脳症、クモ膜嚢胞、脳萎縮など)、重度の精神運動発達遅滞、筋緊張低下、眼症状(視神経・脈絡膜欠損)、骨格異常(椎体奇形、側弯、肋骨欠損、癒合、二分肋骨)、口唇口蓋裂、摂食障害、肺炎、腫瘍性病変を併発し、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)

100人未満

2. 発病の機構

不明(遺伝子変異が推定。)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみ。)

4. 長期の療養

必要(先天異常で生涯持続。)

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

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

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

○ 情報提供元

「Aicardi 症候群の疾患病態解明と診断・治療法の開発研究班」

研究代表者 横浜市立大学 准教授 三宅紀子(現 国立国際医療研究センター研究所 疾患ゲノム研究部 部長)

「希少てんかんに関する包括的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 客員研究員 井上有史

研究分担者 昭和大学医学部 小児科学講座 教授 加藤光広

<診断基準>

アイカルディ症候群の診断基準

A. 症状

主要徴候

1. スパズム発作^a
2. 網脈絡膜ラクナ(lacunae)^b
3. 視神経乳頭(と視神経)のcoloboma、しばしば一側性
4. 脳梁欠損(完全／部分)
5. 皮質形成異常(大部分は多小脳回)^b
6. 脳室周囲(と皮質下)異所性灰白質^b
7. 頭蓋内嚢胞(たぶん上衣性)半球間又は第三脳室周囲
8. 脈絡叢乳頭腫

支持徴候

9. 椎骨と肋骨の異常
10. 小眼球又は他の眼異常
11. 左右非同期性'split brain'脳波(解離性サブプレッション・バースト波形)
12. 全体的に形態が非対称な大脳半球

a. 他の発作型(通常は焦点性)でも代替可能

b. 全例に存在(又はおそらく存在)

B. 検査所見

1. 画像検査所見:脳梁欠損をはじめとする中枢神経系の異常(脳回・脳室の構造異常、異所性灰白質、多小脳回、小脳低形成、全前脳胞症、孔脳症、クモ膜嚢胞、脳萎縮など)がみられる。
2. 生理学的所見:脳波では左右の非対称又は非同期性の所見がみられる。ヒプスアリスミア、非対称性のサブプレッション・バースト又は類似波形がみられる。
3. 眼所見:網脈絡膜ラクナが特徴的な所見。そのほか、視神経乳頭の部分的欠損による拡大、小眼球などがみられる。
4. 骨格の検査:肋骨の欠損や分岐肋骨、半椎、蝶形椎、脊柱側弯などがみられる。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する:

線状皮膚欠損を伴う小眼球症(MLS)。先天性ウイルス感染。

<診断のカテゴリー>

A-1、2、4を必須とし、さらにA-5、6、7、8のいずれかの所見を認めた場合に診断できる。

<重症度分類>

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

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

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

「てんかん発作のタイプ」

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

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

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

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

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

136 片側巨脳症

○ 概要

1. 概要

片側巨脳症は、一側大脳半球が2脳葉以上にわたって対側よりも大きい状態のことであり、てんかん、不全片麻痺、知的発達及び運動発達の遅れの三主徴を呈する。片側巨脳症だけの孤発性、神経皮膚症候群などの基礎疾患を伴う症候性、患側の脳幹と小脳の肥大も伴う全片側巨脳症の3型がある。

2. 原因

脳の発生過程における神経細胞の増殖、遊走、分化の障害による大脳半球の過誤腫性過成長であり、幹細胞の異常な増殖の結果である。症候性では神経皮膚症候群に高率に合併し、表皮母斑症候群、伊藤白斑に高率で、色素失調症、Klippel-Trénaunay-Weber 症候群、Proteus 症候群、結節性硬化症、神経線維腫症 I 型に合併することがある。一部の患者の脳の病変切除組織から、mTOR シグナル経路の遺伝子、*PIK3CA*、*MTOR*、*AKT3*などの体細胞モザイク変異が見ついている。

3. 症状

胎児期に片側の巨脳を指摘されていることもある。典型的には、てんかん、不全片麻痺、知的発達・運動発達の遅れがみられる。てんかんは難治なことが多く、大部分は新生児期～乳幼児期に部分発作で発症する。発作型は、てんかん性スパズム、焦点起始運動発作、焦点起始両側強直間代発作が多い。大田原症候群、West 症候群を示すことが少なくなく、発達の遅滞や停滞をきたす。脳波では患側半球の異常が見られる。不全片麻痺は乳児期後半に顕在化する。

4. 治療法

てんかん発作は、種々の抗てんかん薬で抑制が試みられるが、治療抵抗性の場合が多い。てんかん発作が抑制されない場合は、早期に外科治療(半球離断術)を行うことで、約6割の症例で発作消失が期待できる。不全麻痺にはリハビリテーションが必要である。

5. 予後

病変の範囲や基礎疾患により、知的発達、運動発達の遅れは重度から軽度まで様々な程度で見られる。一般的に、孤発性に比べ、症候性では予後が不良であるとされている。てんかん発作の抑制は、本性の治療の主要な治療目標であり、抗てんかん薬で抑制されない場合は、半球離断術により、発作の消失と発達の改善が見込める。

○ 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
2. 発病の機構
不明(一部の患者では遺伝子異常の関与が示唆される)
3. 効果的な治療方法
未確立(てんかん外科手術が効果的な例がある。)
4. 長期の療養
必要(慢性的なてんかん重積状態と重度の発達遅滞の進行。)
5. 診断基準
あり(研究班作成)
6. 重症度分類
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分、「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

○ 情報提供元

「稀少てんかんに関する包括的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 客員研究員 井上有史

研究分担者 国立精神・神経医療研究センター 小児神経科 齋藤貴志

<診断基準>

片側巨脳症の診断基準

A. 症状

1. 難治のてんかん発作(新生児期から乳幼児期に発症)
2. 不全片麻痺
3. 精神発達遅滞

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見:特異的所見なし。
2. 画像検査所見:早くは新生児期又はその後の頭部 CT/MRI にて患側大脳半球が全体的あるいは部分的(二葉以上)に巨大化している。
3. 生理学的所見:脳波では、患側に焦点性突発性異常波をみることが多い。一見左右差に乏しく、全般性にみえる場合もある。
4. 病理所見:大脳皮質構造の乱れ、異型で未熟な神経細胞の多数出現、異所性神経細胞、グリオーシスなどがみられ、神経細胞系及びグリア細胞系両方の分化・遊走・成熟障害と考えられる所見。

C. 鑑別診断

巨大化しない片側性大脳皮質形成障害、限局性皮質異形成、左右差のある多小脳回、腫瘍性病変(グリア系腫瘍)など。

<診断のカテゴリー>

A症状のいずれか及び脳波所見(B3)にて片側巨脳症を疑うが、診断には頭部画像所見(B2)が必須で、診断の原則は患側大脳半球の二葉以上が対側より大きいことである。

<重症度分類>

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

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

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

「てんかん発作のタイプ」

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

精神症状・能力障害二軸評価

(1)精神症状評価

○精神症状の評価は、知的障害による精神症状の評価を含み、知的障害そのものによる日常生活等の障害は、「(2)能力障害評価」で判定するものとする。

1	症状がまったくないか、あるいはいくつかの軽い症状が認められるが日常生活の中ではほとんど目立たない程度である。
2	精神症状は認められるが、安定化している。意思の伝達や現実検討も可能であり、院内や施設等の保護的環境ではリハビリ活動等に参加し、身辺も自立している。通常の対人関係は保っている。

3	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達や現実検討にいくらかの欠陥がみられるが、概ね安定しつつあるか、または固定化されている。逸脱行動は認められない。または軽度から中等度の残遺症状がある。対人関係で困難を感じることもある。
4	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達か判断に欠陥がある。行動は幻覚や妄想に相当影響されているが逸脱行動は認められない。あるいは中等度から重度の残遺症状(欠陥状態、無関心、無為、自閉など)、慢性の幻覚妄想などの精神症状が遷延している。または中等度のうつ状態、そう状態を含む。
5	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達に粗大な欠陥(ひどい滅裂や無言症)がある。時に逸脱行動が見られることがある。または最低限の身の清潔維持が時に不可能であり、常に注意や見守りを必要とする。または重度のうつ状態、そう状態を含む。
6	活発な精神症状、人格水準の著しい低下、重度の認知症などにより著しい逸脱行動(自殺企図、暴力行為など)が認められ、または最低限の身の清潔維持が持続的に不可能であり、常に厳重な注意や見守りを要する。または重大な自傷他害行為が予測され、厳重かつ持続的な注意を要する。しばしば隔離なども必要となる。

※2 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

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

1	精神障害や知的障害を認めないか、又は、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通に出来る。 ○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。 ○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。
2	精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。 ○「1」に記載のことが自発的あるいはおおむね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。 ○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。 ○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせる事ができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理はおおむね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。
3	精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。

	<p>○「1」に記載のことがおおむね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</p>

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

137 限局性皮質異形成

○ 概要

1. 概要

大脳皮質における局所的な発生異常(神経細胞の発生、増殖及び遊走の障害)に関連した病巣により、主としててんかん発作を呈する。主に乳幼児～学童期に発症するが、中学生以降あるいは成人でも発症する。MRIにより限局性の皮質を主体とする特徴的な異常所見で検出される一方、MRI異常を欠き病理診断で明らかになる場合もある。大脳皮質神経細胞の配列が様々な程度に乱れる。病理組織学的所見の特徴からタイプ分類がなされる。大脳皮質のどこにでも生じうる。

2. 原因

原因は不明であり、ゲノム遺伝子の異常も明らかでない。FCDタイプ2bの症例の一部に、細胞内情報伝達系分子mTORの体細胞変異が知られている。

3. 症状

限局性皮質異形成の存在部位に応じててんかん発作症状は多彩である。乳幼児ではてんかん性脳症(てんかんが認知機能を進行性に障害する。)を呈することもある。長じては、主として部分てんかんを呈し、異形成を中心としたてんかん焦点の発作症状を示す。てんかん重積状態を来すこともある。

4. 治療法

抗てんかん薬が積極的に用いられるが、難治である。異形成が画像診断で同定でき、臨床所見や脳波所見と一致する場合には外科治療が行われる。しかし、しばしば異形成の広がり推定することが困難であり、十分な切除が行われないとてんかん発作が消失しない。また、異形成が機能的に重要な脳部位(運動皮質や言語領域など)を巻き込んでいる場合や、異形成が多発性の場合には、手術は困難である。

5. 予後

てんかんが進行性に増悪することは少ないが、年齢とともに発作が軽減することもなく、てんかんは難治なままである。頻発する発作による社会的な支障は極めて大きい。けいれん重積状態になり重篤な後遺症を残すこともある。

○ 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)
100人未満
2. 発病の機構
不明(原因解明の手がかりは得られていない。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法として抗てんかん薬治療が行われるが、難治である。)
4. 長期の療養
必要(生涯持続する。外科治療後も薬物の継続が必要なことが多い。)
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
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

○ 情報提供元

「希少てんかんに関する包括的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 客員研究員 井上有史

研究分担者 新潟大学脳研究所 病理学教授 柿田明美

研究分担者 自治医科大学 附属病院副院長・脳神経外科教授 川合謙介

<診断基準>

限局性皮質異形成(FCD)の診断基準

【FCD の分類】

FCD タイプ1:皮質神経細胞の配列の乱れ(皮質構築異常)。異型細胞を認めない。

FCD タイプ1a:皮質神経細胞の縦方向(radial)の配列異常

FCD タイプ1b:皮質神経細胞の横方向(tangential)の配列異常

FCD タイプ1c:皮質神経細胞の縦横方向の配列異常

FCD タイプ2:皮質構築異常に加え、異型細胞(dysmorphic neuron や balloon cell)を認める。

FCD タイプ2a:皮質構築異常+ dysmorphic neuron のみ

FCD タイプ2b:皮質構築異常+ dysmorphic neuron 及び balloon cell

FCD タイプ3:皮質構築異常に加え、病因論的におそらく異なる他の病変を伴う。

FCD タイプ3a:皮質構築異常+海馬硬化症

FCD タイプ3b:皮質構築異常+腫瘍性病変

FCD タイプ3c:皮質構築異常+血管奇形

FCD タイプ3d:皮質構築異常+その他の病変

A. 症状

1. 種々のてんかん発作がみられる。
2. 乳幼児～学童期に多いが、中学生以降あるいは成人でも発症する。
3. 精神発達遅滞などの他の障害を伴うこともある。

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見:特異的所見なし。
2. 画像検査所見:MRI で病変が捉えられるのは、FCD タイプ2b はほぼ全例、FCD タイプ2a は3割程度、FCD タイプ1は通常捉えられない。SPECT による局所脳血流変化は診断の参考になる。
3. 生理学的所見:脳波では局在性異常波が記録される。特に反復性棘波が記録されると FCD の可能性が高い。脳磁図による双極子の集積も参考になる。
4. 病理所見:FCD タイプ2は、皮質神経細胞の配列が激しく乱れ、異型細胞の出現を伴う。一方、FCD タイプ1は、皮質神経細胞の配列に乱れを認めるものの、異型細胞を伴わない。そこでは、皮質分子層における神経細胞数の増加、皮質第2層における神経細胞数の増加、神経細胞の集簇像、皮質下白質における異所性神経細胞数の増加、白質内異所性灰白質結節、あるいは多小脳回にみられる脳回パターンの異常が様々な程度と組み合わせで観察される。

C. 鑑別診断:種々の腫瘍、血管病変、結節性硬化症などを鑑別する。

<診断のカテゴリー>

症状A1と検査B3から限局性皮質異形成を疑い、検査B2にて確定する。ただし、FCD タイプ2a の一部及び FCD タイプ1は検査B4にて確定する。

<重症度分類>

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

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

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

「てんかん発作のタイプ」

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

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

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

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

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。</p> <p>○「1」に記載のことが自発的あるいはおおむね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理はおおむね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことがおおむね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</p>

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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