

指定難病として検討する疾患
(個票)

「58 特発性拡張型心筋症」から

「113 ブラウ症候群」まで

58 特発性拡張型心筋症

○ 概要

1. 概要

心筋収縮と左室内腔の拡張を特徴とする疾患群であり、高血圧性、弁膜性、虚血性(冠動脈性)心疾患など原因の明らかな疾患を除外する必要がある。

2. 原因

家族性の拡張型心筋症は、外国での報告は 20～30%にみられ、平成 11 年の厚生省の特発性心筋症調査研究班で施行した全国調査では5%である。遺伝子の異常で拡張型心筋症様病態を発症することがあると報告されている。

3. 症状

左心不全による低心拍出状態と肺うっ血や不整脈による症状を特徴とし、病期が進行すると両心不全による臨床症状をきたす。

自覚症状は労作時呼吸困難、動悸や易疲労感の訴えで始まり、進行すると安静時呼吸困難、発作性夜間呼吸困難、起座呼吸を呈するようになる。また、不整脈による脈の欠滞や動悸、あるいは胸部圧迫感や胸痛などをきたすこともある。

心拡大と心不全徴候(頻脈、脈圧小、皮膚の蒼白、頸静脈の怒張、浮腫、肝腫大、肝拍動、腹水など)がみられる。

4. 治療法

心移植以外に根治的療法はない。身体活動の調整が必要で、うっ血や低心拍出の症状があるときはできるだけ安静にさせる。食塩制限(5～8g)と水分制限が必要である。左室収縮機能障害に対しては、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、 β 遮断薬を早期に用いる。うっ血症状があれば利尿薬を併用する。スピロラクトンは利尿薬としての作用だけではなく長期予後改善効果が認められている。

重症の心室性不整脈による突然死に対する対策が重要である。 β 遮断薬は突然死を低下させることが示されている。重症心室性不整脈が出現する場合には副作用に注意しながらクラスⅢの抗不整脈薬アミオダロンの投与を行う。薬物抵抗性の場合には植込型除細動器の使用を考慮する。高度の房室ブロックや病的洞結節症候群などの除拍性不整脈を合併している場合には人工ペースメーカーの適応を検討する。

本症では左室拡大を伴うびまん性左室壁運動低下が存在し、左室壁血栓が生じる場合がある。また、左房拡大が伴う心房細動の例で心房内血栓が生じる場合もある。このため、予防的にワルファリンによる抗凝固療法を行う。

5. 予後

前述の厚生省の調査では、本症の 5 年生存率は 76%であり死因の多くは心不全または不整脈である。

男性、年齢の増加、家族歴、NYHAⅢ度の心不全、心胸比 60%以上、左室内径の拡大、左室駆出率の低下の存在は予後の悪化と関連する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度衛生行政報告例)
25,233 人
2. 発病の機構
不明(ウイルス感染による未知の機序、遺伝子異常との関連が示唆されている)
3. 効果的な治療方法
未確立(根治療法はない)
4. 長期の療養
必要(安静、塩分制限、水分制限を長期にわたり継続)
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
NYHA 分類を用いてⅡ度以上を対象とする

○ 情報提供元

「特発性心筋症に関する調査研究」

研究代表者 国立循環器病研究センター 臨床研究部 部長 北風 政史

○ 付属資料

診断基準

重症度分類

<診断基準>

1 主要項目

基本病態: 拡張型心筋症は特発性心筋症※1の中で、心筋収縮不全と左室内腔の拡張を特徴とする疾患群であり、多くの場合進行性である。

(1) 自覚症状

呼吸困難, 動悸, 易疲労感, 胸部圧迫感

(2) 他覚所見

浮腫, 不整脈

(3) 聴診

Ⅲ音, Ⅳ音, 奔馬調律, 収縮期雑音(僧帽弁閉鎖不全による雑音)

(4) 胸部X線

心陰影の拡大

(5) 心電図

ST-T異常, 心室性不整脈, QRS幅の延長, 左房負荷, 左室側高電位, 肢誘導低電位, 異常Q波, 左軸偏位, 心房細動

(6) 心エコー図・左室造影

左室径・腔拡大と駆出率低下(びまん性の収縮不全), 僧帽弁B-B' step, 経僧帽弁血流波形の偽正常化

(7) 冠動脈造影※2

びまん性の収縮不全の原因となる冠動脈病変を認めない。

(8) 心筋シンチ

欠損像の出現や心筋灌流低下を高頻度に認める。

(9) MRI

左室径・腔拡大と駆出率低下(びまん性の収縮不全)を認める。

(10) 運動耐容能

最大酸素摂取量及び嫌気性代謝閾値(AT)の低下を認める。

(11) 心内膜下心筋生検※2

特異的な組織所見はないが、種々の変性像や高度の繊維化を認める。

(12) 家族歴

家族歴が認められることがある。

注: 遺伝子解析・その他

ミトコンドリア DNA, 心筋 β -ミオシン重鎖遺伝子, ジストロフィン遺伝子などの異常によって、拡張型心筋症の病態を示すことがある。

2 除外診断

特発性心筋症とは、原因不明の心筋疾患をいう。以下の疾患は特定心筋疾患 specific heart muscle disease (二次性心筋疾患 secondary myocardial disease)として別に扱う。

- ①アルコール性心疾患, 産褥心, 原発性心内膜線維弾性症
- ②心筋炎(原因の明らかなもの, 不明のものを含む)
- ③神経・筋疾患に伴う心筋疾患
- ④結合組織病に伴う心筋疾患
- ⑤栄養性心疾患(脚気心など)
- ⑥代謝性疾患に伴う心筋疾患(Fabry 病, ヘモクロマトーシス, Pompe 病, Hurler 症候群, Hunter 症候群など)
- ⑦その他(アミロイドーシス, サルコイドーシスなど)

3 参考事項

※1 特発性心筋症:昭和58年「厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班」の定義による。

※2 新規申請にあたっては、冠動脈造影は原則として必須である。また、心内膜下心筋生検は、心筋炎や特定心筋疾患との鑑別のため施行されることが望ましい。

<重症度分類>

Ⅱ度以上を対象とする

(NYHA分類)

I度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。日常的な身体活動では著しい疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じない。
Ⅱ度	心疾患があり、身体活動が軽度に制約されるもの。
	安静時または軽労作時には障害がないが、日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)によって、上記の愁訴が出現するもの。
Ⅲ度	心疾患があり、身体活動が著しく制約されるもの。
	安静時には愁訴はないが、比較的軽い日常労作でも、上記の愁訴が出現するもの。
Ⅳ度	心疾患があり、いかなる程度の身体労作の際にも上記愁訴が出現し、また、心不全症状、または、狭心症症候群が安静時においてもみられ、労作によりそれらが増強するもの。

※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。

59 肥大型心筋症

○ 概要

1. 概要

肥大型心筋症とは、原発性の心室肥大を来す心筋疾患である。肥大型心筋症は「心室中隔の非対称性肥大を伴う左室ないし右室、あるいは両者の肥大」と定義し、「左室流出路閉塞をきたす閉塞性ときたさない非閉塞性」に分類され、前者では収縮期に左室内圧較差を生じる。常染色体性優性の家族歴を有す例が多い。

2. 原因

心筋収縮関連蛋白(β -ミオシン重鎖、トロポニン T または I、ミオシン結合蛋白 C など約 10 種類の蛋白)の遺伝子異常が主な病因である。家族性例の半数以上はこれらの遺伝子異常に起因し、孤発例の一部も同様である。しかしながら、未だ原因不明の症例も少なくない。

3. 症状

本症では大部分の患者が、無症状かわずかな症状を示すだけのことが多く、たまたま検診で心雑音や心電図異常をきっかけに診断にいたるケースが少なくない。症状を有する場合には、不整脈に伴う動悸やめまい、運動時の呼吸困難・胸の圧迫感などがある。また、重篤な症状である「失神」は不整脈が原因となる以外に、閉塞性肥大型心筋症の場合には、運動時など左室流出路狭窄の程度が悪化し、全身に血液が十分に送られなくなることによっても生じる。診断には、心エコー検査が極めて有用で、左室肥大の程度や分布、左室流出路狭窄の有無や程度、心機能などを知ることが出来る。心エコー検査による検診は、本症と診断された血縁ご家族のスクリーニングにも威力を発揮する。なお、確定診断のため、心臓カテーテル検査、組織像を調べるための心筋生検なども行われる。

4. 治療法

競技スポーツなどの過激な運動は禁止する。有症候例では、 β 遮断薬やベラパミル(ニフェジピンなどのジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は一般的に使用しない)により症状の改善が期待できる。心室頻拍例は植込み型除細動器の適応を考慮すべきであり、失神例も入院精査を要す。症状がない例でも、左室内圧較差、著明な左室肥大、運動時血圧低下、濃厚な突然死の家族歴などの危険因子があれば厳密な管理が必要である。難治性の閉塞性例では、経皮的中隔心筋焼灼術や心室筋切除術が考慮され、左室収縮能低下による難治性心不全例では心移植が適応となる。

5. 予後

5 年生存率 91.5%、10 年生存率 81.8% (厚生省特発性心筋症調査研究班昭和 57 年度報告集)。死因として若年者は突然死が多く、壮年～高齢者では心不全死や塞栓症死が主である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)
3,144 人
2. 発病の機構
不明(心筋収縮蛋白の遺伝子異常が主な病因であると考えられている)
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(心不全などの治療の継続が必要である)
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)
6. 重症度分類
NYHA分類を用いてⅡ度以上を対象とする

○ 情報提供元

「特発性心筋症に関する調査研究班」

研究代表者 国立循環器病研究センター 臨床研究部 部長 北風 政史

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

【基本病態】肥大型心筋症は、不均一な心肥大に基づく左室拡張能低下を基本病態とする疾患群である。また、拡張相肥大型心筋症は、心筋収縮不全と左室内腔の拡張が肥大型心筋症から移行した事が確認されたものをいう。

- 【分類】
- a) 非閉塞性肥大型心筋症
 - b) 閉塞性肥大型心筋症
 - c) 心室中部閉塞性心筋症
 - d) 心尖部肥大型心筋症
 - e) 拡張相肥大型心筋症

【肥大型心筋症の診断基準】

肥大型心筋症診断における最も有用な検査は、(1)心臓超音波検査などの画像診断による所見である。(1)の検査結果に加えて、(2)高血圧性心疾患などの鑑別すべき疾患との鑑別診断を行うことは必須である。また、(3)心筋生検による所見、(4)家族性発生の確認、(5)遺伝子診断が確定診断に有用である。

おのおのの条件を以下に記載する。

(1) 心臓超音波検査などの画像診断による下記の所見

a) 非閉塞性肥大型心筋症

心室中隔の肥大所見、非対称性中隔肥厚（拡張期の心室中隔厚/後壁厚 ≥ 1.3 ）など心筋の限局性肥大。

b) 閉塞性肥大型心筋症

左室流出路狭窄所見、僧帽弁エコーの収縮期前方運動

c) 心室中部閉塞性心筋症

左室中部狭窄所見

d) 心尖部肥大型心筋症

心尖部肥大所見

e) 拡張相肥大型心筋症

心筋収縮不全と左室内腔の拡張を認め、肥大型心筋症からの移行が確認されたもの

(2) 鑑別診断

高血圧性心疾患、心臓弁膜疾患、先天性心奇形などの除外診断

鑑別すべき疾患として、

高血圧性心疾患、心臓弁膜疾患、先天性心疾患、虚血性心疾患、内分泌性心疾患、貧血、肺性心、

さらに、特定心筋疾患(二次性心筋疾患) :①アルコール性心疾患、産褥心、原発性心内膜線維弾性症、②心筋炎、③神経・筋疾患に伴う心筋疾患、④膠原病(関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎・多発筋炎、強皮症など)に伴う心筋疾患、⑤栄養性心疾患(脚気心など)、⑥代謝性疾患に伴う心筋疾患(Fabry 病、ヘモクロマトーシス、Pompe 病、Herler 症候群、Hunter 症候群など)、⑦その他(アミロイドーシス、サルコイドーシスなど)

(3) 心筋生検による下記の所見

肥大心筋細胞の存在、心筋細胞の錯綜配列の存在

(4) 家族歴

家族性発生を認める

(5) 遺伝子診断

心筋βミオシン重鎖遺伝子、心筋トロポニン遺伝子、心筋ミオシン結合蛋白C遺伝子などの遺伝子異常

【診断のための参考事項】

- (1) 自覚症状:無症状のことも多いが、動悸、呼吸困難、胸部圧迫感、胸痛、易疲労感、浮腫など。めまい・失神が出現することもある。
- (2) 心電図:ST・T波異常、左室側高電位、異常Q波、脚ブロック、不整脈(上室性、心室性頻脈性不整脈、徐脈性不整脈)など。QRS 幅の延長やR 波の減高等も伴うことがある。
- (3) 聴診:Ⅲ音、Ⅳ音、収縮期雑音
- (4) 生化学所見:心筋逸脱酵素(CK やLDH 等)や心筋利尿ペプチド(ANP, proBNP)が持続的に上昇することがある。
- (5) 心エコー図:

心室中隔の肥大、非対称性中隔肥厚(拡張期の心室中隔厚/後壁厚 ≥ 1.3)など心筋の限局性肥大。左室拡張能障害(左室流入血流速波形での拡張障害パターン、僧帽弁輪部拡張早期運動速度の低下)。

閉塞性肥大型心筋症では、僧帽弁エコーの収縮期前方運動、左室流出路狭窄を認める。

その他、左室中部狭窄、右室流出路狭窄などを呈する場合がある。

拡張相肥大型心筋症では、左室径・腔の拡大、左室駆出分画の低下、びまん性左室壁運動の低下を認める。

ただし、心エコー図での評価が十分に得られない場合は、左室造影やMRI、CT、心筋シンチグラフィなどで代替しても可とする。

(6) 心臓カテーテル検査:

<冠動脈造影> 通常冠動脈病変を認めない。

<左室造影> 心室中隔、左室壁の肥厚、心尖部肥大など。

<圧測定> 左室拡張末期圧上昇、左室-大動脈間圧較差(閉塞性)、Brockenbrough現象。

(7) 心筋生検: 肥大心筋細胞、心筋細胞の錯綜配列など。

(8) 家族歴: しばしば家族性(遺伝性)発生を示す。血液や手術材料による遺伝子診断が、有用である。

(9) 拡張相肥大型心筋症では、拡張相肥大型心筋症の左室壁厚については、減少するもの、肥大を残すもの、非対称性中隔肥大を認めるものなど様々であるが、過去に肥大型心筋症の診断根拠(心エコー所見など)があることが必要である。

【指定難病の対象】

新規申請時は、下記の大項目を一つ以上満たすこととする。

大項目① 心不全や不整脈治療 (ICD 植込みなど) による入院歴を有する

大項目② 心不全の存在

心不全症状NYHA II度以上かつ [(推定Mets6 以下) or (peak VO₂ < 20)]

大項目③ 突然死もしくは心不全のハイリスク因子を一つ以上有する

- 1) 致死性不整脈の存在
- 2) 失神・心停止の既往
- 3) 肥大型心筋症による突然死もしくは心不全の家族歴を有する
- 4) 運動負荷*に伴う血圧低下(血圧上昇25mmHg 未満; 対象は40歳未満)
- 5) 著明な左室肥大(最大壁厚 \geq 30mm)
- 6) 左室流出路圧較差が50mmHg を超える場合などの血行動態の高度の異常
- 7) 遺伝子診断で予後不良とされる変異を有する
- 8) 拡張相に移行した症例

*運動負荷を行う場合には危険を伴う症例もあるため注意を要する

【申請のための留意事項】

- 1 新規申請時には、12誘導心電図(図中にキャリブレーションまたはスケールが表示されていること) および心エコー図(実画像またはレポートのコピー) により診断に必要な十分な所見が呈示されていること) の提出が必須である。
- 2 心エコー図で画像評価が十分に得られない場合は、左室造影やMRI、CT、心筋シンチグラフィなどでの代替も可とする。
- 3 新規申請に際しては、心筋炎や特定心筋疾患(二次性心筋疾患)との鑑別のために、心内膜下心筋生検を施行することが望ましい。また、冠動脈疾患の除外が必要な場合には冠動脈造影または冠動脈CTが必須である。

本認定基準は、肥大型心筋症の診療に関するガイドライン(2007年改訂版 日本循環器学会)などをもとに作成している。診断技術の進歩とともに、認定基準が変更されることがある。

<重症度分類>

Ⅱ度以上を対象とする

(NYHA分類)

I度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。日常的な身体活動では著しい疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じない。
Ⅱ度	心疾患があり、身体活動が軽度に制約されるもの。
	安静時または軽労作時には障害がないが、日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)によって、上記の愁訴が出現するもの。
Ⅲ度	心疾患があり、身体活動が著しく制約されるもの。
	安静時には愁訴はないが、比較的軽い日常労作でも、上記の愁訴が出現するもの。
Ⅳ度	心疾患があり、いかなる程度の身体労作の際にも上記愁訴が出現し、また、心不全症状、または、狭心症症候群が安静時においてもみられ、労作によりそれらが増強するもの。

※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。

60 拘束型心筋症

○ 概要

1. 概要

2005年に発表された特発性心筋症調査研究班による診断の手引きによると、拘束型心筋症の基本病態は左心室拡張障害であり、(1)硬い左心室(stiff left ventricle)の存在、(2)左室拡大や肥大の欠如、(3)正常または正常に近い左室収縮機能、(4)原因(基礎心疾患)不明の4項目が診断の必要十分条件とされている。

2. 原因

不明。

3. 症状

軽症の場合は無症状のことがあるが、病気が進行すると心不全、不整脈、塞栓症などがおこる。心不全症状としては、息切れや呼吸苦、動悸、全身倦怠感、手足や顔の浮腫が現れる。さらに、重症になると、黄疸、胸水、腹水などもみられる。種々の不整脈や、頻脈による胸部不快感及び動悸を感じるがよくある。また、心臓の内腔壁に血栓が付着しそれが剥がれて末梢の塞栓症をきたすことがあり、合併症として脳梗塞、腎梗塞、肺梗塞などが起こる。

4. 治療法

拘束型心筋症は収縮性心膜炎と臨床像がまざらわしいことがあるが治療法が異なるので専門医による鑑別診断が重要である。対症療法として、心不全、不整脈および血栓・塞栓症の治療が大切である。

a. 心不全の治療

この病気の主症状はうっ血性心不全であり、他の疾患による心不全患者の治療法と特に大きく異なることはない。ただし、本症の心不全の病態の特徴は拡張不全であり心臓の収縮能は保たれているため、治療薬の主流は利尿薬である。心不全に対してジギタリス剤を用いることもある。

b. 不整脈の治療

この病気では不整脈とくに心房細動がしばしばみられる。この心房細動の出現によって、急激に症状が悪化することがあるので、抗不整脈薬を使って治療する。薬だけでうまく治療できない場合には、心臓カテーテルによる房室結節焼灼術と永久ペースメーカー植え込み術の併用を行うことがある。

c. 血栓・塞栓症の予防

脳梗塞や心房細動があり、心臓のなかに血栓の形成が疑われる患者には、塞栓症の予防のために長期にわたる抗血小板療法や、ワーファリンによる抗凝固療法が必要である。

5. 予後

米国における成人を対象とした予後調査報告では5年生存率は64%、10年生存率は37%であった。生存率に影響する因子として、男性・NYHA機能分類・胸部エックス線写真上の肺うっ血・肺動脈楔入圧が

18mmHg 以上・左房径 60mm 以上が負の因子として考えられている。なお、小児例では極めて予後不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)
24 人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準をもとに研究班にて改訂)
6. 重症度分類
NYHA分類を用いてⅡ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「特発性心筋症に関する調査研究班」

研究代表者 国立循環器病研究センター 臨床研究部 部長 北風 政史

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

【基本病態】

左室拡張障害を主体とする①硬い左室、②左室拡大や肥大の欠如、③正常または正常に近い左室収縮能④原因不明の4項目を特徴とする。左室収縮機能、壁厚が正常にもかかわらずうっ血性心不全がある患者では本症を疑う。小児例と成人例では予後が異なることを留意しなければならない。

【拘束型心筋症の診断基準】

拘束型心筋症の診断は、統合的に判断する必要があるが、①心拡大の欠如、②心肥大の欠如、③正常に近い心機能、④硬い左室、所見が必須であり、⑤ほかの類似疾患との鑑別診断がされていることが必要である。

おのおのの条件を記載する。

- ①心拡大の欠如:心臓超音波検査、MRIなどによる左室内腔拡大の欠如
- ②心肥大の欠如:心臓超音波検査、MRIなどによる心室肥大の欠如
- ③正常に近い心機能:心臓超音波検査、左室造影、MRIなどによる正常に近い左室駆出分画
- ④硬い左室:心臓超音波検査・右心カテーテル検査による左室拡張障害所見
- ⑤鑑別診断:肥大型心筋症・高血圧性心疾患・収縮性心膜炎などの除外診断

・鑑別診断すべき疾病は下記である。

- | | | |
|-------------|------------|------------|
| ・収縮性心膜炎 | ・虚血性心疾患の一部 | ・高血圧性心疾患 |
| ・肥大型心筋症 | ・拡張型心筋症 | |
| ・二次性心筋症 | | |
| 心アミロイドーシス | 心サルコイドーシス | 心ヘモクロマトーシス |
| グリコーゲン蓄積症 | 放射線心筋障害 | 家族性神経筋疾患など |
| ・心内膜心筋線維症など | | |

さらに、認定には心不全症状があることが必要であるものとする。

【診断のための参考事項】

(1)自覚症状

呼吸困難、浮腫、動悸、易疲労感、胸痛など。

(2)他覚所見

頸静脈怒張、浮腫、肝腫大、腹水など。

(3)聴診

IV音。

(4)心電図

心房細動、上室性期外収縮、低電位差、心房・心室肥大、非特異的ST-T異常、脚ブロックなど。

(5)心エコー図

心拡大の欠如、正常に近い心機能、拡張機能障害、心肥大の欠如※1。心房拡大、心腔内血栓など。

(6)心臓カテーテル検査

冠動脈造影:有意な冠動脈狭窄を認めない。

左室造影:正常に近い左室駆出分画※2。

右心カテーテル検査:左室拡張障害(右房圧上昇、右室拡張末期、圧上昇、肺動脈楔入圧上昇、収縮性心膜炎様血行動態除外など)。

左心カテーテル検査:左室拡張末期圧上昇。

(7) MRI

左室拡大・肥大の欠如、心膜肥厚・癒着の欠如。

(8)運動耐容能

最大酸素摂取量および嫌気性代謝閾値の低下を認める。

(9)心内膜下心筋生検

特異的な所見はないが、心筋間質の線維化、心筋細胞肥大、心筋線維錯綜配列、心内膜肥厚などを認める※3。心アミロイドーシスやヘモクロマトーシスの除外。

(10)家族歴

家族歴が認められることがある。

注釈

※1. 心エコー所見

(項目)	(計測値)
①心拡大の欠如	左室拡張末期径 $\leq 55\text{mm}$ 左室拡張末期径係数 $< 18\text{mm}$
②心肥大の欠如	心室中隔壁厚 $\leq 12\text{mm}$ 左室後壁厚 $\leq 12\text{mm}$
③ドプラ検査	TMF:偽正常化もしくは拘束型パターン ※病初期は呈さないことあり。 経僧帽弁血流および経三尖弁血流の呼吸性変動の評価
④心腔内血栓	
⑤左房拡大	左房径 $> 50\text{mm}$ 、左房容積 $> 140\text{ml}$

※2. 心臓カテーテル検査:

(項目)

(計測値)

正常に近い左室駆出分画

左室駆出分画 \geq 50%

※3. 冠動脈造影(冠動脈 CT)、心内膜下生検は心筋炎や特定心筋疾患との鑑別のため施行されることが望ましい。

【申請のための留意事項】

- 1 新規申請時には、12誘導心電図(図中にキャリブレーションまたはスケールが表示されていること) および心エコー図(実画像またはレポートのコピー。診断に必要な所見が呈示されていること。) または心臓カテーテルの所見の提出が必須である。
- 2 心エコー図で画像評価が十分に得られない場合は、左室造影やMRI、CT、心筋シンチグラフィなどでの代替も可とする。
- 3 新規申請に際しては、心筋炎や特定心筋疾患(二次性心筋疾患)との鑑別のために、心内膜下心筋生検が施行されることが望ましい。また、冠動脈造影または冠動脈CTは、冠動脈疾患の除外が必要な場合には必須である。

<重症度分類>

Ⅱ度以上を対象とする

(NYHA分類)

I度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。日常的な身体活動では著しい疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じない。
Ⅱ度	心疾患があり、身体活動が軽度に制約されるもの。
	安静時または軽労作時には障害がないが、日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)によって、上記の愁訴が出現するもの。
Ⅲ度	心疾患があり、身体活動が著しく制約されるもの。
	安静時には愁訴はないが、比較的軽い日常労作でも、上記の愁訴が出現するもの。
Ⅳ度	心疾患があり、いかなる程度の身体労作の際にも上記愁訴が出現し、また、心不全症状、または、狭心症症候群が安静時においてもみられ、労作によりそれらが増強するもの。

※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。

61 再生不良性貧血

○ 概要

1. 概要

再生不良性貧血は、末梢血で汎血球減少症があり、骨髄が低形成を示す疾患である。血球減少は必ずしもすべての血球というわけではなく、軽症例では貧血と血小板減少だけで白血球数は正常ということもある。診断のためには、他の疾患による汎血球減少症を除外する必要がある。特に診断がまぎらわしい疾患は骨髄異形成症候群の不応性貧血(FAB 分類)である。

2. 原因

造血幹細胞が減少する機序として免疫学的機序による造血幹細胞の傷害と造血幹細胞自身の質的異常の二つが重要と考えられている。昨今、様々な免疫学的機序を示唆する証拠が得られつつあるが、骨髄不全の原因となる自己抗原はまだ同定されていない。

3. 症状

(1)貧血症状

顔色不良、息切れ、動悸、めまい、易疲労感、頭痛。

(2)出血傾向

血小板減少による出血症状。皮膚や粘膜の点状出血、鼻出血、歯肉出血、紫斑など。重症になると血尿、性器出血、脳出血、消化管出血もある。

(3)感染症状

顆粒球減少に伴う感染による発熱など。

4. 治療法

支持療法

患者の自覚症状に応じて、ヘモグロビンを 7g/dl 程度以上に維持するように白血球除去赤血球を輸血する。好中球数が 500/ μ l 未満で感染症を併発している場合には G-CSF を投与する。

造血回復を目指した治療

①免疫抑制療法, ②蛋白同化ステロイド療法, ③造血幹細胞移植がある。

Stage1, Stage2 に対する治療

これらの重症度の再生不良性貧血に関しては大規模な臨床試験は皆無である。ウサギ ATG(抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン)は治療期間が短いという長所があるが、治療のために入院や血小板輸血を必要とすることが問題である。

Stage 3 以上の重症例に対する治療

ウサギ ATG とシクロスポリンの併用療法か、40 歳未満で HLA 一致同胞を有する例に対しては骨髄移植を行う。シクロスポリンとの併用により、約 7 割が輸血不要となるまで改善する。成人再生不良性貧血に対する非血縁者間骨髄移植後の長期生存率は 70%以下であるため、適用は免疫抑制療法の無効例に限られる。

5. 予後

かつては重症例の約 50%が半年以内に死亡するとされていた。最近では、抗生物質、G-CSF、血小板輸血などの支持療法が発達し、免疫抑制療法や骨髄移植が発症後早期に行われるようになったため、約 7割が輸血不要となるまで改善し、9割の患者が長期生存するようになっている。ただし、来院時から好中球数がゼロに近く、G-CSF 投与後も好中球が増加しない例の予後は依然として不良である。また、免疫抑制療法後の改善例においても、再生不良性貧血が再発したり、MDS や PNH に移行したりする例があるため、これらの「failure」なく長期生存が得られる例の割合は 50%弱である。一部の重症例や発症後長期間を経過した例は免疫抑制療法によっても改善せず、定期的な赤血球輸血・血小板輸血が必要となる。赤血球輸血が度重なると糖尿病・心不全・肝障害などのヘモクロマトーシスの症状が現れる。また、免疫抑制療法により改善した長期生存例の約 3%が MDS、その一部が急性骨髄性白血病に移行し、約 5%が PNH に移行する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)
10,287 人
2. 発病の機構
不明(造血幹細胞の異常などによる)
3. 効果的な治療方法
未確立(支持療法、免疫抑制療法、蛋白同化ステロイド療法、造血幹細胞移植など)
4. 長期の療養
必要(重症例や発症後長期間を経過した例は免疫抑制療法によっても改善せず、定期的な赤血球輸血・血小板輸血が必要)
5. 診断基準
あり(研究班による)
6. 重症度分類
再生不良性貧血の重症度基準(平成 16 年度修正)を用いて、Stage2上を対象とする。

○ 情報提供元

「特発性造血障害に関する調査研究班」

研究代表者 東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 教授 黒川 峰夫

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

特発性再生不良性貧血の診断基準(平成 22 年度改訂)

1. 臨床所見として、貧血、出血傾向、ときに発熱を認める。
2. 以下の 3 項目のうち、少なくとも二つを満たす。
①ヘモグロビン濃度; 10.0g/dl 未満 ②好中球; 1,500/ μ l 未満 ③血小板; 10 万/ μ l 未満
3. 汎血球減少の原因となる他の疾患を認めない。汎血球減少をきたすことの多い他の疾患には、白血病、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、巨赤芽球性貧血、癌の骨髄転移、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、脾機能亢進症(肝硬変、門脈圧亢進症など)、全身性エリテマトーデス、血球貪食症候群、感染症などが含まれる。
4. 以下の検査所見が加われれば診断の確実性が増す。
 - 1) 網赤血球増加がない。
 - 2) 骨髄穿刺所見(クロット標本を含む)で、有核細胞は原則として減少するが、減少がない場合も巨核球の減少とリンパ球比率の上昇がある。造血細胞の異形成は顕著でない。
 - 3) 骨髄生検所見で造血細胞の減少がある。
 - 4) 血清鉄値の上昇と不飽和鉄結合能の低下がある。
 - 5) 胸腰椎体の MRI で造血組織の減少と脂肪組織の増加を示す所見がある。
5. 診断に際しては、1、2によって再生不良性貧血を疑い、3によって他の疾患を除外し、診断する。4によって診断をさらに確実なものとする。再生不良性貧血の診断は基本的に他疾患の除外によるが、一部に骨髄異形成症候群の不応性貧血と鑑別が困難な場合がある。

<重症度分類>

Stage2以上を対象とする。

再生不良性貧血の重症度基準(平成 16 年度修正)

再生不良性貧血の重症度分類

Stage 1	軽症	下記以外の場合
Stage 2	中等症	下記の 2 項目以上を満たす 好中球:1,000/ μ l 未満、血小板:50,000/ μ l 未満、網赤血球:60,000/ μ l 未満
Stage 3	やや重症	下記の 2 項目以上を満たし、定期的な輸血を必要とする 好中球:1,000/ μ l 未満、血小板:50,000/ μ l 未満、網赤血球:60,000/ μ l 未満
Stage 4	重症	下記の 2 項目以上を満たす 好中球: 500/ μ l 未満、血小板:20,000/ μ l 未満、網赤血球:20,000/ μ l 未満
Stage 5	最重症	好中球の 200/ μ l 未満に加えて、下記の 1 項目以上を満たす 血小板:20,000/ μ l 未満、網赤血球:20,000/ μ l 未満

注)定期的な輸血とは、毎月 2 単位以上の赤血球輸血が必要な時をいう。

※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。

62 自己免疫性溶血性貧血

○ 概要

1. 概要

自己免疫性溶血性貧血(AIHA)は、赤血球膜上の抗原と反応する自己抗体が産生され、抗原抗体反応の結果、赤血球が傷害を受け、赤血球の寿命が著しく短縮(溶血)し、貧血をきたす病態である。自己抗体の出現につながる病因の詳細は未だ不明の部分が多く、臨床経過・予後の面でも多様性に富む不均質な病態群と理解される。自己抗体の出現を共通点とするが、抗体の性状、臨床的表現型、好発年齢などさまざまな観点からみて異なる特徴をもつ病態を包含する。自己抗体の赤血球結合の最適温度により温式と冷式のAIHAに分類される。

2. 原因

自己免疫現象の成立には、個体の免疫応答系の失調と抗原刺激側の要因が考えられるが、それぞれの詳細はなお不明である。現状では、AIHAにおける自己免疫現象の成立は免疫応答系と遺伝的素因、環境要因が複雑に絡み合っている多因子性の過程であると理解しておくのが妥当と考えられる。その中で、感染、免疫不全、免疫系の失調、ホルモン環境、薬剤、腫瘍などが病態の成立と持続に関与すると考えられる。

3. 症状

- (1) 温式 AIHA…臨床像は多様性に富む。とくに急激発症では発熱、全身衰弱、心不全、呼吸困難、意識障害を伴うことがあり、ヘモグロビン尿や乏尿も受診理由となる。症状の強さには貧血の進行速度、心肺機能、基礎疾患などが関連する。代償されて貧血が目立たないこともある。黄疸もほぼ必発だが、肉眼的には比較的目立たない。特発性でのリンパ節腫大はまれである。脾腫の触知率は32～48%。特発性血小板減少性紫斑病(ITP)を合併する場合をEvans症候群と呼ぶ。
- (2) 寒冷凝集素症(CAD)…臨床症状は溶血と末梢循環障害によるものからなる。特発性慢性CADの発症は潜行性が多く慢性溶血が持続するが、寒冷暴露による溶血発作を認めることもある。循環障害の症状として、四肢末端・鼻尖・耳介のチアノーゼ、感覚異常、レイノー現象などがみられる。皮膚の網状皮斑を認めるが、下腿潰瘍はまれである。
- (3) 発作性寒冷ヘモグロビン尿症(PCH)…現在ではわずかに小児の感染後性と成人の特発性病型が残っている。以前よく見られた梅毒性の定型例では、寒冷暴露が溶血発作の誘因となり、発作性反復性の血管内溶血とヘモグロビン尿をきたす。気温の低下、冷水の飲用や洗顔・手洗いなどによっても誘発される。寒冷曝露から数分～数時間後に、背部痛、四肢痛、腹痛、頭痛、嘔吐、下痢、倦怠感について、悪寒と発熱をみる。

4. 治療法

特発性の温式AIHAの治療では、副腎皮質ステロイド薬、摘脾術、免疫抑制薬が三本柱であり、そのうち副腎皮質ステロイド薬が第1選択である。成人例の多くは慢性経過をとるので、はじめは数

カ月以上の時間枠を設定して治療を開始する。その後の経過によって年単位ないし無期限へ修正する必要も生じる。2/3 次選択の摘脾術や免疫抑制薬は、副腎皮質ステロイド薬の不利を補う目的で採用するのが原則である。おそらく特発性の 80~90%はステロイド薬単独で管理が可能と考えられる。CAD および PCH の根本治療法はなく、保温がもっとも基本的である。温式・冷式ともに抗体療法 (rituximab) の有用性が報告されている。

5. 予後

IHA は臨床経過から急性と慢性に分けられ、急性は 6 ヶ月までに消退するが、慢性は年単位または無期限の経過をとる。小児の急激発症例は急性が多い。温式 AIHA で基礎疾患のない特発例では治療により 1.5 年までに 40%の症例で Coombs 試験の陰性化がみられる。特発性 AIHA の生命予後は 5 年で約 80%、10 年で約 70%の生存率であるが、高齢者では予後不良である。CAD は感染後 2~3 週の経過で消退し再燃しない。リンパ増殖性疾患に続発するものは基礎疾患によって予後は異なるが、この場合でも溶血が管理の中心となることは少ない。小児の感染後性の PCH は発症から数日ないし数週で消退する。強い溶血による障害や腎不全を克服すれば一般に予後は良好であり、慢性化や再燃をみることはない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数 (研究班による。溶血性貧血の有病者全体の推計数)
約 2,600 人
2. 発病の機構
不明 (自己免疫学的な機序が示唆される)
3. 効果的な治療方法
未確立 (根本的治療法なし)
4. 長期の療養
必要 (無期限の経過をとる場合あり)
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
研究班作成の自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) の重症度分類において、Stage2 以上を医療費助成の対象とする

○ 情報提供元

「特発性造血障害に関する調査研究班」

研究代表者 東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 教授 黒川 峰夫

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

1. 溶血性貧血（※）の診断基準を満たす。
2. 広スペクトル抗血清による直接Coombs 試験が陽性である。
3. 同種免疫性溶血性貧血（不適合輸血、新生児溶血性疾患）および薬剤起因性免疫性溶血性貧血を除外する。
4. 1. ～3. によって診断するが、さらに抗赤血球自己抗体の反応至適温度によって、温式(37°C)の1)と、冷式(4°C)の2)および3)に区分する。
 - 1) 温式自己免疫性溶血性貧血
臨床像は症例差が大きい。特異抗血清による直接Coombs 試験でIgG のみ、またはIgG と補体成分が検出されるのが原則であるが、抗補体または広スペクトル抗血清でのみ陽性のこともある。診断は2)、3)の除外によってもよい。
 - 2) 寒冷凝集素症
血清中に寒冷凝集素価の上昇があり、寒冷曝露による溶血の悪化や慢性溶血がみられる。直接Coombs 試験では補体成分が検出される。
 - 3) 発作性寒冷ヘモグロビン尿症
ヘモグロビン尿を特徴とし、血清中に二相性溶血素（Donath-Landsteiner 抗体）が検出される。
5. 以下によって経過分類と病因分類を行う。
 - 急性 : 推定発病または診断から6か月までに治癒する。
 - 慢性 : 推定発病または診断から6か月以上遷延する。
 - 特発性 : 基礎疾患を認めない。
 - 続発性 : 先行または随伴する基礎疾患を認める。
6. 参考
 - 1) 診断には赤血球の形態所見（球状赤血球、赤血球凝集など）も参考になる。
 - 2) 温式AIHA では、常用法による直接Coombs 試験が陰性のことがある（Coombs 陰性AIHA）。この場合、患者赤血球結合IgGの定量が診断に有用である。
 - 3) 特発性温式AIHA に特発性血小板減少性紫斑病（ITP）が合併することがある（Evans 症候群）。また、寒冷凝集素価の上昇を伴う混合型もみられる。
 - 4) 寒冷凝集素症での溶血は寒冷凝集素価と平行するとは限らず、低力価でも溶血症状を示すことがある（低力価寒冷凝集素症）。
 - 5) 自己抗体の性状の判定には抗体遊出法などを行う。
 - 6) 基礎疾患には自己免疫疾患、リウマチ性疾患、リンパ増殖性疾患、免疫不全症、腫瘍、感染症（マイコプラズマ、ウイルス）などが含まれる。特発性で経過中にこれらの疾患が顕性化することがある。
 - 7) 薬剤起因性免疫性溶血性貧血でも広スペクトル抗血清による直接Coombs 試験が陽性となるので留意する。診断には臨床経過、薬剤中止の影響、薬剤特異性抗体の検出などが参考になる。

(※) 溶血性貧血の診断基準

1. 臨床所見として、通常、貧血と黄疸を認め、しばしば脾腫を触知する。ヘモグロビン尿や胆石を伴うことがある。
2. 以下の検査所見がみられる。
 - 1) ヘモグロビン濃度低下
 - 2) 網赤血球増加
 - 3) 血清間接ビリルビン値上昇
 - 4) 尿中・便中ウロビリニン体増加
 - 5) 血清ハプトグロビン値低下
 - 6) 骨髓赤芽球増加
3. 貧血と黄疸を伴うが、溶血を主因としない他の疾患（巨赤芽球性貧血、骨髓異形成症候群、赤白血病、congenital dyserythropoietic anemia、肝胆道疾患、体質性黄疸など）を除外する。
4. 1. 2. によって溶血性貧血を疑い、3. によって他疾患を除外し、診断の確実性を増す。しかし、溶血性貧血の診断だけでは不十分であり、特異性の高い検査によって病型を確定する。

<重症度分類>

Stage2 以上を対象とする。

温式自己免疫性溶血性貧血（AIHA）の重症度基準

厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班（平成 16 年度修正）

stage 1	軽 症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度	10 g/dl 以上
stage 2	中等症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度	7~10 g/dl
stage 3	やや重症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度	7 g/dl 以上
stage 4	重 症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度	7 g/dl 未満
stage 5	最重症	薬物療法および脾摘を行ってヘモグロビン濃度	7 g/dl 未満

※当該重症度基準は温式 AIHA のものであるが、冷式 AIHA については、暫定的に当該重症度基準を使用する。ただしこの場合は最重症と診断しない。

※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。

63 発作性夜間ヘモグロビン尿症

○ 概要

1. 概要

発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)は、*PIGA* 遺伝子に後天的変異を持った造血幹細胞がクローン性に拡大した結果、補体による血管内溶血を主徴とする造血幹細胞疾患である。再生不良性貧血を代表とする造血不全疾患としばしば合併・相互移行する。血栓症は本邦例では稀ではあるが、PNH に特徴的な合併症である。PNH は、昭和 49(1974)年に溶血性貧血が特定疾患に指定されたことに伴い研究対象疾患として取り上げられ、「溶血性貧血調査研究班」(班長 三輪史朗)によって組織的な研究が開始された。それから今日に至る 40 年にわたって歴代班長により疫学、病因、病態、診断、治療、予後など幅広い領域に関する調査研究が重ねられてきた。

診断時(初診時)年齢は、特発性造血障害に関する研究班の共同研究「PNH 患者における臨床病歴と自然歴の日米比較調査」のデータによると、45.1 歳(range:10-86)であった。診断時年齢分布は、20~60 歳代に多くまんべんなく発症する。欧米例ではヘモグロビン尿、血栓症といった PNH の古典的症状が前面に出やすいのに対し、アジア例ではむしろ造血不全症状が主体である。

2. 原因

PNH 赤血球では、glycosyl phosphatidylinositol(GPI)を介して膜上に結合する数種の蛋白が欠損している。補体制御蛋白もそのような蛋白の1つであり PNH 赤血球で欠如しており、感染などにより補体が活性化されると、補体の攻撃を受けて溶血がおきる。この異常は、GPIの生合成を支配する遺伝子である *PIGA* 遺伝子の変異の結果もたらされることが明らかにされた。すなわち、PNH は造血幹細胞の遺伝子に後天性に生じた変異に起因するクローン性疾患である。

3. 症状

診断には、フローサイトメトリーを用いた PNH 型血球の検出が必須である。年に1回程度のフォローアップ検査が推奨される。非常に稀な疾患であり、新規治療薬(エクリズマブ)の適応、妊娠時の管理にあたっては、高度な専門性の元に医学管理を行う必要がある。

4. 治療法

骨髄移植により異常クローンを排除し、正常クローンによって置き換えることが、現在のところ唯一の根治療法であるが、明確な適応基準はない。これまでは、血栓症、反復する溶血発作、重篤な汎血球減少症を呈する重症例などに施行されてきた。したがって、血管内溶血、骨髄不全および血栓症に対する対症療法が主体となる。溶血発作に対しては、感染症等の発作の誘因を除去するとともに、必要に応じ副腎皮質ステロイドにより溶血をコントロールする。遊離血色素による腎障害を防止するため積極的に輸液による利尿をはかりつつ、ハプトグロビンを投与する。慢性溶血に対しては、補体第5成分に対する抗体薬(エクリズマブ)が開発され、溶血に対する劇的な抑制効果が示されている。骨髄不全に対しては、再生不良性貧血に準じた治療を行うが、軽度の骨髄不全を伴うことが多く、蛋白同化ホルモンが汎用される。溶血であれ骨髄

不全であれ貧血に対しては、必要があれば輸血を行うが、従来推奨されてきた洗浄赤血球輸血は必ずしも必要ではない。血栓症の予防と治療にヘパリンやワーファリン製剤による抗血栓療法を行う。エクリズマブによる血栓予防効果も示されており、今後 PNH の治療戦略は大きく変わっていくものと思われる。

5. 予後

PNH は極めて緩徐に進行し、溶血発作を反復したり、溶血が持続したりする。骨髄低形成の進行による汎血球減少と関連した出血(1/4)と感染(1/3)が主な死因となる。静脈血栓症もみられるが、欧米に比し我が国では頻度が低い(10%以下)。稀に白血病への進展も知られる(3%)。発症／診断からの長期予後は、平均生存期間が 32.1 年、50%生存が 25 年であった。PNH では自然寛解が起こり得るというのも特徴の一つであるが、その頻度は、日米比較調査によると 5%であった。エクリズマブの登場により、今後は予後が改善することが期待される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(研究班による)

約 400 人

2. 発病の機構

不明(造血幹細胞の *PIGA* 遺伝子変異が示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(骨髄移植以外に治療法がなく、対症療法にとどまる)

4. 長期の療養

必要(進行性、溶血と汎血球減少に関連した症状が出現)

5. 診断基準

あり(研究班による診断基準)

6. 重症度分類

研究班による「溶血所見に基づいた重症度分類」を用い、中等症以上を対象とする

○ 情報提供元

「特発性造血障害に関する調査研究班」

研究代表者 東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 教授 黒川 峰夫

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

1. 臨床所見として、貧血、黄疸のほか肉眼的ヘモグロビン尿(淡赤色尿～暗褐色尿)を認めることが多い。ときに静脈血栓、出血傾向、易感染性を認める。先天発症はないが、青壮年を中心に広い年齢層で発症する。
2. 以下の検査所見がしばしばみられる。
 - 1) 貧血および白血球、血小板の減少
 - 2) 血清間接ビリルビン値上昇、LDH 値上昇、ハプトグロビン値低下
 - 3) 尿上清のヘモグロビン陽性、尿沈渣のヘモジデリン陽性
 - 4) 好中球アルカリホスファターゼスコア低下、赤血球アセチルコリンエステラーゼ低下
 - 5) 骨髄赤芽球増加(骨髄は過形成が多いが低形成もある)
 - 6) Ham(酸性化血清溶血)試験陽性または砂糖水試験陽性
3. 上記臨床所見、検査所見よりPNHを疑い、以下の検査所見により診断を確定する。
 - 1) 直接クームス試験が陰性
 - 2) グリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)アンカー型膜蛋白の欠損血球(PNHタイプ赤血球)の検出と定量
4. 骨髄穿刺、骨髄生検、染色体検査等によって下記病型分類を行うが、必ずしもいずれかに分類する必要はない。
 - 1) 臨床的PNH(溶血所見がみられる)
 - (1) 古典的PNH
 - (2) 骨髄不全型PNH
 - (3) 混合型PNH
 - 2) 溶血所見が明らかでないPNHタイプ血球陽性の骨髄不全症(臨床的PNHとは区別し、医療費助成の対象としない。)
5. 参考
 - 1) 確定診断のための溶血所見としては、血清LDH値上昇、網赤血球増加、間接ビリルビン値上昇、血清ハプトグロビン値低下が参考になる。PNHタイプ赤血球(III型)が1%以上で、血清LDH値が正常上限の1.5倍以上であれば、臨床的PNHと診断してよい。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

溶血所見に基づいた重症度分類(平成 25 年度改訂)

軽 症	下 記 以 外
中等症	以下の2項目を満たす <ul style="list-style-type: none">・ ヘモグロビン濃度:10 g/dl 未満・ 中等度溶血を認める または 時に溶血発作を認める
重 症	以下の2項目を満たす <ul style="list-style-type: none">・ ヘモグロビン濃度 7 g/dl 未満 または 定期的な赤血球輸血を必要とする・ 高度溶血を認める または 恒常的に肉眼的ヘモグロビン尿を認めたり 頻回に溶血発作を繰り返す

注1 中等度溶血の目安は、血清 LDH 値で正常上限の 4~5 倍(1000U/L)程度

高度溶血の目安は、血清 LDH 値で正常上限の 8~10 倍(2000U/L)程度

注2 定期的な赤血球輸血とは毎月2単位以上の輸血が必要なときを指す。

溶血発作とは、発作により輸血が必要となったり入院が必要となる状態を指す。

時にとは年に 1~2 回程度、頻回とはそれ以上を指す。

注3 血栓症は既往・合併があれば重症とする。

注4 重症ではエクリズマブの積極的適応、中等症では相対的適応と考えられる。

※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。

64 特発性血小板減少性紫斑病

○ 概要

1. 概要

本疾患は血小板膜蛋白に対する自己抗体が発現し、血小板に結合する結果、主として脾臓における網内系細胞での血小板の破壊が亢進し、血小板減少をきたす自己免疫性疾患である。最近、欧米において本症は、primary immune thrombocytopenia と呼ばれることが多い。種々の出血症状を呈する。通常、赤血球、白血球系に異常を認めず、骨髄での巨核球産生能の低下もみられない。ITPの診断は今でも除外診断が主体であり、血小板減少をもたらす基礎疾患や、薬剤の関与を除外する必要がある。血小板減少とは、血小板数 10 万/ μL 未満をさす。最近では、ITP においては血小板破壊亢進のみならず、血小板産生も抑制されていることが明らかにされている。血小板自己抗体が骨髄巨核球にも結合し、血小板の産生障害を引き起こしていると考えられる。

2. 原因

病因は不明であり、抗体産生機序は明らかにされていない。小児急性 ITP ではウイルス感染や予防接種を先行事象として有する場合が多い。

3. 症状

急性型は小児に多く、ウイルス感染が多くの場合先行し、急激に発症し数週から数カ月の経過にて自然治癒することが多い。慢性型は徐々に発症し、推定発病から6ヶ月以上、年余にわたって経過し、発症時期が不明なことが多い。臨床症状は出血症状であり、主として皮下出血(点状出血又は紫斑)を認める。歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、頭蓋内出血なども起こり得る。これらの出血症状は何ら誘因がなく起こることが多く、軽微な外力によって出血し易い。一般的に出血傾向が明らかになるのは、血小板数5万/ μL 以下である。血小板数が1万~2万/ μL 以下に低下すると、口腔内出血、鼻出血、下血、血尿、頭蓋内出血などの重篤な出血症状が出現する。これらの症状を呈した場合は入院の上、副腎皮質ステロイドやガンマグロブリン大量療法に加え、血小板輸血も考慮する。一方、患者によっては血小板3万/ μL 以下であっても、軽度の出血傾向しか呈さない症例もあり、この場合は外来での観察で充分である。

4. 治療法

ピロリ菌が陽性的場合、まず除菌療法を行なうことを推奨している。一方、除菌療法の効果のない場合やピロリ菌陰性患者では、第一選択薬は副腎皮質ステロイドとなる。副腎皮質ステロイドは網内系における血小板の貪食および血小板自己抗体の産生を抑制する。

発症後6カ月以上経過し、ステロイドの維持量にて血小板を維持できない症例、ステロイドの副作用が顕著な症例は積極的に脾摘を行う。脾摘が無効の時、ステロイド抵抗性で脾摘が医学上困難である場合にはトロンボポエチン受容体作動薬の適応となる。

その他の治療としては、ガンマグロブリン大量静注療法は一過性ではあるが高率に血小板数の増加が期待され、外科的手術時、分娩時、重篤な出血時など緊急に血小板増加が必要時には有用である。重篤

な出血が疑われる場合には血小板輸血も考慮される。

さらに ITP の治療を行なう上における治療の目標は、危険な出血を防ぐことにある。薬の副作用の観点から、血小板数を 3 万/ μ L 以上に維持するのに必要な最小限の薬剤量の使用に留めるべきであることを成人 ITP 治療の参照ガイドでは推奨している。

5. 予後

小児 ITP では、大部分が急性型で6ヶ月以内に自然に血小板数が正常に戻ることが多く、慢性型に移行するものは 10%程度。成人慢性型 ITP では、約 20%は副腎皮質ステロイドで治癒が期待されるが、多くは副腎皮質ステロイド依存性であり、ステロイドを減量すると血小板数が減少してしまうため長期のステロイド治療が必要となる。脾摘により、ITP の約 60%がステロイドなしでも血小板数 10 万/ μ L 以上を維持できるようになる。ただし、それでも残りの約 5~20%は治療に抵抗性(あるいは難治性)で、出血に対する嚴重な管理が必要。血小板数が3万/ μ L 以上を維持できれば、致命的な出血を来して死亡する例は稀であり、重篤な出血は血小板数3万/ μ L 未満の症例に見られることがある(多くは 1 万/ μ L 未満の症例)。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)
24,100 人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(多くはステロイド依存性)
4. 長期の療養
必要(多くは長期のステロイド治療が必要)
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
研究班の ITP の重症度分類を用いて Stage II 以上を対象とする

○ 情報提供元

「血液凝固異常症に関する調査研究」
研究代表者 慶應義塾大学医学部 教授 村田 満

○ 付属資料

診断基準
重症度基準

<診断基準>

1. 自覚症状・理学的所見

出血症状がある。出血症状は紫斑(点状出血及び斑状出血)が主で、歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、月経過多などもみられる。関節出血は通常認めない。出血症状は自覚していないが血小板減少を指摘され、受診することもある。

2. 検査所見

(1) 末梢血液

① 血小板減少

血小板 $100,000/\mu\text{l}$ 以下。自動血球計数のときは偽血小板減少に留意する。

② 赤血球及び白血球は数、形態ともに正常ときに失血性又は鉄欠乏性貧血を伴い、また軽度の白血球増減をきたすことがある。

(2) 骨髄

① 骨髄巨核球数は正常ないし増加

巨核球は血小板付着像を欠くものが多い。

② 赤芽球及び顆粒球の両系統は数、形態ともに正常。

顆粒球／赤芽球比(M/E比)は正常で、全体として正形成を呈する。

(3) 免疫学的検査

血小板結合性免疫グロブリンG(PAIgG)増量、ときに増量を認めないことがあり、他方、特発性血小板減少性紫斑病以外の血小板減少症においても増加を示しうる。

3. 血小板減少をきたしうる各種疾患を否定できる。※

4. 1及び2の特徴を備え、更に3の条件を満たせば特発性血小板減少性紫斑病の診断をくだす。除外診断に当たっては、血小板寿命の短縮が参考になることがある。

5. 病型鑑別の基準

① 急性型: 推定発病又は診断から6カ月以内に治癒した場合

② 慢性型: 推定発病又は診断から経過が6カ月以上遷延する場合

小児においては、ウイルス感染症が先行し発症が急激であれば急性型のことが多い。

※ 血小板減少をきたす他の疾患

薬剤又は放射線障害、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、発作性夜間血色素尿症、全身性エリテマトーデス、白血病、悪性リンパ腫、骨髄癌転移、播種性血管内凝固症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、脾機能亢進症、巨赤芽球性貧血、敗血症、結核症、サルコイドーシス、血管腫などがある。感染症については、特に小児のウイルス性感染症やウイルス生ワクチン接種後に生じた血小板減少は特発性血小板減少性紫斑病に含める。

先天性血小板減少症としては、Bernard-Soulier症候群、Wiskott-Aldrich症候群、May-Hegglin症候群、Kasabach-Merritt症候群などがある。

6. 参考事項

1. 症状及び所見

A. 出血症状

「出血症状あり、なし」、及び「出血症状」は認定基準判断材料とはしない

B. 末梢血所見

- 「白血球形態異常あり」あるいは「赤血球形態異常あり」の場合は、白血病、骨髄異形成症候群(MDS)鑑別のため骨髄検査を求める
- 「白血球数」が 3,000/ μ l 未満の場合、あるいは 10,000/ μ l 以上の場合は、白血病や再生不良性貧血あるいは MDS 鑑別のため骨髄検査を求める
- 「MCV(平均赤血球容積)」が、110 以上の場合は骨髄検査を求める
- 「血小板数」は、10 万/ μ l 以下が ITP 認定のための絶対条件である
- 「白血球分画」で好中球が 30%未満、あるいはリンパ球が 50%以上の場合は、骨髄検査を求める

C. その他、参考となる検査所見

- その他、参考となる検査は特発性血小板減少性紫斑病(ITP)認定に必須の検査ではない。検査成績が不明または未回答であっても認定可とする(抗血小板自己抗体検査、網状血小板比率、トロンボポエチン値は、いずれも保険適用外の検査であり、多くの施設で実施は困難であるため)
 - 「抗血小板自己抗体検査」が陽性の場合、ITP の可能性が非常に高い。陰性の場合も ITP を否定できないので認定可とする
 - 「網状血小板比率」が高値の場合は、ITP の可能性が高い。正常の場合も ITP を否定できないので認定可とする
 - 「トロンボポエチン値」は、高値、正常どちらであっても認定可とする
 - 「HBs 抗原」、「抗 HCV 抗体」が陽性の場合、鑑別診断の項で肝硬変を鑑別できるとしている場合は認定可とする
 - 「ヘリコバクター・ピロリ菌」は、陽性、陰性いずれでも認定可とする
- 「骨髄検査」については検査手技などにより有核細胞数や巨核球数が低値となることがあるので、有核細胞数や巨核球数が低値であっても ITP 認定可とする
- 「骨髄所見」で異型細胞が存在している場合は認定できない
- 「骨髄染色体検査所見」において MDS でしばしば認められる染色体異常(5q-、-7、+8、20q-)な

どを認めるときは、認定できない

2. 鑑別診断

鑑別診断の項で「鑑別できない」と記載されている時は、ITP と認定できない

3. 現在までの治療

「治療の有無」、「実施した治療」は、ITP 認定の判断材料とはしない

<重症度分類>

Stage II 以上を対象とする。

(血小板)

特発性血小板減少性紫斑病重症度基準

血小板数 ($\times 10^4/\mu\ell$)	臨床症状			
	無症状	皮下出血*1	粘膜出血*2	重症出血*3
$5 \leq < 10$	I	I	II	IV
$2 \leq < 5$	II	III	IV	V
< 2	III	IV	IV	V

*1 皮下出血:点状出血、紫斑、斑状出血

*2 粘膜出血:歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、月経過多など

*3 重症出血:生命を脅かす危険のある脳出血や重症消化管出血など

重症度区分^(注1)

Stage I	経過観察のみ
Stage II	外来治療のみ ^(注2)
Stage III	外来治療 ^(注2) ・要注意
Stage IV	入院治療
Stage V	入院・集中管理

(注 1) 高血圧、胃潰瘍など出血リスクの高い疾病を併発する患者ならびに重労働・スポーツ等にて外傷・出血の危険がある患者あるいは観血的処置を受ける患者においては、重症度をそれぞれ 1Stage あげることが望ましい。

(注 2) ただし、ステロイド初回投与時は入院治療を原則とする。

※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。

65 血栓性血小板減少性紫斑病

○ 概要

1. 概要

血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)は、1924年米国のEli Moschcowitzによって始めて報告された疾患で、症状は 1)細血管障害性溶血性貧血、2)破壊性血小板減少、3)細血管内血小板血栓、4)発熱、5)動揺性精神神経障害を加え、これを古典的5徴候と称する。一方、これによく似た溶血性尿毒症候群(HUS)は上記の1)~3)の3徴候からなる疾患で1955年にドイツのGasserらにより報告された。以後、TTPは極めて稀な疾患で、患者の殆どは成人であり、一方HUSは小児に多く、とりわけ近年は、腸管出血性大腸菌O157:H7株による感染性腸炎に続発するものが殆どであると一般に認識されてきた。罹患年齢は新生児から老人まで幅広く、一般には10~40歳代に発症しやすいとされる。男女比の罹患率は全体ではほぼ1:1であるが、20~40歳では1:2の比率で女性に多いとの報告がある。

2. 原因

止血因子であるvon Willebrand因子(VWF)は、血管内皮細胞で超高分子量VWF多重体(UL-VWFM)として産生され、内皮細胞内に蓄積される。この後、一部は血管内皮下組織に分泌されマトリックスの構成成分となるが、残りの大部分は、様々な刺激によって内皮細胞から血中に放出される。この時、UL-VWFMはその特異的切断酵素ADAMTS13によって切断され小分子化し、止血に適した分子型となる。従って、ADAMTS13活性が著減するとUL-VWFMが切断されず、血中に蓄積し、末梢細動脈等で生じる高ずり応力下に過剰な血小板凝集-血栓を生じる。ADAMTS13活性の低下は、ADAMTS13遺伝子異常、UL-VWFM過剰放出に伴うADAMTS13の消費、ADAMTS13自己抗体産生、等で起こる。

3. 症状

先天性TTPであるUSS(Upshaw-Schulman症候群:USS)は、生後間もなく発症する重症型が多いが、学童期に発症するものや、稀に成人期以降に発症するタイプもある。この発症年齢の差が何故なのかは未だ不明である。しかし、最近になって小児期に特発性血小板減少性紫斑病(ITP)と誤って診断されている症例で、妊娠を契機にTTPを発症し、USSであると診断された例が多く報告されている。後天性TTPでは、体のだるさ、吐き気、筋肉痛などが先行し、発熱、貧血、出血(手足に紫斑)、精神神経症状、腎障害が起こる。発熱は38℃前後で、ときに40℃を超えることもあり、中等度ないし高度の貧血を認め、軽度の黄疸(皮膚等が黄色くなる)をとまうこともある。精神神経症状として、頭痛、意識障害、錯乱、麻痺、失語、知覚障害、視力障害、痙攣などが認められる。血尿、蛋白尿を認め、腎不全になる場合もある。

4. 治療法

先天性TTP(USS):新鮮凍結血漿(FFP)を輸注してADAMTS13酵素補充を行い、血小板数を維持する治療が行われる。将来は遺伝子発現蛋白(rADAMTS13)による酵素補充療法が可能となると思われる。

後天性TTP:前記のようにTTP全体の約2/3の症例でADAMTS13活性は著減し、ほぼ全例ADAMTS13

インヒビター(自己抗体)陽性である。それ故、FFP のみの投与では不十分で、治療は血漿交換(PE)療法が第一選択となる。この際ステロイドもしくはステロイドパルス療法の併用が一般的である。

TTPの血小板減少に対して、血小板輸血を積極的に行う事は「火に油をそそぐ(fuel on the fire)」に例えられ、基本的には予防的血小板輸血は禁忌となる。また、難治・反復例に対してはビンクリスチン、エンドキサンなどの免疫抑制剤の使用や脾摘なども考慮される。最近では、抗 CD20 キメラ抗体であるリツキサンが PE に治療抵抗性を示し、且つ高力価 ADAMTS13 インヒビターを認める症例に極めて有用との報告が数多くなされている。

5. 予後

無治療では2週間以内に約9割が血栓症のため死亡する。血漿交換療法を速やかに開始すれば、約8割は生存可能である。再発・難治例は血漿交換療法が無効なことも多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(研究班による)

約 1,100 人

2. 発病の機構

不明(ADAMTS13 活性低下の機序が明らかではない。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし。血漿交換療法、副腎皮質ステロイド内服などの対症療法)

4. 長期の療養

必要(臓器機能障害を伴う)

5. 診断基準

あり(研究班が作成した診断基準)

6. 重症度分類

研究班作成の特発性血小板減少性紫斑病重症度基準を用い、後天性 ITP、先天性 ITP とともに中等症以上を医療費助成の対象とする

○ 情報提供元

「血液凝固異常症に関する調査研究班」

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床検査医学 教授 村田 満

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

他に原因を認めない血小板減少を認めた場合、TTPの可能性を考え、下記に従い診断し、確定例、疑い例を対象とする。

確定例:下記の1または2を満たす場合は、TTPと診断する。

1.ADAMTS13 活性が5%未満に著減していること

抗 ADAMTS13 活性中和抗体(インヒビター)が陽性であれば後天性 TTP と診断する。陰性であれば USS と診断する。(補足 1)

2.ADAMTS13 活性に関わらず、下記の5 徴候すべてを認めること(補足 2)

疑い例:ADAMTS13 活性に関わらず、5 徴候のうち血小板減少と MAHA を認める場合は、下記の除外すべき疾患などを鑑別して他の疾患が否定できれば、TTP 疑い例とする。ただし、TTP 疑い例でも直ちに治療が必要な症例が存在する。

徴候の目安

① 血小板減少

血小板数が 10 万/ul 未満。1-3 万/ul の症例が多い。

② 細血管障害性溶血性貧血(microangiopathic hemolytic anemia:MAHA)

MAHA は、赤血球の機械的破壊による貧血で、ヘモグロビンが 12g/dl 未満(8-10g/dl の症例が多い)で溶血所見が明らかなこと、かつ直接クームス試験陰性で判断する。

溶血所見とは、破碎赤血球の出現、間接ビリルビン、LDH、網状赤血球の上昇、ハプトグロビンの著減などを伴う。

③ 腎機能障害

尿潜血や尿蛋白陽性のみの軽度のものから血清クレアチニンが上昇する症例もあり。ただし、血液透析を必要とする程度の急性腎不全の場合は溶血性尿毒症症候群(HUS)が疑われる。

④ 発熱

37℃ 以上の微熱から 39℃ 台の高熱まで認める

⑤ 動揺性精神神経症状

頭痛など軽度のものから、せん妄、錯乱などの精神障害、人格の変化、意識レベルの低下、四肢麻痺や痙攣などの神経障害などを認める。

加えて、

⑥ 心トロポニン上昇

⑦ 腹部症状

なども診断の参考となる。

除外すべき疾患

① 播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation:DIC)

TTP 症例では、PT,APTT は正常で、フィブリノゲン、アンチトロンビンは低下しないことが多く、FDP,D-dimer

は軽度の上昇にとどまることが多い。DIC の血栓は、フィブリン/フィブリノゲン主体の凝固血栓であり、APTT と PT が延長し、フィブリノゲンが減少する。

② 溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome:HUS)

腸管出血性大腸菌(O157など)感染症による典型 HUS は、便培養検査・志賀毒素直接検出法(EIA)などの大腸菌の関与を確認する方法や抗 LPS(エンドトキシン)IgM 抗体などで診断する。

③ HELLP 症候群

HELLP 症候群とは、妊娠高血圧腎症や子病で、溶血(hemolysis)、肝酵素の上昇(elevated liver – enzymes)、血小板減少(low platelets)を認める多臓器障害である。

診断は、Shibai らの診断基準(Shibai BM,et al.Am J Obstet Gynrcol 1993;169:1000)によって行われるが、この基準では TTP との鑑別が困難である。この基準を満たし、かつ、妊娠高血圧症候群を合併している症例は HELLP 症候群と診断し、それ以外を TTP 疑い例とするのが無難であるが、正常血圧でも HELLP 症候群を発症することがあるので注意する。

④ Evans 症候群

Evans 症候群では直接クームス陽性である。ただし、クームス陰性 Evans 症候群と診断されることがあるが、このような症例の中から ADAMTS13 活性著減 TTP が発見されている。

補足

1.抗 ADAMTS13 インヒビターをベセスダ法で測定し、1 単位/ml 以上は明らかな陽性と判断できる。しかし、陰性の判断は必ずしも容易ではなく、USS の診断は両親の ADAMTS13 活性測定などを参考に行うが、確定診断には ADAMTS13 遺伝子解析が必要である。

USS 患者の両親は、ヘテロ接合体異常であることから ADAMTS13 活性は 30 から 50%を示す場合が多い。

2.後天性 TTP には、基礎疾患が存在せず発症する特発性と、薬物投与関連、造血幹細胞や臓器移植関連、膠原病や悪性疾患に伴う症例、妊娠に伴う症例などの続発性が存在する。特発性の約 7 割の症例で ADAMTS13 活性が著減し、続発性では抗血小板薬チクロピジン関連や膠原病の一部を除いて ADAMTS13 活性が著減しないという特徴がある。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

後天性TTP重症度分類

1. ADAMTS13インヒビター 2BU/ml以上
2. 腎機能障害
3. 精神神経障害
4. 心臓障害(トロポニン上昇、ECG異常等)
5. 腸管障害(腹痛等)
6. 深部出血または血栓
7. 治療不応例
8. 再発例

<判定> 有1点、無0点

重症 3点以上

中等症 1点~2点

軽症 0点

先天性TTP(Upshaw-Schulman症候群:USS)重症度分類

中等症以上を対象とする。

1) 重症

維持透析患者、脳梗塞などの後遺症残存患者

2) 中等症

定期的、または不定期に新鮮凍結血漿(FFP)輸注が必要な患者

3) 軽症

無治療で経過観察が可能な患者

※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。

66 原発性免疫不全症候群

○ 概要

1. 概要

原発性免疫不全症候群は、先天的に免疫系のいずれかの部分に欠陥がある疾患の総称であり、後天的に免疫力が低下するエイズなどの後天性免疫不全症候群と区別される。障害される免疫担当細胞（例えば、好中球、T細胞、B細胞）などの種類や部位により200近くの疾患に分類される。

原発性免疫不全症候群で問題となるのは、感染に対する抵抗力の低下である。重症感染のため重篤な肺炎、中耳炎、膿瘍、髄膜炎などを繰り返す。時に生命の危険を生じることもあり、中耳炎の反復による難聴、肺感染の反復により気管支拡張症などの後遺症を残すこともある。

2. 原因

多くは免疫系に働く蛋白の遺伝子の異常である。この10年間に代表的な原発性免疫不全症候群の原因遺伝子は多くが解明され、確定診断や治療に役立っている。しかし、IgGサブクラス欠乏症の一部、乳児一過性低 γ グロブリン血症のように一時的な免疫系の未熟性、慢性良性好中球減少症のように自己抗体によると思われる疾患もある。

3. 症状

主な症状は易感染性である。つまり、風邪症状がなかなか直らなかつたり、何度も発熱したりし、入院治療が必要である。重症のタイプでは感染が改善せず、致命的となることもある。好中球や抗体産生の異常による疾患では細菌感染が多く、T細胞などの異常ではウイルスや真菌感染が多い傾向がある。

原発性免疫不全症を疑う10の徴候があり、以下に示す。

1. 乳児で呼吸器・消化器感染症を繰り返し、体重増加不良や発育不良がみられる。
2. 1年に2回以上肺炎にかかる。
3. 気管支拡張症を発症する。
4. 2回以上、髄膜炎、骨髄炎、蜂窩織炎、敗血症や、皮下膿瘍、臓器内膿瘍などの深部感染症にかかる。
5. 抗菌薬を服用しても2か月以上感染症が治癒しない。
6. 重症副鼻腔炎を繰り返す。
7. 1年に4回以上、中耳炎にかかる。
8. 1歳以降に、持続性の驚口瘡、皮膚真菌症、重度・広範な疣贅(いぼ)がみられる。
9. BCGによる重症副反応(骨髄炎など)、単純ヘルペスウイルスによる脳炎、髄膜炎菌による髄膜炎、EBウイルスによる重症血球貧食症候群に罹患したことがある。
10. 家族が乳幼児期に感染症で死亡するなど、原発性免疫不全症候群を疑う家族歴がある。

これらの所見のうち1つ以上当てはまる場合は、原発性免疫不全症の可能性がないか専門の医師に相談する。この中で、乳児期早期に発症することの多い重症複合免疫不全症は緊急に治療が必要である。

4. 治療法

疾患・重症度により治療法が選択される。

軽症例では、抗菌薬、抗ウイルス剤、抗真菌剤の予防内服が効果的である。抗体欠乏を主徴とする免疫不全症では、月1回ほどの静注用ヒト免疫グロブリン製剤の補充により感染はほぼ予防できる。好中球減少症では G-CSF の定期投与、慢性肉芽腫症では IFN- γ の定期投与が効果ある。

重症複合免疫不全症などの重症なタイプでは早期に骨髄や臍帯血による造血幹細胞移植が選択される。ドナーが見つからない場合は遺伝子治療が考慮される。

5. 予後

疾患や重症度によりかなり異なる。軽症例では抗菌薬の予防内服やヒト免疫グロブリンの補充療法などにより通常の日常生活が送れる。それに対し、重症複合免疫不全症などは造血幹細胞移植をしないと多くは2歳以上まで生存できない。また、慢性肉芽腫症などは予防内服をしても、30 歳以上になるとかなり予後不良となる。なによりも、まれな疾患でもあり専門の施設での診断、治療、経過観察が大切である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)
1,383 人
2. 発病の機構
不明(遺伝子の異常)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみで根治的療法なし)
4. 長期の療養
必要(継続的な感染症対策が必要)
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
研究班による重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「原発性免疫不全症候群に関する調査研究班」

研究代表者 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 教授 原 寿郎

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

国際免疫学会の原発性免疫不全症分類専門委員による分類に準じ、厚生労働省原発性免疫不全症候群調査研究班および日本免疫不全症研究会の作製した診断基準を用いる。

1 主要項目

(1) 原発性免疫不全症候群に含まれる疾患（国際免疫学会の分類に準ずる）

① 複合免疫不全症

- I. X連鎖重症複合免疫不全症
- II. 細網異形成症
- III. アデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症
- IV. オーメン（Omenn）症候群
- V. プリンヌクレオシドホスホリラーゼ欠損症
- VI. CD8欠損症
- VII. ZAP-70欠損症
- VIII. MHCクラスI欠損症
- IX. MHCクラスII欠損症
- X. IからXまでに掲げるもののほかの、複合免疫不全症

② 免疫不全を伴う特徴的な症候群

- I. ウィスコット・オールドリッチ（Wiskott-Aldrich）症候群
- II. 毛細血管拡張性運動失調症
- III. ナイミーヘン染色体不安定（Nijmegen breakage）症候群
- IV. ブルーム（Bloom）症候群
- V. ICF症候群
- VI. PMS2異常症
- VII. RIDDLE症候群
- VIII. シムケ（Schimke）症候群
- IX. ネザートン（Netherton）症候群
- X. 胸腺低形成（DiGeorge症候群、22q11.2欠失症候群）
- XI. 高IgE症候群
- XII. 肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症
- XIII. 先天性角化異常症

③ 液性免疫不全を主とする疾患

- I. X連鎖無ガンマグロブリン血症

- II. 分類不能型免疫不全症
- III. 高IgM症候群
- IV. IgGサブクラス欠損症
- V. 選択的IgA欠損症
- VI. 特異抗体産生不全症
- VII. 乳児一過性低ガンマグロブリン血症
- VIII. IかVIIまでに掲げるもののほかの、液性免疫不全を主とする疾患

④ 免疫調節障害

- I. チェディアック・東 (Chédiak-Higashi) 症候群
- II. X連鎖リンパ増殖症候群
- III. 自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS)
- IV. IからIIIに掲げるもののほかの、免疫調節障害

⑤ 原発性食細胞機能不全症および欠損症

- I. 重症先天性好中球減少症
- II. 周期性好中球減少症
- III. I及びIIに掲げるもののほかの、慢性の経過をたどる好中球減少症
- IV. 白血球接着不全症
- V. シュワツハマン・ダイヤモンド (Shwachman-Diamond) 症候群
- VI. 慢性肉芽腫症
- VII. ミエロペルオキシダーゼ欠損症
- VIII. メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症
- IX. IVからVIIIに掲げるもののほかの、白血球機能異常

⑥ 自然免疫異常

- I. 免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症
- II. IRAK4欠損症
- III. MyD88欠損症
- IV. 慢性皮膚粘膜カンジダ症
- V. IからIVに掲げるもののほかの、自然免疫異常

⑦ 先天性補体欠損症

- I. 先天性補体欠損症
- II. 遺伝性血管性浮腫 (C1インヒビター欠損症)
- III. I及びIIに掲げるもののほかの、先天性補体欠損症

⑧好酸球増加症

I. 好酸球増加症

(2) 除外事項

続発性免疫不全状態をきたすことの多い慢性代謝性疾患、染色体異常、HIV などのウイルス感染、悪性腫瘍や抗癌剤、免疫抑制剤投与、移植などによる医原性免疫不全状態が除外されていること。

2 参考事項

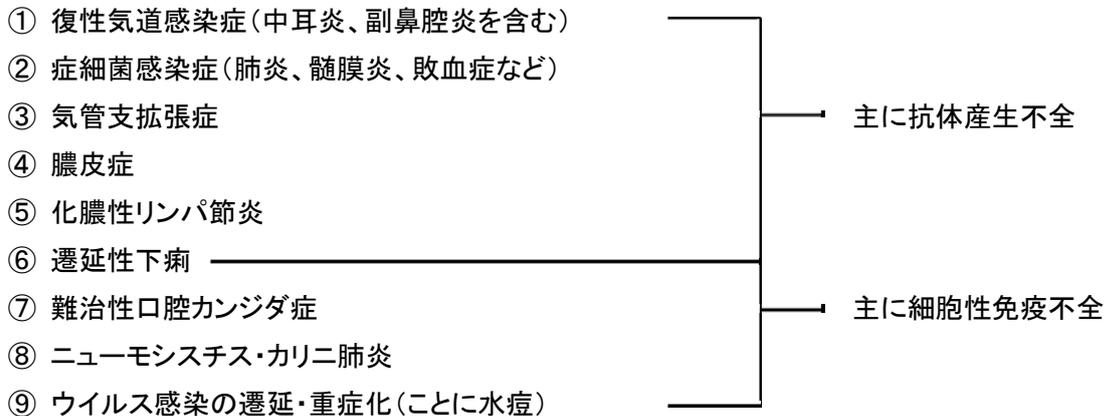
免疫不全症の多くに共通してみられる易感染性は、次のように要約される。

(1) 様々な部位の頻回の罹患傾向に加え、個々の感染が重症化しやすく、治癒が遷延する。

(2) 肺炎、髄膜炎、敗血症など重症感染症の反復罹患

(3) ニューモシスチス・カリニ、カンジダ、サイトメガロウイルスなどの日和見感染

この結果、免疫不全症では、下記の感染症状が様々な組合せでみられる。



<診断基準>

(1) 原発性免疫不全症候群に含まれる疾患 (国際免疫学会の分類に準ずる)

① 複合免疫不全症

< I X連鎖重症複合免疫不全症 >

1. 通常生後数ヶ月以内に日和見感染を含む様々な重症感染症を発症し、根治的治療である造血幹細胞移植を行わなければ生後1年以内に死亡する。
2. 基本的には男児に発症
3. 通常末梢血T細胞とNK細胞数は欠損または著減し(<300/ul)、B細胞数は正常 (T-B+NK-)。
4. PHA幼若化反応が正常の10%未満
5. 無～低ガンマグロブリン血症: 出生後数ヶ月間は母体からのIgG型移行抗体が存在するため必ずしも低値とならない。またIgG値の正常値は月齢や年齢によって大きく異なる。
6. common $\gamma(\gamma c)$ 鎖遺伝子の異常による。

γ c遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ) (<http://pidj.rcai.riken.jp/>)の患者相談フォームで相談することが可能さらに、一部の施設ではフローサイトメトリー法でリンパ球表面 γ c鎖発現解析も行っている。

稀に母からのT細胞が生着したり、変異が一部のリンパ球分画で正常に戻る (reversion)現象が観察されており、T細胞が存在する例も存在するので、専門施設に早期に相談することが望ましい。

< II 細網異形成症 >

1. 通常生後数ヶ月以内に日和見感染を含む様々な重症感染症を発症し、根治的治療である造血幹細胞移植を行わなければ生後1年以内に死亡する。
2. 男児、女児いずれにも発症する。
3. 末梢血T細胞は欠損または著減:<300/uIし、
好中球も欠損または著減:<200/uI
4. 典型例では感音性難聴を呈する。
5. PHA幼若化反応が正常の10%未満
6. 骨髄系細胞分化障害の骨髄所見
7. 無～低ガンマグロブリン血症: 出生後数ヶ月間は母体からのIgG型移行抗体が存在するため必ずしも低値とならない。またIgG値の正常値は月齢や年齢によって大きく異なる。
8. 非典型例では再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、骨髄不全との鑑別が困難である。
9. adenylate kinase 2 (AK2)遺伝子の異常による。

AK2遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。

Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(<http://pidj.rcai.riken.jp/>)の患者相談フォームで相談することが可能

< III アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症 >

1. 通常生後数ヶ月以内に日和見感染を含む様々な重症感染症を発症し、根治的治療である造血幹細胞移植を行わなければ生後1年以内に死亡する。
2. 男児、女児いずれにも発症する。
3. 通常末梢血リンパ球が全て欠損または著減(<500/uI)し(T-B-NK-)、T細胞は欠損または著減:<300/uI
4. PHA幼若化反応が正常の10%未満
5. 無～低ガンマグロブリン血症: 出生後数ヶ月間は母体からのIgG型移行抗体が存在するため必ずしも低値とならない。またIgG値の正常値は月齢や年齢によって大きく異なる。
6. 発達遅滞、痙攣、難聴の合併などがみられる。
7. 末梢血単核球、赤血球、線維芽細胞などのADA活性が低下

8. ADA遺伝子の異常による。

ADA遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。

Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(<http://pidj.rcai.riken.jp/>)の患者相談フォームで相談することが可能。さらに、北海道大学小児科では末梢血単核球、赤血球や線維芽細胞のADA活性測定が可能。稀に母からのT細胞が生着したり、変異が一部のリンパ球分画で正常に戻る (reversion)現象が観察されており、リンパ球が存在する例も存在するので、専門施設に早期に相談することが望ましい。

<IV オーメン(Omenn)症候群>

通常生後数ヶ月以内に日和見感染を含む様々な重症感染症を発症し、根治的治療である造血幹細胞移植を行わなければ生後1年以内に死亡する。

1. 特徴的臨床症状

生後まもなくよりの湿疹様皮膚病変、リンパ節腫大、肝脾腫、易感染性など

2. 特徴的検査所見

末梢血T細胞は存在(>300/ul)し、好酸球増加、高IgE血症を伴う。

3. RAG1、RAG2を含む重症複合免疫不全症の責任遺伝子の異常による。

RAG1、RAG2などの遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。

Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(<http://pidj.rcai.riken.jp/>)の患者相談フォームで相談することが可能

<V プリンヌクレオシドホスホリラーゼ欠損症>

1. 男児、女児いずれにも発症する。

2. 血清尿酸値の低下(<1 mg/ml)

3. 通常末梢血T細胞が進行性に減少し、B細胞数は正常B細胞が減少する場合もある。

4. 末梢血単核球、赤血球、線維芽細胞などのPNP活性が低下

5. PNP遺伝子の異常による。

PNP遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(<http://pidj.rcai.riken.jp/>)の患者相談フォームで相談することが可能

<VI CD8欠損症>

1. 男児、女児いずれにも発症する。

2. 通常末梢血リンパ球は正常だが、CD8陽性細胞が欠損CD8 α 遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。

Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(<http://pidj.rcai.riken.jp/>)の患者相談フォームで相

談することが可能

<Ⅶ ZAP-70欠損症>

1. 男児、女児いずれにも発症する。
2. 通常末梢血リンパ球、T細胞は正常だが、CD8陽性細胞は欠損または著減(0～5%)
3. PHA幼若化反応が正常の10%未満
4. ZAP-70遺伝子の異常による。

ZAP-70遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(<http://pidj.rcai.riken.jp/>)の患者相談フォームで相談することが可能

<Ⅷ MHCクラスI欠損症>

1. 男児、女児いずれにも発症するが、無症状の場合もある。
2. CD8陽性細胞が減少
3. リンパ球細胞表面MHC class Iの発現が欠損または低下
4. NK細胞活性化が低下
5. 既知の責任遺伝子はTAP1、TAP2、TAPBP

TAP1、TAP2、TAPBP遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。

Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(<http://pidj.rcai.riken.jp/>)の患者相談フォームで相談することが可能

<Ⅸ MHCクラスII欠損症>

1. 男児、女児いずれにも発症する。
2. 通常末梢血リンパ球、T細胞数は正常だが、CD4陽性細胞が減少
3. B細胞表面MHC class IIの発現が欠損
4. 無～低ガンマグロブリン血症: 出生後数ヶ月間は母体からのIgG型移行抗体が存在するため必ずしも低値とならない。またIgG値の正常値は月齢や年齢によって大きく異なる。
5. 既知の責任遺伝子はRFXANK、CIITA、RFX5、RFXAP

RFXANK、CIITA、RFX5、RFXAP遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。

Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(<http://pidj.rcai.riken.jp/>)の患者相談フォームで相談することが可能

<ⅠからⅨまでに掲げるもののほかの、複合免疫不全症>

複合免疫不全症 (CID)はT細胞系、B細胞系両者の免疫不全を伴った疾患の総称である。2011年の IUIS分類の段階でも30以上のCID責任遺伝子が明らかになっており、今後もさらに増えることが予想される。

2013年に提唱されたCID診断criteria(JACI、Nov27)によると重症型CID(SCID)は末梢血T細胞が欠損または著減し(<300/ul)PHA幼若化反応が正常の10%未満のものそれよりも軽症なCID (leaky SCID)は末梢血T細胞が2~4歳<800 ul4歳~<600 ulPHA幼若化反応が正常の30%未満のものとして分類されている。多くのCIDは、リンパ球やそれぞれのリンパ球分画の減少の有無などによってある程度鑑別は可能である。

多くのCIDは、リンパ球やそれぞれのリンパ球分画の減少の有無などによってある程度鑑別は可能である。しかし、最終的な確定診断のためには遺伝子診断が必要である。CIDの責任遺伝子解析については Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(<http://pidj.rcai.riken.jp/>)の患者相談フォームで相談することが可能

② 免疫不全を伴う特徴的な症候群

< I Wiskott-Aldrich)症候群 >

診断方法:

A. 主要臨床症状

1. 易感染性

易感染性の程度は症例により異なるのが特徴である。

2. 血小板減少

ほぼ全例で見られ、血便、皮下出血が多い。小型血小板を伴う。

3. 湿疹

湿疹はアトピー性湿疹様で、難治である。

B. 重要な検査所見

1. 小型血小板を伴う血小板減少を伴う。

2. T細胞数の減少とCD3抗体刺激に対する反応低下がみられる。

3. B細胞では免疫グロブリンはIgM低下、IgA上昇、IgE上昇を認める。抗多糖類抗体、同種血球凝集素価などの特異抗体産生は低下する。

4. NK活性は半数で低下する。

5. 補体価は正常とされるが、好中球および単球の遊走能は低下する例が多い。

確定診断には、フローサイトメトリー法による WASP 蛋白発現低下と WASP あるいは WIP 遺伝子変異を同定する。WASP 遺伝子変異は X連鎖性、WIP 遺伝子変異は常染色体劣性遺伝形式をとる。

< II 毛細血管拡張性運動失調症 >

診断方法:

A. 主要臨床症状

1. 歩行開始と共に明らかになる歩行失調(体幹失調): 必発症状

徐々に確実に進行(2歳から5歳までの間には進行がマスクされることもある)

2. 小脳性構語障害・流涎
3. 眼球運動の失行、眼振
4. 舞蹈病アテトーゼ(全例ではない)
5. 低緊張性顔貌
6. 眼球結膜・皮膚の毛細血管拡張
6歳までに50%、8歳時で90%があきらかになる。
7. 免疫不全症状(反復性気道感染症)
但し30%では免疫不全症状を認めない。
8. 悪性腫瘍:特にT細胞性腫瘍の発生頻度が高い。
9. その他:

発育不良、内分泌異常(耐糖能異常:インスリン非依存性糖尿病)、皮膚、頭髮、血管の早老性変化

B. 重要な検査所見

1. α フェトプロテインの上昇(2歳以降:95%で)
2. CEAの増加(認めることがある)
3. IgG(IgG2)、IgA、IgEの低下
4. T細胞数の低下、CD4陽性T細胞中CD4+CD45RA+細胞の比率の低下
5. 電離放射線高感受性

リンパ球と線維芽細胞の染色体不安定性

確定診断には、ATM蛋白発現低下とATM遺伝子変異を同定する。常染色体劣性遺伝形式をとる。

類縁疾患として、Ataxia-telangiectasia like disease (ATLD)があり、MRE11遺伝子異常を伴う。常染色体劣性遺伝形式をとる。

<Ⅲ Nijmegen breakage)症候群>

診断方法:

A. 主要臨床症状

1. 小頭症
2. 特徴的な鳥様顔貌
3. 低身長
4. 免疫不全による易感染性
5. 放射線感受性の亢進

リンパ系悪性腫瘍、固形腫瘍の合併が高率である。

B. 重要な検査所見

1. T細胞数の低下
2. B細胞数の低下、IgGサブクラスとIgA、IgEの低下、IgMの上昇
3. 放射線高感受性

リンパ球と線維芽細胞の染色体不安定性

確定診断には、NBS1(Nibrin)遺伝子変異を同定する。常染色体劣性遺伝形式をとる。

<IV ブルーム(Bloom)症候群>

診断方法:

A. 主要臨床症状

1. 小柄な体型
2. 特徴的な鳥様顔貌
3. 日光過敏性紅斑
4. 造血不全
5. 放射線感受性の亢進

造血器腫瘍(白血病、リンパ腫)の合併が高率である。

6. 糖尿病の合併
7. 不妊

B. 重要な検査所見

1. 上記の症状が認められた場合は、姉妹染色体分体の交換(sister chromatid exchange)の頻度を解析する。
Bloom 症候群では、sister chromatid exchange の頻度の上昇が認められる。
2. T 細胞数は正常
3. B 細胞数は正常。免疫グロブリン値の低下。

確定診断には、DNA ヘリカーゼをコードする BLM 遺伝子変異を同定する。常染色体劣性遺伝形式をとる。

<V ICF 症候群>

診断方法:

A. 主要臨床症状

1. 特徴的顔貌
眉間解離、低位耳介、巨舌
2. 易感染性
3. 栄養吸収不全

B. 重要な検査所見

1. T 細胞数は減少あるいは正常
2. B 細胞数は減少あるいは正常
3. 低ガンマグロブリン血症を呈する。

確定診断として、DNA メチル化に重要な DNA メチルトランスフェラーゼ-3b をコードする DNMT3B 遺伝子変異を同定する。常染色体劣性遺伝形式をとる。

<VI PMS2 異常症 >

診断方法:

A. 主要臨床症状

1. 易感染性による反復性感染症
2. カフェオレ班
3. 悪性腫瘍の高頻度合併
造血器腫瘍、大腸癌、脳腫瘍、その他

B. 重要な検査所見

1. T 細胞数は正常
2. B 細胞数の減少
3. IgG と IgA の低下、IgM の上昇
免疫グロブリンクラススイッチ異常による。

確定診断には、DNA ミスマッチ修復に重要な PMS2 遺伝子異常を同定する。常染色体劣性遺伝形式をとる。類縁疾患概念としてリンチ症候群があり、DNA ミスマッチ修復遺伝子群 (MLH1、MSH2、MSH6、PMS2) の生殖細胞系列の変異による遺伝性疾患である。

<VII RIDDLE 症候群>

診断方法:

A. 主要臨床症状

1. 放射線高感受性
2. 免疫不全による易感染性
3. 特徴的顔貌
4. 学習障害

B. 重要な検査所見

DNA 二重鎖損傷に対する修復機構として、ATM や制御因子の凝集体形成が必要であるが、これらの DNA 損傷部位への凝集体リクルートが欠損している。

確定診断として、RING 型 E3 ユビキチンリガーゼをコードする RNF168 遺伝子異常を同定する。
常染色体劣性遺伝形式をとる。

<VIII シムケ (Schimke) 症候群>

診断方法:

A. 主要臨床症状

1. 骨格系異形成による低身長、子宮内発育不全
2. 不均衡体型
3. 顔貌異常
4. 腎障害
5. 細胞性免疫不全による易感染性

6. 造血不全

B. 重要な検査所見

1. T 細胞数の減少
2. B 細胞数および免疫グロブリン値は正常
3. 確定診断として、染色体リモデリングに重要な SMARCAL1 遺伝子変異を同定する。常染色体劣性遺伝形式をとる。

<XII ネザートン(Netherton)症候群>

診断方法:

A. 主要臨床症状

1. 先天性魚鱗癬
乳児期より発症する。
2. 毛髪異常
頭髪はまばらで短く、もろい。体毛も異常である。
3. アトピー体質
蕁麻疹、血管性浮腫、アトピー性皮膚炎、喘息
4. 発育不良
5. 易感染性
6. 一部で精神発達遅滞

B. 重要な検査所見

1. T 細胞数は正常
2. B 細胞数は減少、血清 IgE の上昇
3. NK 細胞機能低下
4. 確定診断として、上皮系細胞に発現するセリンプロテアーゼインヒビターをコードする LEKT1 遺伝子変異を同定する。常染色体劣性遺伝形式をとる。

<X 胸腺低形成(DiGeorge 症候群、22q11.2 欠失症候群)>

診断方法:

A. 主要臨床症状

1. 副甲状腺低形成による低カルシウム血症による症状
2. 胸腺低形成による易感染性
3. 心流出路奇形
ファロー四徴症、円錐動脈管心奇形、大動脈弓離断、右大動脈弓、右鎖骨下動脈起始異常等の心奇形など
4. 特異的顔貌
口蓋裂、低位耳介、小耳介、瞼裂短縮を伴う眼角隔離症、短い人中、小さな口、小顎症など
5. 精神発達遅滞、言語発達遅滞

B. 重要な検査所見

1. 低カルシウム血症、副甲状腺機能低下
2. T 細胞数は減少および機能低下
3. B 細胞数は正常、免疫グロブリン値は正常か減少
4. 画像検査や心カテーテルによる心奇形の同定
5. 確定診断として、微細染色体欠失症候群として染色体 22q11.2 の微細欠失を fluorescence in situ hybridization (FISH) や array comparative genomic hybridization (aCGH) にて同定する。特に TBX1 遺伝子のハプロ不全が身体的奇形の出現に大きな役割を演ずるとされる。常染色体優性遺伝形式か de novo 遺伝形式をとる。

<XI 高 IgE 症候群>

診断方法:

A. 主要臨床症状:

1. 黄色ブドウ球菌を中心とする細胞外寄生細菌による皮膚膿瘍と肺炎
 2. 新生児期から発症するアトピー性皮膚炎
 3. 血清 IgE の高値
- を 3 主徴とする。

1 型と 2 型があり、1 型の多くの症例で特有の顔貌、脊椎の側弯、病的骨折、骨粗鬆症、関節の過伸展、乳歯の脱落遅延などの骨・軟部組織・歯牙の異常を合併する。2 型は、さらに細胞内寄生細菌とウイルス(単純ヘルペスウイルス、伝染性軟属腫)に対する易感染性、中枢神経合併症が見られる。

B. 重要な検査所見

1. T 細胞数は正常だが、Th17 細胞は減少する
2. B 細胞数は正常だが、特異的抗体産生は低下する
3. 血清 IgE の高値
4. 画像検査にて慢性呼吸器感染像と肺嚢胞
5. 骨密度の低下
6. 確定診断として、1 型高 IgE 症候群は片アレルの STAT3 遺伝子異常を同定するが、主に散発性であり稀に常染色体優性遺伝形式をとることがある。2 型高 IgE 症候群は TYK2 遺伝子異常を同定するが、主に常染色体劣性遺伝形式を呈する。

<XII 肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症>

診断方法:

A. 主要臨床症状

1. 肝中心静脈閉鎖
2. 肝脾腫
3. 反復する呼吸器感染

4. 血小板減少

B. 重要な検査所見

1. 記憶 T 細胞の低下
2. 記憶 B 細胞の低下
3. 画像検査にて肝中心静脈閉鎖の所見
4. 確定診断として、細胞核に発現する SP110 遺伝子変異を同定する。常染色体劣性遺伝形式をとる。

< 先天性角化異常症 >

診断方法:

テロメア長の維持機能の障害を背景とし、主に皮膚、爪、口腔粘膜に特徴的な所見を有する遺伝子骨髄不全症候群である。古典的な先天性角化不全症の他に最重症型である Hoyeraal-Hreidarsson 症候群、Revesz 症候群の他、不全型である再生不良性貧血や家族性肺線維症などが存在する。

A. 主要臨床症状

狭義な意味での先天性角化異常症は、骨髄不全および1つ以上の大症状と2つ以上の小症状を満たす場合に診断する。

1. 骨髄不全症

一系統以上の血球減少と骨髄低形成を認める

2. 大症状(皮膚、粘膜所見)

- 1)網状色素沈着
- 2)爪の萎縮
- 3)口腔粘膜白斑症

3.小症状(その他の身体所見)

- 1)頭髪の消失、白髪
- 2)歯牙の異常
- 3)肺病変
- 4)低身長、発達遅延
- 5)肝障害
- 6)食道狭窄
- 7)悪性腫瘍
- 8)小頭症
- 9)小脳失調
- 10)骨粗鬆症

B. 重要な検査所見

1. T 細胞数の減少
2. B 細胞数の減少

3. NK 細胞数の減少と機能低下

4. 汎血球減少

5. 確定診断として、染色体テロメア長の制御に重要な遺伝子群の変異を同定する。X 連鎖性遺伝形式をとる DKC1(dyskerin)、常染色体性形式をとる TERC、TERT、NHP2、NOP10、TINF2 遺伝子などの変異を同定する。

③ 液性免疫不全を主とする疾患

< I X 連鎖無ガンマグロブリン血症 >

診断方法

1. 男児に発症
2. 生後 4~8 か月頃から感染症にかかりやすくなる
3. 血清免疫グロブリン値著減 (IgG <200mg/dl、IgA および IgM は感度以下)
4. 末梢血 B 細胞欠損 (<2%)
5. 扁桃、リンパ節は痕跡程度
6. 細胞性免疫能は正常
7. 家族歴 (兄弟、母方従兄弟またはおじ)
8. BTK 遺伝子変異または BTK 蛋白欠損

- ・ 女児においても発症し、臨床像ならびに検査所見から区別しがたい常染色体劣性無ガンマグロブリンが存在する。その原因遺伝子として μ 重鎖、Ig α 、Ig β 、 λ 5、BLNK がある。

< II 分類不能型免疫不全症 >

診断方法

1. 血清 IgG の著明な低下を示し、IgA および IgM の低下を伴う
2. 予防接種に対する反応の低下または欠損
3. その他の免疫不全症がないこと

- ・ TACI、ICOS、BAFF-R、CD19、CD81、CD20、CD21 変異例が報告されている

< III 高 IgM 症候群 >

診断方法

1. 血清 IgG、IgA、IgE の欠損を伴う
2. 血清 IgM は正常または高値

- ・ CD40 リガンド (CD154) 変異による X 連鎖高 IgM 症候群が最も多いが、常染色体劣性高 IgM 症候群として CD40、AICDA または AID、UNG 変異によるものもある。

< IV IgG サブクラス欠損症 >

診断方法

1. 反復性の重症感染症を呈する
2. ひとつまたはそれ以上の IgG サブクラス欠損
3. トータルの IgG は正常か正常に近い濃度である

< V 選択的 IgA 欠損症 >

診断方法

1. 血清 IgA のみが低下(血清 IgG および IgM は正常)
2. 4 歳以上(4 歳以下では血清 IgA が正常化するまで経過観察が必要である)
3. 低ガンマグロブリン血症を呈する他の疾患が除外されている

< VI 特異抗体産生不全症 >

診断方法

1. 多糖体ワクチンに対する反応が低下
2. IgG、IgG サブクラス、IgA、IgM、IgE は正常
3. その他の原発性または二次性原発性免疫不全症が除外されている

< VII 乳児一過性低ガンマグロブリン血症 >

診断方法

1. 血清 IgG が年齢相応の正常値の-2SD 未満である
2. その他の血清免疫グロブリンの値は問わない
3. 生後 6 か月以降
4. その他の原発性免疫不全症が除外されている

< VIII そのほかの液性免疫不全を主とする疾患 >

- ・ モノソミー7、トリソミー8、先天性角化不全症による低ガンマグロブリン血症を伴う骨髄異形成がある。
- ・ ひとつまたはそれ以上の IgG および IgA サブクラスの低値を伴う、免疫グロブリン重鎖の変異または欠失がある。

④ 免疫調節障害

< I チェディアック・東 (Chédiak-Higashi) 症候群 >

【診断方法】

A. 症状

1. 皮膚、毛髪、眼における部分的白子症
2. 一般化膿菌に対する易感染性
3. 知能障害、痙攣、小脳失調、末梢神経障害等の神経系の異常(ただし幼少期には目立たず、進行性)
4. 出血傾向
5. 血球貪食症候群の合併

B. 検査所見

1. 白血球内の巨大顆粒(ミエロペルオキシダーゼや酸フォスファターゼが陽性)
2. NK 細胞活性の低下

3. 細胞傷害性 T 細胞の機能障害
4. *LYST* 遺伝子変異

- ・病的な *LYST* 遺伝子変異が認められれば、確定診断される
- ・部分的白子症を伴う先天性免疫不全症で、白血球内の巨大顆粒を認める場合、本症の可能性が高い
- ・類縁疾患に Gricelli 症候群、Hermansky-Pudlak 症候群が知られている

< II X連鎖リンパ増殖症候群 >

【診断方法】

A. 症状

1. EB ウイルスによる致死的伝染性単核症
2. 血球貪食症候群
3. 低ガンマグロブリン血症
4. SAP 欠損症では、悪性リンパ腫、再生不良性貧血、血管炎
5. XIAP 欠損症では、脾腫、出血性腸炎

B. 検査所見

1. リンパ球における SAP もしくは XIAP 蛋白発現の低下
2. *SH2D1A* もしくは *XIAP/BIRC4* 遺伝子の変異
3. インバリアント NKT 細胞の低下

- ・XLP には、タイプ 1 の SAP 欠損症とタイプ 2 の XIAP 欠損症が知られている
- ・原則として男児に発症する
- ・*SH2D1A* もしくは *XIAP/BIRC4* 遺伝子に病的な変異が認められれば、確定診断される
- ・男児で重症の EB ウイルス感染症を発症、もしくは血球貪食症候群を繰り返す場合には、本症を疑う

< III 自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS) >

【診断基準】

A. 必須項目

1. 6 ヶ月を超えて慢性に経過する非腫瘍性、非感染性のリンパ節腫脹または脾腫、もしくはその両方
2. CD3⁺ TCR^β⁺ CD4⁻ CD8⁻ T 細胞 (ダブルネガティブ T 細胞) の増加 (末梢血リンパ球数が正常または増加している場合で、全リンパ球中の 1.5% 以上、もしくは CD3⁺ T 細胞の 2.5% 以上)

B. 付帯項目

1. 一次項目

- 1) リンパ球のアポトーシスの障害 (2 回の独立した検索が必要)
- 2) *FAS*、*FASLG*、*CASP10* のいずれかの遺伝子における体細胞もしくは生殖細胞系列での変異

2. 二次項目

- 1) 血漿 sFASL (> 200 pg/mL)、血漿 IL-10 (> 20 pg/mL)、血清または血漿ビタミン B12 (> 1500 ng/L)、血漿 IL-18 (> 500 pg/mL) のいずれかの増加
- 2) 典型的な免疫組織学的所見 (経験豊富な血液病理学者による)
- 3) 自己免疫性血球減少 (溶血性貧血、血小板減少または好中球減少) かつ多クローン性 IgG の増加
- 4) 自己免疫の有無に関わらず非腫瘍性/非感染性のリンパ球増殖症の家族歴

- ・必須項目 2 つと付帯項目の一次項目 1 つを満たせば、確定診断される
- ・必須項目 2 つと付帯項目の二次項目 1 つを満たせば、本症の可能性が高い
- ・類縁疾患にカスペース 8 欠損症、RAS 関連自己免疫性リンパ増殖症候群様疾患 (RALD)、FADD 欠損症が知られている

< I からⅢに掲げるもののほかの、免疫調節障害 >

【診断方法】

そのほかの免疫調節障害として、家族性血球貪食症候群(FHL)、カンジダ感染と外胚葉形成異常を伴う自己免疫性多腺性内分泌不全症(APECED)、IPEX 症候群、CD25 欠損症、ITCH 欠損症などが知られている。

家族性血球貪食症候群(FHL)では、症状や一般検査から他の原因による血球貪食症候群と FHL を鑑別することは困難である。FHL の病型には、FHL1(原因遺伝子不明)、FHL2(パーフォリン欠損症)、FHL3(Munc13-4 欠損症)、FHL4(Syntaxin11 欠損症)、FHL5(Munc18-2 欠損症)が知られている。FHL2~FHL5 では、それぞれの原因遺伝子の変異が認められれば、確定診断される。またそれぞれの蛋白発現解析によるスクリーニングが可能である。NK 細胞活性や細胞傷害性 T 細胞の機能は一般に低下する。

APECED は内分泌症候群、IPEX 症候群は慢性消化器症候群の項を参照。

⑤ 原発性食細胞機能不全症および欠損症

< I 重症先天性好中球減少症 >

1. 生後早期からの反復する重症細菌感染症
2. 慢性好中球減少(末梢血好中球絶対数が $\lesssim 200/\text{ml}$ 未満)
3. 骨髓像で骨髓顆粒球系細胞の正形成~低形成と前骨髓球を認める
4. 既知の遺伝子として、ELANE HAX1、GFI1、CSF3R、WAS、G6PC3が挙げられる
 - ・好中球エラスターゼをコードするELANE遺伝子の変異が約60%
 - ・その他に、HAX1遺伝子やGFI1遺伝子、G-CSF受容体であるCSF3R遺伝子の変異、Wiskott-Aldrich Syndrome protein (WAS)の恒常活性型変異、先天性心疾患、静脈拡張、泌尿生殖器異常を伴うG6PC3遺伝子異常がある

< II 周期性好中球減少症 >

1. 約21日周期での好中球減少
2. 周期に一致した発熱、口内炎、全身倦怠感
3. 3~5日で自然回復する。
4. 好中球減少(末梢血好中球絶対数が $\lesssim 500/\mu\text{l}$ 未満)
5. ほぼ全例で好中球エラスターゼ遺伝子(ELANE)変異が認められる。
 - ・末梢血での血液検査に先行し骨髓像の変化(低形成~過形成)がみられるが、周期によって違うため骨髓像からの診断は難しい

< I 及び IIに掲げるもののほかの、慢性の経過をたどる好中球減少症 >

その他に慢性的な経過をたどる好中球減少症として様々な責任遺伝子が明らかになっており、今後も増えることが予想される。代表的なものとして、Hermansky-Pudlak症候群(AP3B1)、Griscelli症候群(RAB27A)、p14欠損症(P14/MAPBPIP)、WHIM症候群(CXCR4)や糖原病Ib型(G6PT1)などが挙げられる。責任遺伝子を括弧内に示

す。

<IV 白血球接着不全症>

LADタイプI:b2インテグリンの欠損による接着障害

1. 生後早期からの細菌感染症
2. 非化膿性の皮膚感染症、臍帯脱落遅延、歯肉炎、歯周囲炎
3. 白血球異常高値
4. 粘着能、遊走能、貪食能の低下
5. フローサイトメトリーによるCD18、CD11の欠損にて診断される。
6. 責任遺伝子はINTGB2である。

LADタイプIIはセレクチンリガンドのフコシル化炭水化物欠損による接着障害であり、LADタイプIの症状に加えて精神発達遅滞が認められる。LADタイプIIIはLADタイプIの症状に加えて出血症状があり、b2インテグリンと相互作用するKindlin-3の欠損により生ずる。責任遺伝子はそれぞれFUCT1(タイプII)とKINDLIN3(タイプIII)であるが、頻度は極めて低い。

<V シュワツハマン・ダイヤモンド(Shwachman-Diamond)症候群>

1. 常染色体劣性遺伝
2. 好中球減少症による易感染性、貧血、血小板減少
3. 瞬眼分泌異常
4. 骨格異常(低身長など)を伴うことが多い
5. 骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病を発症することが多い
6. 90%でSBDS遺伝子に変異が認められる

上記臨床症状のもとSBDS遺伝子解析により確定診断にいたる

<VI 慢性肉芽腫症>

活性酸素産生好中球が正常コントロールの5%未満で、下記のうち一つを満たす

1. 深部感染症(カタラーゼ陽性菌、真菌等)の罹患歴
2. 気道、消化管、尿路系のびまん性肉芽腫形成
3. 発育不全、肝脾腫またはリンパ節腫脹を認める

上記臨床症状のもと以下の遺伝子解析により確定診断にいたる

gp91phox、p22phox、p47phox、p67phox p40phoxの異常により活性酸素産生能が低下することもある。

<VII ミエロペルオキシダーゼ欠損症>

1. 常染色体劣性遺伝

2. 好中球の細胞内殺菌能低下
3. カンジダ症罹患(5%未満)
4. 好中球のMPO染色によるMPO欠損、減少
5. 偶然発見され、無症状の症例も多い

上記臨床症状のもとMPO遺伝子解析により確定診断にいたる

<Ⅷ メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症>

1. BCG、非結核性抗酸菌に対する易感染性
2. サルモネラ等の細胞内寄生菌感染症による重篤化
3. 多発性骨髄炎
4. 他の感染症に対しては易感染性を示さない

上記臨床症状のもと以下の遺伝子解析により確定診断にいたる

IL12B、IL12RB1、IFNGR1、IFNGR2、STAT1、IKBK、CYBB、TYK2、IRF8、ISG15

<ⅣからⅧに掲げるもののほかの、白血球機能異常>

白血球機能異常を示す上記以外の疾患。

⑥ 自然免疫異常

- I. 免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症
- II. IRAK4欠損症
- III. MyD88欠損症
- IV. 慢性皮膚粘膜カンジダ症
- V. 1から4に掲げるもののほかの、自然免疫異常

診断方法

自然免疫において重要な役割を果たす分子の先天的な欠損あるいは機能異常があり、それによる自然免疫機構の障害によって易感染性を呈する疾患であり、多くの場合、その分子の欠損あるいは機能異常に直接的に関連する遺伝子異常が認められる。

診断は、各疾患の特徴的な臨床像に加えて、以下のいずれかがある場合を原則とする。

1. 該当する分子の欠損が証明できる場合。
2. 該当する遺伝子異常が、該当する分子の欠損や機能異常に結び付くことが直接的に証明できる場合。
3. 該当する分子や責任遺伝子の異常がない、あるいは原因が解明されていないが、該当する疾患の病態の根本的な基盤となる現象を、免疫学的あるいは分子生物学的手法を用いて証明できる場合。
4. 易感染性が、該当する疾患以外では医学的に説明できない場合。

この疾患は、以下のように細分類される。細分類ごとに、上記の方法によって診断する。

現在判明している責任遺伝子を各々括弧内に示す。

免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症 (*IKBK*G、*IKBA*)

無汗性外胚葉形成異常と種々の病原体に対する易感染性を特徴とする。無汗症や外胚葉形成不全の症状、易感染性の程度は様々である。

IRAK4 欠損症 (*IRAK4*)

肺炎球菌、ブドウ球菌、連鎖球菌、緑膿菌などによる侵襲性細菌感染症を特徴とする。特に肺炎球菌による化膿性髄膜炎は死亡率が高い。

MyD88 欠損症 (*MYD88*)

IRAK4 欠損症と臨床像は類似している。

慢性皮膚粘膜カンジダ症 (*IL17RA*、*IL17F*、*STAT1*、*ACT1*)

皮膚や粘膜、爪の慢性的なカンジダ症を呈する疾患である。抗真菌剤は一時的に有効であるが、長期的に完全に病変を治癒させることは困難である。通常深部臓器の真菌症は伴わない。

ほかの自然免疫異常

これには、WHIM (warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis) 症候群、Epidermodysplasia verruciformis、単純ヘルペス脳炎、*CARD9*欠損症、Trypanosomiasisがあり、それぞれ、*CXCR4*、*EVER1/EVER2*、*TLR3/UNC93B1/ TRAF3/ TRIF/ TBK1*、*CARD9*、*APOL-1*が責任遺伝子である。

⑦ 先天性補体欠損症

- I. 先天性補体欠損症
- II. 遺伝性血管性浮腫 (C1インヒビター欠損症)
- III. 1及び2に掲げるもののほかの、先天性補体欠損症

診断方法

補体は 30 種類以上の様々な機能をもつ分子群であり、先天的な欠損による臨床症状は様々である。大きく分類すると、

1. 前期反応経路の異常
2. 後期反応経路の異常
3. 制御因子、およびその受容体の異常

に分けられる。1 では、欠損する補体成分に関連した易感染性だけでなく、全身性エリテマトーデス類似の自己免疫疾患おこりやすい。2 では、ナイセリア属に対する易感染性が見られるが、全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患の頻度は少ない。C9 欠損症は日本人で頻度が高いが、髄膜炎菌による化膿性髄膜炎の頻度が正常人よりも高いとされる。3 には、C1 インヒビター欠損による遺伝性血管浮腫、および Factor I や Factor H、MCP などの第 2 経路の異常によるものがあり、後者では非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の原因となる。ここでは、aHUS や、補体系による溶血を呈する発作性夜間欠色素尿症については、他のカテゴリーに属するものとする。補体欠損症には胎生期の細胞の遊走能異常をおこすものもある。

補体欠損症は以下のように細分類される

・先天性補体欠損症

先天性補体欠損症は、以下のようにさらに細分類される。現在判明している責任遺伝子を各々括弧内に示す。診断は、補体成分の欠損を証明するか、対応する責任遺伝子にそれに直接関連した異常を認めることで診断する。なお、感染症や自己免疫疾患等に付随しておこる補体の消費等による二次的な補体成分の低下は、この疾患に含めてはならない。

C1q 欠損症(C1QA、C1QB、C1QC)、C1r 欠損症(C1R)、C1s 欠損症(C1S)、C4 欠損症(C4A、C4B)、C2 欠損症(C2)、C3 欠損症(C3)、C5 欠損症(C5A、C5B)、C6 欠損症(C6)、C7 欠損症(C7)、C8 欠損症(C8A、C8B)、C9 欠損症(C9)、Factor D 欠損症(CFD)、Properdin 欠損症(PFC)、Factor I 欠損症(CFI)、Factor H 欠損症(CFH)、MASP1 欠損症(MASP1)、3MC 症候群(CLK1)、MASP2 欠損症(MASP2)、Ficolin 3 関連免疫不全症(FCN3)

・遺伝性血管性浮腫

これには以下の3つの病型が含まれる。

1型:C1 インヒビターの活性、蛋白量ともに低下している。

2型:C1 インヒビターの活性は低下しているが、蛋白量は正常または上昇している。

3型:遺伝性であるが、C1 インヒビターの活性、蛋白量ともに正常である。

診断は、遺伝性血管性浮腫の臨床像をもとに、C1 インヒビター活性を測定し、正常値の30%以下であれば、家族歴を問わず、遺伝性血管性浮腫と診断する。なお、発作時のC4値の低値は診断の参考となる。

3型はきわめてまれであるが、典型的な臨床像を呈し、家族性に認められれば、C1 インヒビター活性が低値でなくても、遺伝性血管性浮腫と診断して良い(これまで国内からは報告されていない)。

・ほかの先天性補体欠損症

特徴的な臨床像を呈し、補体成分の欠損とそれに直接関連した責任遺伝子の異常が確認できれば診断する。

好酸球増加症

< I 好酸球増加症 >

【診断方法】

A. 症状

末梢血液中の好酸球が1mm³あたり1500個以上に増加し、全身の結合組織を侵す病気である。発熱、発疹、胸水、腹水、全身倦怠感、心不全、リンパ節の腫れなどの全身症状を起こす。

1. 心臓障害(心内膜炎、心筋障害、心不全)
2. 呼吸器障害(胸膜炎)
3. 肺浸潤、関節病変(3か所以上の関節炎が6週間以上持続)
4. 皮膚症状(皮膚潰瘍、指尖出血血栓)
5. 中枢神経障害、消化器障害(腹痛、下痢、下血)
6. 腎障害(血尿、蛋白尿1.0g/日以上、血清クレアチニン高値)

B. 検査所見

1. 末梢血液中の好酸球が 1mm^3 あたり1500個以上に増加
2. 下記の2カ所異常の臓器病変が存在する
 1. 心臓障害(心内膜炎、心筋障害、心不全)
 2. 呼吸器障害(胸膜炎)
 3. 肺浸潤、関節病変(3か所以上の関節炎が6週間以上持続)
 4. 皮膚症状(皮膚潰瘍、指尖出血血栓)
 5. 中枢神経障害、消化器障害(腹痛、下痢、下血)
 6. 腎障害(血尿、蛋白尿 $1.0\text{g}/\text{日}$ 以上、血清クレアチニン高値)
3. 病理組織所見で好酸球浸潤による1か所以上の臓器障害が認められる

以下の疾患を鑑別除外する。

- (1) アレルギー性疾患: 気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、薬物アレルギー、急性アレルギー性じんま疹
- (2) 感染症: 寄生虫、原虫、細菌、真菌、クラミジア
- (3) 皮膚疾患: 湿疹、天疱瘡、類天疱瘡、好酸球増加性回帰性血管浮腫、乾癬、Sezary症候群
- (4) 膠原病等: 結節性動脈周囲炎、ウェゲナー肉芽腫症、好酸球性筋膜炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg-Strauss症候群)
- (5) 悪性腫瘍: Hodgkin病、悪性リンパ腫
- (6) 血液疾患: 急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、好酸球性白血病、木村病

<重症度分類>

原発性免疫不全症候群全体について、中等症以上を対象とする。

重症

治療で、補充療法、G-CSF 療法、除鉄剤の投与、抗凝固療法、ステロイド薬の投与、免疫抑制薬の投与、抗腫瘍薬の投与、再発予防法、感染症予防療法、造血幹細胞移植、腹膜透析、血液透析のうち、一つ以上を継続的に実施する(断続的な場合も含めて概ね 6 か月以上)場合。

中等症

上記治療が継続的には必要で無い場合。

軽症

上記治療が不要な場合。

※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。

67 IgA腎症

○ 概要

1. 概要

慢性糸球体腎炎のうち、糸球体メサンギウム細胞と基質の増殖性変化とメサンギウム領域へのIgAを主体とする沈着物を認めるものをいう。同義語として IgA 腎炎、Berger 病、IgA-IgG腎症がある。慢性糸球体腎炎の一病型として確立しているが、日本においては 1970 年代初期から活発な研究が行われ、慢性糸球体腎炎のうち成人では 30%以上、小児でも 20%以上を占めていることが明らかになった。日本と同じように本症が多発する国としては、アジア太平洋地域の諸国とフランスその他の南欧諸国が知られており、北欧や北米では比較的少ない。このような著しい地域差の原因は不明であり、一部では腎生検施行の頻度と比例するともいわれるが、北米においては北米先住民族に多発し黒人では稀であることも知られているため、何らかの人種的要因の存在も想定されている。成人・小児ともに男性にやや多く、発見時の年齢は成人では 20 歳代小児では 10 歳代が多いが、患者層はすべての年齢にわたっている。

2. 原因

本症には適切な動物モデルがなく、成因の解明は臨床症例の解析に待たねばならないため種々の制約があるが、本症が流血中のIgAを主体とする免疫複合体の糸球体内沈着によって引き起こされるとする説が最も有力である。その根拠は糸球体内のIgAの多くが補体成分と共存していること、移植腎に短期間のうちに高率に再発すること、更に少数報告ではあるが本症に罹患した腎臓を他の疾患患者に移植すると糸球体内IgA沈着が消失することなどである。また最近では、遺伝的要素、IgA 分子の糖鎖異常、粘膜免疫の異常、等が本症の病態との関係で研究が進展しつつある。しかし免疫複合体を形成している抗原の同定は未だ十分には成功していない。その他、糸球体硬化に至る本症の進展については本症以外の多くの糸球体疾患と共通した機序が存在することが明らかになりつつある。

3. 症状

本症発見時の症状は、日本では偶然の機会に蛋白尿・血尿が発見されるものが大多数を占めるが、諸外国ではこの比率が低く、肉眼的血尿や浮腫などの症候性所見の比率が本邦よりも高い。この差異は腎生検施行対象症例の選択方針が内外で異なるためと考えられており、ヨーロッパ諸国の中でも腎生検を比較的活発に行っている地域では本症の発現頻度が高いこととともに、無症候性蛋白尿・血尿の比率が高くなっている。

4. 治療法

本症の治療については根本的な治療法が得られていないために、内外ともに対症療法が行われている。レニンアンジオテンシン系阻害薬、副腎皮質ステロイド薬（パルス療法を含む）、免疫抑制薬、口蓋扁桃摘出術（＋ステロイドパルス併用療法）、抗血小板薬、n-3 系脂肪酸（魚油）などで治療を行う。進行抑制を目的とした成人 IgA 腎症の治療の適応は、腎機能と尿蛋白に加えて、年齢や腎病理組織像も含めて総合的に判断される。また症例に即して血圧管理、減塩、脂質管理、血糖管理、体重管理、禁煙などを行う。

5. 予後

予後に関する様々な研究がなされているが、診断時の腎機能や症状により予後が異なる。複数の研究の解析から、成人発症の IgA 腎症では 10 年間で透析や移植が必要な末期腎不全に至る確率は 15～20%、20 年間で約 40%弱である。降圧薬(特にレニンアンギオテンシン系阻害薬)や副腎皮質ステロイド薬の積極的な使用により、1996 年以降、予後が改善しているとの報告もある。また小児では成人よりも腎予後は良好である。予後判定については腎生検光顕標本における組織障害度が重要であるということは内外で異論がなく、その他の臨床指標の中で腎生検時の高血圧、腎機能低下、高度蛋白尿、患者の高年齢などが予後判定上有用であることも内外に共通した認識である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 33,000 人(研究班による)

2. 発病の機構

不明(免疫複合体の関与が指摘されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法が中心)

4. 長期の療養

必要(腎生検後 10 年で 15～20%、20 年間で 38%前後が末期腎不全に陥る)

5. 診断基準

あり(日本腎臓学会承認の診断基準等)

6. 重症度分類

研究班による重症度基準に基づき、A. CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合、B. 蛋白尿 0.5 g/gCr 以上の場合、C. 腎生検施行例の組織学的重症度 III もしくは IV の場合のいずれかを満たす場合を対象とする。

○ 情報提供元

「進行性腎障害に関する調査研究班」

研究代表者 名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科 教授 松尾 清一

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

IgA 腎症の診断基準

1. 臨床症状

大部分の症例は無症候であるが、ときに急性腎炎様の症状(肉眼的血尿など)を呈することもある。ネフローゼ症候群の発現は比較的稀である。

一般に経過は緩慢であるが、10年で15~20%、20年の経過で約40%の患者が末期腎不全に移行する。腎機能が低下した例では、腎不全の合併症(高血圧、電解質異常、骨ミネラル異常、貧血など)がみられる。

2. 尿検査成績

尿異常の診断には3回以上の検尿を必要とし、そのうち2回以上は一般の尿定性試験に加えて尿沈渣の分析も行う。

- A. 必発所見:持続的顕微鏡的血尿 注1)
- B. 頻発所見:間欠的または持続的蛋白尿
- C. 偶発所見:肉眼的血尿 注2)

3. 血液検査成績

- A. 必発所見:なし
- B. 頻発所見:成人の場合、血清IgA値315mg/dL以上(標準血清を用いた多施設共同研究による。) 注3)

4. 確定診断

腎生検による糸球体の観察が唯一の方法である。

- A. 光顕所見:巣状分節性からびまん性全節性(球状)までのメサンギウム増殖性変化が主体であるが、半月体、分節性硬化、全節性硬化など多彩な病変がみられる。
- B. 蛍光抗体法または酵素抗体法所見:びまん性にメサンギウム領域を主体とするIgAの顆粒状沈着 注4)
- C. 電顕所見:メサンギウム基質内、特にパラメサンギウム領域を中心とする高電子密度物質の沈着

[付記事項]

1. 上記の2-A, 2-B, および3-Bの3つの所見が認められれば、本症の可能性が高く、確定診断に向けた検討を行う。ただし、泌尿器科的疾患の鑑別診断を行うことが必要である。
2. 本症と類似の腎生検組織所見を示しうる紫斑病性腎炎、肝硬変症、ループス腎炎などとは、各疾患に特有の全身症状の有無や検査所見によって鑑別を行う。

注1)尿沈渣で、赤血球5~6/HPF以上

注2)急性上気道炎あるいは急性消化管感染症後に併発することが多い。

注3)全症例の半数以上に認められる。従来の基準のなかには成人の場合、半数以上の患者で血清IgA値は350mg/dL以上を呈するとされていたが、その時点ではIgAの標準化はなされていなかった。

注4)他の免疫グロブリンと比較して、IgAが優位である。

<重症度分類>

以下のいずれかを満たす場合を対象とする。

- A. CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合
- B. 蛋白尿0.5g/gCr 以上の場合
- C. 腎生検施行例の組織学的重症度 III もしくは IV の場合

CKD 重症度分類ヒートマップ

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

※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。

68 多発性嚢胞腎

○ 概要

1. 概要

両側の腎臓に嚢胞が無数に生じる、遺伝性疾患。多発性嚢胞腎(Polycystic Kidney)が正しい用語であるが、嚢胞腎(cystic kidney)の用語も用いられている。多発性嚢胞腎には、常染色体優性多発性嚢胞腎(Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, ADPKD)と常染色体劣性多発性嚢胞腎(Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease, ARPKD)とがある。

前者を成人型、後者を幼児型と呼ぶこともあるが、成人型でも胎児期に診断が可能であり、幼児型でも稀に成人にまで成長するものもあるので、この名称は不適切であり、使われなくなりつつある。

2. 原因

ADPKD の病態を引き起こす遺伝子は二つあり(PKD1、PKD2)、各々蛋白として Polycystin 1 (PC1)と Polycystin 2 (PC2)をコードしている。ADPKD 患者の約 85%がPKD1 の遺伝子変異が原因で、残り約 15%ではPKD2遺伝子変異が原因である。PKD1はPKD2より一般に臨床症状が重い、同じ家系でも個人差が大きい。

3. 症状

受診の原因になった自覚症状として、肉眼的血尿(31%)、側腹部・背部痛(30%)、家族に多発性嚢胞腎患者がいるから(11%)、易疲労感(9%)、腹部腫瘍(8%)、発熱(7%)、浮腫(6%)、頭痛(5%)、嘔気(5%)、腹部膨満(4%)がある。

4. 治療法

高血圧を治療することは、腎機能低下速度を緩和し頭蓋内出血の危険因子を低下させる。自宅での血圧が 130/85mmHg 未満を目標に、カルシウム・チャンネル阻害薬は使用せず、ARB または ACEI を第一選択とし、目的が達成できなければ α -、 β -阻害薬を追加処方する。

透析に至った患者の腹部膨満を緩和する方法として、両側腎動脈塞栓術が行われ、良好な結果が得られている。

バゾプレッシン受容体阻害薬によって細胞内 cyclic-AMP 濃度を下げることにより、腎嚢胞増大を抑制することが実験動物モデルで示され、バゾプレッシンV2受容体の拮抗薬トルバプタンの臨床試験が世界的規模で行われた。トルバプタンは、腎嚢胞の増大と腎機能の低下をプラセボと比較し有意に抑制することが示されており、我が国では 2014 年 3 月から保険適用となっている。

5. 予後

腎容積が増大する患者では、徐々に腎機能が低下していき、腎不全となり、透析療法が必要となる。60 歳頃までに約 50%の人が腎不全になる。また頭蓋内出血の危険性が高い(患者の8%)ことも、注意点である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 29,000 人(研究班による)

2. 発病の機構

不明(遺伝子の異常が示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治的治療はない)

4. 長期の療養

必要(進行性であり、60 歳頃までに約 50%の人が腎不全に至る)

5. 診断基準

あり(日本腎臓学会承認の診断基準等)

6. 重症度分類

研究班による重症度基準を用い、A. CKD 重症度分類ヒートマップで赤部分、B. 腎容積 750ml 以上かつ腎容積増大速度5%/年以上のうち、いずれかを満たした場合を対象とする。

○ 情報提供元

「進行性腎障害に関する調査研究班」

研究代表者 名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科 教授 松尾 清一

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

ADPKD の診断基準

表 <ADPKD診断基準> (厚生労働省進行性腎障害調査研究班「常染色体優性多発性嚢胞腎診療ガイドライン (第2版)」)

-
1. 家族内発生が確認されている場合
 - 1) 超音波断層像で両腎に各々3個以上確認されているもの
 - 2) CT, MRIでは, 両腎に嚢胞が各々5個以上確認されているもの
 2. 家族内発生が確認されていない場合
 - 1) 15歳以下では, CT, MRIまたは超音波断層像で両腎に各々3個以上嚢胞が確認され, 以下の疾患が除外される場合
 - 2) 16歳以上では, CT, MRIまたは超音波断層像で両腎に各々5個以上嚢胞が確認され, 以下の疾患が除外される場合
-

除外すべき疾患

- 多発性単純性腎嚢胞 multiple simple renal cyst
- 尿細管性アシドーシス renal tubular acidosis
- 多嚢胞腎 multicystic kidney (多嚢胞性異形成腎 multicystic dysplastic kidney)
- 多房性腎嚢胞 multilocular cysts of the kidney
- 髄質嚢胞性疾患 medullary cystic disease of the kidney (若年性ネフロン癆 juvenile nephronophthisis)
- 多嚢胞化萎縮腎(後天性嚢胞性腎疾患) acquired cystic disease of the kidney
- 常染色体劣性多発性嚢胞腎 autosomal recessive polycystic kidney disease

ARPKD の診断基準

表 ARPKD の診断基準

- | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1 に加えて 2 の一項目以上を認める場合に ARPKD と診断する。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 皮髄境界が不明瞭で腫大し高輝度を示す典型的超音波画像所見2. a) 両親に腎嚢胞を認めない, 特に 30 歳以上の場合b) 臨床所見, 生化学検査, 画像検査などにより確認される肝線維症c) ductal plate の異常を示す肝臓病理所見d) 病理学的に ARPKD と確認された同胞の存在e) 両親の近親婚 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

<重症度分類>

以下のいずれかを満たす場合を対象とする。

A. CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合

B. 腎容積 750ml 以上かつ腎容積増大速度5%/年以上

CKD 重症度分類ヒートマップ

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

※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。

69 黄色靱帯骨化症

○ 概要

1. 概要

黄色靱帯骨化症(the ossification of the ligamentum flavum; OLF)は、黄色靱帯が骨化する疾患であり、胸腰移行部に多いが、全脊柱に発生する。診断には単純レントゲン写真、断層写真あるいはMRI、CTが有用である。多椎間罹患例は約 35%である。頸椎後縦靱帯骨化症、あるいは胸椎後縦靱帯骨化症と合併することが多いことから、脊柱管内靱帯骨化の一連の疾患と考えられている。しかし単独で発症することもある。

2. 原因

原因は不明である。脊柱管内靱帯骨化症の一部分症と捉えられている。骨化黄色靱帯の経年的生化学的分析では、若年者の黄色靱帯にはデルマタン硫酸が多いが加齢とともに、また骨化靱帯にはコンドロイチン硫酸が増加する。

HLAの関与が指摘されており、遺伝的な要因もあると考えられている。

3. 症状

胸椎黄色靱帯骨化症が多い。初発症状として下肢の脱力やこわばり、しびれまた腰背部痛や下肢痛が出現する。痛みがない場合もある。数百メートル歩くと少し休むといった間欠跛行を来すこともある。重症になると歩行困難となり、日常生活に障害を来す状態になる。

4. 治療法

神経が圧迫されて症状が出現した場合に治療の対象になる。安静臥床や消炎鎮痛剤の内服を行う。痛みが強い場合は硬膜外ブロックを行うこともある。種々の治療法を組み合わせ経過を見るが、神経症状の強い場合は手術を行う。この場合、骨化巣を切除して神経の圧迫を取る。頸椎後縦靱帯骨化症が合併している場合は症状を来している部位を検査してどちらが病気の主体をなしているか決定する。どちらかはっきりしない場合、頸椎を先に手術することもある。

OLF によって脊髄が圧迫されて症状が起これば進行性であることが多いので、観血的治療の対象となり得る。

5. 予後

徐々に下肢症状が悪化することが多い。症状がなくても脊柱靱帯骨化症の一部分の病気と考えられるので頸椎、胸椎、腰椎のレ線写真の検査がすすめられる。骨化症が存在することが判明すれば、定期的なレントゲン検査を行った方がよい。後縦靱帯骨化症同様、些細な外力、転倒等に注意する必要がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)
2, 360 人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(根本的治療法なし)
4. 長期の療養
必要(進行性のことが多く、重症例では歩行困難)
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)
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る。

○ 情報提供元

「脊柱靱帯骨化症に関する調査研究班」
研究代表者 慶應義塾大学医学部整形外科学教室 教授 戸山 芳昭

○ 付属資料

診断基準
重症度基準

<診断基準>

1. 主要項目

(1) 自覚症状ならびに身体所見

- ①四肢・躯幹のしびれ, 痛み, 感覚障害
- ②四肢・躯幹の運動障害
- ③膀胱直腸障害
- ④ 脊柱の可動域制限
- ⑤四肢の腱反射異常
- ⑥四肢の病的反射

(2) 血液・生化学検査所見

一般に異常を認めない。

(3) 画像所見

① 単純X線

側面像で、椎体後縁に接する後縦靭帯の骨化像または椎間孔後縁に嘴状・塊状に突出する黄色靭帯の骨化像がみられる。

② CT

脊柱管内に後縦靭帯または黄色靭帯の骨化がみられる。

③ MRI

靭帯骨化巣による脊髄圧迫がみられる。

2. 鑑別診断

強直性脊椎炎、変形性脊椎症、強直性脊椎骨増殖症、脊柱管狭窄症、椎間板ヘルニア、脊柱奇形、脊椎・脊髄腫瘍、運動ニューロン疾患、痙性脊髄麻痺(家族性痙性対麻痺)、多発ニューロパチー、脊髄炎、末梢神経障害、筋疾患、脊髄小脳変性症、脳血管障害、その他。

3. 診断

画像所見に加え、1に示した自覚症状ならびに身体所見が認められ、それが靭帯骨化と因果関係があるとされる場合、本症と診断する。

<重症度分類>

下記の(1)、(2)の項目を満たすものを対象とする。

(1) 画像所見で後縦靭帯骨化または黄色靭帯骨化が証明され、しかもそれが神経障害の原因となって、日常生活上支障となる著しい運動機能障害を伴うもの。

(2) 運動機能障害は、日本整形外科学会頸部脊椎症性脊髄症治療成績判定基準(表)の上肢運動機能Ⅰと下肢運動機能Ⅱで評価・認定する。

頸髄症: Ⅰ 上肢運動機能、Ⅱ 下肢運動機能のいずれかが2点以下
(ただし、Ⅰ、Ⅱの合計点が7点でも手術治療を行う場合は認める)

胸髄症あるいは腰髄症: Ⅱ 下肢運動の評価項目が2点以下
(ただし、3点でも手術治療を行う場合は認める)

日本整形外科学会頸部脊椎症性脊髄症治療成績判定基準(抜粋)

Ⅰ 上肢運動機能

0. 箸又はスプーンのいずれを用いても自力では食事をすることができない。

1. スプーンを用いて自力で食事ができるが、箸ではできない。

2. 不自由ではあるが、箸を用いて食事ができる。

3. 箸を用いて日常食事をしているが、ぎこちない。

4. 正常

注1 きき手でない側については、ひもむすび、ボタンかけなどを参考とする。

注2 スプーンは市販品を指し、固定用バンド、特殊なグリップなどを使用しない場合をいう。

Ⅱ 下肢運動機能

0. 歩行できない。

1. 平地でも杖又は支持を必要とする。

2. 平地では杖又は支持を必要としないが、階段ではこれらを要する。

3. 平地・階段ともに杖又は支持を必要としないが、ぎこちない。

4. 正常

注1 平地とは、室内又はよく舗装された平坦な道路を指す。

注2 支持とは、人による介助、手すり、つかまり歩行の支えなどをいう。

※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。

70 後縦靭帯骨化症

○ 概要

1. 概要

後縦靭帯骨化症は、脊椎椎体の後縁を連結し、脊柱のほぼ全長を縦走する後縦靭帯が骨化することにより、脊椎管狭窄をきたし、脊髄または神経根の圧迫障害を来す疾患である。頸椎に最も多いが、胸椎や腰椎にも生じる。

後縦靭帯骨化症患者では、前縦靭帯骨化を中心として、広汎に脊柱靭帯骨化をきたす強直性脊椎骨増殖症を約 40%に合併し、また黄色靭帯骨化や棘上靭帯骨化の合併も多く、脊椎靭帯骨化の一部分症として捉える考えもある。

2. 原因

多くの説があるが、現在のところ不明である。全身的骨化素因、局所の力学的要因、炎症、ホルモン異常、カルシウム代謝異常、糖尿病、遺伝、慢性外傷、椎間板脱出、全身的退行変性などがあげられている。

後縦靭帯骨化症患者の家系調査により、高率な多発家系の存在することが明白となり、本症の成因に遺伝的背景が大きな役割をなしていることが示唆されている。兄弟発生例での遺伝子解析などの研究が進行中であり、今後本症の疾患感受性遺伝子の特定が期待される。

3. 症状

初発症状は頸部痛、上肢のしびれ、痛みで始まることが多い。進行すると下肢のしびれ、痛み、知覚鈍麻、筋力低下、上・下肢の腱反射異常、病的反射などが出現し、痙性麻痺を呈する。麻痺が高度になれば横断性脊髄麻痺となり、膀胱直腸障害も出現する。転倒などの軽微な外傷で、急に麻痺の発生や憎悪をきたすことがあり、非骨傷性頸髄損傷例の 30%以上を占めるとする調査結果もある。

4. 治療法

保存的治療として、局所の安静保持をはかるために、頸椎装具の装着や薬物療法が行われる。保存的治療で効果が得られない場合や、脊髄症状が明らかな症例には手術療法が行われる。頸椎後縦靭帯骨化症では、後方からの椎弓形成術が選択されることが多いが、骨化が大きく椎弓形成術による脊髄後方シフトでは脊髄の圧迫が解除されない症例や脊椎のアライメントが不良な症例では前方除圧固定が選択される。胸椎後縦靭帯骨化症の外科的治療では高位や骨化の形態(嘴状または台形)に応じて、後方、前方または前方+後方などを選択し、固定の併用を要する症例も多い。特に後弯部の嘴状の症例は脊髄麻痺のリスクが高く、脊髄モニタリングや術中エコーの併用も考慮すべきである。

5. 予後

骨化が脊椎管前後径の 60%を超えると、ほぼ全例で脊髄障害が出現するが、静的な圧迫よりも動的な圧迫要因の方が脊髄症発症に関与している事が多い。軽症の脊髄症の場合、神経症状は不変の場合が多く、

必ずしも進行性とはいえない。一方で進行性の脊髄症の場合、自然軽快は困難であるため、時期を逸せず手術を選択することが重要である。

術後長期予後は術後5年を境に、徐々に神経症状が再悪化する傾向が見られる。

頸椎の改善率は50%程度とするものが多く、脊髄麻痺の悪化は約4%、髄節性運動麻痺は5~10%程度と報告されている。一方胸椎の改善率は頸椎と比較して術後成績が不良であり、改善率は約40%、脊髄麻痺の悪化も10%程度と報告されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成24年度医療受給者証保持者数)

33,346人

2. 発病の機構

不明

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(自然軽快は困難)

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)

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る。

○ 情報提供元

「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班」

研究代表者 慶應義塾大学医学部整形外科学教室 教授 戸山 芳昭

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

1. 主要項目

(1) 自覚症状ならびに身体所見

- ① 四肢・躯幹のしびれ、痛み、感覚障害
- ② 四肢・躯幹の運動障害
- ③ 膀胱直腸障害
- ④ 脊柱の可動域制限
- ⑤ 四肢の腱反射異常
- ⑥ 四肢の病的反射

(2) 血液・生化学検査所見

一般に異常を認めない。

(3) 画像所見

① 単純X線

側面像で、椎体後縁に接する後縦靭帯の骨化像または椎間孔後縁に嘴状・塊状に突出する黄色靭帯の骨化像がみられる。

② CT

脊柱管内に後縦靭帯または黄色靭帯の骨化がみられる。

③ MRI

靭帯骨化巣による脊髄圧迫がみられる。

2. 鑑別診断

強直性脊椎炎、変形性脊椎症、強直性脊椎骨増殖症、脊柱管狭窄症、椎間板ヘルニア、脊柱奇形、脊椎・脊髄腫瘍、運動ニューロン疾患、痙攣性脊髄麻痺(家族性痙攣性対麻痺)、多発ニューロパチー、脊髄炎、末梢神経障害、筋疾患、脊髄小脳変性症、脳血管障害、その他。

3. 診断

画像所見に加え、1に示した自覚症状ならびに身体所見が認められ、それが靭帯骨化と因果関係があるとされる場合、本症と診断する。

<重症度分類>

下記の(1)、(2)の項目を満たすものを認定対象とする。

(1) 画像所見で後縦靭帯骨化または黄色靭帯骨化が証明され、しかもそれが神経障害の原因となって、日常生活上支障となる著しい運動機能障害を伴うもの。

(2) 運動機能障害は、日本整形外科学会頸部脊椎症性脊髄症治療成績判定基準(表)の上肢運動機能Ⅰと下肢運動機能Ⅱで評価・認定する。

頸髄症: Ⅰ 上肢運動機能、Ⅱ 下肢運動機能のいずれかが2点以下
(ただし、Ⅰ、Ⅱの合計点が7点でも手術治療を行う場合は認める)

胸髄症あるいは腰髄症: Ⅱ 下肢運動の評価項目が2点以下
(ただし、3点でも手術治療を行う場合は認める)

日本整形外科学会頸部脊椎症性脊髄症治療成績判定基準(抜粋)

Ⅰ 上肢運動機能

0. 箸又はスプーンのいずれを用いても自力では食事をすることができない。

1. スプーンを用いて自力で食事ができるが、箸ではできない。

2. 不自由ではあるが、箸を用いて食事ができる。

3. 箸を用いて日常食事をしているが、ぎこちない。

4. 正常

注1 きき手でない側については、ひもむすび、ボタンかけなどを参考とする。

注2 スプーンは市販品を指し、固定用バンド、特殊なグリップなどを使用しない場合をいう。

Ⅱ 下肢運動機能

0. 歩行できない。

1. 平地でも杖又は支持を必要とする。

2. 平地では杖又は支持を必要としないが、階段ではこれらを要する。

3. 平地・階段ともに杖又は支持を必要としないが、ぎこちない。

4. 正常

注1 平地とは、室内又はよく舗装された平坦な道路を指す。

注2 支持とは、人による介助、手すり、つかまり歩行の支えなどをいう。

※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。

71 広範脊柱管狭窄症

○ 概要

1. 概要

頸、胸、腰椎部の広範囲にわたる脊柱管狭窄により、脊髄、馬尾神経または、神経根の障害をきたす疾患をいう。

2. 原因

現在のところ不明である。発育性の脊柱管狭窄を基盤に、局所の力学的要因、慢性外傷、全身的退行変性などが関与する。

3. 症状

四肢、躯幹の痛み、しびれ、筋力低下、四肢の運動障害、脊髄麻痺、脊椎性間欠跛行を呈する。膀胱直腸障害を伴うことがある。同時に多部位が発症する場合や、別の部位が時間を経て発症する場合も多い。

4. 治療法

保存的治療として、局所の安静保持をはかるために装具の装着や、物理療法、薬物療法等が行われる。馬尾神経や神経根の障害を示す症例では、硬膜外ブロックや神経根ブロックが有効な場合がある。保存的治療が無効な場合や、脊髄麻痺が明らかな症例では、手術療法を行う。病態に応じて、前方除圧固定術や、後方進入による椎弓形成術、脊柱管拡大術などが行われる。

5. 予後

多くは憎悪、軽快を繰り返し、次第に悪化して歩行が困難となる。転倒などの軽微な外傷により、急に症状が悪化し、重篤な脊髄麻痺をきたすことがある。手術の時期を失うと、手術を行っても十分な改善が得られなくなる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

5,147 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(局所の安静保持や手術療法を行う)

4. 長期の療養

必要(憎悪、軽快を繰り返し、次第に悪化して歩行が困難となる)

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)

6. 重症度分類

日本整形外科学会頸部脊髄症治療成績判定基準の四肢運動機能Ⅰと四肢運動機能Ⅱを用いて、頸髄症：Ⅰ四肢運動機能、Ⅱ四肢運動機能のいずれかが2点以下(ただし、Ⅰ、Ⅱの合計点が7点でも手術治療を行う場合は認める)、胸髄症あるいは腰髄症：Ⅱ四肢運動の評価項目が2点以下(ただし、3点でも手術治療を行う場合は認める)を対象とする。

○ 情報提供元

「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班」

研究代表者 慶應義塾大学医学部整形外科学教室 教授 戸山 芳昭

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

1 概念

主として中年以後に発症し、四肢・躯幹の痛み、しびれ、筋力低下、運動障害を主症状とする。脊髄麻痺のために重度の歩行障害をきたすほか、いわゆる脊椎性間欠跛行のため、歩行困難となることもある。形態学的変化としては、頸・胸・腰椎部の広範囲にわたる脊柱管の狭小化が主体である。

2 症状

主として四肢・躯幹の痛み、しびれ、筋力低下、運動障害、脊椎性間欠跛行を呈する。排尿・排便障害を伴うことがある。これらの症状は増悪、軽快を繰り返し、次第に悪化して歩行が困難となる。転倒などの軽微な外傷機転によって症状が急激に悪化し、重篤な脊髄麻痺をきたすことがある。

3 診断

上記の症状(神経根、脊髄及び馬尾症状)と画像所見による脊柱管狭小化を総合的に診断する。ただし、以下の各項に該当するものに限る。

(1) 頸椎部、胸椎部又は腰椎部のうち、いずれか2つ以上の部位において脊柱管狭小化を認めるもの。

ただし、頸胸椎移行部又は胸腰椎移行部のいずれか1つのみに狭小化を認めるものは除く。

(2) 脊柱管狭小化の程度は画像上(単純X線写真、断層写真、CT、MRI、ミエログラフィーなど)脊柱管狭小化を認め、脊髄、馬尾又は神経根を明らかに圧迫する所見があるものとする。

(3) 画像上の脊柱管狭小化と症状との間に因果関係の認められるもの。

4 鑑別診断

変形性脊椎症(神経学的障害を伴わないもの)

椎間板ヘルニア 脊椎・脊髄腫瘍

脊椎すべり症(神経学的障害を伴わないもの)

腹部大動脈瘤 閉塞性動脈硬化症

末梢神経障害 運動ニューロン疾患

脊髄小脳変性症 多発性神経炎

脳血管障害 筋疾患

後縦靭帯骨化症、黄色靭帯骨化症

注:1 後縦靭帯骨化が症状の原因であるものは、後縦靭帯骨化症として申請すること。

2 本症の治療研究対象は頸椎部と胸椎部、又は頸椎部と腰椎部又は胸椎部と腰椎部のいずれかの組み合わせで脊柱管狭窄のあるものとする。

<重症度分類>

運動機能障害は、日本整形外科学会頸部脊髄症治療成績判定基準(表)の上肢運動機能Ⅰと下肢運動機能Ⅱで評価・認定する。

頸髄症：Ⅰ 上肢運動機能、Ⅱ 下肢運動機能のいずれかが2点以下
(ただし、Ⅰ、Ⅱの合計点が7点でも手術治療を行う場合は認める)

胸髄症あるいは腰髄症：Ⅱ 下肢運動の評価項目が2点以下
(ただし、3点でも手術治療を行う場合は認める)

日本整形外科学会頸部脊椎症性脊椎症治療成績判定基準(抜粋)

Ⅰ 上肢運動機能

0. 箸又はスプーンのいずれを用いても自力では食事をすることができない。
1. スプーンを用いて自力で食事ができるが、箸ではできない。
2. 不自由ではあるが、箸を用いて食事ができる。
3. 箸を用いて日常食事をしているが、ぎこちない。
4. 正常

注1 きき手でない側については、ひもむすび、ボタンかけなどを参考とする。

注2 スプーンは市販品を指し、固定用バンド、特殊なグリップなどを使用しない場合をいう。

Ⅱ 下肢運動機能

0. 歩行できない。
1. 平地でも杖又は支持を必要とする。
2. 平地では杖又は支持を必要としないが、階段ではこれらを要する。
3. 平地・階段ともに杖又は支持を必要としないが、ぎこちない。
4. 正常

注1 平地とは、室内又はよく舗装された平坦な道路を指す。

注2 支持とは、人による介助、手すり、つかまり歩行の支えなどをいう。

※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。

72 特発性大腿骨頭壊死症

○ 概要

1. 概要

大腿骨頭壊死症は大腿骨頭が阻血性壊死に陥って圧潰し、股関節機能が失われる難治性疾患である。大腿骨頭壊死症のうち、明らかな基礎疾患がないものが特発性大腿骨頭壊死症とされている。特発性大腿骨頭壊死症の治療は長期間に及ぶこともあり、医療経済学的に問題が大きい。また、青・壮年期に好発して労働能力を著しく低下させることから労働経済学的にも大きな損失を生じる。患者のQOLに大きな影響を与えるため、早期に適切な診断を行い、適切な治療へと結びつけていく必要がある。

2. 原因

病因として、酸化ストレスや血管内皮機能障害、血液凝固能亢進、脂質代謝異常、脂肪塞栓、骨細胞のアポトーシスなどの関与が指摘されている。これらのなかで、最新の研究成果として血管内皮細胞の機能障害が注目されている。しかし、本疾患発生に至る一義的原因としての十分な科学的根拠までは得られていないのが現状であり、動物モデルを用いた基礎的研究や臓器移植症例を対象とした臨床的病態解析が続けられている。

3. 症状

骨壊死が発生しただけの時点では自覚症状はない。自覚症状は大腿骨頭に圧潰が生じたときに出現し、この時点が大腿骨頭壊死症の発症である。大腿骨頭壊死症の発生と発症の間には数ヵ月から数年の時間差があることを十分に認識すべきである。

自覚症状としては、急に生じる股関節部痛が特徴的であるが、股関節周辺には自覚症状がなく、腰痛、膝部痛、殿部痛などで初発する場合もあるので注意が必要である。また、初期の疼痛は安静により2~3週で消退することが多いことや、再び増強したときにはすでに大腿骨頭の圧潰が進行していることも知っておくべきである。アルコール愛飲歴やステロイド大量投与歴のある患者がこれらの症状を訴えた場合は、まず本症を念頭に置いてX線で骨壊死所見が明らかでなくてもMRIを撮像することが望ましい。

4. 治療法

治療法の選択には、患者背景(年齢、内科的合併症、職業、活動性、片側性か両側性か)、病型分類や病期分類を考慮する。

(1) 保存療法

病型分類で予後がよいと判断できる症例や症状が発症していない症例は保存療法の適応である。杖などによる免荷が基本となり、生活指導を行う。疼痛に対しては鎮痛消炎剤の投与で対処する。しかし、これらの方法では進行防止は大きく期待できないため、圧潰進行が危惧される病型では骨頭温存のための手術療法の時機を逸しないことが重要である。

(2) 手術療法

症状があり圧潰の進行が予想されるときは速やかに手術適応を決定する。若年者においては関節温

存手術が第一選択となるが、壊死範囲の大きい場合や骨頭圧潰が進んだ症例では人工関節置換術が必要となることもある。

5. 予後

壊死領域の大きさと位置により、大腿骨頭の圧潰が将来発生するかどうかはほぼ予測できる。ごく小範囲の壊死であれば自然修復する可能性があることが報告されている。壊死領域が小さく、非荷重部に存在する場合は無症状で経過できる可能性が高い。壊死領域が比較的大きくても、関節温存手術のよい適応となる範囲であれば、術後は良好な予後も期待できるが、変形性関節症への進展の有無につき継続的な診療が必要となる。関節温存手術を行う際には、手術時機を逸しないことが重要である。荷重部に広範な壊死が存在している場合には、骨頭温存手術は困難であるが、骨頭圧潰が著明で疼痛のため QOL が低下した場合は人工関節置換術を行うことによって良好な予後も期待できるが、術後の脱臼やゆるみの有無のチェックが継続的に必要であり、10～15 年程度の経過で、人工関節再置換術が必要となることが多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

15,388 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要(徐々に大腿骨の圧壊が進行する)

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)

6. 重症度分類

以下のいずれかを対象とする

病型分類を用いて、TypeB、TypeCまたは、病期分類 Stage2以上を対象とする。

日本整形外科学会股関節機能判定基準を用いて、患側について「70点以上80点未満:可」、

「70点未満:不可」を対象とする

○ 情報提供元

「特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究 岩本班」

研究代表者 九州大学大学院医学研究院整形外科学 教授 岩本 幸英

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

確定診断されたものを対象とする。

X線所見(股関節単純X線の正面像及び側面像で判断する。関節裂隙の狭小化がないこと、臼蓋には異常所見がないことを要する)

1. 骨頭圧潰あるいはcrescent sign (骨頭軟骨下骨折線像)
2. 骨頭内の帯状硬化像の形成

検査所見

3. 骨シンチグラム:骨頭の cold in hot 像
4. MRI :骨頭内帯状低信号域(T1 強調画像でのいずれかの断面で、骨髄組織の正常信号域を分界する像)
5. 骨生検標本での骨壊死像 (連続した切片標本内に骨及び骨髄組織の壊死が存在し、健全域との界面に線維性組織や添加骨形成などの修復反応を認める像)

診断:

上記項目のうち、2つ以上を満たせば確定診断とする。

除外診断:

腫瘍及び腫瘍類似疾患、骨端異形成症は診断基準を満たすことがあるが、除外を要する。なお、外傷(大腿骨頭部骨折、外傷性股関節脱臼)、大腿骨頭すべり症、骨盤部放射線照射、減圧症などに合併する大腿骨頭壊死、及び小児に発生するペルテス病は除外する。

<重症度分類>

Type B、Type Cまたは、Stage 2以上を対象とする。

特発性大腿骨頭壊死症の壊死域局在による病型分類

Type A: 壊死域が臼蓋荷重面の内側 1/3 未満にとどまるもの、または壊死域が非荷重部のみに存在するもの

Type B: 壊死域が臼蓋荷重面の内側 1/3 以上 2/3 未満の範囲に存在するもの

Type C: 壊死域が臼蓋荷重面の内側 2/3 以上におよぶもの

Type C-1: 壊死域の外側端が臼蓋縁内にあるもの

Type C-2: 壊死域の外側端が臼蓋縁をこえるもの

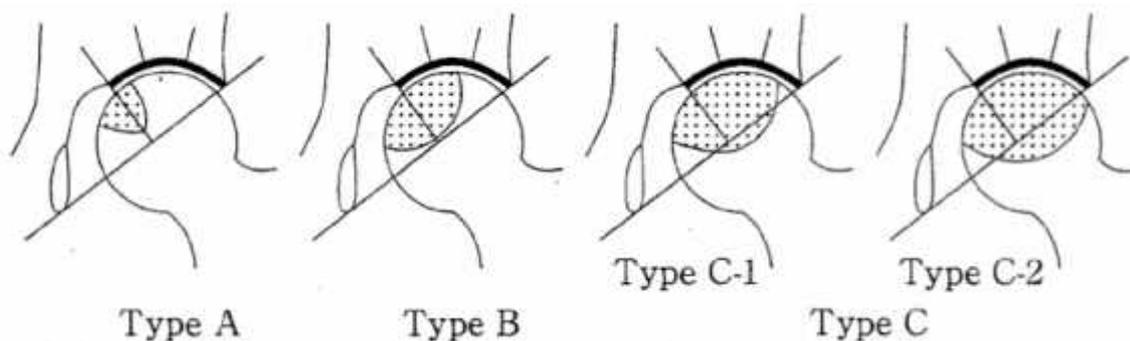
注 1) X 線/MRI の両方またはいずれかで判定する。

注 2) X 線は股関節正画像で判定する。

注 3) MRI は T1 強調像の冠状断骨頭中央撮像面で判定する

注 4) 臼蓋荷重面の算定方法

臼蓋縁と涙痕下縁を結ぶ線の垂直二等分線が臼蓋と交差した点から外側を臼蓋荷重面とする。



特発性大腿骨頭壊死症の病期(Stage)分類

Stage 1: X 線像の特異的異常所見はないが、MRI、骨シンチグラム、または病理組織像で特異的異常所見がある時期

Stage 2: X 線像で帯状硬化像があるが、骨頭の圧潰(collapse)がない時期

Stage 3: 骨頭の圧潰があるが、関節裂隙は保たれている時期(骨頭および臼蓋の軽度な骨棘形成はあってもよい)

Stage 3A: 圧潰が 3mm 未満の時期

Stage 3B: 圧潰が 3mm 以上の時期

Stage 4: 明らかな関節症性変化が出現する時期

注: 1 骨頭の正面と側面の2方向 X 線像で評価する(正面像では骨頭圧潰が明らかでなくても側面像で圧潰が明らかであれば側面像所見を採用して病期を判定すること)

2 側面像は股関節屈曲 90 度・外転 45 度・内外旋中間位で正面から撮影する(杉岡法)

日本整形外科学会股関節機能判定基準を用いて、患側について「可」、「不可」を対象とする

日本整形外科学会股関節機能判定基準 (JOA Hip score)

疼痛 (40点満点)

評価	右	左
股関節に関する愁訴が全く無い	40	40
不定愁訴 (違和感、疲労感) があるが痛みが無い	35	35
歩行時痛みがない。ただし歩行開始時、長距離歩行後、疼痛を伴うことがある	30	30
自発痛は無い。歩行時疼痛はあるが短時間の休息で消退する。	20	20
自発痛が時々ある。歩行時疼痛はあるが、休息により軽快する。	10	10
持続する自発痛、または夜間痛がある。	0	0

可動域 (20点満点)

評価	右	左
屈曲 ・関節角度を10度刻みとし、10度毎に1点。ただし120度以上は全て12点とする。 (屈曲拘縮のある場合にはこれを引き、可動域で評価する)	()度 ()点	()度 ()点
外転 ・関節角度を10度刻みとし、10度毎に1点。ただし30度以上は全て8点とする。	()度 ()点	()度 ()点

歩行能力 (20点満点)

評価	右	左
長距離歩行、速足が可能、歩容は正常	20	20
長距離歩行、速足が可能だが軽度の跛行を伴うことがある	18	18
杖なしで30分または2kmの歩行が可能。跛行があるが、日常生活にはほとんど支障が無い	15	15
杖なしで10-15分、または500mの歩行が可能。跛行がある。それ以上の場合1本杖が必要。	10	10
屋内活動はできるが屋外活動は困難。2本杖を必要とする	5	5
ほとんど歩行不能	0	0

日常生活動作 (20点満点)

評価	容易	困難	不可
腰掛け	4	2	0
立ち仕事 (家事を含む) (持続時間約30分。休憩を要する場合は困難とする。5分くらいしかできない場合は不可とする)	4	2	0
しゃがみ込み・立ち上がり (支持が必要な場合は困難とする)	4	2	0
階段の昇り降り (手すりを要する場合は困難とする)	4	2	0
車、バスなどの乗り降り	4	2	0

左右各100点満点

90点以上:優

80点以上90点未満:良

70点以上80点未満:可

70点未満:不可

※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。

- 73 下垂体性 ADH 分泌異常症
- 74 下垂体性 TSH 分泌亢進症
- 75 下垂体性 PRL 分泌亢進症
- 76 下垂体性 ACTH 分泌亢進症
- 77 下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進症
- 78 下垂体性成長ホルモン分泌異常症
- 79 下垂体前葉機能低下症

○ 概要

1. 概要

下垂体から分泌される ADH、ACTH、TSH、GH、LH、FSH、PRL の単独ないし複数のホルモン分泌障害あるいは分泌亢進により、主として末梢ホルモン欠乏あるいは過剰による多彩な症状を呈する疾患である。病因は、下垂体自体の障害と、下垂体ホルモンの分泌を制御する視床下部の障害、および両者を連結する下垂体茎部の障害に分類される。実際は障害部位が複数の領域にまたがっていることも多い。

すべての前葉ホルモン分泌が障害されているものを汎下垂体機能低下症、複数のホルモンが種々の程度に障害されているものを部分型下垂体機能低下症と呼ぶ。また単一のホルモンのみが欠損するものは、単独欠損症と呼ばれる。一方、分泌亢進は通常単独のホルモンのみとなる。

2. 原因

汎ないし部分型下垂体機能低下症では、脳・下垂体領域の器質的疾患、特に腫瘍（下垂体腫瘍、頭蓋咽頭腫、胚細胞腫瘍など）、炎症性疾患（肉芽腫性疾患としてサルコイドーシス、ランゲルハンス組織球症、IgG4 関連疾患など、自己免疫性炎症性疾患としてリンパ球性下垂体炎など）、外傷・手術によるものが最も多い。分娩時大出血に伴う下垂体壊死（シーハン症候群）の頻度は低下している。一方、単独欠損症は GH や ACTH に多く、前者では出産時の児のトラブル（骨盤位分娩など）が、後者では自己免疫機序の関与が示唆されている。稀に遺伝性異常に起因する例があり、PIT1（TSH、GH、PRL 複合欠損）、PROP1（TSH、GH、PRL、LH、FSH 複合欠損）、TPIT（ACTH）、GH、SHOX、GRHR（GH）などが知られている。Kallmann 症候群の原因遺伝子である KAL1 などの視床下部遺伝子異常は LH、FSH 欠損による先天性性腺機能低下症の原因となる。

また分泌亢進症に関しては、腺腫、上位の視床下部における調節機能異常等が挙げられる。

3. 症状

欠損あるいは過剰となるホルモンの種類により多彩な症状を呈する。

4. 治療法

基礎疾患に対する治療

原因となっている腫瘍性ないし炎症性疾患が存在する場合は、正確な診断のもとに、各々の疾患に対し、手術等の適切な治療法を選択する。

ホルモン欠乏に対する治療

下垂体機能低下症に対しては、欠乏するホルモンの種類や程度に応じたホルモン補充療法が行われる。下垂体ホルモンはペプチドないし糖蛋白ホルモンのため、経口で投与しても無効である。このため通常、各ホルモンの制御下にある末梢ホルモンを投与する。GHのみは、それ自体を注射で投与する。

以下に、ホルモン毎の補充療法の概略を示す。

- ADH 分泌不全(中枢性尿崩症)： デスマプレシンの点鼻薬あるいは口腔内崩壊錠での補充を行う。
- ACTH 分泌不全： 通常ヒドロコルチゾン 15 -20 mg/日を補充する。感染症、発熱、外傷などのストレス時は 2-3 倍に増量する。
- TSH 分泌不全： ACTH 分泌不全と合併する場合は、ヒドロコルチゾン補充開始 5- 7 日後に開始する。通常少量から開始し、2-4 週間ごとに徐々に増量、末梢血甲状腺ホルモン値が FT4 基準範囲上限、FT3 基準範囲となる量を維持量とする。
- GH 分泌不全： 小児に対しては早期から GH 注射を開始し、最終身長の正常化を目標とする。成人に対しては、重症 GH 欠損であることを GHRP2 試験で確認の上、比較的少量から GH の自己注射を開始し、血中 IGF-I 値を目安として維持量を決定する。
- LH,FSH 分泌不全： 男性では男性機能の維持を目的としてエナント酸テストステロンデポ剤の注射による補充 (2-4 週に1回)を、女性では無月経の程度によりプロゲステロゲン剤(ホルムスルム療法)やエストロゲン剤・プロゲステロゲン剤併用(カウフマン療法)を行なう。一方、妊孕性獲得を目的とする男性では hCG-hMG(FSH)療法を、挙児希望を目的とする女性では排卵誘発療法(第 1 度無月経ではクロミフェン療法、第 2 度無月経では hCG-hMG(FSH)療法や LHRH 間欠投与法)を行なう。
- プロラクチン分泌不全： 補充療法は通常行われない。

分泌亢進症に対する治療

前述した基礎疾患の治療と平行して、あるいは治療後にもホルモン過剰による症状が残存した場合には、以下の治療を行う。

- ADH 分泌亢進症(SIADH)： 水制限。異所性 ADH 産生腫瘍については、フィズリン(ADH-V2 受容体拮抗薬)の使用。
- TSH 分泌亢進症： ソマトスタチンアナログ製剤の使用。
- PRL 分泌亢進症： ドパミン作動薬(カベルゴリン、ブロモクリプチンまたはテルグリド)の使用。
- ACTH 分泌亢進症： ステロイド合成酵素阻害薬(メピロン)の使用。
- LH、FSH 分泌亢進症： LH-RH 誘導体の使用。またアンドロゲン拮抗薬もゴナドトロピン分泌抑制作用を有するため使用される。
- GH分泌亢進症： ソマトスタチン誘導体(オクトレオチド、ランレオチド)、GH 受容体拮抗薬(ペグビソマント)やドパミン作動薬(ブロモクリプチン、カベルゴリン)を使用する。

5. 予後

ホルモン補充療法(副腎皮質ステロイド、甲状腺ホルモン)が適切に行われている場合、予後は一般健常者とほとんど差がないことが近年の疫学的調査により確認されている。一方、GH 補充療法ならびに性ホルモン補充療法が予後に及ぼす効果に関しては、未だ一定の見解は確立されていない。現時点では、患者

の QOL 改善効果を期待して一部の患者に行われているのが現状である。

分泌亢進症については、原因疾患がある場合はそれに予後が左右される。また、ACTH分泌亢進症では、血中コルチゾール濃度が30～50 $\mu\text{g/dl}$ を超えた状態が長く続くと、感染症を合併しやすく予後不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

17,069 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)

6. 重症度分類

研究班の重症度分類を用いて、軽症、中等度、重症と3段階に分類されている場合には中等度以上を、軽症、重症と2段階に分類されている場合には重症を対象とする。

○ 情報提供元

「間脳下垂体機能障害に関する調査研究班」

研究代表者 名古屋大学大学院医学系研究科糖尿病・内分泌内科学 教授 大磯 ユタカ

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

73 下垂体性ADH分泌異常症

A. バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）

完全型及び部分型を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症候

- ① 口渇
- ② 多飲
- ③ 多尿

(2) 検査所見

- ① 尿量は1日3,000ml以上。
- ② 尿浸透圧は300mOsm/kg以下。
- ③ 水制限試験においても尿浸透圧は300mOsm/kgを越えない。
- ④ 血漿バゾプレシン濃度: 血清ナトリウム濃度と比較して相対的に低下する。
5%高張食塩水負荷(0.05ml/kg/minで120分間点滴投与)時に、血清ナトリウムと血漿バゾプレシンがそれぞれ、i)144mEq/Lで1.5pg/ml以下、ii)146mEq/Lで2.5pg/ml以下、iii)148mEq/Lで4pg/ml以下、iv)150mEq/L以上で6pg/ml以下である。
- ⑤ バゾプレシン負荷試験で尿量は減少し、尿浸透圧は300mOsm/kg以上に上昇する。

(3) 鑑別診断

多尿を来す中枢性尿崩症以外の疾患として次のものを除外する。

- ① 高カルシウム血症: 血清カルシウム濃度が11.0mg/dlを上回る。
- ② 心因性多飲症: 高張食塩水負荷試験と水制限試験で尿量の減少と尿浸透圧の上昇および血漿バゾプレシン濃度の上昇を認める。
- ③ 腎性尿崩症: バゾプレシン負荷試験で尿量の減少と尿浸透圧の上昇を認めない。定常状態での血漿バゾプレシン濃度の基準値は1.0pg/ml以上となっている。

2. 参考事項

- (1) 血清ナトリウム濃度は正常域の上限に近づく。
- (2) T1 強調 MRI 画像における下垂体後葉輝度の低下。但し、高齢者では正常人でも低下することがある。

3. 診断基準

完全型中枢性尿崩症: 1(1)の①から③すべての項目を満たし、かつ1(2)の①から⑤すべての項目を満たすもの。

部分型中枢性尿崩症: 1(1)の①から③すべての項目を満たし、かつ1(2)の①、②、⑤を満たし、1(2)の④ i から iv の 1 項目を満たすもの。

B. バゾプレシン分泌過剰症(SIADH)

確実例を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症状

脱水の所見を認めない。

(2) 検査所見

- ① 低ナトリウム血症: 血清ナトリウム濃度は 135mEq/L を下回る。
- ② 血漿バゾプレシン値: 血清ナトリウムが 135mEq/L 未満で、血漿バゾプレシン値が測定感度以上である。
- ③ 低浸透圧血症: 血漿浸透圧は 280mOsm/kg を下回る。
- ④ 高張尿: 尿浸透圧は 300mOsm/kg を上回る。
- ⑤ ナトリウム利尿の持続: 尿中ナトリウム濃度は 20mEq/L 以上である。
- ⑥ 腎機能正常: 血清クレアチニンは 1.2mg/dl 以下である。
- ⑦ 副腎皮質機能正常: 早朝空腹時の血清コルチゾールは $6\mu\text{g/dl}$ 以上である。

2. 参考事項

- (1) 血漿レニン活性は 5ng/ml/h 以下であることが多い。
- (2) 血清尿酸値は 5mg/dl 以下であることが多い。
- (3) 水分摂取を制限すると脱水が進行することなく低ナトリウム血症が改善する。

3. 鑑別診断

- (1) 細胞外液量の過剰な低ナトリウム血症: 心不全、肝硬変の腹水貯留時、ネフローゼ症候群
- (2) ナトリウム漏出が著明な低ナトリウム血症: 腎性ナトリウム喪失、下痢、嘔吐
- (3) 異所性 ADH 分泌腫瘍

4. 診断基準

確実例: (1)を満たし、かつ(2)①から⑦すべての項目を満たすもの。

<重症度分類>

以下に示す項目のうち最も重症度の高い項目を疾患の重症度とし、中等症以上を対象とする。

バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）

- 軽症： 尿量 3000～6000mL/日
尿浸透圧 251mOsm/L 以上
血漿 ADH 濃度 1.0pg/mL 以上 (5%高張食塩水負荷試験後の最大反応値)
血清 Na 濃度 146mEq/L 以下
皮膚・粘膜乾燥 なし
- 中等症：尿量 6000～9000mL/日
尿浸透圧 151～250mOsm/L
血漿 ADH 濃度 0.5～0.9pg/mL 以上
血清 Na 濃度 147～152mEq/L
皮膚・粘膜乾燥 軽度の乾燥
- 重症： 尿量 9000mL/日以上
尿浸透圧 150mOsm/L 以下
血漿 ADH 濃度 0.4pg/mL 以下
血清 Na 153mEq/L 以上
皮膚・粘膜乾燥 高度の乾燥(飲水が十分に出来ない場合)

バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH)

- 軽症： 血清 Na 濃度 125～134mEq/L
意識障害 なし
筋肉痙攣 なし
全身状態 異常なし～倦怠感、食欲低下
- 中等症：血清 Na 濃度 115～124mEq/L
意識障害 JCS I -1～JCS I -3
筋肉痙攣 四肢筋のこわばり～筋繊維痙攣
全身状態 頭痛～悪心
- 重症： 血清 Na 濃度 114mEq/L 以下
意識障害 JCS II～JCS III
筋肉痙攣 全身痙攣
全身状態 高度の倦怠感、頭痛、嘔吐など

74 下垂体性TSH分泌亢進症

<診断基準>

確実例、疑い例を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主要症候

- ① 甲状腺中毒症状(動悸、頻脈、発汗増加、体重減少)を認める。
- ② びまん性甲状腺腫大を認める。
- ③ 下垂体腫瘍の腫大による症状(頭痛、視野障害)を認める。

(2) 検査所見

- ① 血中甲状腺ホルモンが高値にもかかわらず、血中 TSH は用いた検査キットにおける健常者の年齢・性別基準値と比して正常値~ 高値を示す。
- ② 画像診断(MRI または CT)で下垂体腫瘍を認める。
- ③ 摘出した下垂体腫瘍組織の免疫組織学的検索により TSH β ないしは TSH 染色性を認める。

2. 参考事項

- (1) α サブユニット/ TSH モル比 >1.0 (注1)
- (2) TRH 試験により血中 TSH は無~低反応を示す(頂値の TSH は前値の 2 倍以下となる)例が多い。
- (3) 他の下垂体ホルモンの分泌異常を伴い、それぞれの過剰ホルモンによる症候を示すことがある。
(注1)閉経後や妊娠中は除く (ゴナドトロピン高値のため)

3. 鑑別診断

下垂体腫瘍を認めない時は甲状腺ホルモン不応症との鑑別を必要とする。

4. 診断基準

確実例: (1)の1項目以上を満たし、かつ(2)①から③すべての項目を満たすもの。

疑い例: (1)の1項目以上を満たし、かつ(2)の①、②を満たすもの。

<重症度分類>

以下に示す項目のうち最も重症度の高い項目を疾患の重症度とし、重症を対象とする。

軽症： 血清遊離 T4 濃度 1.5～3.0ng/dL

血清 TSH 濃度 5.0 μ U/mL 以下

画像所見 下垂体微小腺腫

重症： 血清遊離 T4 濃度 3.1ng/dL 以上

血清 TSH 濃度 5.1 μ U/mL 以上

画像所見 下垂体腺腫

75 下垂体性 PRL 分泌亢進症

確実例を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症候

- ① 女性：月経不順・無月経、不妊、乳汁分泌、頭痛、視力視野障害
- ② 男性：性欲低下、陰萎、頭痛、視力視野障害、女性化乳房、乳汁分泌

(2) 検査所見

血中 PRL 基礎値の上昇：複数回、安静時に採血し免疫学的測定法で測定して、いずれも 20ng/ml 以上を確認する。

2. 鑑別診断

薬物服用によるプロラクチン分泌過剰、原発性甲状腺機能低下症、異所性プロラクチン産生腫瘍、慢性腎不全、胸壁疾患

3. 診断基準

確実例：(1)の1項目を満たし、かつ(2)を満たすもの。

<重症度分類>

以下に示す項目のうち最も重症度の高い項目を疾患の重症度とし、中等症以上を対象とする。

軽症： 血清 PRL 濃度 20～50ng/mL

臨床所見 不規則な月経

画像所見他 微小下垂体腺腫 種々の原因による高 PRL 血症*

中等症：血清 PRL 濃度 51～200ng/mL

臨床所見 無月経・乳汁漏出、性機能低下

画像所見他 下垂体腺腫 種々の原因による高 PRL 血症*

重症： 血清 PRL 濃度 201ng/mL 以上

臨床所見 無月経・乳汁漏出、性機能低下、汎下垂体機能低下

画像所見他 下垂体腺腫(含む巨大腺腫)

*高 PRL 血症の原因として薬剤服用、視床下部障害、甲状腺機能低下、慢性腎不全など種々の物が含まれるため、除外診断を行うこと。

76 下垂体性 ACTH 分泌亢進症

確実例、ほぼ確実例を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症候

① 特異的症候

- (ア) 満月様顔貌
- (イ) 中心性肥満または水牛様脂肪沈着
- (ウ) 皮膚の伸展性赤紫色皮膚線条(巾 1cm 以上)
- (エ) 皮膚のひ薄化および皮下溢血
- (オ) 近位筋萎縮による筋力低下
- (カ) 小児における肥満を伴った発育遅延

② 非特異的症候

- (ア) 高血圧
- (イ) 月経異常
- (ウ) 座瘡(にきび)
- (エ) 多毛
- (オ) 浮腫
- (カ) 耐糖能異常
- (キ) 骨粗鬆症
- (ク) 色素沈着
- (ケ) 精神異常

上記の①特異的症候および②非特異的症候の中から、それぞれ一つ以上を認める。

(2) 検査所見

- ① 血中 ACTH とコルチゾール(同時測定)が高値～正常を示す。
- ② 尿中遊離コルチゾールが高値～正常を示す。

上記のうち、①は必須である。

上記の①、②を満たす場合、ACTH の自立性分泌を証明する目的で、(3)のスクリーニング検査を行う。

(3) スクリーニング検査

- ① 一晩少量デキサメサゾン抑制試験: 前日深夜に少量(0.5mg) のデキサメタゾンを内服した翌朝(8-10 時)の血中コルチゾール値が $5 \mu\text{g}/\text{dl}$ 以上を示す。
- ② 血中コルチゾール日内変動: 複数日において深夜睡眠時の血中コルチゾール値が $5 \mu\text{g}/\text{dl}$ 以上を示す。
- ③ DDAVP 試験: DDAVP($4 \mu\text{g}$) 静注後の血中 ACTH 値が前値の 1.5 倍以上を示す。
- ④ 複数日において深夜唾液中コルチゾール値が、その施設における平均値の 1.5 倍以上を示す。

①は必須で、さらに②～④のいずれかを満たす場合、ACTH 依存性クッシング症候群を考え、異所性 ACTH 症候群との鑑別を目的に確定診断検査を行う。

(4)確定診断検査

- ① CRH 試験: ヒト CRH (100 μ g) 静注後の血中 ACTH 頂値が前値の 1.5 倍以上に増加する。
- ② 一晩大量デキサメタゾン抑制試験: 前日深夜に大量(8mg) のデキサメタゾンを内服した翌朝(8-10 時) の血中コルチゾール値が前値の半分以下に抑制される。
- ③ 画像検査: MRI 検査により下垂体腫瘍の存在を証明する。
- ④(選択的静脈洞血サンプリング:(海綿静脈洞または下錐体静脈洞): 本検査において血中 ACTH 値の中枢・末梢比(C/P 比)が 2 以上(CRH 刺激後は 3 以上) ならクッシング病、2 未満(CRH 刺激後は 3 未満)なら異所性 ACTH 産生腫瘍の可能性が高い。

2. 診断基準

確実例: (1)、(2)、(3)および(4)の① ② ③ ④を満たす

ほぼ確実例: (1)、(2)、(3)および(4)の① ② ③を満たす

疑い例: (1)、(2)、(3)を満たす

<重症度分類>

以下に示す項目のうち最も重症度の高い項目を疾患の重症度とし、中等症以上を対象とする。

軽症：血清コルチゾール濃度 $10 \mu\text{g/dL}$ 以下

尿中遊離コルチゾール排泄量 $100 \mu\text{g/日}$ 以下

中等症：血清コルチゾール濃度 $10.1 \sim 20 \mu\text{g/dL}$

尿中遊離コルチゾール排泄量 $101 \sim 300 \mu\text{g/日}$

重症：血清コルチゾール濃度 $20.1 \mu\text{g/dL}$ 以下

尿中遊離コルチゾール排泄量 $301 \mu\text{g/日}$ 以上

77 下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進症

中枢性思春期早発症と下垂体ゴナドトロピンを対象とする。

A.中枢性思春期早発症:小児慢性特定疾患における診断基準を適用(ここでは省略)

B.下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍

確実例を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症候

- ①小児:性ホルモン分泌亢進症候
- ②成人男性:女性化乳房
- ③閉経期前の成人女性:過少月経
- ④その他に腫瘍に伴う中枢神経症状を認める

(2) 検査所見

- ①腫瘍によって産生されるゴナドトロピン(LH、FSH、hCG)または GnRH(LHRH)によって生じるゴナドトロピン分泌過剰を認める。FSH 産生腫瘍が多い。
- ②画像診断で視床下部や下垂体に腫瘍性病変を認める。
- ③免疫組織化学的にゴナドトロピン産生を認める。

2. 診断基準

確実例:(1)ならびに(2)を満たす。

3. 鑑別診断

原発性性腺機能低下に基づく反応性ゴナドトロピン分泌過剰。性ホルモン分泌低下の症候に加えて、ゴナドトロピン値の高値を示す。

下記の値が目安であるが、他の臨床症状をあわせて診断する。

- 1) 精巣機能低下症 FSH >20mIU/mL
- 2) 卵巣機能低下症 FSH >20mIU/mL

<重症度分類>

重症を対象とする。

軽症: 下記以外。

重症: 次のいずれかを満たす。

視床下部腫瘍(胚細胞腫や奇形腫または過誤腫)による hCG または GnRH 産生
下垂体機能低下症を併発するゴナドトロピン産生下垂体腺腫

78 下垂体性成長ホルモン分泌異常症

確実例を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症候(注 1)

- ① 手足の容積の増大
- ② 先端巨大症様顔貌(眉弓部の膨隆, 鼻・口唇の肥大, 下顎の突出など)
- ③ 巨大舌

(2) 検査所見

- ① 成長ホルモン(GH)分泌の過剰。
血中 GH 値がブドウ糖 75g 経口投与で正常域まで抑制されない。(注 2)
- ② 血中 IGF-1 (ソマトメジン C) の高値(年齢・性別基準値の 2SD 以上)。(注 3)
- ③ CT または MRI で下垂体腺腫の所見を認める。(注 4)

2. 参考事項

副症候および検査所見

- (1) 発汗過多
- (2) 頭痛
- (3) 視野障害
- (4) 女性における月経異常
- (5) 睡眠時無呼吸症候群
- (6) 耐糖能異常
- (7) 高血圧
- (8) 咬合不全
- (9) 頭蓋骨および手足の単純X線の異常(注 5)

3. 診断基準

確実例: 1(1)①から③の1項目以上を満たし、かつ1(2)①から③すべての項目を満たすもの。

可能性を考慮: ブドウ糖負荷で GH が正常域に抑制されたり、臨床症候が軽微な場合でも、IGF-1 が高値で、1(2)③を満たすもの。

(注 1) 発病初期例や非典型例では症候が顕著でない場合がある。

(注 2) 正常域とは血中 GH 底値 1 ng/ml (リコンビナント GH を標準品とする GH 測定法)未満である。糖尿病、肝疾患、腎疾患、青年では血中 GH 値が正常域まで抑制されないことがある。また、本症では血中 GH 値が TRH や LH-RH 刺激で増加(奇異性上昇)することや、プロモクリプチンなどのドパミン作動薬で血中 GH 値が増加しないことがある。さらに、腎機能が正常の場合に採取した尿中 GH 濃度が正常値に比べ高値である。

(注 3) 健常者の年齢・性別基準値を参照する。栄養障害、肝疾患、腎疾患、甲状腺機能低下症、コントロール不良の糖尿病などが合併すると血中 IGF-I が高値を示さないことがある。

IGF- I の基準値としては別添の資料を参考のこと。

(注 4) 明らかな下垂体腺腫所見を認めない時や、ごく稀に GHRH 産生腫瘍の場合がある。

(注 5) 頭蓋骨単純 X 線でトルコ鞍の拡大および破壊、副鼻腔の拡大と突出、外後頭隆起の突出、下顎角の開大と下顎の突出など、手 X 線で手指末節骨の花キャベツ様肥大変形、足 X 線で足底部軟部組織厚 heel pad の増大=22mm 以上を認める。

日本人血中IGF-I濃度基準範囲(「第一」キット)

平成19年3月改訂

男性					年齢	女性				
-2SD	-1SD	中央値	+1SD	+2SD		-2SD	-1SD	中央値	+1SD	+2SD
142	195	254	320	391	18	182	222	271	333	410
139	191	249	313	383	19	178	217	265	325	401
136	187	243	306	375	20	173	211	259	318	391
133	182	238	300	368	21	168	206	253	310	382
130	178	233	293	360	22	163	201	246	303	373
127	174	228	287	352	23	159	195	240	296	363
124	170	222	280	344	24	154	190	234	288	354
121	166	217	274	336	25	150	185	229	281	345
119	163	212	268	329	26	146	180	223	274	336
116	159	208	262	322	27	141	176	217	267	328
114	155	203	256	315	28	137	171	212	261	320
111	152	199	251	309	29	133	166	206	254	312
109	149	195	246	303	30	129	162	201	248	304
107	146	191	241	297	31	126	158	196	242	297
105	143	187	237	292	32	122	154	192	237	290
103	141	184	233	287	33	119	150	187	231	283
102	138	181	229	283	34	115	146	183	226	277
100	136	178	226	279	35	112	142	178	221	271
99	134	175	222	275	36	109	139	174	216	265
97	132	173	219	272	37	106	135	170	211	260
96	131	171	217	269	38	103	132	166	207	254
95	129	168	214	266	39	100	129	163	203	250
94	127	166	212	263	40	98	126	159	199	245
94	126	165	209	261	41	95	123	156	195	240
93	125	163	207	259	42	93	120	153	191	236
92	124	161	206	257	43	90	117	150	188	233
92	123	160	204	255	44	88	115	147	185	229
91	122	159	202	253	45	87	113	145	182	226
90	121	157	201	251	46	85	111	142	180	224
90	120	156	199	250	47	83	109	140	177	221
89	118	154	197	248	48	82	108	138	176	219
88	117	153	196	246	49	81	106	137	174	218
87	116	152	194	245	50	80	105	135	172	216
87	115	151	193	243	51	79	104	134	171	215
86	114	149	192	242	52	78	102	133	169	213
85	114	148	190	240	53	77	101	131	168	212
84	113	147	189	239	54	76	100	130	167	211
84	112	146	188	238	55	75	99	129	165	210
83	111	145	187	237	56	74	98	128	164	208
82	110	144	186	236	57	73	97	126	162	207
81	109	143	185	235	58	72	95	125	161	205
80	108	142	184	233	59	71	94	123	159	203
79	107	141	182	232	60	70	93	121	157	201
77	105	140	181	230	61	69	91	120	155	198
76	104	138	180	228	62	68	90	118	153	196
75	103	137	178	226	63	66	88	116	151	194
73	101	135	176	224	64	65	87	114	149	191
72	100	134	174	221	65	64	85	112	146	188
70	98	132	172	219	66	62	84	110	144	186
68	96	130	170	216	67	61	82	109	142	183
66	95	128	168	213	68	60	80	107	139	180
65	93	126	165	209	69	59	79	105	137	177
63	91	124	162	206	70	57	77	103	135	175
61	89	122	160	202	71	56	76	101	133	172
58	87	119	157	198	72	55	75	100	131	170
56	84	117	153	194	73	54	73	98	129	167
54	82	114	150	190	74	53	72	96	127	165
52	80	112	147	185	75	52	71	95	125	163
50	78	109	144	181	76	50	69	93	123	160
48	75	106	140	177	77	49	68	92	121	158
46	73	104	137	172	78	48	67	90	119	155
43	71	101	133	167	79					
41	69	98	130	163	80					
39	66	95	126	158	81					
37	64	93	123	154	82					
35	62	90	119	149	83					

<重症度分類>

以下に示す項目のうち最も重症度の高い項目を疾患の重症度とし、中等症以上を対象とする。

軽症：血清 GH 濃度 1ng/mL 以下

血清 IGF-1 濃度 SD スコア +2.5 以下

合併症の進行はない

中等症：血清 GH 濃度 1.1～2.5ng/mL

血清 IGF-1 濃度 SD スコア +2.51 以上

臨床的活動性(頭痛、発汗過多、感覚異常、関節痛のうち、2 つ以上の臨床症状)を認める

重症：血清 GH 濃度 2.6ng/mL 以上

血清 IGF-1 濃度 SD スコア +2.51 以上

臨床的活動性および合併症の進行を認める

79 下垂体前葉機能低下症

以下の A から E に示す各ホルモンの分泌低下症のいずれかの診断基準を満たす「確実例」を対象とする。

A. ゴナドトロピン分泌低下症

1. 主要項目

(1) 主症候

- ① 二次性徴の欠如(男子 15 歳以上、女子 13 歳以上)または二次性徴の進行停止
- ② 月経異常(無月経、無排卵周期症、稀発月経など)
- ③ 性欲低下、勃起障害、不妊
- ④ 陰毛・腋毛の脱落、性器萎縮、乳房萎縮
- ⑤ 小陰茎、停留精巣、尿道下裂、無嗅症(Kallmann 症候群)を伴うことがある。

(2) 検査所見

- ① 血中ゴナドトロピン(LH、FSH)は高値ではない。
- ② ゴナドトロピン分泌刺激検査(LH-RH test, clomiphene, estrogen 投与等)に対して血中ゴナドトロピンは低ないし無反応。但し、視床下部性ゴナドトロピン分泌低下症の場合は、GnRH(LHRH)の1回または連続投与で正常反応を示すことがある。
- ③ 血中、尿中性ステロイド(estrogen, progesterone, testosterone など)の低値
- ④ ゴナドトロピン負荷に対して性ホルモン分泌増加反応がある。

2. 除外規定

ゴナドトロピン分泌を低下させる薬剤投与や高度肥満・神経性食思不振症を除く。

3. 診断基準

確実例: (1)の1項目以上と(2)の全項目を満たす。

B. 副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)分泌低下症

1. 主要項目

(1) 主症候

- ① 全身倦怠感
- ② 易疲労性
- ③ 食欲不振
- ④ 意識消失(低血糖や低ナトリウム血症による)
- ⑤ 低血圧

(2) 検査所見

- ① 血中コルチゾールの低値
- ② 尿中遊離コルチゾール排泄量の低下

- ③ 血中 ACTH は高値ではない。
- ④ ACTH 分泌刺激試験(CRH、インスリン負荷など)に対して、血中 ACTH およびコルチゾールは低反応ないし無反応を示す。
- ⑤ 迅速 ACTH(コートロシン)負荷に対して血中コルチゾールは低反応を示す。但し、ACTH-Z(コートロシン Z)連続負荷に対しては増加反応がある。

2. 除外規定

ACTH 分泌を低下させる薬剤投与を除く。

3. 診断基準

確実例:(1)の1項目以上と(2)の①~③を満たし、④あるいは④および⑤を満たす。

C. 甲状腺刺激ホルモン(TSH)分泌低下症

1. 主要項目

(1)主症候

- ① 耐寒性の低下
- ② 不活発
- ③ 皮膚乾燥
- ④ 徐脈
- ⑤ 脱毛
- ⑥ 発育障害

(2) 検査所見

- ① 血中 TSH は高値ではない。
- ② TSH 分泌刺激試験(TRH 負荷など)に対して、血中 TSH は低反応ないし無反応。但し視床下部性の場合、TRH の1回または連続投与で清浄反応を示すことがある。
- ③ 血中甲状腺ホルモン(freeT4、freeT3 など)の低値。

2. 除外規定

TSH 分泌を低下させる薬剤投与を除く。

2. 診断基準

確実例:(1)の1項目以上と(2)の3項目を満たす。

D. 成長ホルモン(GH)分泌不全症

D-1. 小児 (GH 分泌不全性低身長症)

(※小児の診断は小児慢性特定疾病の基準に準ずる)

1. 主要項目

(1) 主症候

- ① 成長障害があること。(通常は、身体のつきあいはとれていて、身長は標準身長の $-2.0SD$ 以下、あるいは身長が正常範囲であっても、成長速度が2年以上にわたって標準値の $-1.5SD$ 以下であること。)
- ② 乳幼児で、低身長を認めない場合であっても、成長ホルモン分泌不全が原因と考えられる症候性低血糖がある場合。
- ③ 頭蓋内器質性疾患や他の下垂体ホルモン分泌不全があるとき。

(2) 検査所見

成長ホルモン(GH)分泌刺激試験として、インスリン負荷、アルギニン負荷、L-DOPA 負荷、クロニジン負荷、グルカゴン負荷、またはGHRP-2負荷試験を行い、下記の値が得られること:、インスリン負荷、アルギニン負荷、L-DOPA 負荷、クロニジン負荷、またはグルカゴン負荷試験において、原則として負荷前および負荷後120分間(グルカゴン負荷では180分間)にわたり、30分毎に測定した血清中GH濃度の頂値が 6ng/ml 以下であること。GHRP-2負荷試験で、負荷前および負荷後60分にわたり、15分毎に測定した血清GH頂値が 16ng/ml 以下であること。

2. 診断基準

以下を満たすものを「確実例」とし、いずれかに分類すること。

重症:主症候が1(1)①を満たし、かつ1(2)の2種以上の分泌刺激試験におけるGH頂値がすべて 3ng/ml 以下(GHRP-2負荷試験では 10ng/ml 以下)のもの。

または、主症候が1(1)の②または、1(1)の①と③を満たし、かつ1(2)の1種類の分泌刺激試験におけるGH頂値が 3ng/ml 以下(GHRP-2負荷試験では 10ng/ml 以下)のもの。

中等症:「重症成長ホルモン分泌不全性低身長症」を除く成長ホルモン分泌不全性低身長症のうち、全てのGH頂値が 6ng/mL 以下(GHRP-2負荷試験では 16ng/ml 以下)のもの。

D-2. 成人 (成人 GH 分泌不全症)

1. 主要項目

I 主症候および既往歴

- 1 小児期発症では成長障害を伴う(注1)。
- 2 易疲労感、スタミナ低下、集中力低下、気力低下、うつ状態、性欲低下などの自覚症状を伴うことがある。
- 3 身体所見として皮膚の乾燥と菲薄化、体毛の柔軟化、体脂肪(内臓脂肪)の増加、ウエスト/ヒップ比の増加、除脂肪体重の低下、骨量の低下、筋力低下などがある。
- 4 頭蓋内器質性疾患(注2)の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある。

II 検査所見

- 1 成長ホルモン(GH)分泌刺激試験として、インスリン負荷、アルギニン負荷、グルカゴン負荷、またはGHRP-2 負荷試験を行い(注3)、下記の値が得られること(注4):インスリン負荷、アルギニン負荷またはグルカゴン負荷試験において、負荷前および負荷後120分間(グルカゴン負荷では180分間)にわたり、30分ごとに測定した血清(血漿)GHの頂値が3 ng/ml以下である(注4、5)。GHRP-2負荷試験で、負荷前および負荷後60分にわたり、15分毎に測定した血清(血漿)GH 頂値が9 ng/ml以下であるとき、インスリン負荷におけるGH 頂値1.8 ng/ml以下に相当する低GH 分泌反応であるとみなす(注5)。
- 2 GH を含めて複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある。

III 参考所見

- 1 血清(漿)IGF-I値が年齢および性を考慮した基準値に比べ低値である(注6)。

[判定基準]

成人成長ホルモン分泌不全症(「確実例」)

1. Iの1あるいはIの2と3を満たし、かつIIの1で2種類以上のGH分泌刺激試験において基準を満たすもの。
2. Iの4とIIの2を満たし、IIの1で1種類のGH分泌刺激試験において基準を満たすもの。
GHRP-2負荷試験の成績は、重症型の成人GH分泌不全症の判定に用いられる(注7)。

成人成長ホルモン分泌不全症の疑い

1. Iの1項目以上を満たし、かつIIIの1を満たすもの。

[病型分類]

重症成人成長ホルモン分泌不全症

1. Iの1あるいはIの2と3を満たし、かつIIの1で2種類以上のGH分泌刺激試験における血清(血漿)GHの頂値がすべて1.8 ng/ml以下(GHRP-2負荷試験では9 ng/ml以下)のもの。
2. Iの4とIIの2を満たし、IIの1で1種類のGH分泌刺激試験における血清(血漿)GHの頂値が1.8 ng/ml以下(GHRP-2負荷試験では9 ng/ml以下)のもの。

中等度成人成長ホルモン分泌不全症

成人GH分泌不全症の判定基準に適合するもので、重症成人GH分泌不全症以外のもの。

注意事項

- (注1) 性腺機能低下症を合併している時や適切なGH補充療法後では成長障害を認めないことがある。
- (注2) 頭蓋内の器質的障害、頭蓋部の外傷歴、手術および照射治療歴、あるいは画像検査において視床下部-下垂体の異常所見が認められ、それらにより視床下部下垂体機能障害の合併が強く示唆された場合。
- (注3) 重症成人GH分泌不全症が疑われる場合は、インスリン負荷試験またはGHRP-2負荷試験をま

ず試みる。インスリン負荷試験は虚血性心疾患や痙攣発作を持つ患者では禁忌である。追加の検査としてアルギニン負荷あるいはグルカゴン負荷試験を行う。クロニジン負荷、L-DOPA 負荷と GHRH 負荷試験は偽性低反応を示すことがあるので使用しない。

(注4) 次のような状態においては、GH 分泌刺激試験において低反応を示すことがあるので注意を必要とする。

- ・ 甲状腺機能低下症: 甲状腺ホルモンによる適切な補充療法中に検査する。
- ・ 中枢性尿崩症: DDAVP による治療中に検査する。
- ・ 成長ホルモン分泌に影響を与える下記のような薬剤投与中: 可能な限り投薬中止して検査する。
- ・ 薬理量の糖質コルチコイド, α -遮断薬, β -刺激薬, 抗ドパミン作動薬, 抗うつ薬, 抗精神病薬, 抗コリン作動薬, 抗セロトニン作動薬, 抗エストロゲン薬
- ・ 高齢者、肥満者、中枢神経疾患やうつ病に罹患した患者

(注5) 現在の GH 測定キットはリコンビナント GH に準拠した標準品を用いている。しかし、キットにより GH 値が異なるため、成長科学協会のキット毎の補正式で補正した GH 値で判定する。

(注6) 栄養障害、肝障害、コントロール不良な糖尿病、甲状腺機能低下症など他の原因による血中濃度の低下がありうる。

(注7) 重症型以外の成人 GH 分泌不全症を診断できる GHRP-2 負荷試験の血清(血漿)GH 基準値はまだ定まっていない。

(附1) 下垂体性小人症、下垂体性低身長症または GH 分泌不全性低身長症と診断されて GH 投与による治療歴が有るものでも、成人において GH 分泌刺激試験に正常な反応を示すことがあるので再度検査が必要である。

(附2) 成人において GH 単独欠損症を診断する場合には、2 種類以上の GH 分泌刺激試験において、基準を満たす必要がある。

(附3) 18 歳未満であっても骨成熟が完了して成人身長に到達している場合に本手引きの診断基準に適合する症例では、本疾患の病態はすでに始まっている可能性が考えられる。

E. プロラクチン(PRL)分泌低下症

1. 主要項目

(1) 主症候

産褥期の乳汁分泌低下

(2) 検査所見

- ① 血中 PRL 基礎値の低下。(複数回測定し、いずれも 1.5 ng/ml 未満であることを確認する。)
- ② TRH 負荷試験。TRH 負荷(200~500 μ g 静注)に対する血中 PRL の反応性の低下または欠如を認める。

2. 診断基準(「確実例」)

1(1)と(2)を満たす。

<重症度分類>

重症を対象とする。

軽症： 特発性間脳性無月経、心因性無月経など

重症： 以下のいずれかをみたすもの

間脳下垂体腫瘍などの器質的疾患に伴うもの

先天異常に伴うもの

複合型下垂体ホルモン分泌不全症または汎下垂体機能低下症

重症の成長ホルモン分泌不全症

ACTH 単独欠損症、ゴナドトロピン単独欠損症

※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。

80 家族性高コレステロール血症(ホモ接合体)

○ 概要

1. 概要

家族性高コレステロール血症(FH)は、LDL 受容体遺伝子変異による単一遺伝子疾患であり、常染色体優性遺伝形式をとる。ホモ接合体患者は 100 万人に 1 人程度の頻度で認められる。FH は高 LDL-コレステロール血症、腱黄色腫および若年性冠動脈硬化症を主徴とする。ヘテロ接合体とホモ接合体は、出現する症状や総コレステロールの値の程度、治療への反応性が全く異なり、その管理においても全く別の取り扱いをする必要がある。

2. 原因

FHは、LDL 受容体の遺伝子変異により LDL 受容体蛋白が欠損あるいはその機能が大きく障害されて、高 LDL 血症が引き起こされると考えられている。通常血漿 LDL の約 70%が肝臓で代謝されるが、ホモ接合体患者では、肝臓での LDL の代謝が正常の約 10%に低下しており、低下の程度に反比例して血漿 LDL 濃度は上昇し、血管壁へのコレステロールの沈着のリスクが高まる。そのため、FH 患者では若年より高 LDL コレステロール血症を示し、それに起因する若年性動脈硬化症が冠動脈を中心に好発する。

3. 症状

FH ホモ接合体は、出生時より著明な高 LDL コレステロール血症を呈し、皮膚黄色腫が特徴的である。アキレス腱黄色腫、角膜輪、全身性動脈硬化症は、小児期において著明に進行する。動脈硬化症は、冠動脈だけでなく大動脈弁にも進行し、特徴的な弁上狭窄、弁狭窄を形成する。黄色腫の頻度は、LDL 値の上昇の度合いと期間の長さに比例する一方、眼瞼黄色腫は FH に特異的なものではなく、正脂血症の患者にも認められる。

FHホモ接合体では、大動脈弁上狭窄、弁狭窄、冠動脈狭窄が、乳幼児期に出現し、進行して 30 歳までに狭心症、心筋梗塞、突然死を引き起こすことが知られている。胸部大動脈、腹部大動脈や肺動脈にも強い動脈硬化を引き起こす。一方、脳血管は比較的動脈硬化の進行が遅い。冠動脈硬化のほか、若年性動脈硬化は大動脈には腹部大動脈瘤として現れることがあり、その頻度は約 26%と報告されている。

4. 治療法

FH の治療の基本は、冠動脈疾患など若年齢で起きる動脈硬化症の発症および進展の予防であり、早期診断と適切な治療が最も重要である。出来るだけ早期に診断を下し、低脂肪食などの正しい食生活を子供時代から身につけると同時に、喫煙、肥満、などの動脈硬化症の増悪因子をしっかりと避け、高血圧や糖尿病を厳格にコントロールする。

胆汁酸吸着レジンやスタチンなど、FH ホモ接合体に対する薬物療法は、LDL アフェレシス開始前の乳幼児に対して行い、LDL アフェレシス開始後の患者に対しては、治療施行にて低下した LDL の再上昇を抑制する補助的な目的で行う。FH ホモ接合体は LDL アフェレシスの絶対適応であり、できる限り早期に LDL アフェレシス治療を開始すべきである。現実的な治療開始の時期は、ベッド上で臥床し体外循環施行が可能

となる4～6歳ごろからとなる。

FH ホモ接合体に対する LDL アフェシス治療の長期効果については、皮膚黄色腫の退縮、狭心症の症状の軽快、冠動脈の動脈硬化性病変の進展の抑制、退縮効果など、長期間の良好な治療効果の報告も多い。一方、FH ホモ接合体に対して、LDL アフェシスの導入が遅れると、心筋梗塞での死亡例の報告もあり、早期の LDL アフェシスの導入が望まれる。

生体肝移植も治療法のひとつとして選択される場合がある。

5. 予後

FH ホモ接合体は、出生時より著明な高 LDL コレステロール血症を呈し、皮膚黄色腫が特徴的である。アキレス腱黄色腫、角膜輪、全身性動脈硬化症は、小児期において著明に進行する。動脈硬化症は、冠動脈だけでなく大動脈弁にも進行し、特徴的な弁上狭窄、弁狭窄を形成する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)
140 人
2. 発病の機構
不明(LDL受容体の遺伝子変異と考えられている)
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
5. 診断基準
あり(日本動脈硬化学会関与の診断基準)
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

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門 教授 石橋 俊

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

確実例、ほぼ確実例を対象とする。

<疾患概念>

家族性高コレステロール血症(FH) ホモ接合体は、LDL の代謝に関わる遺伝子の障害によりその異化が阻害され、血中 LDL コレステロール値が著明に上昇して若年性に重度の動脈硬化症をきたす疾患であり、皮膚や腱の重篤な黄色種をも伴う。出来るだけ早期に発見しLDL アフェレシス(血漿交換を含む)などの積極的な治療により血漿LDL 濃度の低下を必要とする。

1. 主要項目

(1)理学所見

皮膚黄色腫、腱黄色腫、角膜輪の存在、頸部雑音および心雑音に注意する。FHホモ型は、幼少期からの皮膚黄色腫が特徴的である。

(2)血液・生化学的検査所見

小児期より高 LDL コレステロール血症を示すことが多いが、高 LDL コレステロール血症に高中性脂肪血症が加わる例もある。リンパ球や線維芽細胞の LDL 受容体活性はホモ接合体で健常人の 20 %以下に著明低下を示し、診断の参考となる。

LDL 受容体、ARH、PCSK9 などの LDL 代謝経路に関わる遺伝子の解析により、確定診断を下すことができる。

2. 参考事項

FH は、冠動脈および大動脈弁に若年性動脈硬化をきたすことが問題となる。冠動脈硬化は、心筋梗塞や狭心症を引き起こすことから、注意が必要である。大動脈弁狭窄、大動脈弁上狭窄を合併することが多く特にホモ接合体では弁置換術を必要とすることもあり、注意が必要である。

3. 鑑別診断

シトステロール血症、脳腱黄色腫など皮膚黄色腫を示す疾患との鑑別診断、甲状腺機能低下症やネフローゼ症候群などの高 LDL コレステロール血症を示す疾患との鑑別診断が問題となる。

4. 診断基準

確実例、ほぼ確実例を対象とする。

確実例：

LDL 代謝経路に関わる遺伝子の遺伝子解析、あるいは LDL 受容体活性測定によって FH ホモ接合体であると診断されるもの。

ほぼ確実例：

空腹時定常状態の総コレステロール値が 450 mg/dl(LDL コレステロール値が370mg/dl) 以上、あるいは小児期より皮膚黄色腫が存在するなど重度の高コレステロール血症の徴候が存在し、薬剤治療に抵抗するもの。

<重症度分類>

診断基準自体を重症度分類とし、診断基準を満たすものをすべて対象とする。

81 甲状腺ホルモン不応症

○ 概要

1. 概要

甲状腺ホルモン不応症(Syndrome of Resistance to Thyroid Hormone, 以下 RTH)は、甲状腺ホルモンに対する標的臓器の反応性が減弱している家族性症候群として 1967 年、Refetoff らによって初めて報告され、レフェトフ症候群とも言われる疾患である。RTH は、甲状腺ホルモンの甲状腺ホルモン受容体(TR)を介した作用の低下によるものとされている。TR をコードする遺伝子には α 型 TR(TR α)と TR β の2つがあるが、RTH 家系の約 85%に TR β 遺伝子変異が認めることから、RTH は TR β の異常症と同義と考えられるようになってきている。残りの約 15%の家系における原因遺伝子は明らかでないが、TR β 遺伝子変異を伴う家系と変異が認められない家系との臨床症状は全く区別がつかないことから、何らかの原因で TR β の機能が障害され発症するものと考えられている。なお、2012 年 TR α 変異を伴う症例が相次いで報告されたが、その臨床症状は TR β の機能異常症である RTH とは大きく異なるものであった。

2. 原因

本症の病因の解明に近づいたのは、1988 年、Sakurai らにより RTH 患者において β 型甲状腺ホルモン受容体(TR β)遺伝子に変異が同定されたことによる。その後、ほかの RTH 症例においても TR β 遺伝子変異が次々と同定され、さらに、TR β 遺伝子改変マウス(ノックインマウス)においても本症の主な特徴である TSH の抑制を伴わない血中 T₄,T₃ の高値(SITSH)が再現された。これらの知見により、RTH が TR β の機能異常症であるという概念が確立した。また、変異 TR β は正常 TR β のみならず、正常 TR α の機能も阻害するドミナントネガティブ作用を有する。このため、本症は例外的な 1 家系(TR β 遺伝子の大部分を含む領域が欠失している家系)を除いてすべて常染色体性優性遺伝形式をとる。

3. 症状

甲状腺腫と軽度の頻脈以外の症状を示さない症例が多いが、甲状腺中毒症症状が強く注意欠陥多動障害や著しい頻脈を示す患者も多い。逆に受容体異常の程度が強いと、TR α と TR β 双方の働きを抑えてしまうため、先天性甲状腺機能低下症の症状である知能発達遅延や低身長、難聴といった障害を伴う。

4. 治療法

RTH の多くの症例では、甲状腺ホルモンに対する標的臓器の反応性の低下は甲状腺ホルモンが高値になり代償されており、治療を必要としない。しかし、一部の患者は血中甲状腺ホルモン濃度上昇による、頻脈や落ち着きのなさなど甲状腺中毒症の症状を呈する。これらの症状に対し、 β 遮断薬による対症療法が有効であることが多いが、この効果が充分でない場合は治療に難渋する。これまで、ドーパミン受容体作用薬の投与が試みられてきたが、副作用や効果の持続性などの問題があり、一般的治療法としては確立されていない。また、T₃誘導体であり、血中半減期が非常に短い Triac が TSH 分泌抑制のため使用されたが、その効果は限定的であり、しかも日本や米国では入手困難である。また、TSH 受容体拮抗薬による TSH 作用の抑制が可能になれば、下垂体型不応症に有効である可能性が高く、その開発が望まれる。

5. 予後

頻脈のある患者は注意が必要で、心房細動のため若年で脳梗塞を起こした病歴のある症例もある。また、ごく少数ではあるが、 β 型甲状腺ホルモン受容体異常の程度が強く、生後まもなく重い甲状腺機能低下症の症状を示す症例もある。このような症例では、通常の甲状腺機能低下症の患者と違い血液中の甲状腺ホルモン濃度は上昇しているが、甲状腺ホルモン剤の投与により甲状腺機能低下による症状が緩和されるため、速やかに遺伝子診断により診断を確定する必要がある。また、患者が妊娠した場合で児が変異を持たない場合、甲状腺中毒症により低出生体重児となることがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 3,000 人(研究班による)

2. 発病の機構

不明($TR\beta$ 遺伝子の変異などが示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし)

4. 長期の療養

必要(長期に頻脈や注意欠陥多動障害を示す症例、甲状腺機能低下症の症状を示す症例がある)

5. 診断基準

あり(研究班作成診断基準あり)

6. 重症度分類

研究班の重症度分類用いて、中等度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「ホルモン受容機構異常に関する調査研究班」

研究代表者 和歌山県立医科大学 内科学第一講座 赤水尚史

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

確実例、疑診例を対象とする。

I 主要症候

- (1) 大部分の代謝状態は正常で臨床症状はない(全身型)。
しかし、甲状腺機能低下症あるいは亢進症の症状のいずれもとり得る。
さらに同一症例にこれらの症状が混在することがある。
亢進症状の強い症例を下垂型としてきた。
- (2) 軽度のびまん性甲状腺腫大を認めることが多い。
- (3) 血中の甲状腺ホルモン濃度と全身の代謝状態が合致しない*1。

II 検査所見

- (1) 血中甲状腺ホルモン(特に遊離 T4 値)が高値にもかかわらず血中 TSH は基準値内～軽度高値を示す(Syndrome of Inappropriate Secretion of TSH, SITSH)が持続する。*2
- (2) 甲状腺ホルモン剤投与による反応が乏しい。
- (3) 甲状腺ホルモン受容体 β 遺伝子に変異を認める。

III 参考事項

- (1) TRH 試験により血中 TSH は正常反応を示す。
甲状腺ホルモン剤を投与した際の TSH の抑制が不十分。
- (2) 血中 α サブユニットあるいは α サブユニット/ TSH モル比は正常
- (3) 血縁者に発生する。

IV 除外項目

TSH 産生腫瘍やアルブミン遺伝子異常による家族性異アルブミン性高サイロキシン血症との鑑別を必要とする。

[診断の基準]

確実例: I と II の(1),(3)を満たす症例。

疑診例: I と II の(1)を満たす症例。

*1 参考所見として SHBG, ALP, フェリチン、CK、尿中デオキシピリジノリンなど

*2 測定系や測定時期を変更し、真の SITSH であるか確認する。

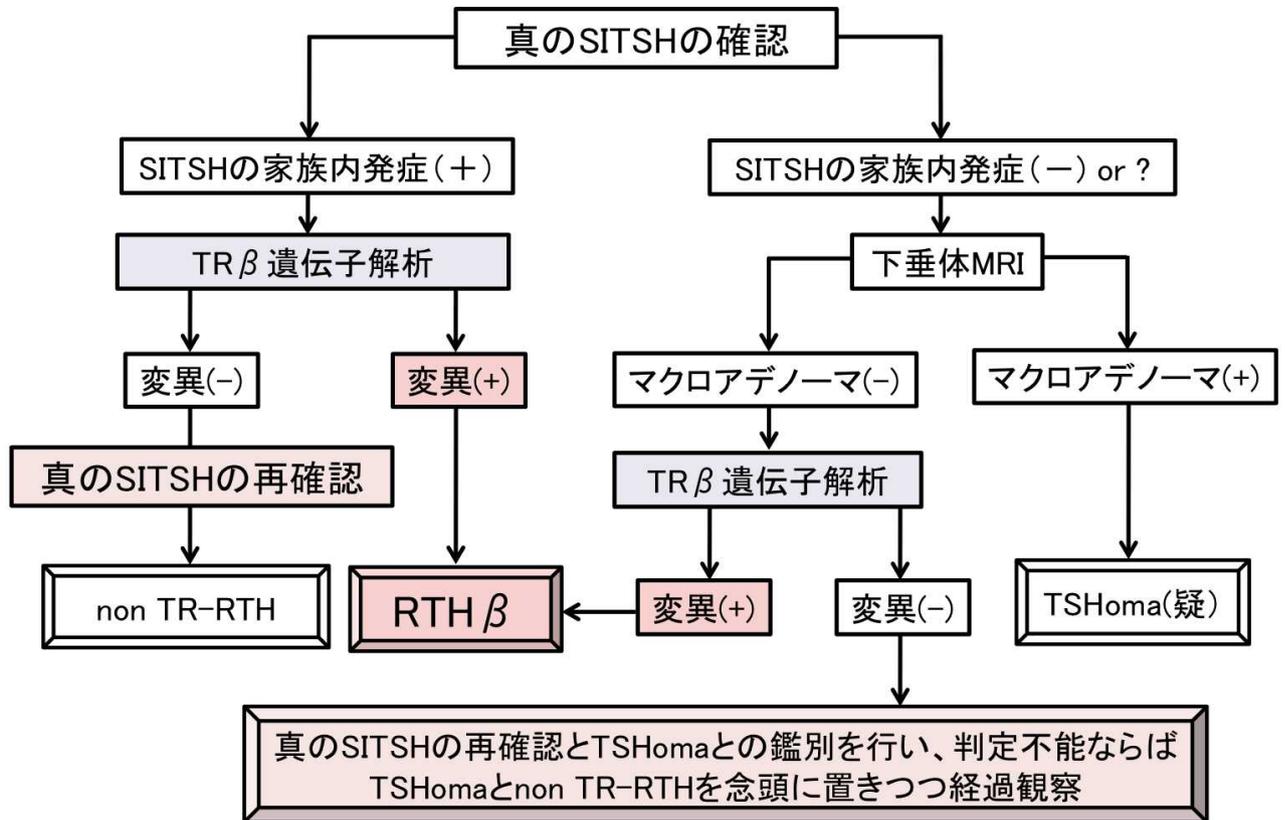
遺伝子診断について

TR β 遺伝子解析の結果、変異があり以下の3つのいずれかの条件を満たせば RTH の診断は確定する。

1. 第1度近親者に SITSH 症例が存在する。
2. TR β 遺伝子変異が RTH 症例において既報の変異である。
3. これまでに報告のない新規変異であるが、その変異が RTH において変異が収束する3つのクラスター上に位置する。
4. (参考)以上のいずれにも該当しないが、*in vitro* で TR β の機能異常が確認された変異である。

診断アルゴリズム

図1 RTH診断のためのアルゴリズム(日本甲状腺学会ホームページより引用)



<重症度基準>

診断基準の主要症候によって重症度を分類し、中等度以上を対象とする。

軽症: SITSH・甲状腺の軽度肥大以外の症状を示さず、日常生活に支障がない。

中等度: 頻脈による動悸や易被刺激性などを示し、日常生活に支障がある。

重症: 著しい頻脈や心房細動、注意欠陥多動障害、精神発達遅滞・成長障害など日常生活に著しい支障がある。

(注)

重症度に関わらず、患者が出産した場合、児に遺伝する可能性が50%であること、また、児が変異TRβ遺伝子をもたない場合、低体重となる可能性があるなど支障があることに臨床上留意する。

※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。

82 先天性副腎皮質酵素欠損症

○ 概要

1. 概要

副腎皮質では鉱質コルチコイド、糖質コルチコイド、副腎性アンドロゲン(性ステロイド)が産生されている。副腎皮質酵素欠損症は、このステロイドホルモンを作る過程に関与する酵素が先天的に欠損することで起こる病気。ステロイドホルモンが作られる過程には五つのチトクローム酵素(P450)と 3β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの六つの酵素が関与している。したがって副腎皮質酵素欠損症として六つの病気があることになる。このうち、特にコルチゾールができないことにより、下垂体からACTH(副腎皮質刺激ホルモン)が過剰に分泌される結果副腎が過形成をきたすものを先天性副腎過形成症と呼ぶ。これにはリポイド過形成症、21水酸化酵素欠損症、 11β -水酸化酵素欠損症、 17α -水酸化酵素欠損症、 3β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(3β -HSD)欠損症の五つの病気がある。その他、鉱質コルチコイドができないもので、過剰なACTH分泌過剰をきたさないものとして18-ヒドロキシラーゼ欠損症がある。遅発型を示すものは21水酸化酵素欠損症、 11β -水酸化酵素欠損症でみられている。さらに最近では21水酸化酵素、 17α 水酸化酵素活性がともに低下し、骨奇形を伴う酵素欠損症が報告された(P450 オキシドレダクターゼ欠損症)。

2. 原因

副腎皮質酵素欠損症は、責任酵素の遺伝子異常によるとされている。

3. 症状

先天性副腎過形成症では病型を問わず、コルチゾールの低下をきたすことから、未治療例では、易疲労感等の副腎不全症状を呈する場合もあるが、無症状例も存在する。21水酸化酵素欠損症、リポイド副腎過形成などの鉱質コルチコイドが不足する疾患では塩喪失に伴う低血圧、ショックなどの症状がみられる。またACTH過剰による症状として皮膚に色素沈着もみられる。またリポイド副腎過形成、 17α -水酸化酵素活性低下症では、性ホルモンが不足することから、男女とも性腺機能不全症を認める。すなわち、男子では外陰部の女性化等の男性仮性半陰陽が、女子では無月経、乳房発育不良等の二次性徴の欠落症状を認める。一方、21水酸化酵素欠損症、 11β -水酸化酵素欠損症、 3β -HSD欠損症女児では、アンドロゲン過剰のために男性化兆候を認める。その他、 11β -水酸化酵素欠損症、 17α -水酸化酵素欠損症では高血圧を呈する。P450 オキシドレダクターゼ欠損症では女児では出生時、外生殖器の異常が認められる。またこの病気では頭蓋骨癒合症、橈骨上腕骨癒合症、大腿骨の彎曲、関節拘縮を伴うことがある。

4. 治療法

副腎皮質ステロイドの補充を行う。急性副腎不全の症状がある場合には、副腎皮質ステロイドの静脈内投与や電解質異常の正常化をはかることが行われる。

5. 予後

不足している副腎皮質ステロイドを服用していれば生命予後は良好である。
しかし、薬をきちんと決められた量で飲まないと、成長障害、二次性発達不全、生理不順などがみられる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(研究班より)

約 1,800 人

2. 発病の機構

不明(遺伝子の異常などが示唆される)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし)

4. 長期の療養

必要(生涯にわたりグルココルチコイドとミネラルコルチコイドの補充が必要となる)

5. 診断基準

あり(研究班による)

6. 重症度分類

研究班提案のものを使用し、「血中コルチゾールの低下を認める」、「負荷試験への反応性低下」、「何らかの副腎不全症状がある」を対象とする

○ 情報提供元

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班」

研究代表者 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科 教授 柳瀬 敏彦

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

1. 先天性リポイド過形成症

臨床症状

1. 副腎不全症状

哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。

2. 皮膚色素沈着

全身のびまん性の色素沈着。

口腔粘膜、口唇、乳輪、臍、外陰部に強い色素沈着。

3. 外性器所見(注1)

ほぼ全例女性型外性器。

参考検査所見

1. 画像検索による副腎皮質の腫大(注2)

2. 血漿 ACTH 高値

3. PRA 高値

4. 尿中ステロイドプロファイルにおいて、ステロイド代謝物の全般的低下。特に新生児期の胎生皮質ステロイド異常低値(注3)

5. 低 Na 血症、高 K 血症

染色体検査

遺伝子診断

・Steroidogenic acute regulatory protein(StAR) 遺伝子の異常(90%以上の症例で同定される)

・コレステロール側鎖切断酵素(P450scc) 遺伝子(CYP11A)の異常

除外項目

・先天性副腎低形成症

・ACTH 不応症

・21-水酸化酵素欠損症

・3 β 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症

(注1)本症では殆どが外性器は女性型であるが、一部外性器の軽度の男性化を示す 46, XY 女性例(StAR異常、P450scc 異常)、外性器が完全な男性型を示す 46, XY 男子例(StAR 異常症)が存在する。

(注2)先天性リポイド過形成症(とくに P450scc 異常)でも副腎の腫大を認めない場合があり、その場合先天性副腎低形成との鑑別は難しい。特に治療開始後に副腎の腫大を認めない際に、本症を否定することはできない。遺伝子診断を参考に診断する。

(注3)国内ではガスクロマトグラフ質量分-選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイルが可能であり、診断に有用である。(ただし本検査のみで先天性リポイド過形成症と先天性副腎低形成症との鑑別は不可)。

<確定診断>

除外項目を除外した上で、

- ・ 3つの臨床症状、副腎の腫大を認めた場合は、「先天性リポイド過形成症」と診断する。特に副腎 CT における fat density を伴う副腎腫大は診断的価値が高い。
- ・ 注 1、注 2 にあるように非典型例では臨床症状、各種検査所見を組み合わせで診断を行う。但し副腎不全をきたしているときは治療が優先される。ステロイド補充は各種内分泌検査、染色体検査の結果を待たずに行う。症状が落ち着いてから、各種検査結果を総合して診断を確定する。必要であれば遺伝子診断を行う。

2. 3β -水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症

臨床症状

1. 副腎不全症状

哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。

2. 皮膚色素沈着

全身のびまん性の色素沈着。

口腔粘膜、口唇、乳輪、臍、外陰部に強い色素沈着。

3. 外性器所見

46, XY 症例では尿道下裂、停留精巣などの不完全な男性化。

46, XX 症例では正常女性型から軽度の陰核肥大、陰唇癒合(軽度の男性化)。

参考検査所見

1. 血漿 ACTH 高値

2. PRA の高値

3. Pregnenolone/Progesterone、17-OH pregnenolone/17-OH progesterone、DHEA/ Δ 4-androstenedione 比の上昇(注1)

4. 低 Na 血症、高 K 血症

染色体検査

遺伝子診断

タイプ II 3β HSD 遺伝子 (HSD3B2) の異常

除外項目

- ・21-水酸化酵素欠損症
- ・11 β -水酸化酵素欠損症
- ・17 α -水酸化酵素欠損症
- ・POR 欠損症

(注1) 内分泌学的に Δ 5-/ Δ 4-ステロイド比の上昇がマーカーになるが17-OHP、 Δ 4-androstenedioneの上昇を認める場合もある。いくつかの検査項目は保険収載されていないが、一部の民間検査機関で測定可能である。ただし生後6ヶ月までは、免疫化学的測定-直接法による血中ステロイドホルモン測定は診断に必ずしも有用ではない。(測定に胎生皮質ステロイドの影響を受けるからである。)

<確定診断>

除外項目を除外した上で、

- ・3つの臨床症状を認める場合は 3β -水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症と診断する。
- ・染色体検査は時間がかかるため、副腎不全をきたしている場合は治療が優先される。この場合症状が落ちついてから、各種検査結果を総合して診断を確定する。必要があれば遺伝子診断を行う。

3. 21-水酸化酵素欠損症

臨床症状

1. 副腎不全症状

哺乳力低下、体重増加不良、嘔気・嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。

2. 男性化徴候

女兒における陰核肥大、陰唇癒合、共通泌尿生殖洞。女性における多毛。

男子における伸展陰茎長の増大。男性における無精子症。

3. 皮膚色素沈着

全身のびまん性の色素沈着。

口腔粘膜、口唇、乳輪、臍、外陰部に強い色素沈着。

4. 低身長

男女とも副腎アンドロゲンの過剰は早期身長発育を促すが、早期骨端線閉鎖により最終的には低身長をきたす。

検査所見

血清 17-OHP の高値

参考検査所見

1. 尿中 PT 高値(注1)

2. 尿中 Pregnanetriolone (Ptl) 高値。

尿中 11-hydroxyandosterone(11-OHAn)/Pregnanediol(PD)高値(注2)。

3. 尿中 17KS 高値、尿中 17-OHCS 高値(注3)。

4. 血漿 ACTH 高値

5. PRA 高値

6. 低 Na 血症、高 K 血症

染色体検査

遺伝子診断

P450c21 遺伝子(CYP21A2)の異常

除外項目

・3β水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症

・P450 オキシレダクターゼ(POR)欠損症

・11β-水酸化酵素欠損症

(注1) 新生児期においては特異性が低い。

(注2) 国内では尿 Ptl はガスクロマトグラフ質量分析—選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイルで測定可能であり、診断に有用である。一方、ガスクロマトグラフ法では偽高値となる。

(注3) 新生児において基準値はなく、特異性も低い。

<確定診断>

除外項目を除外した上で、

- ・ 臨床症状を認め、新生児マススクリーニングで 17-OHP 高値が認められれば 21-水酸化酵素欠損症と診断する。
- ・ 副腎不全、塩喪失状態を認めない男性化徴候を認める女児では血清 17-OHP 高値であれば診断する。ただし、血清 17OHP-RIA 法の在胎週数別、年齢別基準範囲は必ずしも確立しておらず、慎重に判断する。
- ・ 副腎不全、塩喪失状態を認めない男児では血清 17-OHP 高値で色素沈着を認める場合は診断する。ただし、血清 17OHP-RIA 法の在胎週数別、年齢別基準範囲は必ずしも確立しておらず、慎重に判断する。
- ・ 新生児期に臨床症状を認めない男児、女児において血清 17-OHP 上昇のみの場合には、偽陽性、一過性高 17-OHP 血症、あるいは非古典型の可能性がある。(とくに早期産児の場合偽陽性が多いことに注意)。ガスクロマトグラフ質量分析－選択的イオンモニタリング法による尿 Ptl により鑑別診断を行うこと。

4. 11-β 水酸化酵素欠損症

臨床症状

主症状

1. 高血圧

DOC 過剰産生による若年高血圧(注 1)

2. 男性化(46, XX 女性)

生下時陰核肥大、陰唇陰囊融合など外性器男性化。

出生後も男性型体型、乳房発育不良、多毛などの男性化症状の進行。

3. 性早熟(46, XY 男性)

男児において性器肥大、陰毛出現などの性早熟。

副症状

低身長(男女とも)。

男女とも副腎アンドロゲンの過剰は早期身長発育を促すが、早期骨端線閉鎖により最終的には低身長をきたす。

参考検査所見

1. 血漿 ACTH 高値

2. PRA 低値

3. 血清 DOC、11-deoxycortisol の基礎値、負荷後 ACTH の高値(注2)。

4. 血清テストステロン高値、DHES(DHEA-S)高値

5. 尿ステロイドプロフィールにおける DOC・11-deoxycortisol 代謝物高値(注3)。

染色体検査

遺伝子診断

P45011β 遺伝子(CYP11B1)の異常

除外項目

・21-水酸化酵素欠損症

・17α-水酸化酵素欠損症

(注 1) まれに高血圧が認められない症例が存在する。

(注 2) 生後 6 ヶ月までは、免疫化学的測定-直接法による血中ステロイドホルモン測定は診断に必ずしも有用ではない。測定に胎生皮質ステロイドの影響を受けるからである。

(注 3) 国内ではガスクロマトグラフ質量分析-選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロフィールが可能であり、診断に有用である。

<確定診断>

除外項目を除外した上で、

- ・ 主症状のうち 1, 2 を認める場合は副症状、各種検査を参考にして 11-β 水酸化酵素欠損症と診断する。
- ・ 主症状のうち 1, 3 を認める場合は副症状、各種検査を参考にして 11-β 水酸化酵素欠損症と診断する。
- ・ 注 1 のように高血圧を認めない例では、主症状 2 または 3, 副症状、各種検査を参考にして診断するが、まれな事例であり、慎重に診断する。

5. 17 α -水酸化酵素欠損症

臨床症状

主症状

1. 高血圧

DOC やコルチコステロンの過剰産生による若年性高血圧(注 1)

2. 性腺機能低下症(注 2)

外陰部は女性型。原発性無月経, 乳房発育不全などの二次性徴の欠落。

男女とも性毛(腋毛、恥毛)の欠如。

副症状

ミネラルコルチコイド過剰による低 K 血症に伴い、筋力低下を認めることがある。

参考検査所見

1. PRA 低値、血漿 ACTH 高値ではない

2. 血清 DOC、コルチコステロン(B)の基礎値、ACTH 負荷後のこれらの高値

3. 血清テストステロン、エストロゲンの低値

4. 尿中 17-OHCS、17KS の低値

5. 尿ステロイドプロファイルにおける progesterone、DOC、corticosterone 代謝物の高値(注 3)

染色体検査

遺伝子診断

P450c17 遺伝子(CYP17)の異常

除外項目

- ・21-水酸化酵素欠損症
- ・11 β -水酸化酵素欠損症
- ・POR 欠損症

(注 1) まれに高血圧の認められない症例が存在する。

(注 2) 軽症 46, XY 症例で外性器の男性化を認める症例もある。軽症 46, XX 症例では月経を認める症例もある。

(注 3) 国内ではガスクロマトグラフ質量分析-選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイルが可能であり、診断に有用である。

<確定診断>

除外項目を除外した上で、

- ・主症状のいずれも認める場合は各種検査を参考にして 17 α -水酸化酵素欠損症と診断する。
- ・主症状のうち 1 つを認める場合は副症状、各種検査を参考にして 17 α -水酸化酵素欠損症と診断する。

6. P450 オキシドレダクターゼ(POR)欠損症

臨床症状

主症状

1. 外性器異常

女兒における陰核肥大、陰唇の癒合などの外陰部の男性化。

男児における小陰茎、尿道下裂、停留精巣などの不完全な男性化。

2. 骨症状(注1)

頭蓋骨癒合症、顔面低形成、大腿骨の彎曲。関節拘縮、くも状指。

副症状

1. 二次性徴の欠如、原発性無月経

2. 母体の妊娠中期からの男性化と児出生後の改善

3. 副腎不全

検査所見

血清 17-OHP の高値(注2)

参考検査所見

1. ACTH 負荷試験:CYP21 と CYP17 酵素活性の複合欠損の生化学診断(注3)

ACTH 負荷試験後のプロゲステロン、17-OH pregnenolone、17-OH progesterone、deoxycorticosterone、corticosterone の上昇。

dehydroepiandrosterone (DHEA)、androstenedione ($\Delta 4A$) の上昇は認めない。

2. 尿中ステロイドプロフィールによる CYP21 と CYP17 酵素活性の複合欠損の生化学診断(注4)。新生児期～乳児期早期:尿中 Pregnanetriolone (Ptl) 高値、および 11-hydroxyandosterone(11-OHAn)/Pregnanediol (PD)低値。乳児期後期以降:pregnenolone・progesterone・DOC・corticosterone・17OHP・21-deoxycortisol 代謝物高値。

3. 特徴的骨レントゲン所見(橈骨上腕骨癒合症、大腿骨彎曲など)

染色体検査

遺伝子診断

POR 遺伝子の異常

除外項目

・21-水酸化酵素欠損症

・17 α -水酸化酵素欠損症

・3 β 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症

・アロマトラーゼ欠損症

(注1) まれに骨奇形が軽度、あるいは認めない症例が存在する。その場合は内分泌検査や遺伝子診断を行い診断する。

(注2) 新生児期においては正常上限付近のことが多い。

(注3) CYP21 と CYP17 活性の低下を証明する必要がある。いくつかの検査項目は保険収載されていないが、一部の民間検査機関で測定可能である。ただし生後 6 ヶ月までは、免疫化学的測定-直接法による血中ステロイドホルモン測定は胎生皮質ステロイドの影響を受け、生化学診断は必ずしも有用ではない。

(注4) 国内ではガスクロマトグラフ質量分析-選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイルが可能であり、診断に有用である。

<確定診断>

除外項目を除外した上で、

- ・ 主症状をすべて認め、血清 17-OHP が上昇している場合は P450 オキシドレダクターゼ(POR)欠損症と診断する。
- ・ 骨症状および特徴的骨レントゲン所見を認めない場合は検査所見、参考所見を検討し P450 オキシドレダクターゼ(POR)欠損症と診断する。
- ・ なお、グルココルチコイドの補充方法、量については各症例によって異なる。突然死の報告もあるので、ストレス時のグルココルチコイドの補充について症例毎に必要性を検討すべきである。

<重症度分類>

日常生活が障害されており、かつ以下の3項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを対象とする。

1)「血中コルチゾールの低下を認める」

血中コルチゾール基礎値 $4 \mu\text{g/dL}$ 未満

2)「負荷試験への反応性低下」

迅速 ACTH 負荷($250 \mu\text{g}$)に対する血中コルチゾールの反応 $15 \mu\text{g/dL}$ 未満

3)「何らかの副腎不全症状がある」

以下に示すような何らかの副腎不全症状がある

- ・特徴的な色素沈着
- ・半年間で5%以上の体重減少
- ・低血圧
- ・脱毛
- ・低血糖症状
- ・消化器症状(悪心、嘔吐など)
- ・精神症状(無気力、嗜眠、不安など)
- ・関節痛
- ・過去1年間に急性副腎皮質不全症状に伴う入院歴がある

※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。

83 先天性副腎低形成症

○ 概要

1. 概要

先天性副腎低形成症は、先天性の要因により、ミネラルコルチコイドであるアルドステロン、グルココルチコイドであるコルチゾール、副腎アンドロゲンであるデヒドロエピアンドロステロン(DHEA)とその硫酸塩であるデヒドロエピアンドロステロンサルフェート(DHEA-S)の分泌が生体の必要量以下に慢性的に低下した状態である。

2. 原因

副腎の発生・分化に関わる転写因子(DAX-1 あるいは SF-1)の異常により副腎欠損を呈するものや、DAX-1 遺伝子を含む大きな遺伝子欠失のために近傍のデュシャンヌ型筋ジストロフィー遺伝子やグリセロールキナーゼの欠損を伴う隣接遺伝子症候群によるものが主な原因としてある。その他 ACTH 不応症における遺伝子異常としては ACTH 受容体の MC2R 異常、ACTH 受容体と相互作用蛋白 MRAP 異常が同定されている。さらには ALADIN 遺伝子欠損による Triple 症候群(Allgrove 症候群; ACTH 不応症、無涙症とアカラシアを合併する)による副腎皮質低形成もみられる。その他、原因不明なものとして IMAge 症候群(子宮内発育不全、骨幹端異形成、停留精巣・小陰茎などの外陰部異常、副腎低形成)がある。続発性のものとして下垂体の発生に関与する遺伝子欠損(PROP1, HESX1, LHX4, TPIT, GLI2 など)や ACTH 合成異常によるものがある。

3. 症状

- ・X 連鎖性(DAX-1 異常症):嘔吐、哺乳不良、色素沈着、低血圧、ショック症状などで発症する。発症時期は主に新生児期～乳幼児期であるが、成人になってから発症する例がある。思春期年齢になっても二次性徴の発達が見られない(低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を合併する)。また精巣での精子形成は障害される。
- ・常染色体性(SF-1 異常症)副腎不全を呈する例は稀で、主に性腺形成不全による症状、XY 女性と二次性徴発達不全を呈する。
- ・IMAge 症候群:子宮内発育不全、骨幹端異形成症、外性器異常(小陰茎、停留精巣)と副腎低形成を合併する。
- ・ACTH 不応症:グルココルチコイド、副腎アンドロゲンの分泌不全による症状が見られる。多くは新生児期に発症する。嘔吐、哺乳不良、皮膚色素沈着が見られる。また新生児黄疸が重症・遷延化することもある。低血糖が見られる。なかに高身長を呈する患者もいる。
- ・Triple A 症候群(Allgrove 症候群):ACTH 不応症に無涙症(alacrima)とアカラシア(achalasia)を伴う。精神運動発達遅滞、構音障害、筋力低下、運動失調、自律神経障害などがみられる。

4. 治療法

急性副腎不全の発症時には、グルココルチコイドとミネラルコルチコイドの速やかな補充と、水分・塩分・

糖分の補給が必要であり、治療が遅れれば生命にかかわる。その後も生涯にわたりグルココルチコイドとミネラルコルチコイドの補充が必要である。新生児期・乳児期には食塩の補充も必要となる。治療が軌道に乗った後も、発熱などのストレスにさらされた際には副腎不全を起こして重篤な状態に陥ることがあるため、ストレス時にはグルココルチコイドの内服量を通常の2～3倍服用する。適切な治療が行われれば予後は比較的良好である。低ゴナドトロピン性性腺機能低下症に対しては、hCG-hFSH療法あるいはテストステロン療法が必要となる。これらの治療により二次性徴は順調に進行するものの、精子形成能の獲得は必ずしも保証されない。

5. 予後

副腎機能の回復は期待できないので、生涯にわたりグルココルチコイドとミネラルコルチコイドの補充が必要である。新生児期・乳児期には食塩の補充も必要となる。治療が軌道に乗った後も、発熱などのストレスにさらされた際には副腎不全を起こして重篤な状態に陥ることがあるため、ストレス時にはグルココルチコイドの内服量を通常の2～3倍服用する。適切な治療が行われれば予後は比較的良好である。低ゴナドトロピン性性腺機能低下症に対しては、hCG-hFSH療法あるいはテストステロン療法が必要となる。これらの治療により二次性徴は順調に進行するものの、精子形成能の獲得は必ずしも保証されない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(研究班による)

約 1,000 人

2. 発病の機構

不明(遺伝子の異常などが示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし)

4. 長期の療養

必要(生涯にわたりグルココルチコイドとミネラルコルチコイドの補充が必要となる)

5. 診断基準

あり(研究班による)

6. 重症度分類

研究班提案のものを使用し、「血中コルチゾールの低下を認める」、「負荷試験への反応性低下」、「何らかの副腎不全症状がある」を対象とする

○ 情報提供元

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班」

研究代表者 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科 教授 柳瀬 敏彦

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

いずれも確実、ほぼ確実例を対象とする。

DAX-1 異常症(X連鎖性)

I. 臨床症状

1. 副腎不全症状:発症時期は新生児期から成人期までさまざまである
哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。
2. 皮膚色素沈着
全身のび慢性の色素沈着。
3. 低ゴナドトロピン性性腺機能不全
停留精巣、ミクロペニス、二次性徴発達不全(年長児)(注1)
4. 精子形成障害

II. 検査所見

1. 全ての副腎皮質ホルモンの低下
 - (1) 血中コルチゾールの低値
 - (2) 血中アルドステロンの低値
 - (3) 血中副腎性アンドロゲンの低値
 - (4) 尿中 17-OHCS/コルチゾール, 17-KS の低値
 - (5) ACTH 負荷試験で全ての副腎皮質ホルモンの分泌低下
 - (6) 尿中ステロイドプロファイルにおいて、ステロイド代謝物の全般的低下、特に新生児期の胎生皮質ステロイド異常低値(注2)
2. 血中 ACTH、PRA の高値
3. 血中ゴナドトロピン低値
4. 画像診断による副腎低形成の証明

III. 遺伝子診断

DAX-1(NR0B1)遺伝子の異常

IV. 除外項目

- ・SF-1 異常症
- ・ACTH 不応症(コルチゾール低値、アルドステロン正常)
- ・先天性リポイド過形成症

V. 副腎病理所見

永久副腎皮質の形成障害と、空胞形成を伴う巨大細胞で形成された胎児副腎皮質の残存とを特徴とする cytomegalic form を示す。

VI. 参考所見

Duchene 型筋ジストロフィ症に先天性副腎低形成症を合併することがある。精神発達遅滞、成長障害、glycerol kinase 欠損症を伴う DAX-1 遺伝子欠失による。

(注1)例外的にゴナドトロピン非依存性の思春期早発症を来した症例の報告がある。

(注2)国内ではガスクロマトグラフ質量分析－選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイルが可能であり、診断に有用である。(ただし本検査のみで先天性副腎低形成症と先天性リポイド過形成との鑑別は不可)

[診断基準]

確実、ほぼ確実例を対象とする。

確実例:I, II, III および IV を満たすもの

ほぼ確実例:I, II および IV を満たすもの

疑い例: IV を満たし、I および II の一部を満たすもの

SF-1/Ad4BP 異常症(常染色体性)

I. 臨床症状

1. 副腎不全症状:伴わない場合がある
哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。
2. 46、XY 性分化異常症
さまざまな程度の性分化異常を呈する。

II. 検査所見

1. 副腎不全症状を有する場合:全ての副腎皮質ホルモンの低下
 - (1)血中コルチゾールの低値
 - (2)血中アルドステロンの低値
 - (3)血中副腎性アンドロゲンの低値
 - (4)尿中 17-0HCS/コルチゾール、17-KS の低値
 - (5)ACTH負荷試験で全ての副腎皮質ホルモンの分泌低下
 - (6)尿中ステロイドプロファイルにおいて、ステロイド代謝物の全般的低下、特に新生児期の胎生皮質ステロイド異常低値(注1)
2. 副腎不全症状を有する場合:血中 ACTH の高値
3. 画像診断による副腎低形成の証明・

III. 遺伝子診断

SF-1/Ad4BP(NR5A1)遺伝子の異常

IV. 除外項目

- ・DAX-1 異常症
- ・ACTH 不応症(コルチゾール低値、アルドステロン正常)
- ・先天性リポイド過形成症

[診断基準]

確実、ほぼ確実例を対象とする。

確実例:I, II, III および IV を満たすもの

ほぼ確実例:I, II および IV を満たすもの

疑い例: IV を満たし、I および II の一部を満たすもの

IMAge 症候群(原因不明)

I. 臨床症状

1. 子宮内発育遅延(intrauterine growth retardation: IUGR)
2. 骨幹端異形成症(metaphyseal dysplasia)
3. 先天性副腎低形成(adrenal hypoplasia congenita)
副腎不全症状、皮膚色素沈着。
4. 外性器異常(genital anomalies)
ミクロペニス、尿道下裂など。

II. 検査所見

1. 全ての副腎皮質ホルモンの低下:軽症例の報告がある
 - (1)血中コルチゾールの低値
 - (2)血中アルドステロンの低値
 - (3)血中副腎性アンドロゲンの低値
 - (5)ACTH 負荷試験で全ての副腎皮質ホルモンの分泌低下
2. 血中 ACTH の高値
3. 画像診断による副腎低形成の証明
4. X線による長管骨の骨端部異形成
5. 高カルシウム尿症を認める場合がある
6. 骨年齢の遅延

III. 除外項目

- ・DAX-1 異常症
- ・SF-1/AD4BP 異常症
- ・ACTH 不応症(コルチゾール低値、アルドステロン正常)
- ・先天性リポイド過形成症

[診断基準]

確実、ほぼ確実例を対象とする。

確実例:Iのすべて、IIおよびIIIを満たすもの

ほぼ確実例:Iの一部、IIおよびIIIを満たすもの

疑い例:I、IIの一部、およびIIIを満たすもの

<重症度分類>

日常生活が障害されており、かつ以下の3項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを対象とする。

1)「血中コルチゾールの低下を認める」

血中コルチゾール基礎値 $4 \mu\text{g/dL}$ 未満

2)「負荷試験への反応性低下」

迅速 ACTH 負荷($250 \mu\text{g}$)に対する血中コルチゾールの反応 $15 \mu\text{g/dL}$ 未満

3)「何らかの副腎不全症状がある」

以下に示すような何らかの副腎不全症状がある

- ・特徴的な色素沈着
- ・半年間で5%以上の体重減少
- ・低血圧
- ・脱毛
- ・低血糖症状
- ・消化器症状(悪心、嘔吐など)
- ・精神症状(無気力、嗜眠、不安など)
- ・関節痛
- ・過去1年間に急性副腎皮質不全症状に伴う入院歴がある

※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。

84 アジソン病

○ 概要

1. 概要

原発性の慢性副腎不全は 1855 年英国の内科医である Thomas Addison により初めて報告された疾患であることから、Addison 病とも呼ばれている。その後、この原発性慢性副腎皮質機能低下症の病因として、副腎皮質ステロイド合成酵素欠損症による先天性副腎皮質過形成症、先天性副腎低形成(X連鎖性、常染色体性)、ACTH 不応症などが同定され責任遺伝子も明らかにされ先天性のものはアジソン病とは独立した疾患単位として扱われるようになった。このため、アジソン病は後天性の成因による病態を総称する用語として用いられている。

2. 原因

病因として原因不明の特発性と、感染症あるいはその他原因によるものがある。特発性アジソン病は自己免疫性副腎皮質炎による副腎皮質低下症であり、しばしば他の自己免疫性内分泌異常を合併し多腺性自己免疫症候群と呼ばれている。これには特発性副甲状腺機能低下症、皮膚カンジダ症を合併する I 型 (HAM 症候群) と、橋本病などを合併する II 型 (Schmidt 症候群) がある。特発性アジソン病では抗副腎抗体陽性のことが多く (60~70%)、ステロイド合成酵素の P450c21, P450c17 などが標的自己抗原とされている。感染症に続発するものでは、結核性が代表的であるが、真菌性や後天性免疫不全症候群 (AIDS) に合併するものが増えている。しかし、感染の後に全員に発生するわけではなく、発症の機序も不明である。

3. 症状

副腎皮質ホルモンの欠落により、易疲労感、全身倦怠感、脱力感、筋力低下、体重減少、低血圧などがみられる。食欲不振、悪心・嘔吐、下痢などの消化器症状、精神症状 (無気力、不安、うつ) など様々な症状を訴える。いずれも非特異的な症状である。色素沈着は皮膚、肘や膝などの関節部、爪床、口腔内にみられる。

4. 治療法

急性副腎不全の発症時には、グルココルチコイドとミネラルコルチコイドの速やかな補充と、水分・塩分・糖分の補給が必要であり、治療が遅れれば生命にかかわる。その後も生涯にわたりグルココルチコイドとミネラルコルチコイドの補充が必要である。新生児期・乳児期には食塩の補充も必要となる。

治療が軌道に乗った後も、発熱などのストレスにさらされた際には副腎不全を起こして重篤な状態に陥ることがあるため、ストレス時にはグルココルチコイドの内服量を通常の 2~3 倍服用する。適切な治療が行われれば予後は比較的良好である。

5. 予後

副腎機能の回復は期待できないので、グルココルチコイドによる補充療法を生涯にわたって続けることにより症状もなく良好な一生を過ごすことができる。グルココルチコイドをストレス時に増量しなかったり、服用

を忘れたりするとショックを起こし、生命の危険となる。適切な治療が行われれば予後は比較的良好である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 1,000 人(研究班による)

2. 発病の機構

不明(自己免疫性の機序が示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし)

4. 長期の療養

必要(生涯にわたりグルココルチコイドとミネラルコルチコイドの補充が必要となる)

5. 診断基準

あり(研究班による診断基準等あり)

6. 重症度分類

研究班による重症度分類を使用し、「血中コルチゾールの低下を認める」、「負荷試験への反応性低下」、「何らかの副腎不全症状がある」を対象とする

○ 情報提供元

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班」

研究代表者 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科 教授 柳瀬 敏彦

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

部分的アジソン病を含めて対象とする。

1. 自覚症状

- ①色素沈着：あるいはまれに白斑、関節部、手術創、乳輪、手掌の皮溝、歯齦、口腔粘膜、舌、口唇などに特徴的。
- ②易疲労、脱力感。
- ③体重減少
- ④消化器症状：食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、腹痛
- ⑤精神症状：無気力、無関心、不安感
- ⑥急性副腎皮質不全症状：全身倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐、発熱などの非特異的症状に始まり、急速に進行して意識障害、呼吸困難、ショック

2. 他覚症状

- ①低血圧：起立性低血圧症をきたしやすい。
- ②脱毛、性腺機能低下：女性では腋毛、恥毛の脱落、月経異常、男性では性欲低下
- ③低血糖症状

3. 検査所見

①内分泌学的検査成績

血漿コルチゾールや尿中 17-OHCS の低値と血漿 ACTH の高値を認め、迅速 ACTH 負荷試験で血漿コルチゾールの増加反応を認めなければ、本症と診断できる。血漿コルチゾールや尿中 17-OHCS は正常下限でも、ACTH 負荷に対して血漿コルチゾールの反応を欠くものを部分的アジソン病とよぶ。

②末梢血液像：軽度の貧血や白血球数の減少および相対的リンパ球増加と好酸球増加。

③血清生化学

アルドステロン欠乏による血清 Na、Cl の低下と K の上昇。血清 $\text{Na(mEq/l)} / \text{K(mEq/l)}$ 比が 30 以下 (正常は 32)。ときに高 Ca 血症、代謝性アシドーシス、水利尿の低下。

④免疫学的検査

自己免疫機序の関与する特発性アジソン病では、抗副腎抗体を検出することがある。

<重症度分類>

日常生活が障害されており、かつ以下の3項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを対象とする。

1)「血中コルチゾールの低下を認める」

血中コルチゾール基礎値 $4 \mu\text{g/dL}$ 未満

2)「負荷試験への反応性低下」

迅速 ACTH 負荷($250 \mu\text{g}$)に対する血中コルチゾールの反応 $15 \mu\text{g/dL}$ 未満

3)「何らかの副腎不全症状がある」

以下に示すような何らかの副腎不全症状がある

- ・特徴的な色素沈着
- ・半年間で5%以上の体重減少
- ・低血圧
- ・脱毛
- ・低血糖症状
- ・消化器症状(悪心、嘔吐など)
- ・精神症状(無気力、嗜眠、不安など)
- ・関節痛
- ・過去1年間に急性副腎皮質不全症状に伴う入院歴がある

※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。

85 サルコイドーシス

○ 概要

1. 概要

サルコイドーシスは原因不明の多臓器疾患であり、若年者から発症する。肺門縦隔リンパ節、肺、眼、皮膚の罹患頻度が高いが、神経、筋、心臓、腎、骨、消化器などの臓器も罹患する。特に治療上注意すべき臓器は眼、肺、心、神経、腎などであり quality of life や予後に関係する臓器の障害は十分な管理が必要である。

2. 原因

原因は不明であるが、アクネ菌、抗酸菌などの感染が原因として提唱されている。しかし、何れも確証されていない。

3. 症状

本症発見時約 1/3 は無症状である。霧視・羞明・飛蚊・視力低下などの眼症状で発見される場合が最も多く、次いで皮疹、咳、全身倦怠感などが多い。その他、発熱、結節性紅斑、関節痛、全身痛などがある。臓器障害による症状が乏しくても全身倦怠感、発熱、関節痛、全身痛などの全身症状のために quality of life が著しく侵される場合がある。

4. 治療法

原因不明の現在は、根治療法はない。多くの症例では無治療で経過観察され、臓器障害のために日常生活が障害される症例（自覚症状の強い症例、眼病変、皮膚病変）や、将来生命の予後が危ぶまれる症例（中枢神経病変、心病変、肺病変、腎病変等）では治療が行われる。また治療薬としては病態から、ステロイドホルモンによる治療が最善と考えられている。しかし、再発症例も多く、二次治療薬としてのメトレキサートやアザチオプリンなどの免疫抑制剤の使用も行われている。

5. 予後

一般には発病様式と病変の拡がり関与する。結節性紅斑を伴う急性発症症例（発熱、関節痛を伴う症例もある）や無症状の両側肺門リンパ節腫脹を示す症例は通常は自然経過で消退する症例が多い。一方潜行性発症例、特に多臓器病変のある症例は慢性に進行する症例が多く、一部は肺やその他の臓器の線維化に進展する症例もあり、進行性、難治症例ともなる。日本では死亡例は少ないが、心病変合併例や肺線維化進行例では難治化して予後不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

23,088 人

2. 発病の機構

不明(細菌感染の影響等が示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治的な治療法はなく、ステロイドなどの対症療法にとどまる)

4. 長期の療養

必要(一部の症例で進行性、難治症例となる)

5. 診断基準

あり(学会で認定された基準あり)組織診断群、臨床診断群ともに対象とする

6. 重症度分類

学会および班会議で検討した新分類において重症度3以上を対象とする

情報提供元

「びまん性肺疾患に関する調査研究班」

研究代表者 東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 教授 本間 栄

付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

「確実」及び「ほぼ確実」を対象とする。

1. 主要事項

(1) 臨床症状

全身諸臓器の多彩な病変を呈し、予後良好のものから難治化するものまで多様な臨床経過をたどる。主として眼症状、皮膚症状、胸部異常陰影、呼吸器・心臓症状などで発見される。慢性例では全身倦怠感や痛みなどの臓器非特異的全身症状を呈する例が多い。

(2) 臨床所見・検査所見

① 胸郭内病変

- (a) 胸部X線・CT 所見(両側性肺門縦隔リンパ節腫脹、リンパ路に沿った肺野陰影、気管支・血管束病変、胸膜の変化など)
- (b) 肺機能所見(%VC・DLco・PaO₂ の低下)
- (c) 気管支鏡所見(粘膜下血管のnetwork formation、結節など)
- (d) 気管支肺泡洗浄液所見(リンパ球の増加、CD4/8 上昇)
- (e) 心電図所見(房室ブロック、心室性不整脈、右脚ブロック、軸偏位、異常Q波など)※1
- (f) 心エコー所見(心室中隔の菲薄化、局所的な左室壁運動異常または形態異常)※1
- (g) ガドリニウム造影MRI所見(心筋の遅延造影所見)※1

② 胸郭外病変

- (a) 眼病変 (肉芽腫性前部ぶどう膜炎、隅角結節、網膜血管周囲炎、塊状硝子体混濁など)※2
- (b) 皮膚病変(結節型、局面型、びまん浸潤型、皮下型、瘢痕浸潤、結節性紅斑)
- (c) 表在リンパ節病変(無痛性腫脹)
- (d) 唾液腺病変(両側性耳下腺腫脹、角結膜乾燥、涙腺病変など)
- (e) 神経系病変(脳神経、中枢神経障害など)
- (f) 肝病変(肝機能異常、腹腔鏡上の肝表面の小結節など)
- (g) 骨病変(手足短骨の骨梁脱落、嚢胞形成など)
- (h) 脾病変(脾機能亢進に伴う汎血球減少、脾腫、巨脾など)
- (i) 筋病変(腫瘤、筋力低下、萎縮など)
- (j) 腎病変(腎機能異常、持続性蛋白尿、高カルシウム血症、結石など)
- (k) 胃病変(胃壁肥厚、ポリープなど)

③ 検査所見

- (a) 両側性肺門リンパ節腫脹
- (b) 血清ACE 上昇または血清リゾチーム上昇
- (c) 血清可溶性インターロイキン2受容体上昇
- (d) 67Ga-citrate シンチグラム集積像陽性(リンパ節、肺など)またはFDG/PET集積像陽性(心など)
- (e) 気管支肺泡洗浄液のリンパ球増加、CD4/8 上昇 ※3

※1、※2 眼・心サルコイドーシスについては別に診断の手引き(表1、表2)を参考とする。

※3 気管支肺泡洗浄液所見については喫煙歴を考慮する。

(3) 病理組織学的所見

類上皮細胞からなる乾酪性壊死を伴わない肉芽腫病変

生検部位(リンパ節、経気管支肺生検、気管支壁、皮膚、肝、筋肉、心筋、結膜など)。

2. 参考事項

- ① 自覚症状発見例が増加して、無症状の検診発見例は減少している。
- ② 霧視などの眼症状で発見されることが多い。
- ③ ときに家族発生がみられる。
- ④ 心病変にて突然死することがある。
- ⑤ ステロイド治療の適応には慎重を要する。
- ⑥ 抗酸菌検査も同時に行うことが肝要である。

3. 診断の基準

「確実」及び「ほぼ確実」を対象とする。

- ① 組織診断群(確実):1-(2)①、②のいずれかで2つ以上の臓器病変があるかあるいは1-(2)③の2項目以上が陽性であり、かつ1-(3)が陽性のもの。
- ② 臨床診断群(ほぼ確実):1-(2)①、②のいずれかで2つ以上の臓器病変があり、かつ1-(2)③の2項目以上が陽性のもの。

4. 除外すべき病態

- ① 原因既知あるいは別の病態の全身性疾患:悪性リンパ腫、他のリンパ増殖性疾患、がん(がん性リンパ管症)、結核、結核以外の肉芽腫を伴う感染症、ベーチェット病、アミロイドーシス、多発血管炎性肉芽腫症(GPA)/ウェゲナー肉芽腫症、シェグレン症候群、IgG4 関連疾患など。
- ② 異物、がんなどによるサルコイド反応。
- ③ 他の肉芽腫性肺疾患:ペリリウム肺、じん肺、過敏性肺炎など。
- ④ 巨細胞性心筋炎。
- ⑤ 原因既知のブドウ膜炎:ヘルペス性ぶどう膜炎、HTLV-1 関連ぶどう膜炎、ポスナー・シュロスマン症候群など。
- ⑥ 他の肉芽腫性皮膚疾患:環状肉芽腫、Annular elastolytic giant cell granuloma、リポイド類壊死、Melkerson-Rosenthal 症候群、顔面播種状粟粒性狼瘡、酒さなど。
- ⑦ 他の肝肉芽腫を除外する:肝結核、ウイルス性肝炎、真菌症の肝病変、原発性胆汁性肝硬変など。

表1:眼サルコイドーシス診断の手引き

臨床所見の特徴

- ①肉芽腫性前部ぶどう膜炎(豚脂様角膜後面沈着物、虹彩結節)
 - ②隅角結節またはテント状周辺虹彩前癒着
 - ③塊状硝子体混濁(雪玉状、数珠状)
 - ④網膜血管周囲炎(主に静脈)および血管周囲結節
 - ⑤多発するろう様網脈絡膜滲出斑または光凝固斑様の網脈絡膜萎縮病巣
 - ⑥視神経乳頭肉芽腫または脈絡膜肉芽腫
-

以上の眼所見の6項目中2項目以上有する場合にサルコイドーシス眼病変を疑い、診断基準に準じて診断する。

参考となる眼病変:角膜乾燥症、上強膜炎・強膜炎、涙腺腫脹、顔面神経麻痺

表2:心臓サルコイドーシス診断の手引き

主徴候

- (a) 心電図で高度房室ブロック
- (b) 心エコーでの心室中隔の菲薄化
- (c) 67Ga-citrate シンチグラムまたはFDG/PETでの心臓への異常集積
心エコーで左心収縮不全(左室駆出率50%未満)

副徴候

- (d) 心電図で心室性不整脈(心室頻拍、多源性あるいは頻発する心室期外収縮)、右脚ブロック、軸偏位、異常Q波
- (e) 心エコーでの局所的な左心室壁運動異常あるいは形態異常(心室瘤、心室壁肥厚)
- (f) 心筋血流シンチグラム(thallium-201 chloride、あるいはtechnetium-99m methoxyisobutylisonitrile、technetium-99m tetrofosmin)での灌流異常
- (g) Gadolinium造影MRIにおける心筋の遅延造影所見
- (h) 心内膜心筋生検:中等度以上の心筋間質の線維化や単核細胞浸潤

主徴候(a)~(d)の2項目以上陽性の場合、または主徴候(a)~(d)の1項目および副徴候(e)~(h)の2項目以上陽性の場合にサルコイドーシス心臓病変を疑い、診断基準に準じて診断する。

但し、心内膜心筋生検あるいは手術などによって心筋内に乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が認められた場合にはサルコイドーシスの組織診断群とする。

付記

- 1) 虚血性心疾患と鑑別が必要な場合は、冠動脈造影を施行する。
- 2) 心臓以外の臓器でサルコイドーシスと診断後、数年を経て心病変が明らかになる場合がある。そのため定期的に心電図、心エコー検査を行い、経過を観察する必要がある。
- 3) 心臓限局性心臓サルコイドーシスが存在する。
- 4) 完全房室ブロックのみで副徴候が認められない症例が存在する。
- 5) 心膜炎(心電図におけるST上昇や心嚢液貯留)で発症する症例が存在する。
- 6) 乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が、心筋生検で観察される症例は必ずしも多くない。

<重症度分類>

重症度3と4を対象とする。

次の3項目によるスコアで判定する。

1. 臓器病変数
1または2臓器病変 1
3臓器病変以上 2
但し、心臓病変があれば、2とする。

2. 治療の必要性の有無(全身ステロイド治療、全身免疫抑制剤治療)
治療なし 0
必要性はあるが治療なし 1
治療予定または治療あり 2

3. サルコイドーシスに関連した各種臓器の身体障害の認定の程度
身体障害なし 0
身体障害3級または4級 1
身体障害1級または2級 2

合計スコアによる判定

重症度 1 1

重症度 2 2

重症度 3 3または4

重症度 4 5または6

※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。

86 特発性間質性肺炎

○ 概要

1. 概要

間質性肺炎とは、胸部放射線画像上両側びまん性の陰影を認める疾患のうち、肺の間質を炎症の場とする疾患である。その病理像は多彩で、職業性や薬剤など原因の明らかなものや膠原病随伴性に起こる場合と、原因が特定できない場合がある。また、特発性間質性肺炎(IIPs)は原因を特定しえない間質性肺炎の総称であり、特発性肺線維症(IPF)などの7疾患に分類される。

2. 原因

原因は不明である。多様な遺伝子背景に加え、環境因子の影響を受ける慢性炎症機序の関与が想定されている。直接の原因ではなくても間接的な影響を与える「危険因子」としてもっとも重要なのが喫煙であり、とくに特発性肺線維症には喫煙者が多いことが知られる。なお、特発性肺線維症については、明らかな原因となるような粉じん暴露は除外疾患になる。こうした危険因子を含む環境因子に過剰に反応すると思われる遺伝子多型の報告は少なくないが、明らかな遺伝性をしめず間質性肺炎は家族性肺線維症として区別される。サーファクタント蛋白やその放出する機序にかかわる遺伝子の異常のなかに、家族性肺線維症の原因となるものが知られている。

3. 症状

以下の症状や所見はIPFを中心に記述してある。歴史的にもIPF以外の特発性間質性肺炎(IIPs)は新たな病理像として見出されたものであり、臨床症状や検査所見は共通するところが多い。

IPFの発症は通常緩徐で、検診発見例では無症状の場合もあるが、乾性咳嗽や労作時呼吸困難を主症状とする。進行すればチアノーゼ、肺性心、末梢性浮腫などがみられる。肺以外の症状はみられない場合も多いが、体重減少、倦怠、疲労が認められることがある。

一般的にIPFでは拘束性障害(肺活量[VC]と全肺気量[TLC]の減少)が認められる。

4. 治療法

特発性間質性肺炎に含まれる7疾患のうちIPFとIPF以外の6疾患に対する治療方針は異なるが、一般にIPF以外ではステロイドや免疫抑制薬を中心とした治療薬を用いる。難治性で進行性の肺線維症であるIPFに対しては根治療法が存在せず、従来対症療法が中心であったが、最近は様々な新しい治療の試みの有効性が示されつつある。特に初めて特発性肺線維症患者の治療薬として日本で初めて認可された抗線維化剤pirfenidoneは世界的にもその効果が認められ注目されている。IPF患者に対しては病態に応じての多段階治療が推奨されているが、実際そのエビデンスはまだ確立されていない。HRCT画像で蜂巢病変が確認されても自覚症状もなく安定している場合にはそのまま無治療で経過観察を行う。患者の希望があればNACの吸入療法なども試みられる。咳嗽や労作時呼吸困難などが強くなる傾向を認めるときは専門医による本格的な治療が必要となる。IPF患者が急性増悪を起こした場合は緊急入院をさせて急性肺傷害に準じた治療を行う。IPF以外の間質性肺炎では診断当初からステロイドや免疫抑制剤を用いた積極的な

治療を行う。

5. 予後

IPF の診断確定後の平均生存期間は 2.5～5 年間と報告されている。とくに急性増悪を来たした後の平均生存期間は 2 ヶ月以内と厳しい。また、間質性肺炎、とくに IPF、および肺気腫病変を合併した肺線維症（気腫合併肺線維症）では肺癌が高率に合併することが報告されており、長期経過観察中の患者でも注意深い観察が必要である。IPF 以外の IIPs では、急性間質性肺炎（AIP）を除き一般に治療が奏効し、予後は比較的良好であることが多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）
7,367 人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立（根治的な治療法はない）
4. 長期の療養
必要（長期経過観察が必要）
5. 診断基準
あり（日本呼吸器学会関与の診断基準）
6. 重症度分類
現行の特定疾患治療研究事業のものをを用い、Ⅲ度以上を対象とする

○ 情報提供元

「びまん性肺疾患に関する調査研究班」

研究代表者 東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 教授 本間 栄

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

特発性肺線維症および特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎と診断されたものを対象とする

1. 主要項目

(1) 主要症状、理学所見及び検査所見

① 主要症状および理学所見として、以下の1を含む2項目以上を満たす場合に陽性とする。

1. 捻髪音 (fine crackles)
2. 乾性咳嗽
3. 労作時呼吸困難
4. ばち指

② 血清学的検査としては、1-4の1項目以上を満たす場合に陽性とする。

1. KL-6 上昇
2. SP-D 上昇
3. SP-A 上昇
4. LDH 上昇

③ 呼吸機能1-3の2項目以上を満たす場合に陽性とする。

1. 拘束性障害 (%VC<80%)
2. 拡散障害 (%DLCO<80%)
3. 低酸素血症 (以下のうち1項目以上)
 - ・安静時PaO₂: 80Torr未満
 - ・安静時AaDO₂: 20Torr以上
 - ・6分間歩行時SpO₂: 90%以下

④ 胸部X線画像所見としては、1を含む2項目以上を満たす場合に陽性とする。

1. 両側びまん性陰影
2. 中下肺野、外側優位
3. 肺野の縮小

⑤ 病理診断を伴わないIPF の場合は、下記の胸部HRCT画像所見のうち1および2を必須要件とする。特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎に関しては、その病型により様々な画像所見を呈する。

1. 胸膜直下の陰影分布
2. 蜂巣肺
3. 牽引性気管支炎・細気管支拡張
4. すりガラス陰影
5. 浸潤影(コンソリデーション)

(2) 以下の①—④の各項は診断上の参考項目、あるいは重要性を示す。

- ① 気管支肺泡洗浄(BAL)液の所見は各疾患毎に異なるので鑑別に有用であり、参考所見として考慮する。特発性肺線維症では正常肺のBAL液細胞分画にほぼ等しいことが多く、肺胞マクロファージが主体であるが、好中球、好酸球の増加している症例では予後不良である。リンパ球が20%以上増多している場合は、特発性肺線維症以外の間質性肺炎、または他疾患による肺病変の可能性を示唆し、治療反応性が期待される。
- ② 経気管支肺生検(TBLB)は特発性間質性肺炎を病理組織学的に確定診断する手段ではなく、参考所見ないし鑑別診断(癌、肉芽腫など)において意義がある。
- ③ 外科的肺生検(胸腔鏡下肺生検、開胸肺生検)は、特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎の診断にとって必須であり臨床像、画像所見と総合的に判断することが必要である。
- ④ これらの診断基準を満たす場合でも、例えば膠原病等、後になって原因が明らかになる場合がある。これらはその時点で特発性間質性肺炎から除外する。

(3) 鑑別診断

膠原病や薬剤誘起性、環境、職業性など原因の明らかな間質性肺炎や、他のびまん性肺陰影を呈する疾患を除外する。

(4) 特発性肺線維症(IPF)の診断

(1) の①—⑤に関して、下記の条件を満たす確実、およびほぼ確実な症例を IPF と診断する。

- ① 確 実 : (1) の①—⑤の全項目を満たすもの。あるいは外科的肺生検病理組織診断がUIPであるもの。
- ② ほぼ確実 : (1) の①—⑤のうち⑤を含む3項目以上を満たすもの。
- ③ 疑 い : (1) の⑤を含む2項目しか満たさないもの。
- ④ 特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎、または他疾患 : (1)の⑤を満たさないもの。

(5) 特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎の診断

外科的肺生検(胸腔鏡下肺生検または開胸肺生検)により病理組織学的に診断され、臨床所見、画像所見、BAL液所見等と矛盾しない症例。

特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎としては下記の疾患が含まれる。

NSIP(非特異性間質性肺炎)、AIP(急性間質性肺炎)、COP(特発性器質化肺炎)、DIP(剥離性間質性肺炎)、RB-ILD(呼吸細気管支炎関連間質性肺炎)、リンパ球性間質性肺炎(LIP)

2. 参考事項

- (1) 特発性間質性肺炎(IIPs)は、びまん性肺疾患のうち特発性肺線維症(IPF)を始めとする原因不明の間質性肺炎の総称であり、本来その分類ならびに診断は病理組織診断に基づいている。しかし、臨床現場においては診断に十分な情報を与える外科的肺生検の施行はしばしば困難である。そのため、高齢者(おもに50歳以上)に多い特発性肺線維症に対しては、高分解能CT(HRCT)による明らかな蜂巣肺が確認できる場合、病理組織学的検索なしに診断してよい。それ以外の特発性間質性肺炎が疑われる場合には、外科的肺生検に基づく病理組織学的診断を必要とする。

表1：鑑別の必要な疾患

鑑別除外診断

(1) 心不全	(10) 薬剤性肺炎
(2) 肺炎(特に異型肺炎)	(11) 好酸球性肺炎
(3) 既知の原因による急性肺傷害(ALI)	(12) びまん性汎細気管支炎
(4) 膠原病	(13) 癌性リンパ管症
(5) 血管炎	(14) 肺胞上皮癌
(6) サルコイドーシス	(15) 肺リンパ脈管筋腫症(LAM)
(7) 過敏性肺炎	(16) 肺胞蛋白症
(8) じん肺	(17) ランゲルハンス細胞肉芽腫症
(9) 放射線肺炎	

表2：略語説明

英語略称	英語表記	日本語表記	解説
IIPS	Idiopathic interstitial pneumonias	特発性間質性肺炎	原因不明の間質性肺炎の総称
IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis	特発性肺線維症	臨床診断名
UIP	Usual interstitial pneumonia	通常型間質性肺炎	IPFに見られる病理組織診断名
NSIP	Non-specific interstitial pneumonia	非特異性間質性肺炎	臨床・病理組織診断名
COP	Cryptogenic organizing pneumonia	特発性器質化肺炎	臨床診断名
OP	Organizing pneumonia	器質化肺炎	病理組織診断名
DIP	Desquamative interstitial pneumonia	剥離性間質性肺炎	臨床・病理組織診断名
RB-ILD	Respiratory bronchiolitis - associated interstitial lung disease	呼吸細気管支炎関連性間質性肺炎	臨床・病理組織診断名
LIP	Lymphocytic interstitial pneumonia	リンパ球性間質性肺炎	臨床・病理組織診断名
AIP	Acute interstitial pneumonia	急性間質性肺炎	臨床診断名
DAD	Diffuse alveolar damage	びまん性肺胞傷害	AIPに見られる肺病理組織診断名

<重症度分類>

重症度分類Ⅲ度以上を対象とする

特発性肺線維症の場合は下記の重症度分類判定表に従い判定する。安静時動脈血酸素分圧が80Torr以上をⅠ度、70Torr以上80Torr未満をⅡ度、60Torr以上70Torr未満をⅢ度、60Torr未満をⅣ度とする。重症度Ⅱ度以上で6分間歩行時SpO₂が90%未満となる場合は、重症度を1段階高くする。ただし、安静時動脈血酸素分圧が70Torr未満の時には、6分間歩行時SpO₂は必ずしも測定する必要はない。

重症度分類判定表

新重症度分類	安静時動脈血酸素分圧	6分間歩行時 SpO ₂
Ⅰ	80Torr 以上	
Ⅱ	70Torr 以上 80Torr 未満	90 %未満の場合はⅢにする
Ⅲ	60Torr 以上 70Torr 未満	90 %未満の場合はⅣにする (危険な場合は測定不要)
Ⅳ	60Torr 未満	測定不要

※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。

87 肺動脈性肺高血圧症

○ 概要

1. 概要

旧来の典型的な(特発性肺動脈性肺高血圧症)IPAH/(遺伝性肺高血圧症)HPAH は、極めて稀な、特に原因と思われる基礎疾患を持たない高度の肺高血圧を主徴とする疾患である。男女比は1:1.7と女性に多く、発症年齢も若年で、妊娠可能年齢の若い女性に好発する。発症頻度は100万人に1~2人と稀な疾患で、治療介入を行わなかった場合、診断からの平均生存期間が2.8年と非常に予後不良であった。しかし最近の検討では小児期にも好発年齢帯が存在し、この時期の発症例では性差はないことも知られてきた。本症はこれまで治療法が皆無であったが、1990年以降に次々と治療薬が開発され、現時点では作用機序の異なる3種類の治療薬が存在し、これらの単剤または組み合わせにより生命予後は改善してきた。しかし薬剤抵抗性の例では、適切な時期に肺移植を考慮する必要がある。

2. 原因

HPAHの発症原因として遺伝子異常の存在が確認されている。これまでの報告ではHPAHの約70%に、家族歴の確認されていないIPAHと診断された例でも約20%にBMPR2遺伝子の変異の存在が確認されている。また、他にもACVRL1遺伝子等の変異が報告がされつつある。しかし、遺伝子変異のない例における発症原因は未解決である。IPAHの発症原因は、現在も不明である。

3. 症状

肺高血圧症の自覚症状としては、労作時呼吸困難、息切れ、易疲労感、動悸、胸痛、失神、咳嗽、腹部膨満感などがみられる。いずれも軽度の肺高血圧では出現しにくく、症状が出現したときには、すでに高度の肺高血圧が認められることが多い。また、高度肺高血圧症には労作時の突然死の危険性がある。さらに進行例では、頸静脈怒張、肝腫大、下腿浮腫、腹水などがみられる。その他、肺高血圧症の原因となる基礎疾患に伴う様々な身体所見がみられる。

4. 治療法

IPAH/HPAHに対する内科的治療法は近年飛躍的に発展した。現在我が国ではプロスタサイクリン経路に属するプロスタサイクリンとその誘導体、エンドセリン経路に属するエンドセリン受容体拮抗薬(ERA)、および一酸化窒素(NO)経路に属するホスホジエステラーゼ5阻害薬(PDE5-I)のそれぞれ異なった3系統の特異的PAH治療薬が存在する。

5. 予後

IPAH/HPAHの自然歴は極めて不良で、旧来の報告では、発症後の平均生存期間は成人例未治療の場合2.8年で、死因は突然死、右心不全、喀血が多いとされていた。小児の未治療IPAH/HPAHの予後は成人に比較してさらに不良で、平均生存期間が10か月であると報告されている。我が国ではIPAH/HPAHの自然予後に関する全国規模でのデータは存在しない。単施設の結果ではあるが、治療薬が存在しなかった

時期の自験例の調査の結果では、1年生存率、3年生存率、5年生存率が各々67.9%、40.2%、38.1%であり、海外例との間に予後に大きな差異は認められなかった。近年の欧米における大規模症例登録の解析結果では、本症の予後は改善してきている。これは最近の特異的 PAH 治療薬の開発に負うところが大きいと考えられる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

2,299 人

2. 発病の機構

不明(遺伝子異常が示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治治療なし)

4. 長期の療養

必要(進行性)

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

NYHA 心機能分類と、WHO 肺高血圧機能分類をもとに作成した研究班の重症度分類を用いて、新規申請時は Stage 3 以上を対象とする。

更新時は Stage 3 以上または NYHA II 度以上または肺血管拡張薬を使用している場合を対象とする。

○ 情報提供元

呼吸器系疾患調査研究班(呼吸不全)「呼吸不全に関する調査研究」

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授 巽 浩一郎

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

肺動脈性肺高血圧症の診断には、右心カテーテル検査による肺動脈性の肺高血圧の診断とともに、臨床分類における鑑別診断、および他の肺高血圧を来す疾患の除外診断が必要である。

(1) 検査所見

① 右心カテーテル検査で

(a) 肺動脈圧の上昇(安静時肺動脈平均圧で 25mmHg 以上、肺血管抵抗で 3 Wood unit、
240dyne \cdot sec \cdot cm⁻⁵ 以上)

(b) 肺動脈楔入圧(左心房圧)は正常(15mmHg 以下)

② 肺血流シンチグラムにて区域性血流欠損なし(特発性または遺伝性肺動脈性肺高血圧症では正常又は斑状の血流欠損像を呈する)

(2) 参考とすべき検査所見

① 心エコー検査にて、三尖弁収縮期圧較差 40mmHg 以上で、推定肺動脈圧の著明な上昇を認め、右室肥大所見を認めること。

② 胸部 X 線像で肺動脈本幹部の拡大、末梢肺血管陰影の細小化

③ 心電図で右室肥大所見

(3) 主要症状及び臨床所見

① 労作時の息切れ

② 易疲労感

③ 失神

④ 肺高血圧症の存在を示唆する聴診所見(Ⅱ音の肺動脈成分の亢進など)

(4) 肺動脈性肺高血圧症の臨床分類

以下のいずれかについて鑑別すること。

① 特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症

② 膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症

③ 先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症

④ 門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症

⑤ HIV 感染に伴う肺動脈性肺高血圧症

⑥ 薬剤誘発性の肺動脈性肺高血圧症

但し、先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症の場合は、手術不能症例、及び手術施行後も肺動脈性肺高血圧症が残存する場合を対象とする。その際は、心臓カテーテル検査所見、心エコー検査所見、胸部 X 線・胸部 CT などの画像所見、などの検査所見を添付すること。

(5) 下記の肺高血圧をきたす疾患を除外できること

以下の疾患は肺動脈性肺高血圧症とは病態が異なるが、肺高血圧ひいては右室肥大、慢性肺性心を招来しうるので、これらを除外する。

- ① 左心系疾患による肺高血圧症
- ② 呼吸器疾患及び／又は低酸素血症による肺高血圧症
- ③ 慢性血栓塞栓性肺高血圧症
- ④ その他の肺高血圧症

サルコイドーシス、ランゲルハンス細胞組織球症、リンパ脈管筋腫症、大動脈炎症候群、肺血管の先天性異常、肺動脈原発肉腫、肺血管の外圧迫などによる二次的肺高血圧症但し、呼吸器疾患及び／又は低酸素血症による肺高血圧症では、呼吸器疾患及び／又は低酸素血症のみでは説明のできない高度の肺高血圧が存在する症例がある。この場合には肺動脈性肺高血圧症の合併と診断して良い。その際には、心臓カテーテル検査所見、胸部X線、胸部CTなどの画像所見、呼吸機能検査所見などの検査所見を添付すること。

(6) 認定基準

以下の項目をすべて満たすこと。

- 1) 診断のための検査所見の右心カテーテル検査所見および肺血流シンチグラム所見を満たすこと。
- 2) 除外すべき疾患のすべてを除外できること。
- 3) 肺動脈性肺高血圧症の臨床分類①～⑥のいずれかに該当すること。

<重症度分類>

Stage3以上を対象とする。

肺高血圧機能分類

NYHA 心機能分類

I 度: 通常の身体活動では無症状

II 度: 通常の身体活動で症状発現、身体活動がやや制限される

III 度: 通常以下の身体活動で症状発現、身体活動が著しく制限される

IV 度: どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現

WHO 肺高血圧症機能分類 (WHO-PH)

I 度: 身体活動に制限のない肺高血圧症患者

普通の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神などを生じない。

II 度: 身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者

安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。

III 度: 身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者

安静時に自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。

IV 度: どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者

これらの患者は右心不全の症状を表している。

安静時にも呼吸困難および/または疲労がみられる。

どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。

(新規申請時)

新規申請時	自覚症状		平均肺動脈圧(mPAP)	心係数(CI)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I	and	mPAP \geq 25 mmHg		使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I	and	mPAP \geq 40 mmHg		使用なし
Stage 3	WHO-PH/NYHA I	and	mPAP \geq 40 mmHg		使用あり
	WHO-PH/NYHA II	or	mPAP \geq 40 mmHg		使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA III	and	40 > mPAP \geq 25 mmHg		使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-PH/NYHA III	and	mPAP \geq 40 mmHg	CI < 2.5 L/min/m ²	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA IV	and	40 > mPAP \geq 25 mmHg		使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA IV	and	mPAP \geq 40 mmHg	CI < 2.5 L/min/m ²	使用の有無に係らず
					PGI2 持続静注、皮下注患者はすべて Stage 5

(参考)

- ・ stage3以上では少なくとも 2 年に一度の心カテによる評価が望ましい。しかし、小児、高齢者、併存症の多い患者など、病態により心カテ施行リスクが高い場合は心エコーでの評価も可とする。
- ・ 正確ではないが、TRPG(三尖弁圧較差)の 40mmHg は、mPAP の 25 mmHg に匹敵する。TRPG の 60mmHg は、mPAP の 40mmHg に匹敵する。

(更新時)

更新時	自覚症状		心エコー検査での三尖弁収縮期圧較差 (TRPG)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I, II	and	TRPG < 40 mmHg	使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I, II	and	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
	WHO-PH/NYHA I	and	TRPG < 40 mmHg	使用あり
Stage 3	WHO-PH/NYHA I, II	and	TRPG ≥ 40 mmHg	使用あり
	WHO-PH/NYHA II, III	and	TRPG < 40 mmHg	使用あり
	WHO-PH/NYHA III	and	TRPG ≥ 40 mmHg	使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-PH/NYHA II, III	and	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA IV	and	TRPG < 60mmHg	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA IV	and	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず
				PGI2 持続静注、皮下注患者はすべて Stage 5

更新時は Stage 3 以上または NYHA II 度以上または肺血管拡張薬を使用している場合を対象とする。

(参考)

- ・ stage3以上では少なくとも2年に一度の心カテによる評価が望ましい。しかし、小児、高齢者、併存症の多い患者など、病態により心カテ施行リスクが高い場合は心エコーでの評価も可とする。
- ・ 正確ではないが、TRPG の 40mmHg は、mPAP の 25 mmHg に匹敵する。TRPG の 60mmHg は、mPAP の 40mmHg に匹敵する。

※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。

88 肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症

○ 概要

1. 概要

肺静脈閉塞症 (pulmonary veno-occlusive disease: PVOD) は極めて稀な疾患である。特発性肺動脈性肺高血圧症とは異なる疾患であり、治療に抵抗性で非常に予後不良である。病理組織学的には肺内の静脈が主な病変部位であり、肺静脈の内膜肥厚や線維化等による閉塞を認める。肺毛細管腫症 (pulmonary capillary hemangiomatosis: PCH) は病理組織学的に肺胞壁の毛細管増生を特徴とするが、両疾患ともに肺内の静脈閉塞を生じ、肺静脈中枢側である肺動脈の血圧 (肺動脈圧) の持続的な上昇を来たすことになる。そのため、臨床的には両者の鑑別は困難である。さらに病態的には他の肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) と類似しており、一般内科診療において臨床所見からだけでは PVOD/PCH を疑うことは困難である。典型例では胸部 CT 像において、すりガラス状陰影、小葉間隔壁の肥厚などが観察されるが、確定診断は現在でも肺組織からの病理組織診断でのみ可能である。したがって、特発性肺動脈性肺高血圧症と診断されていることが多く、正確な発症数は把握されていないのが現状である。PVOD/PCH はあらゆる年代に発症し、喫煙者が多いとされている。成人例では男性にやや多い傾向がある。15歳未満の症例では男女差は無いといわれている。

2. 原因

現時点では PVOD/PCH の原因は不明である。ほとんどの症例が孤立性であるが、家族内発症の報告例もある。最近の報告では、両者は遺伝的に類縁疾患であることが示唆されている。

3. 症状

肺高血圧に伴う進行性の非特異的症状である。症状は PAH と類似するが、安静時および労作時低酸素血症が PAH よりも顕著である。労作時の息切れ、慢性の咳嗽、下肢の浮腫、胸痛、労作時の失神などである。低酸素血症に伴い、ばち状指なども時に認められる。

4. 治療法

本症の原因が明らかではないため、疾患の進行を阻止できる治療はなく対症療法が主体である。安静、禁煙が必要であり、妊娠も症状を悪化させる。利尿剤に加え、選択的肺血管拡張薬 (プロスタグランジン系製剤 (PGI₂、エポプロステノロールなど)、ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤 (PDE-5 Inhibitor)、エンドセリン受容体拮抗薬 (ERA)) などが投与されるが、肺血管拡張薬による肺水腫惹起の危険性があるため、十分な管理下での使用が望まれる。さらに一時的な効果が認められた場合でも長期的には効果が限定され、現時点では肺移植のみが完治療法である。治験的に投与されたイマチニブの有効例も報告されているが、これについては今後の検討課題である。

5. 予後

治療に抵抗性であり、非常に予後不良である。合併症として低酸素血症、右心不全がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(研究班による)

約 100 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療なし)

4. 長期の療養

必要(治療に抵抗性で非常に予後不良)

5. 診断基準

あり(学会関与の診断基準等)

6. 重症度分類

NYHA 心機能分類と、WHO 肺高血圧機能分類をもとに作成した研究班による肺動脈性肺高血圧症の重症度分類を用いて、新規申請時は Stage 3 以上を対象とする。

更新時は Stage 3 以上または NYHA II 度以上または肺血管拡張薬を使用している場合を対象とする。

○ 情報提供元

「呼吸不全に関する調査研究」

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授 巽 浩一郎

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<臨床診断基準>

主要項目

- ① 右心カテーテル所見が肺動脈性肺高血圧症(PAH)の診断基準を満たす
新規申請時の右心カテーテル検査所見
 - (a) 肺動脈圧の上昇(安静時肺動脈平均圧で 25mmHg 以上、肺血管抵抗で 3 Wood Unit、 $240\text{dyne}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ 以上)
 - (b) 肺動脈楔入圧(左心房圧)は正常(15mmHg 以下)
- ② PVOD/PCH を疑わせる胸部高解像度 CT(HRCT)所見(小葉間隔壁の肥厚、粒状影、索状影、スリガラス様影(ground glass opacity)、縦隔リンパ節腫大)があり、かつ間質性肺疾患など慢性肺疾患や膠原病疾患を除外できる
- ③ 選択的肺動脈血管拡張薬(ERA、PDE5 inhibitor、静注用 PGI2)による肺うっ血/肺水腫の誘発

副次的項目

- ① 安静時の動脈血酸素分圧の低下 (70mmHg 以下)
- ② 肺機能検査: 肺拡散能の著明な低下(%DLco < 55%)
- ③ 肺血流シンチ: 亜区域性の血流欠損を認める、または正常である

参考所見

- ① 気管支肺胞洗浄液中のヘモジデリン貪食マクロファージを認める
- ② 男性に多い
- ③ 喫煙歴のある人に多い

<鑑別診断>

以下の疾患を除外する.

特発性 PAH、遺伝性 PAH、薬物/毒物誘発性 PAH、各種疾患に伴う PAH(膠原病、門脈圧亢進症、先天性心疾患など)、呼吸器疾患に伴う PAH、慢性血栓塞栓性肺高血圧症

<指定難病の認定基準>

以下の「診断確実例」および「臨床診断例」を指定難病の対象とする。

なお、「PVOD/PCH 疑い例」は、基本的に PAH で申請することとする。

「診断確実例」

- 主要項目①② + 病理診断例

「臨床診断例」

下記基準のいずれかを満たすものとする

- 主要項目①② + 主要項目③ + 副次項目のうち二項目以上
- 主要項目①② + 副次項目全て

「PVOD/PCH 疑い例」

- 主要項目①② + 副次項目のうち一項目

<病理診断所見>

PVOD:末梢肺静脈(特に小葉間静脈)のびまん性かつ高度(静脈の30~90%)な閉塞所見.

PCH:肺胞壁の毛細管様微小血管の多層化および増生。さらにPVODに準じた末梢肺静脈病変を認める場合もあり

<重症度分類>

Stage3以上を対象とする。

肺高血圧機能分類

NYHA 心機能分類

I 度: 通常の身体活動では無症状

II 度: 通常の身体活動で症状発現、身体活動がやや制限される

III 度: 通常以下の身体活動で症状発現、身体活動が著しく制限される

IV 度: どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現

WHO 肺高血圧症機能分類(WHO-PH)

I 度: 身体活動に制限のない肺高血圧症患者

普通の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神などを生じない。

II 度: 身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者

安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。

III 度: 身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者

安静時に自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。

IV 度: どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者

これらの患者は右心不全の症状を表している。

安静時にも呼吸困難および/または疲労がみられる。

どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。

(新規申請時)

新規申請時	自覚症状		平均肺動脈圧(mPAP)	心係数(CI)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I	and	mPAP \geq 25 mmHg		使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I	and	mPAP \geq 40 mmHg		使用なし
Stage 3	WHO-PH/NYHA I	and	mPAP \geq 40 mmHg		使用あり
	WHO-PH/NYHA II	or	mPAP \geq 40 mmHg		使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA III	and	40 > mPAP \geq 25 mmHg		使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-PH/NYHA III	and	mPAP \geq 40 mmHg	CI < 2.5 L/min/m ²	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA IV	and	40 > mPAP \geq 25 mmHg		使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA IV	and	mPAP \geq 40 mmHg	CI < 2.5 L/min/m ²	使用の有無に係らず
					PGI2 持続静注、皮下注患者はすべて Stage 5

(参考)

- ・ stage3以上では少なくとも 2 年に一度の心カテによる評価が望ましい。しかし、小児、高齢者、併存症の多い患者など、病態により心カテ施行リスクが高い場合は心エコーでの評価も可とする。
- ・ 正確ではないが、TRPG(三尖弁圧較差)の 40mmHg は、mPAP の 25 mmHg に匹敵する。TRPG の 60mmHg は、mPAP の 40mmHg に匹敵する。

(更新時)

更新時	自覚症状		心エコー検査での三尖弁収縮期圧較差(TRPG)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I, II	and	TRPG < 40 mmHg	使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I, II	and	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
	WHO-PH/NYHA I	and	TRPG < 40 mmHg	使用あり
Stage 3	WHO-PH/NYHA I, II	and	TRPG ≥ 40 mmHg	使用あり
	WHO-PH/NYHA II, III	and	TRPG < 40 mmHg	使用あり
	WHO-PH/NYHA III	and	TRPG ≥ 40 mmHg	使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-PH/NYHA II, III	and	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA IV	and	TRPG < 60mmHg	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA IV	and	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず
				PGI2 持続静注、皮下注患者はすべて Stage 5

更新時は Stage 3 以上または NYHA II 度以上または肺血管拡張薬を使用している場合を対象とする。

(参考)

- ・ stage3以上では少なくとも 2 年に一度の心カテによる評価が望ましい。しかし、小児、高齢者、併存症の多い患者など、病態により心カテ施行リスクが高い場合は心エコーでの評価も可とする。
- ・ 正確ではないが、TRPG の 40mmHg は、mPAP の 25 mmHg に匹敵する。TRPG の 60mmHg は、mPAP の 40mmHg に匹敵する。

※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。

89 慢性血栓塞栓性肺高血圧症

○ 概要

1. 概要

慢性肺血栓塞栓症とは器質化した血栓により肺動脈が閉塞し、肺血流分布ならびに肺循環動態の異常が6か月以上にわたって固定している病態である。また慢性肺血栓塞栓症において平均肺動脈圧が25mmHg以上の肺高血圧を合併している例を慢性血栓塞栓性肺高血圧症(chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH)という。本症は、旧来厚生労働省が指定する治療給付対象疾患として特発性慢性肺血栓塞栓症(肺高血圧型)という名称が用いられてきたが、2009年10月、ダナポイント分類に合わせて名称が変更され、CTEPHに統一された。

2. 原因

CTEPHでは肺動脈閉塞の程度が、肺高血圧症の要因として重要で、多くの症例では肺血管床の40%以上の閉塞を認めるとされている。血栓塞栓の反復と肺動脈内での血栓の進展が病状の悪化に関与していることも考えられ、①PAHで見られるような亜区域レベルの弾性動脈での血栓性閉塞、②血栓を認めない部位の増加した血流に伴う筋性動脈の血管病変、③血栓によって閉塞した部位より遠位における気管支動脈系との吻合を伴う筋性動脈の血管病変など、small vessel diseaseの関与も病態を複雑化していると考えられる。CTEPHは海外では性差はないが、我が国では女性に多く、また深部静脈血栓症では頻度が低いHLA-B*5201やHLA-DPB1*0202と関連する症例がみられことが報告されている。これらのHLAは欧米では極めて頻度の少ないタイプのため、欧米例と異なった発症機序を持つ症例の存在が示唆されている。

3. 症状

肺高血圧症の自覚症状としては、労作時呼吸困難、易疲労感、動悸、胸痛、失神などがみられる。いずれも軽度の肺高血圧では出現しにくく、症状が出現したときには、すでに高度の肺高血圧が認められることが多い。また、高度肺高血圧症には労作時の突然死の危険性がある。さらに進行例では、頸静脈怒張、肝腫大、下腿浮腫、腹水などがみられる。その他、肺高血圧症の原因となる基礎疾患に伴う様々な身体所見がみられる。

4. 治療法

本症に対し有効であることがエビデンスで確立されている治療法としては、肺動脈血栓内膜摘除術がある。しかし近年我が国では手術適応とされなかった末梢側血栓が主体のCTEPHに対し、カテーテルを用いた経皮経管的肺動脈拡張術(BPAまたはPTPA)の有効性が発表されつつある。さらに、手術適用のない末梢型あるいは術後残存あるいは再発性肺高血圧症を有する本症に対して、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬であるリオシグアトが用いられる。CTEPHの治療方針では、まず正確な確定診断と重症度評価を行うことが必要である。次いで病状の進展防止を期待して血栓再発予防と二次血栓形成予防のための抗凝固療法を開始する。抗凝固療法が禁忌である場合や抗凝固療法中の再発などに対して、下大静脈フィルタ

一を留置する場合もある。低酸素血症対策、右心不全対策も必要ならば実施する。さらに、重要な点は、本症の治療に習熟した専門施設へ紹介し、肺動脈内膜摘除術または経皮経管的肺動脈拡張術の適応を検討する必要がある。前者が優先されるが、末梢病変例、高齢者や他臓器疾患合併などのハイリスク例、患者が手術を希望しない例などを中心に後者の選択をする。末梢病変例や術後残存肺高血圧例に対しては、リオシグアトの投与を考慮する。また、その他の肺血管拡張薬が有効な場合もある。

5. 予後

CTEPH には過去に急性肺血栓塞栓症を示唆する症状が認められる反復型と、明らかな症状のないまま病態の進行がみられる潜伏型がある。比較的軽症の CTEPH では、抗凝固療法を主体とする内科的治療のみで病態の進行を防ぐことが可能な例も存在する。しかし平均肺動脈圧が 30mmHg を超える症例では、肺高血圧は時間経過とともに悪化する場合も多く、一般には予後不良である。一方、CTEPH に対しては手術（肺動脈血栓内膜摘除術）により QOL や予後の改善が得られる。また、最近では非手術適応例に対してカテーテルを用いた経皮経管的肺動脈拡張術も開始され、手術に匹敵する肺血管抵抗改善が報告されている。手術適用のない例に対して、肺血管拡張薬を使用するようになった最近の CTEPH 症例の5年生存率は87%と改善がみられている。一方、肺血管抵抗が $1000\text{--}1100\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ を超える例の予後は不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

1,810 人

2. 発病の機構

不明

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（肺高血圧の症状が残存する）

5. 診断基準

あり（現行の特定疾患治療研究事業のもの）

6. 重症度分類

NYHA 心機能分類と、WHO 肺高血圧機能分類をもとに作成した研究班の重症度分類を用いて、Stage 2 以上を対象とする。

○ 情報提供元

「呼吸不全に関する調査研究」

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授 巽 浩一郎

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

慢性血栓塞栓性肺高血圧症は、器質化した血栓により肺動脈が慢性的に閉塞を起こし、肺高血圧症を合併し、臨床症状として労作時の息切れなどを強く認めるものである。本症の診断には、右心カテーテル検査による肺高血圧の診断とともに、他の肺高血圧をきたす疾患の除外診断が必要である。

(1) 検査所見

① 右心カテーテル検査で

1. 肺動脈圧の上昇(安静時の肺動脈平均圧が25mmHg 以上、肺血管抵抗で3 Wood Unit、 $240 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ 以上)
2. 肺動脈楔入圧(左心房圧)が正常(15mmHg 以下)

② 肺換気・血流シンチグラム所見

換気分布に異常のない区域性血流分布欠損 (segmental defects)が、血栓溶解療法又は抗凝固療法施行後も6カ月以上不変あるいは不変と推測できる。推測の場合には、6カ月後に不変の確認が必要である。

③ 肺動脈造影所見

慢性化した血栓による変化として、1. pouch defects、2. webs and bands、3. intimal irregularities、4. abrupt narrowing、5. complete obstruction の5つのうち少なくとも1つが証明される。

④ 胸部造影 CT 所見

造影 CTにて、慢性化した血栓による変化として、1. mural defects、2. webs and bands、3. intimal irregularities、4. abrupt narrowing、5. complete obstruction の5つのうち少なくとも1つが証明される。

(2) 参考とすべき検査所見

① 心エコー

1. 右室肥大、右房及び右室の拡大、左室の圧排像
2. 心ドプラ法にて肺高血圧に特徴的なパターン又は高い右室収縮期圧の所見(三尖弁収縮期圧較差40mmHg 以上)

② 動脈血液ガス所見

1. 低炭酸ガス血症を伴う低酸素血症 ($\text{PaCO}_2 \leq 35 \text{ Torr}$ 、 $\text{PaO}_2 \leq 70 \text{ Torr}$)
2. AaDO₂ の開大 ($\text{AaDO}_2 \geq 30 \text{ Torr}$)

③ 胸部 X 線写真

1. 肺門部肺動脈陰影の拡大(左第Ⅱ弓の突出、又は右肺動脈下行枝の拡大:最大径18 mm以上)
2. 心陰影の拡大(CTR \geq 50%)
3. 肺野血管陰影の局所的な差(左右又は上下肺野)

④ 心電図

1. 右軸偏位及び肺性 P
2. V1 での R \geq 5 mm又は R/S $>$ 1、V5 での S \geq 7 mm又は R/S \leq 1

(3) 主要症状及び臨床所見

- ① 労作時の息切れ。
- ② 急性例にみられる臨床症状(突然の呼吸困難、胸痛、失神など)が、以前に少なくとも1回以上認められている。
- ③ 下肢深部静脈血栓症を疑わせる臨床症状(下肢の腫脹及び疼痛)が以前に少なくとも1回以上認められている。
- ④ 肺野にて肺血管性雑音が聴取される。
- ⑤ 胸部聴診上、肺高血圧症を示唆する聴診所見の異常(Ⅱ音肺動脈成分の亢進、Ⅳ音、肺動脈弁弁口部の拡張期心雑音、三尖弁弁口部の収縮期心雑音のうち、少なくとも1つ)がある。

(4) 除外すべき疾患

以下の肺高血圧症を呈する病態は、慢性血栓栓性肺高血圧症ではなく、肺高血圧ひいては右室肥大・慢性肺性心を招来しうるので、これらを除外すること。

1. 特発性または遺伝性肺動脈性肺高血圧症
2. 膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症
3. 先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症
4. 門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症
5. HIV 感染に伴う肺動脈性肺高血圧症
6. 薬剤／毒物に伴う肺動脈性肺高血圧症
7. 肺静脈閉塞性疾患、肺毛細血管腫症
8. 新生児遷延性肺高血圧症
9. 左心性心疾患に伴う肺高血圧症
10. 呼吸器疾患及び／又は低酸素血症に伴う肺高血圧症
11. その他の肺高血圧症(サルコイドーシス、ランゲルハンス細胞組織球症、リンパ脈管筋腫症、大動脈炎症候群、肺血管の先天性異常、肺動脈原発肉腫、肺血管の外圧迫などによる二次的肺高血圧症)

(5) 認定基準

以下の項目をすべて満たすこと。

- 1) 診断のための検査所見の右心カテーテル検査所見を満たすこと。
- 2) 診断のための検査所見の肺換気・血流シンチグラム所見を満たすこと。
- 3) 診断のための検査所見の肺動脈造影所見ないしは胸部造影 CT 所見を満たすこと。
- 4) 除外すべき疾患のすべてを除外できること。
- 5) 手術予定例ならびに BPA(PTPA)施行予定例については予定月を記載すること。

<重症度分類>

NYHA 心機能分類と、WHO 肺高血圧機能分類をもとに作成した研究班の重症度分類を用いて、Stage 2 以上を対象とする。

肺高血圧機能分類

NYHA 心機能分類

I 度: 通常の身体活動では無症状

II 度: 通常の身体活動で症状発現、身体活動がやや制限される

III 度: 通常以下の身体活動で症状発現、身体活動が著しく制限される

IV 度: どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現

WHO 肺高血圧症機能分類 (WHO-PH)

I 度: 身体活動に制限のない肺高血圧症患者

普通の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神などを生じない。

II 度: 身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者

安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。

III 度: 身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者

安静時に自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。

IV 度: どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者

これらの患者は右心不全の症状を表している。

安静時にも呼吸困難および/または疲労がみられる。

どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。

(新規申請時)

新規申請時	自覚症状		平均肺動脈圧 (mPAP)	肺血管抵抗 (PVR)	HOT、肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I	and	mPAP \geq 25 mmHg		問わず
Stage 2	WHO-PH/NYHA II	and	mPAP \geq 25 mmHg		HOT、肺血管拡張薬使用なし
Stage 3	WHO-PH/NYHA II	and	mPAP \geq 25 mmHg		HOT、肺血管拡張薬使用あり
	WHO-PH/NYHA II	and	mPAP \geq 30 mmHg		問わず
	WHO-PH/NYHA III~IV	and	mPAP \geq 25 mmHg		問わず
Stage 4	WHO-PH/NYHA III~IV	and	mPAP \geq 30 mmHg		問わず
Stage 5	WHO-PH/NYHA I~IV	and		PVR \geq 1,000 dyn.s.cm ⁻⁵ (12.5 Wood Unit)	問わず

(更新時)

更新時	自覚症状		心エコー検査での三尖弁収縮期圧較差 (TRPG)	右心カテ施行時の平均肺動脈圧 (mPAP)、肺血管抵抗 (PVR)	HOT、肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I				問わず
Stage 2	WHO-PH/NYHA II				HOT、肺血管拡張薬使用あり
	WHO-PH/NYHA II	and	TRPG < 40 mmHg	mPAP < 25 mmHg	HOT、肺血管拡張薬使用なし
Stage 3	WHO-PH/NYHA II~IV	and	TRPG < 40 mmHg	mPAP < 25 mmHg	HOT、肺血管拡張薬使用あり
	WHO-PH/NYHA II	and	TRPG ≥ 40 mmHg	mPAP ≥ 25 mmHg	問わず
Stage 4	WHO-PH/NYHA III~IV	and	TRPG ≥ 40 mmHg	mPAP ≥ 25 mmHg	問わず
Stage 5	WHO-PH/NYHA I~IV	and		PVR ≥ 1,000 dyn.s.cm ⁻⁵ (12.5WU)	問わず
	WHO-PH/NYHA III~IV	and	TRPG ≥ 60 mmHg		問わず

(参考)

- 三尖弁収縮期圧較差 (TRPG) の値は、更新時に心カテを施行した場合には、可能であればその値を使用する。

※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。

90 リンパ脈管筋腫症

○ 概要

1. 概要

リンパ脈管筋腫症(LAM)は、平滑筋様の腫瘍細胞(LAM細胞)が増殖し、肺に多発性嚢胞を形成する、緩徐進行性かつ全身性の腫瘍性疾患である。結節性硬化症(TSC)に伴って発生するTSC-LAMと、単独で発生する孤発性LAMとに分類される。主として妊娠可能年齢の女性に発症し、進行に伴って労作時呼吸困難、咳嗽、血痰、乳び胸水などの症状や所見が出現し、自然気胸を反復することが多い。腎臓などに血管筋脂肪腫を合併することがある。肺病変が進行すると呼吸機能が低下し呼吸不全を呈するが、進行の速さは症例ごとに多様である。本疾患は1940年前後から複数の疾患名を用いての症例報告がみられたが、現在ではリンパ脈管筋腫症(LAM:lymphangi leiomyomatosis)という疾患名でほぼ統一されている。

2. 原因

孤発性LAM、TSC-LAMともにTSCの原因遺伝子として同定されたTSC遺伝子の異常が発症に関与している。TSCは全身の臓器に種々の過誤腫を形成する遺伝性疾患であり、原因遺伝子としてTSC1とTSC2が同定されている。TSC遺伝子異常により形質転換したLAM細胞は、病理形態学的には癌と言える程の悪性度は示さないがリンパ節や肺に転移し、肺にはびまん性、不連続性の病変を形成する。また、LAM細胞はリンパ管内皮細胞増殖因子であるVEGF-CおよびVEGF-Dを強く発現し、LAM病変内には、豊富なリンパ管新生を伴っており、LAM病変の進展や転移にリンパ管新生が中心的役割を担っている可能性が考えられている。

3. 症状

主に妊娠可能年齢の女性に発症し、平均発症年齢は30歳台中頃であるが、閉経後に診断されることもある。男性では、孤発性LAMは極めて稀である。肺病変の進行に伴い労作時呼吸困難が出現することにより、または自然気胸を契機として診断される場合が多いほか、無症状のまま胸部検診での異常影として発見される場合がある。その他の症状として咳嗽、血痰、喘鳴などの呼吸器症状や、乳び胸水または腹水、下肢のリンパ浮腫、腹部腫瘤(リンパ脈管筋腫)、腎血管筋脂肪腫に伴う症状(腹痛、血尿、貧血など)を認める場合がある。

4. 治療法

閉塞性換気障害を認める症例では気管支拡張薬が症状改善に有用であり、作用機序の異なる薬剤を単独あるいは併用して投与する。本症の発症と進行には女性ホルモンの関与が推測されるため、ホルモン療法が考慮されてきたが、効果に関して一定の見解は得られていない。近年、分子標的治療薬の一種でありmTOR阻害薬であるシロリムスの有効性が報告され、本邦において2014年7月に薬事承認された。シロリムスは、肺機能の低下を防止する、乳び胸水や腹水を減少させる、腎血管筋脂肪腫を縮小する、等の効果が報告されている。

LAMでは気胸の再発が多くみられるため、早期に胸膜癒着術や外科的治療を行い、再発防止策を講じ

る必要がある。

肺病変の進行により呼吸不全に至った症例では呼吸リハビリテーションと酸素療法が COPD などの他疾患と同様に検討される。末期呼吸不全に対して肺移植が適応となるが、移植肺に LAM が再発し得ることが知られている。

尚、妊娠、出産は患者にとって重要な課題であるが、病状が悪化する可能性がある。必ずしも禁忌とは言えないが、妊娠、出産が LAM の病勢へ及ぼす影響を考慮し慎重に考える必要がある。

5. 予後

臨床経過は多様であり、慢性に進行し呼吸不全に至る予後不良な症例もあれば、無治療でも進行が緩徐で長期間にわたり呼吸機能が良好に保たれる症例もある。しかし、LAM のうちのどれだけの割合が安定した経過を示すのかは明らかにはなっていない。

平成 15・18 年度に本邦で行われた全国調査の結果、10 年予測生存率は 85%であったが、横断的調査であり参考値である。米国 LAM Foundation による登録患者 410 症例からの解析の結果、10 年生存率(移植なし)は 86%と報告されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)
526 人
2. 発病の機構
不明(有力な原因遺伝子が特定されているが、発病までの機序は明らかではない)
3. 効果的な治療方法
未確立(根治的治療はないが、シロリムスは有効)
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり(現行の特定疾患治療研究事業のもの)
6. 重症度分類
研究班による重症度分類とし、重症度Ⅱ以上を対象とする

○ 情報提供元

「呼吸不全に関する調査研究」

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授 巽 浩一郎

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

診断確実例、診断ほぼ確実例、臨床診断例いずれも対象とする。

リンパ脈管筋腫症(Lymphangiomyomatosis:LAM)は、平滑筋様細胞(LAM細胞)が肺、体軸リンパ節(肺門・縦隔、後腹膜腔、骨盤腔など)で増殖して病変を形成し、病変内にリンパ管新生を伴う疾患である。通常、生殖可能年齢の女性に発症し、労作時息切れ、気胸、血痰などを契機に診断される。本症の診断には、LAMに一致する胸部CT所見があり、かつ他の嚢胞性肺疾患を除外することが必須であり、可能であれば病理学的診断を行うことが推奨される。

1. 主要項目

(1) 必須項目

LAMに一致する胸部CT所見(注2)があり、かつ他の嚢胞性肺疾患を除外できる。

(2) 診断の種類: 診断根拠により以下に分類する。

① 診断確実例: 必須項目+病理診断確実例(注3)

② 診断ほぼ確実例

②-1 組織診断例: 必須項目+病理診断ほぼ確実例(注3)

②-2 細胞診断例: 必須項目+乳糜胸腹水中にLAM細胞クラスター(注4)を認めるもの

③ 臨床診断例

③-1 : 必須項目+LAMを示唆する他の臨床所見(注5)

③-2 : 必須項目のみ

2. 鑑別診断

以下のような肺に嚢胞を形成する疾患を除外する。

- ・ブラ、ブレブ
- ・COPD(慢性閉塞性肺疾患)
- ・ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)
- ・シェーグレン症候群に伴う肺病変
- ・アミロイドーシス(嚢胞性肺病変を呈する場合)
- ・空洞形成性転移性肺腫瘍
- ・Birt-Hogg-Dubg 症候群
- ・リンパ球性間質性肺炎lymphocytic interstitial pneumonia (LIP)
- ・Light-chain deposit ion disease

3. 指定難病の対象範囲

上記①②③いずれも対象とする。

但し、③臨床診断例の申請にあたっては臨床調査個人票の主治医意見欄に病理診断できない理由、結節性硬化症の診断根拠、穿刺検査で確認した乳糜胸水や乳糜腹水の合併、などの必要と思われる意見を記載すること。胸部CT画像(高分解能CT)も提出すること。さらに、(注5)の(2)または(4)にあたる場合には、腎血管筋脂肪腫の病理診断書のコピー、あるいは根拠となる適切な画像(腹部や骨盤部のCTあるいはMRI)を胸部CT画像に加えて提出すること。

(注1) LAM は全身性疾患であるため、肺病変と肺外病変がある。肺外病変のみのLAM症例が診断される可能性は否定できないが、この LAM 認定基準では予後を規定する肺病変の存在を必須項目とする。

(注2) LAM に一致する胸部 CT 所見

境界明瞭な薄壁を有する嚢胞(数mm~1cm大が多い)が、両側性、上~下肺野に、びまん性あるいは散在性に、比較的均等に、正常肺野内に認められる。

高分解能CT 撮影(スライス厚1~2mm)が推奨される。

(注3) 病理学的診断基準

LAM の基本的病変は平滑筋様細胞(LAM細胞)の増生である。集簇して結節性に増殖する。病理組織学的にLAMと診断するには、このLAM細胞の存在を証明することが必要である。肺(嚢胞壁、胸膜、細気管支・血管周囲など)、体軸リンパ節(肺門・縦隔、後腹膜腔、骨盤腔など)に主に病変を形成し、リンパ管新生を伴う。

(1) LAM細胞の所見

① HE染色

LAM細胞の特徴は、①細胞は紡錘形~細類上皮様形態を呈し、②核は類円形~紡錘形で、核小体は0~1個、核クロマチンは微細、③細胞質は好酸性もしくは泡沫状の所見を示す。

②免疫組織化学的所見

LAM 細胞は、抗 α -smooth muscle actin (α -SMA)抗体、抗HMB45 抗体(核周囲の細胞質に顆粒状に染色)に陽性を示し、核は抗 estrogen receptor (ER)抗体、抗progesterone receptor (PR)抗体に陽性を示す。LAM 細胞はこれらすべてに陽性となるわけではない。

(2) LAM 細胞の病理学的診断基準

病理診断確定:

(1)1診①(HE染色所見)+1)色所②の α -SMA (+)+HMB45 (+)

病理診断ほぼ確定:

(1)1診①(HE染色所見)+1)色所②の α -SMA (+)+HMB45 (-)かつ、ERか PR のいずれか一つでも陽性の場合。

(注4) LAM 細胞クラスターは、表面を一層のリンパ管内皮細胞で覆われた LAM 細胞集塊である。 α -SMA、HMB45、ER、PR、D2-40(あるいは VEGFR-3)による免疫染色で確認する。

(注5) LAM を示唆する他の臨床所見とは、以下の項目をいう。

(1)結節性硬化症の合併

結節性硬化症 の臨床診断は、日本皮膚科学会による結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン(日皮会誌:118 (9)、1667—1676, 2008)に準じる。

但し、「臨床診断例」の場合では LAM の病理診断や細胞診断が得られていない状況であるため、LAM を除外した項目で結節性硬化症の臨床診断基準を満たすことが必要である。

(2)腎血管筋脂肪腫の合併(画像診断可)

(3)穿刺検査で確認した乳糜胸水や乳糜腹水の合併

(4)後腹膜リンパ節や骨盤腔リンパ節の腫大

<重症度分類>

重症度分類Ⅱ以上を対象とする。

【重症度分類】★重症度Ⅰ～Ⅳとし、一つ以上の項目を満たす最も高い重症度を採用する。						
	呼吸機能障害		気胸	腎血管筋脂肪腫	乳び胸水・腹水・リンパ浮腫	リンパ脈管筋腫
I	$80\text{Torr} \leq \text{PaO}_2$	$80\% \leq \%FEV_1$		4cm 未満、かつ症状や動脈瘤(径 5mm 以上)を認めない		症状を有さないリンパ脈管筋腫
II	$70\text{Torr} \leq \text{PaO}_2 < 80\text{Torr}$	$70\% \leq \%FEV_1 < 80\%$	1年以内の気胸発症は左記の呼吸機能障害の段階を一つ上げる	4 cm 以上であるが、症状や動脈瘤(径 5 mm 以上)を認めない	内科的管理*によりコントロールされている(*脂肪制限食、生活指導、利尿剤など)	症状を有するリンパ脈管筋腫
III	$60\text{Torr} \leq \text{PaO}_2 < 70\text{Torr}$	$40\% \leq \%FEV_1 < 70\%$		4 cm 以上の大きさで症状*を認める(*背部痛、腹痛、血尿など)、あるいは径 5 mm 以上の動脈瘤を認める	内科的管理*によりコントロールが困難(*脂肪制限食、生活指導、利尿剤など)	
IV	$\text{PaO}_2 < 60\text{Torr}$	$\%FEV_1 < 40\%$		動脈瘤破裂により腫瘍内外に出血を認める		

※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。

91 網膜色素変性症

○ 概要

1. 概要

遺伝子変異が原因で網膜の視細胞及び色素上皮細胞が広範に変性する疾患である。初期には、夜盲と視野狭窄を自覚する。徐々に進行し、老年に至って社会的失明(矯正視力約 0.1 以下)となる例も多いが、生涯良好な視力を保つ例もある。進行に個人差が大きい。

視細胞のうち杆体細胞のみの変性を杆体ジストロフィ、杆体細胞と錐体細胞両者の変性を杆体錐体ジストロフィと称する。

2. 原因

遺伝子変異が原因で網膜の視細胞及び色素上皮細胞が広範に変性と考えられている。

3. 症状

両眼性である。進行は緩徐である。

(1)夜盲

(2)視野狭窄

(3)視力低下

後期には色覚異常や光視症、羞明などを自覚する。

4. 治療法

現時点では治療法が確立されていない。遺伝子治療、人工網膜、網膜再生、視細胞保護治療などについて研究が推進されている。本症に合併する白内障や黄斑浮腫に対しては、通常の治療法が行われている。

5. 予後

病型により異なるが、全て両眼性進行性で、早いものでは 40 代に社会的失明状態になる。医学的失明(光覚なし)にいたる割合は高くない。60 代でも中心に視野が残り視力良好例もあるが、視野狭窄のため歩行など視野を要する動作が困難となり生活に支障を来す。白内障など、合併症による視力低下の一部は手術によって視機能が改善する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

27,158 人

2. 発病の機構

不明(遺伝子変異が原因と考えられている)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治的治療なし)

4. 長期の療養

必要(徐々に進行)

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)

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、Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ度の者を対象とする。

情報提供元

「網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班」

研究代表者 名古屋市立大学医学部眼科 教授 小椋祐一郎

付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

1 自覚症状

- ① 夜盲
- ② 視野狭窄
- ③ 視力低下
- ④ 羞明(または昼盲)

2 臨床検査所見

(1) 眼底所見

網膜血管狭小
粗造な網膜色調
骨小体様色素沈着
多発する白点
視神経萎縮
黄斑変性

(2) 網膜電図の異常(減弱型、陰性型、消失型)

(3)眼底自発蛍光所見で網膜色素上皮萎縮による過蛍光または低蛍光

(4) 光干渉断層像で中心窩におけるIS/OSの異常(不連続または消失)

3 診断の判定

- ① 進行性の病変である。
- ② 自覚症状で、上記のいずれか1つ以上がみられる。
- ③ 眼底所見で、上記のいずれか2つ以上がみられる。
- ④ 網膜電図で、上記の所見がみられる。
- ⑤ 炎症性又は続発性でない。

上記、①～⑤のすべてを満たすものを、指定難病としての網膜色素変性症と診断する。

<重症度分類>

重症度分類のⅡ、Ⅲ、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: 矯正視力、視野ともに、良好な方の眼の測定値を用いる。

※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。

92 バッド・キアリ症候群

○ 概要

1. 概要

バッド・キアリ症候群とは、肝静脈の主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄により門脈圧亢進症に至る症候群をいう。本邦では両者を合併している病態が多い。重症度に応じ易出血性食道・胃静脈瘤、異所性静脈瘤、門脈圧亢進症性胃腸症、腹水、肝性脳症、出血傾向、脾腫、貧血、肝機能障害、下腿浮腫、下肢静脈瘤、胸腹壁の上行性皮下静脈怒張などの症候を示す。多くは発症時期が不明で慢性の経過(アジアに多い)をとり、うっ血性肝硬変に至ることもあるが、急性閉塞や狭窄により急性症状を呈する場合(欧米に多い)も見られる。アジアでは下大静脈の閉塞が多く、欧米では肝静脈閉塞が多い。分類として、原発性バッド・キアリ症候群と続発性バッド・キアリ症候群とがある。病状が進行すると肝細胞癌を合併することがある。肝静脈末梢枝の非血栓性閉塞により生じる veno-occlusive disease とは区別される。

2. 原因

本症の病因は明らかでない例が 66%と多く、中でも我が国では肝部下大静脈膜様閉塞例が中村らの報告では 85%と多い。肝部下大静脈の膜様閉塞や肝静脈起始部の限局した狭窄や閉塞例は、アジア、アフリカ地域で多く、欧米では少ない。原発性バッド・キアリ症候群の病因は未だ不明であるが、血栓、血管形成異常、血液凝固異常、骨髄増殖性疾患の関与が言われている。続発性バッド・キアリ症候群をきたすものとしては肝腫瘍などがある。

本症の発生は、先天的血管形成異常説が考えられてきたが、最近では、本症の発症が中高年以降で多いことや、膜様構造や肝静脈起始部の狭窄や閉塞が血栓とその器質化によってその発生が説明できることから後天的な血栓説も考えられている。

これに対して欧米においては、肝静脈閉塞の多くは基礎疾患を有することが多く、Mitchel は 70%と報告している。基礎疾患としては、血液疾患(真性多血症、発作性夜間血色素尿症、骨髄線維症)、経口避妊剤の使用、妊娠出産、腹腔内感染、血管炎(ベーチェット病、全身性エリテマトーデス)、血液凝固異常(antithrombinⅢ欠損症、protein C 欠損症)などの血栓を生じやすい疾患に多い。

3. 症状

発症形式により急性型と慢性型に分けられる。急性型は一般に予後不良であり、腹痛、嘔吐、急速な肝腫大及び腹水にて発症し、1～4週間で肝不全により死の転帰をたどる重篤な疾患であるが、本邦では極めて稀である。一方、慢性型は 80%を占め、多くの場合は無症状に発症し、次第に下腿浮腫、腹水、腹壁皮下静脈怒張、食道・胃静脈瘤を認める。

4. 治療法

肝静脈閉塞や門脈圧亢進による症状を改善することが治療目標となる。肝静脈主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞ないし狭窄に対しては臨床症状、閉塞・狭窄の病態に対応して、カテーテルによる開通術や拡張術、ステント留置あるいは閉塞・狭窄を直接解除する手術、もしくは閉塞・狭窄部上下の大静脈のシャント

手術などを選択する。急性症例で、肝静脈末梢まで血栓閉塞している際には、肝切離し、切離面－右心房吻合術も選択肢となる。肝不全例に対しては、肝移植術を考慮する。また、門脈圧亢進による症状が主である症例に対しては食道胃静脈瘤に対する治療を行う。

5. 予後

発症形式により急性型と慢性型に分けられる。急性型は一般に予後不良であり、腹痛、嘔吐、急速な肝腫大及び腹水にて発症し、1～4週で肝不全により死の転帰をとる重篤な疾患であるが、本邦では極めて稀である。一方、慢性型は約 80%を占め、多くの場合は無症状に発症し、次第に下腿浮腫、腹水、腹壁皮下静脈怒張、食道・胃静脈瘤を認める。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

252 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(門脈圧亢進に対する対症療法が主となる)

4. 長期の療養

必要(進行性に下腿浮腫、腹水、腹壁皮下静脈怒張をきたす)

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)

6. 重症度分類

門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン(2013 年)におけるバッド・キアリ症候群重症度分類の重症度Ⅲ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性疾患等克服研究事業 門脈血行異常症に関する調査研究班」

研究代表者 東京医科大学内科学第四講座 教授 森安 史典

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

1 主要項目

(1) 一般検査所見

- ① 血液検査:一つ以上の有形成分の減少を示す(骨髓像では幼若細胞の相対的増加を伴うことが多い)。
- ② 肝機能検査:正常から高度異常まで重症になるに従い障害度が変化する。
- ③ 内視鏡検査:しばしば上部消化管の静脈瘤を認める。門脈圧亢進症性胃腸症や十二指腸、胆管周囲、下部消化管などにいわゆる異所性静脈瘤を認めることがある。

(2) 画像検査所見

① 超音波、CT、MRI、腹腔鏡検査

1. 肝静脈主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄が認められる。超音波ドプラ検査では肝静脈主幹や肝部下大静脈の逆流ないし乱流がみられることがあり、また肝静脈血流波形は平坦化あるいは欠如することがある。
2. 門脈本幹、肝内門脈枝は開存している。
3. 脾臓の腫大を認める。
4. 肝臓のうっ血性腫大を認める。特に尾状葉の腫大が著しい。肝硬変に至れば、肝萎縮となることもある。

② 下大静脈、肝静脈造影および圧測定

肝静脈主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄を認める。肝部下大静脈閉塞の形態は膜様閉塞から広範な閉塞まで各種存在する。また同時に上行腰静脈、奇静脈、半奇静脈などの側副血行路が造影されることが多い。著明な肝静脈枝相互間吻合を認める。肝部下大静脈圧は上昇し、肝静脈圧や閉塞肝静脈圧も上昇する。

(3) 病理検査所見

- ① 肝臓の肉眼所見:急性期のうっ血性肝腫大、慢性うっ血に伴う肝線維化、肝実質の脱落と再生、進行するとうっ血性肝硬変の所見を呈する。
- ② 肝臓の組織所見:急性のうっ血では、肝小葉中心帯の類洞の拡張が見られ、うっ血が高度の場合には中心帯に壊死が生じる。うっ血が持続すると、肝小葉の逆転像(門脈域が中央に位置し肝細胞集団がうっ血帯で囲まれた像)や中心帯領域に線維化が生じ、慢性うっ血性変化が見られる。さらに線維化が進行すると、主に中心帯を連結する架橋性線維化が見られ、線維性隔壁を形成し肝硬変の所見を呈する。

(4) 診断

主に画像検査所見を参考に確定診断を得る。二次性バッド・キアリ症候群については原因疾患を明らかにする。

2 指定難病の対象範囲

指定難病の対象は、主に画像検査所見において、肝静脈の主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄を認め、門脈圧亢進症所見を有する症例とし、二次性のものは除外する。

3 参考事項

肝静脈の主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄により門脈圧亢進症に至る症候群をいう。重症度

に易出血性食道・胃静脈瘤、異所性静脈瘤、門脈圧亢進症性胃症、腹水、出血傾向、脾腫、貧血、肝機能障害、下腿浮腫、下肢静脈瘤、胸腹壁の上行性皮下静脈怒張などの症候を示す。多くは慢性の経過をとるが、急性閉塞や狭窄も起こり得る。

原因の明らかでない一次性バッド・キアリ症候群と原因の明らかな二次性バッド・キアリ症候群とがある。二次性バッド・キアリ症候群の原因として肝癌、転移性肝腫瘍、うっ血性心疾患などがある。

<重症度分類>

門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン(2013年)におけるバッド・キアリ症候群重症度分類
重症度Ⅲ度以上を対象とする

重症度Ⅰ:診断可能だが、所見は認めない。

重症度Ⅱ:所見を認めるものの、治療を要しない。

重症度Ⅲ:所見を認め、治療を要する。

重症度Ⅳ:身体活動が制限され、介護も含めた治療を要する。

重症度Ⅴ:肝不全ないしは消化管出血を認め、集中治療を要する。

(付記)

1. 食道・胃・異所性静脈瘤

(+):静脈瘤を認めるが、易出血性ではない。

(++):易出血性静脈瘤を認めるが、出血の既往がないもの。易出血性食道・胃静脈瘤とは「食道・胃静脈瘤内視鏡所見記載基準(日本門脈圧亢進症学会)」「門脈圧亢進症取り扱い規約(第3版、2013年)」に基づき、F2以上のもの、またはF因子に関係なく発赤所見を認めるもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。

(+++):易出血性静脈瘤を認め、出血の既往を有するもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。

2. 門脈圧亢進所見

(+):門脈圧亢進症性胃腸症、腹水、出血傾向、脾腫、貧血のうち一つもしくは複数認めるが、治療を必要としない。

(++):上記所見のうち、治療を必要とするものを一つもしくは複数認める。

3. 身体活動制限

(+):当該3疾患による身体活動制限はあるが歩行や身の回りのことはでき、日中の50%以上は起居している。

(++):当該3疾患による身体活動制限のため介助を必要とし、日中の50%以上就床している。

4. 消化管出血

(+):現在、活動性もしくは治療抵抗性の消化管出血を認める。

5. 肝不全

(+):肝不全の徴候は、血清総ビリルビン値3mg/dl以上で肝性昏睡度(日本肝臓学会昏睡度分類、第12回犬山シンポジウム、1981)Ⅱ度以上を目安とする。

6. 異所性静脈瘤とは、門脈領域の中で食道・胃静脈瘤以外の部位、主として上・下腸間膜静脈領域に生じる静脈瘤をいう。すなわち胆管・十二指腸・空腸・回腸・結腸・直腸静脈瘤、及び痔などである。

7. 門脈亢進症性胃腸症は、組織学的には、粘膜層・粘膜下層の血管の拡張・浮腫が主体であり、門脈圧亢進症性胃症と門脈圧亢進症性腸症に分類できる。門脈圧亢進症性胃症では、門脈圧亢進に伴う胃体上部を中心とした胃粘膜のモザイク様の浮腫性変化、点・斑状発赤、粘膜出血を呈する。門脈圧亢進症性腸症では、門脈圧亢進に伴う腸管粘膜に静脈瘤性病変と粘膜血管性病変を呈する。

表1

因子／重症度	I	II	III	IV	V
食道・胃・異所性静脈瘤	－	＋	＋ ＋	＋＋＋	＋＋＋
門脈圧亢進所見	－	＋	＋ ＋	＋＋	＋＋
身体活動制限	－	－	＋	＋＋	＋＋
消化管出血	－	－	－	－	＋
肝不全	－	－	－	－	＋

※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。

93 特発性門脈圧亢進症

○ 概要

1. 概要

特発性門脈圧亢進症とは、肝内末梢門脈枝の閉塞、狭窄により門脈圧亢進症に至る症候群をいう。通常、肝硬変に至ることはなく、肝細胞癌の母地にはならない。重症度に応じ易出血性食道・胃静脈瘤、異所性静脈瘤、門脈圧亢進症性胃腸症、腹水、肝性脳症、出血傾向、脾腫、貧血、肝機能障害、門脈血栓などの症候を示す。厚生労働省特定疾患門脈血行異常症調査研究班による全国疫学調査の結果では、都会に比し農村地帯にやや多い傾向がみられる。また、食生活では、欧米型より日本型の場合にやや多発傾向がある。男女比は約1:3、発症のピークは40～50歳代で、平均年齢は49.4歳(男性41.7歳、女性51.9歳)である。

2. 原因

本症の原因は不明で、肝内末梢門脈血栓説、脾原説、自己免疫異常説などがある。本症と肝炎ウイルスとの関連については、最近の詳細な検討の結果、否定的である。一方、本症は、中年女性に多発し、血清学的検査で自己免疫疾患と類似した特徴が認められ、自己免疫病を合併する頻度も高いことからその病因として自己免疫異常が考えられている。特発性門脈圧亢進症においてはT細胞の自己認識機構に問題があると考えられている。

3. 症状

門脈圧が上昇すると、脾臓が大きくなり、腹水がたまることがある。さらに、門脈圧の上昇により門脈血の一部が肝臓に向かわずに他の方向に逃げるようになる。このようにしてできた新しい血液の流通経路を側副血行路と総称する。この側副血行路のために腹壁の静脈が怒張し、食道や胃に静脈瘤が生じる。脾臓が大きくなると脾機能亢進という状態になり、貧血をきたすようになる。血小板も低下し、出血した時に血液が止まりにくくなる。また、静脈瘤の圧が上昇すると、静脈の血管がその圧に耐えきれなくなり、破裂・出血し、吐血・下血等の症状が出現する。

4. 治療法

特発性門脈圧亢進症に対する根治的治療は無く、門脈圧亢進症に伴う食道胃静脈瘤出血と異所性静脈瘤、脾機能亢進に伴う汎血球減少症に対する対症療法を行う。

I. 食道胃静脈瘤に対しては

1. 食道静脈瘤破裂による出血中の症例では一般的出血ショック対策、可及的すみやかに内視鏡的治療を行い、止血困難な場合は緊急手術も考慮する。
2. 一時止血が得られた症例では状態改善後、内視鏡的治療の継続、または待期手術を行う。
3. 未出血の症例では、食道内視鏡所見を参考にして内視鏡的治療、または予防手術を考慮する。
4. 単独手術療法としては、下部食道を離断し、脾摘術、下部食道・胃上部の血行遮断を加えた「直達手術」、または「選択的シャント手術」を考慮する。内視鏡的治療との併用手術療法としては、「脾

摘術および下部食道・胃上部の血行遮断術(Hassab手術)を考慮する。

Ⅲ. 脾腫・脾機能亢進症に対して

巨脾に合併する症状(疼痛、圧迫)が著しいとき、および脾腫が原因と考えられる高度の血球減少で出血傾向などの合併症があり、内科的治療が難しい症例では部分的脾動脈塞栓術(partial splenic embolization: PSE)ないし脾摘術を考慮する。

5. 予後

特発性門脈圧亢進症患者の予後は良好であり、静脈瘤出血がコントロールされるならば肝癌の発生や肝不全による死亡はほとんどなく、5年及び10年累積生存率は80~90%と良好である。また、長期観察例での肝実質の変化は少なく、肝機能異常も軽度である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(研究班による)

約900人

2. 発病の機構

不明(自己免疫異常の関与が示唆される)

3. 効果的な治療方法

未確立(門脈圧亢進、脾機能亢進につき対症療法を行う)

4. 長期の療養

必要(静脈瘤のコントロールが必要)

5. 診断基準

あり(門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン(2013年))

6. 重症度分類

門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン(2013年)における特発性門脈圧亢進症重症度分類を用いて重症度Ⅲ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性疾患等克服研究事業 門脈血行異常症に関する調査研究班」

研究代表者 東京医科大学内科学第四講座 教授 森安 史典

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

診断

本症は症候群として認識され、また病期により病態が異なることから、以下により総合的に診断する。確定診断は肝臓の病理組織学的所見に裏付けされていること。

1. 一般検査所見

- 1) 血液検査:一つ以上の血球成分の減少を示す。特に血小板の減少は顕著である。
- 2) 肝機能検査:軽度異常にとどまることが多い。
- 3) 内視鏡検査:しばしば上部消化管の静脈瘤を認める。門脈圧亢進症性胃腸症や十二指腸、胆管周囲、下部消化管などにいわゆる異所性静脈瘤を認めることがある。

2. 画像検査所見

1) 超音波、CT、MRI、腹腔鏡検査

- (a)しばしば巨脾を認める。
- (b)肝臓は病期の進行とともに、辺縁萎縮と代償性中心性腫大を呈する。
- (c)肝臓の表面は平滑なことが多いが、大きな隆起と陥凹を示し全体に波打ち状を呈する例もある。
- (d)肝内結節(結節性再生性過形成や限局性結節性過形成など)を認めることがある。
- (e)著明な脾動静脈の拡張を認める。
- (f)超音波ドプラ検査で著しい門脈血流量、脾静脈血流量の増加を認める。
- (g)二次的に肝内、肝外門脈に血栓を認めることがある。

2) 上腸間膜動脈造影門脈相ないし経皮経肝門脈造影

肝内末梢門脈枝の走行異常、分岐異常を認め、その造影性は不良である。時に肝内大型門脈枝や肝外門脈に血栓形成を認めることがある。

3) 肝静脈造影および圧測定

しばしば肝静脈枝相互間吻合と“しだれ柳様”所見を認める。閉塞肝静脈圧は正常または軽度上昇している。

- 4) 超音波エラストグラフィによる肝と脾の弾性測定で、肝の弾性の軽度増加と、脾の弾性の著しい増加を認めることが多い。

3. 病理検査所見

- 1) 肝臓の肉眼所見:肝萎縮のあるもの、ないものがある。肝表面では平滑なもの、波打ち状や凹凸不正を示すもの、さらには肝の変形を示すものがある。肝断面では、肝被膜下の肝実質の脱落をしばしば認める。肝内大型門脈枝あるいは門脈本幹は開存しているが、二次性の閉塞性血栓を認める例がある。また、過形成結節を呈する症例がある。肝硬変の所見はない。
- 2) 肝臓の組織所見:肝内末梢門脈枝の潰れ・狭小化や肝内門脈枝の硬化症、および異常血行路を呈する例が多い。門脈域の緻密な線維化を認め、しばしば円形の線維性拡大を呈する。肝細胞の過形成像がみられ、時に結節状過形成を呈する。ただし、周囲に線維化はなく、肝硬変の再生結節とは異なる。

3) 脾臓の肉眼所見: 著しい腫大を認める。

4) 脾臓の組織所見: 赤脾髄における脾洞(静脈洞)増生、細網線維・膠原線維の増加や、脾柱における Gamna-Gandy 結節などを認める。

によって総合的に診断する。確定診断は肝臓の病理組織学的所見に裏付けされること。

4. 診断に際して除外すべき疾患

- ・肝硬変症
- ・肝外門脈閉塞症
- ・バッド・キアリ症候群
- ・血液疾患
- ・寄生虫疾患
- ・肉芽腫性肝疾患
- ・先天性肝線維症
- ・慢性ウイルス性肝炎
- ・非硬変期の原発性胆汁性肝硬変

などである。

<重症度分類>

重症度Ⅲ度以上を対象とする

重症度Ⅰ：診断可能だが、所見は認めない。

重症度Ⅱ：所見を認めるものの、治療を要しない。

重症度Ⅲ：所見を認め、治療を要する。

重症度Ⅳ：身体活動が制限され、介護も含めた治療を要する。

重症度Ⅴ：肝不全ないしは消化管出血を認め、集中治療を要する。

(付記)

1. 食道・胃・異所性静脈瘤

(+)：静脈瘤を認めるが、易出血性ではない。

(++)：易出血性静脈瘤を認めるが、出血の既往がないもの。易出血性食道・胃静脈瘤とは「食道・胃静脈瘤内視鏡所見記載基準(日本門脈圧亢進症学会)」「門脈圧亢進症取り扱い規約(第3版、2013年)」に基づき、F2以上のもの、またはF因子に関係なく発赤所見を認めるもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。

(+++): 易出血性静脈瘤を認め、出血の既往を有するもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。

2. 門脈圧亢進所見

(+)：門脈圧亢進症性胃腸症、腹水、出血傾向、脾腫、貧血のうち一つもしくは複数認めるが、治療を必要としない。

(++)：上記所見のうち、治療を必要とするものを一つもしくは複数認める。

3. 身体活動制限

(+)：当該3疾患による身体活動制限はあるが歩行や身の回りのことはでき、日中の50%以上は起居している。

(++)：当該3疾患による身体活動制限のため介助を必要とし、日中の50%以上就床している。

4. 消化管出血

(+)：現在、活動性もしくは治療抵抗性の消化管出血を認める。

5. 肝不全

(+)：肝不全の徴候は、血清総ビリルビン値3mg/dl以上で肝性昏睡度(日本肝臓学会昏睡度分類、第12回犬山シンポジウム、1981)Ⅱ度以上を目安とする。

6. 異所性静脈瘤とは、門脈領域の中で食道・胃静脈瘤以外の部位、主として上・下腸間膜静脈領域に生じる静脈瘤をいう。すなわち胆管・十二指腸・空腸・回腸・結腸・直腸静脈瘤、及び痔などである。

7. 門脈亢進症性胃腸症は、組織学的には、粘膜層・粘膜下層の血管の拡張・浮腫が主体であり、門脈圧亢進症性胃症と門脈圧亢進症性腸症に分類できる。門脈圧亢進症性胃症では、門脈圧亢進に伴う胃体上部を中心とした胃粘膜のモザイク様の浮腫性変化、点・斑状発赤、粘膜出血を呈する。門脈圧亢進症性腸症では、門脈圧亢進に伴う腸管粘膜に静脈瘤性病変と粘膜血管性病変を呈する。

表

因子／重症度	I	II	III	IV	V
食道・胃・異所性静脈瘤	－	＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋
門脈圧亢進所見	－	＋	＋＋	＋＋	＋＋
身体活動制限	－	－	＋	＋＋	＋＋
消化管出血	－	－	－	－	＋
肝不全	－	－	－	－	＋

※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。

94 原発性胆汁性肝硬変

○ 概要

1. 概要

原発性胆汁性肝硬変(Primary biliary cirrhosis:PBC)は病因が未だ解明されていない慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患である。胆汁うっ滞に伴い肝実質細胞の破壊と線維化を生じ、最終的には肝硬変から肝不全を呈する。臨床的には胆汁うっ滞に伴うそう痒感、および自己抗体の一つである抗ミトコンドリア抗体(Anti-mitochondrial antibodies: AMA)の陽性化を特徴とし、中年以後の女性に多い。臨床症状も全くみられない無症候性 PBC の症例も多く、このような症例は長年無症状で経過し予後もよい。

2. 原因

本症発症の原因はまだ不明であるが、自己抗体の一つである AMA が特異的かつ高率に陽性化し、また、慢性甲状腺炎、シェーグレン症候群等の自己免疫性疾患や膠原病を合併しやすいことから、病態形成には自己免疫学的機序が考えられている。免疫組織学的に、自己免疫反応を特徴づける所見が認められることより、胆管障害機序には様々な細胞による免疫学的機序が重要な役割を担っていることが想定されている。

3. 症状

症状は、(1)胆汁うっ滞に基づく症状、(2)肝障害・肝硬変および随伴する病態に伴う症状、(3)合併した他の自己免疫疾患に伴う症状、の3つのカテゴリーに分けて考えることができる。病初期は長期間無症状であるが、中期・後期になると本疾患に特徴的である胆汁うっ滞に基づく皮膚そう痒感が出現してくる。無症候性 PBC では合併した自己免疫性疾患の病態・症状が表面に出ていることも多い。特徴的な身体所見として、そう痒感に伴う掻き疵や高脂血症に伴う眼瞼黄色腫がみられる症例もある。肝臓は初期に腫大していることが多く、進行すれば、萎縮し、黄疸と共に、胃食道静脈瘤、腹水、肝癌等、肝硬変に伴う身体所見が現れる。

4. 治療法

確立した根治的治療法はないため対症療法にとどまるが、病期・病態に応じた対策が必要である。初期から中期では免疫反応による炎症と胆汁うっ滞に対して、胆汁うっ滞が持続すると胆汁うっ滞に基づく症状と合併症に対して、肝硬変に至ると肝硬変に伴う門脈圧亢進症、腹水、脳症等の合併症に対しての治療が必要となる。ウルソデオキシコール酸(UDCA)は現在第1選択薬とされており、初期から投与される。90%の症例では胆道系酵素の低下がみられるが、進行した症例では効果が期待できない。我が国では、最近では UDCA とともに、高脂血症薬のひとつであるベザフィブラートも有効とされている。作用機序は UDCA と異なるため UDCA との併用が勧められる。PBC-AIH オーバーラップ症候群で肝炎の病態が強い場合には副腎皮質ホルモンが併用される。症候性 PBC では、胆汁うっ滞に基づく症状、特にそう痒、高脂血症とビタミン D の吸収障害による骨粗鬆症に対する治療が重要である。門脈圧亢進症を来しやすく、胃食道静脈瘤は肝硬変に至る前に出現することがあるので、定期的な観察が必要である。進行例では肝癌の併発にも留意す

る。肝硬変に進展した場合は、腹水、肝性脳症等の合併症に対する対応が必要となる。病期が進むと、内科的治療に限界が生じ肝移植の適応となるが、重症進行例では手術成績も低下するので、血清総ビリルビン値5mg/dl をめどに、肝臓専門医、移植専門医に相談する。移植成績は、5年で約 80%と優れている。脳死移植が少ない我が国では既に生体部分肝移植が定着しており、移植成績も欧米の脳死肝移植例と同様に良好である。

5. 予後

無症候性 PBC は無症候性 PBC にとどまる限り予後は大変よいが、約 10~40% (5 年間で約 25%) は症候性 PBC へ移行する。黄疸期になると進行性で予後不良である。5 年生存率は、血清 T.Bil 値が 2.0mg/dl では 60%、5.0mg/dl になると 55%、8.0mg/dl を超えると 35%となる。PBC の生存予測に関する独立因子としては、Mayo モデルでは年齢、ビリルビン、アルブミン、プロトロンビン時間、浮腫があげられている。一方、日本肝移植適応研究会では、ビリルビンと AST/ALT である。死因は、症候性 PBC では肝不全と食道静脈瘤の破裂による消化管出血が大半を占めるが、無症候性 PBC では肝疾患以外の原因で死亡することが多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

19,701 人

2. 発病の機構

不明(自己免疫の関与が示唆される)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治的治療なし)

4. 長期の療養

必要(無症候性 PBC の約 10~40% (5 年間で約 25%) は症候性 PBC へ移行する。)

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)

6. 重症度分類

原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療ガイドライン(2012年)「PBCの臨床病期」の症候性PBCを対象とする。

○ 情報提供元

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」

研究代表者 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 客員研究員 坪内 博仁

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

(1) 自覚症状

皮膚掻痒感で初発することが多い。黄疸は出現後、消退することなく漸増することが多く、門脈圧亢進症状が高頻度に出現する。原発性胆汁性肝硬変(primary biliary cirrhosis、以下 PBC)は臨床上、症候性(symptomatic) PBC と無症候性(asymptomatic) PBC に分類され、皮膚掻痒感、黄疸、食道胃静脈瘤、腹水、肝性脳症など肝障害に基づく自覚症状を有する場合は、症候性 PBC と呼ぶ。これらの症状を欠く場合は無症候性 PBC と呼び、無症候のまま数年以上経過する場合がある。

(2) 血液・生化学検査所見

症候性、無症候性を問わず、赤沈の亢進、血清中の胆道系酵素(アルカリホスファターゼ、 γ GTP など)活性、総コレステロール値、IgM 値の上昇を認め、抗ミトコンドリア抗体(antimitochondrial antibody、以下 AMA)が高頻度に陽性である。

(3) 組織学的所見

肝組織では中等大小葉間胆管ないし隔壁胆管に慢性非化膿性破壊性胆管炎(chronic non-suppurative destructive cholangitis、以下 CNSDC)あるいは胆管消失を認める。連続切片による検索で診断率は向上する。

(4) 合併症

高脂血症が持続する場合に皮膚黄色腫を伴う。シェーグレン症候群、関節リウマチ、慢性甲状腺炎などの自己免疫性疾患を合併することがある。

(5) 鑑別診断

慢性薬物起因性肝内胆汁うっ滞、肝内型原発性硬化性胆管炎、成人性肝内胆管減少症など

(6) 診断

次のいずれか1つに該当するものを PBC と診断する。

- ① 組織学的に CNSDC を認め、検査所見が PBC として矛盾しないもの。
- ② AMA が陽性で、組織学的には CNSDC の所見を認めないが、PBC に矛盾しない(compatible)組織像を示すもの。
- ③ 組織学的検索の機会はないが、AMA が陽性で、しかも臨床像及び経過から PBC と考えられるもの。

<重症度分類>

原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療ガイドライン(2012年)における臨床病期
症候性 PBC(sPBC)を対象とする。

<臨床病期>

無症候性 PBC(aPBC):肝障害に伴う自他覚症状を欠く

症候性 PBC(sPBC):肝障害に基づく自他覚症候を有し、

s1PBC 総ビリルビン値 2.0 mg/dl 未満のもの

s2PBC 総ビリルビン値 2.0 mg/dl 以上のもの

* 肝障害に伴う自他覚症状:黄疸、皮膚掻痒感、食道胃静脈瘤、腹水、肝性脳症など

※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。

95 原発性硬化性胆管炎

○ 概要

1. 概要

原発性硬化性胆管炎(PSC)は肝内外の胆管の線維性狭窄を生じる進行性の慢性炎症疾患である。胆管炎、AIDSの胆管障害、胆管悪性腫瘍(PSC診断後および早期癌は例外)、胆道の手術や外傷、総胆管結石、先天性胆道異常、腐食性硬化性胆管炎、胆管の虚血性狭窄、floxuridine動注による胆管障害や狭窄に伴うものは2次性硬化性胆管炎として除外される。また、自己免疫性膵炎に伴うものを含めて、IgG4関連硬化性胆管炎も除外される。2012年の全国アンケート調査によれば、頻度は男性にやや多く、発症年齢は20歳と60歳代の2峰性である。肝内肝外胆管両方の罹患例が多く、潰瘍性大腸炎の合併を34%に、胆管癌の合併を7.3%に認めた。

2. 原因

自己免疫性肝炎や原発性胆汁性肝硬変と同様に免疫学的異常よると考えられているが、詳細は不明である。炎症性腸疾患の合併が多く、病因との関連が示唆されている。

3. 症状

全国調査によれば、黄疸が28%に、掻痒感が16%に認められており、最終的に肝硬変へ至る。

4. 治療法

ウルソデオキシコール酸やベザフィブラートはALPや γ -GTP値を低下させるが、予後を改善するかについては不明である。局所的狭窄に対するバルーン拡張や一時的なドレナージなどの内視鏡的治療が有用のこともある。進行例では、肝移植が唯一の救命法であり、脳死肝移植が少ない本邦では生体肝移植が主に行われているが、生体肝移植後PSCの再発率が高い可能性がわが国から報告されている。

5. 予後

全国調査の結果からは、肝移植なしの5年生存率は75%であった。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班の疫学調査 2007年度)

約400人

2. 発病の機構

不明(免疫学的異常が示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし、進行例では肝移植が唯一の救命法であるが再発も多い)

4. 長期の療養

必要(肝移植なしの5年生存率は75%)

5. 診断基準

あり(研究班が作成した診断基準)

6. 重症度分類

Child-Pugh 分類を用い、B 及び C を対象とする。

情報提供元

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」

研究代表者 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授 坪内 博仁

付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

硬化性胆管炎(PSC)

肝内胆管障害を惹起する代表的な疾患として硬化性胆管炎(SC)がある。SCには、①原発性(PSC)、②IgG4関連(IgG4SC)、③続発性があり、臨床像においては胆汁うっ滞に伴う症状は共通であるが、臨床経過や選択されるべき治療方法が異なるため精度の高い鑑別診断と的確な対処が必要である。以下に、原発性SC(PSC)臨床的特徴を示し、IgG4SC、続発性との鑑別点を挙げる。

1. 臨床的特徴(症状、臨床経過)

- (1)胆汁うっ滞による症状(腹痛、発熱、黄疸など)
- (2)炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病)の病歴
- (3)血液検査値異常(6か月以上にわたるALP値上昇(正常上限の2~3倍))
- (4)IgG4SC、続発性(2次性)の除外(下記)
 - 1)胆道感染症による胆管炎(AIDSを含む)
 - 2)悪性腫瘍
 - 3)胆道外科手術後
 - 4)胆管結石
 - 5)腐食性硬化性胆管炎
 - 6)先天性胆道異常
 - 7)Floxadine動注による胆管障害
 - 8)虚血性狭窄上記の(1)は原発性も続発性も同様である。

2. 画像診断

肝内胆管(および肝外胆管、胆嚢)に特徴的な画像所見を示す。

(1)US

- 1)散在する胆管内腔の狭窄と拡張
- 2)散在する胆管壁肥厚
- 3)胆嚢拡張

(2)ERC

- 1)狭窄像(輪状狭窄、膜状狭窄、帯状狭窄および二次的変化として憩室様突出や数珠状を呈する)
- 2)胆管壁不整像(毛羽立ち、刷子縁様)
- 3)肝内胆管分枝像の減少
- 4)肝外胆管の狭窄に対して必ずしも肝内胆管が拡張しない。

(3)MRC(ERCと同様)

- (4)CT(ERC、MRCの胆管内腔の情報に加えて胆管壁や肝実質・周辺臓器との関係を把握する)
(3~4)にて肝内胆管の狭窄と拡張の散在性の混在を確認する。

3. 病型分類

- (1) 肝内型(病変が肝内胆管に限局するもの)
- (2) 肝外型(病変が肝外胆管に限局するもの)
- (3) 肝内外型(病変が肝内および肝外胆管におよぶもの)

4. 鑑別診断

鑑別すべき疾患は、IgG4関連SCである。自己免疫性膵炎(AIP)やIgG4関連疾患では肝内胆管の硬化性変化を伴って肝内胆汁うっ滞を惹起し、それによる黄疸などの臨床症状を呈することがある。これらは病態や治療がPSCとは異なるため、精度の高い鑑別診断が必要である。大部分のIgG4関連SCは自己免疫性膵炎を合併するため、自己免疫性膵炎合併を参考に診断可能であるが、自己免疫性膵炎自体の診断が難しい症例や自己免疫性膵炎を合併しない症例の診断は難しい。以下に、IgG4関連SCの特徴を示す。

- (1) 胆汁うっ滞による症状(腹痛、発熱、黄疸など)は同様。
- (2) 炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病)の病歴は稀である。他臓器のIgG4関連疾患を合併することがある。
- (3) 血液検査値異常(6か月以上にわたるALP値上昇(正常上限の2~3倍))を呈することはあるが、AIPに伴う胆管病変は肝外が主体で閉塞性黄疸が主な症状である。
 - 1) 血清γグロブリン2g/dl以上、IgG1800mg/dl以上またはIgG4上昇(135mg/dl以上)
 - 2) 自己抗体陽性率が高い(抗核抗体、リウマチ因子)
- (4) IgG4関連SCではステロイドが著効する場合が多い。
- (5) 画像上の鑑別点
 - 1) 狭窄部の上流胆管の拡張
 - 2) 比較的長い狭窄
 - 3) 時に局所的な胆管狭窄
 - 4) 下部胆管が狭窄の主座
 - 5) PSCに特徴的な狭窄像(輪状狭窄、膜状狭窄、帯状狭窄および二次的変化として憩室様突出や数珠状を呈する)を認めない。

<重症度分類>

[Child-Pugh分類]

B及びCを対象とする。

項目 \ ポイント	1点	2点	3点
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
腹水	ない	少量	中等量
血清ビリルビン値(mg/dl)	2.0 未満	2.0～3.0	3.0 超
血清アルブミン値(g/dl)	3.5 超	2.8～3.5	2.8 未満
プロトロンビン活性値(%)	70 超	40～70	40 未満

各項目のポイントを加算しその合計点で分類する A 5～6点 B 7～9点 C 10～15点

※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。

96 自己免疫性肝炎

○ 概要

1. 概要

自己免疫性肝炎は、肝細胞障害の成立に自己免疫機序が関与していると考えられる慢性に経過する肝炎であり、中年以降の女性に好発することが特徴である。原則的には既知の肝炎ウイルス、アルコール、薬物による肝障害、及び他の自己免疫疾患に基づく肝障害は除外される。また、治療に際し免疫抑制剤、特にコルチコステロイドが著効を奏す。一方、最近の調査により、急性肝炎様に発症する症例の存在が明らかとなっている。発症年齢は 60 歳を中心とする一峰性を示し、多くは中年以降の発症であり、最近高齢化がみられる。男女比は約 1:6 で女性に多い。

2. 原因

自己免疫性肝炎の病因は解明されていないが、日本人では 60%の症例で HLA-DR4 陽性、欧米では HLA-DR3 と HLA-DR4 陽性例が多いことから何らかの遺伝的素因が関与していると思われる。

また、ウイルス感染(A 型肝炎ウイルス、Epstein-Barr ウイルス、サイトメガロウイルス、麻疹ウイルス)や一部の薬剤が自己免疫性肝炎発症の誘因として報告されている。

3. 症状

我が国では初発症状としては、倦怠感が 60%と最も多く、黄疸(35%)、食思不振(27%)がこれに次ぐ。またウイルス性慢性肝炎では通常ない関節痛、発熱を初発とするものがそれぞれ約 15%にみられる。また、合併する他の自己免疫疾患による症状を初発症状とするものもある。自己免疫疾患あるいは膠原病の合併はおよそ 1/3 の症例でみられ、合併頻度の高いものとしては慢性甲状腺炎(9%程度)、シェーグレン症候群(7%程度)、関節リウマチ(3%程度)がある。身体症候としては、他のウイルス性慢性肝炎、肝硬変と異なることはない。

4. 治療法

治療目標は血清トランスアミナーゼ(AST[GOT], ALT[GPT])の持続正常化である。第一選択薬はプレドニゾロンである。血清トランスアミナーゼと IgG の改善を指標にする。ステロイドパルス療法による予後改善効果については、現時点では不明である。一方、急性肝不全(劇症肝炎・遅発性肝不全)例にステロイドパルス療法を行う際には、感染症(特に、真菌感染)に対する十分な注意が必要である。2 年間以上血清トランスアミナーゼと IgG が正常内で推移すれば、プレドニゾロンの中止も検討可能である。しかし、血清トランスアミナーゼや IgG が持続的に正常化していない症例では、治療中止により高率に再燃がみられる。治療を中止した症例の 80%で再燃がみられ、60%の症例は 1 年以内に再燃するため、治療中止後も十分な経過観察が必要である。初回のプレドニゾロン治療に良好に反応した症例の多くでは、再燃時においてもプレドニゾロンの増量により血清トランスアミナーゼの正常化を得ることができる。副腎皮質ステロイド治療にもかかわらず再燃を繰り返す症例や副腎皮質ステロイドが使用できない症例では、免疫抑制剤アザチオプリンの使用が有効である。アザチオプリン投与時には、血液障害(汎血球減少、貧血、無顆粒球症、血小板

減少)、感染症、肝障害などに注意が必要である。プレドニゾロン漸減時や軽度の再燃時には、ウルソデオキシコール酸を併用することで血清トランスアミナーゼの持続正常化を得られる場合がある。自己免疫性肝炎による急性肝不全(劇症肝炎・遅発性肝不全)例の予後は不良であり、肝移植を視野に入れた治療方針の決定が必要である。

5. 予後

適切な治療が継続的に行われた自己免疫性肝炎症例の予後は、概ね良好であり、生存期間についても一般人口と差を認めない。しかし、適切な治療が行われないと、他の慢性肝疾患に比べて早期に肝硬変・肝不全へと進行する。予後を良好に保つためには血清トランスアミナーゼの持続正常化が重要であり、繰り返す再燃は予後不良(肝不全、肝癌)につながる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(研究班による)

約 10,000 人

2. 発病の機構

不明(自己免疫的機序の関与が示唆される)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし)

4. 長期の療養

必要(適切な治療が行われないと、早期に肝硬変・肝不全へと進行する)

5. 診断基準

あり(「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 自己免疫性肝炎分科会の診断基準等)

6. 重症度分類

自己免疫性肝炎診療ガイドライン(2013年)重症度判定の中等症以上を医療費助成の対象とする。

○ 情報提供元

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」

研究代表者 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 客員研究員 坪内 博仁

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

典型例及び非典型例を対象とする。

1. 他の原因による肝障害が否定される
2. 抗核抗体陽性あるいは抗平滑筋抗体陽性
3. IgG 高値(>基準上限値 1.1 倍)
4. 組織学的に interface hepatitis や形質細胞浸潤がみられる
5. 副腎皮質ステロイドが著効する

典型例

上記項目で 1 を満たし, 2~5 のうち 3 項目以上を認める.

非典型例

上記項目で 1 を満たし, 2~5 の所見の 1~2 項目を認める.

註

1. 副腎皮質ステロイド著効所見は治療的診断となるので, 典型例・非典型例ともに, 治療開始前に肝生検を行い, その組織所見を含めて診断することが原則である. ただし, 治療前に肝生検が施行できないときは診断後速やかに副腎皮質ステロイド治療を開始する.
2. 国際診断スコアが計算できる場合にはその値を参考とし, 疑診以上は自己免疫性肝炎と診断する.
3. 診断時, 既に肝硬変に進展している場合があることに留意する.
4. 急性発症例では, 上記項目 2, 3 を認めない場合がある. また, 組織学的に門脈域の炎症細胞を伴わず, 中心静脈域の壊死, 炎症反応と形質細胞を含む単核球の浸潤を認める症例が存在する.
5. 診断が確定したら, 必ず重症度評価を行い, 重症の場合には遅滞なく, 中等症では病態に応じ専門機関へ紹介する. なお, 1 のみを満たす症例で, 重症度より急性肝不全が疑われる場合も同様の対応をとる.
6. 簡易型スコアが疑診以上の場合には副腎皮質ステロイド治療を考慮する.
7. 抗ミトコンドリア抗体が陽性であっても, 簡易型スコアが疑診以上の場合には副腎皮質ステロイド治療を考慮する. 自己免疫性肝炎での抗ミトコンドリア抗体陽性率は約 10%である.
8. 薬物性肝障害 (Drug-induced liver injury: DILI) の鑑別には DDW-J 2004 薬物性肝障害診断スコアおよびマニュアルを参考にする.
9. 既知の肝障害を認め, この診断指針に該当しない自己免疫性肝炎も存在する.

(参考)

●簡易型スコア

Simplified Criteria for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis (2008 年)

抗核抗体(ANA) or 抗平滑筋抗体(SMA) 40 倍以上	1 点
抗核抗体(ANA) or 抗平滑筋抗体(SMA) 80 倍以上	2 点
肝腎マイクロゾーム抗体(LKM)	40 倍以上 2 点
SLA 抗体(SLA)	陽性 2 点
IgG	>正常上限 1 点
	>1.1 倍 2 点
肝生検	適応像 1 点
	典型像 2 点
ウイルス性肝炎の否定	可能 2 点
6 点以上:疑診(probable AIH)	7 点以上:確診(definite AIH)

●国際診断スコア

項 目	点数	註	
女性	+2		
ALP:AST または	<1.5	+2	1. ALP と ALT 値との比は, それぞれを正常の上限値で除した比で表される. すなわち, (ALP 値÷ALP 正常上限値)÷(AST 値÷AST 正常上限値). ALT についても同様に計算する.
ALP:ALT	1.5~3.0	0	
	>3.0	-2	
血清グロブリンまたは	>2.0	+3	
IgG 値・正常上限値との	1.5~2.0	+2	
比	1.0~1.5	+1	
	<1.0	0	
ANA,SMA または	>1:80	+3	2. ゲッ菌目組織切片を用いた間接免疫蛍光法による自己抗体力価. ANA 力値は Hep-2 細胞を用いた間接免疫蛍光法による測定も可. 小児は低力価でも陽性.
LKM-1 抗体	1:80	+2	
	1:40	+1	
	<1:40	0	
AMA 陽性		-4	
肝炎ウイルスマーカー	陽性	-3	3. A型, B型, C型肝炎ウイルスマーカー. (すなわち IgM anti-HAV, HBs Ag, IgM anti-HBc, Anti-HCV および HCV RNA). これらの肝炎ウイルスマーカーが陰性であつ
	陰性	+3	

項目	点数	註
		ても肝障害を惹起し得るウイルス(CMV, EBV など)の関与が想定される場合には、それぞれのウイルスマーカーを測定する。
薬物服用歴	陽性	-4
	陰性	+1
		4. 肝障害出現時まで肝障害を惹起し得る既知またはその可能性のある薬物服用歴.
平均アルコール摂取量	<25g/日	+2
	>60g/日	-2
肝組織像	interface hepatitis	+3
	リンパ球や形質細胞優位の細胞浸潤	+1
	肝細胞のロゼット形成	+1
	上記のいずれの所見も認めない	-5
	胆管病変	-3
		5. 胆管病変とは、PBC または PSC に特徴的な病変(適切な生検肝組織標本により確認された胆管消失を伴う肉芽腫性胆管炎や胆管周囲の高度の同心円状線維化)および/または銅/銅関連蛋白の沈着を伴った門脈周囲の顕著な胆管反応(いわゆる marginal bile duct proliferation with cholangiolitis).
	他の病変	-3
		6. 異なる病因を示唆する明らかな病変または複数の疑わしい病変.
他の自己免疫疾患の合併		+2
		7. 患者または一親等での他の自己免疫疾患の合併.
付加項目		+2
		8. 他の自己抗体や HLA DR3 または DR4 に対する加点は、ANA, SMA および LKM-1 のいずれも陰性の症例に限る.
	他の自己抗体陽性	+2
		9. 他の自己抗体とは測定方法が確立され、AIH への関連が明らかとされた自己抗体で、pANCA, anti-LC1, anti-SLA, anti-ASGP-R, LSP, anti-LP, anti-sulfatid などが含まれる(成書参照).
	HLADR3 または DR4 陽性治療反応性	+1
		10. HLA DR3 や DR4 は主として北歐コーカソイドや日本民族に関連している. 他の人

項目	点数	註
		種では AIH との関連が明らかとされた DR3, DR4 以外の HLA class II 抗原が陽性の場合1点加点する.
寛解	+2	11. 治療にたいする反応性(別表に示す)の評価時期は問わず, 治療前の合計得点に加点する.
再燃	+3	
総合点数による評価		
治療前		
AIH 確診例(definite)	>15	
AIH 疑診例(probable)	10~15	
治療後		
AIH 確診例(definite)	>17	
AIH 疑診例(probable)	12~17	

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

自己免疫性肝炎診療ガイドライン(2013年)重症度判定

臨床徴候	臨床検査所見	画像検査所見
①肝性脳症あり	①AST, ALT>200IU/l	①肝サイズ縮小
② 肝濁音界縮小または消失	②ビリルビン>5mg/dl	②肝実質の不均質化
	③プロトロンビン時間<60%	
重症: 次の 1, 2, 3 のいずれかが見られる. 1. 臨床徴候: ①または②, 2. 臨床検査所見: ①+③または②+③, 3. 画像検査所見: ①または②		
中等症: 臨床徴候: ①, ②, 臨床検査所見: ③, 画像検査所見: ①, ②が見られず, 臨床検査所見: ①または②が見られる.		
軽症: 臨床徴候: ①, ②, 臨床検査所見: ①, ②, ③, 画像検査所見: ①, ②のいずれも見られない.		

註

1. 重症と判断された場合、遅滞なく肝臓専門医のいる医療機関への紹介を考慮する。
2. 重症の場合、劇症肝炎分科会の予後予測モデル、MELD も参考にする。
3. 中等症の症例で、プロトロンビン時間が 60%以下、あるいは黄疸高度の場合も専門機関への紹介を考慮する。

※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。

97 難治性肝炎のうち劇症肝炎

○ 概要

1. 概要

劇症肝炎とは、肝炎ウイルス感染、薬物アレルギー、自己免疫性肝炎などが原因で、正常の肝臓に短期間で広汎な壊死が生じ、進行性の黄疸、出血傾向及び精神神経症状(肝性脳症)などの肝不全症状が出現する病態である。わが国では、「初発症状出現から 8 週以内にプロトロン時間が 40%以下に低下し、昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症を生じる肝炎」と定義され、この期間が 10 日以内の急性型と 11 日以降の亜急性型に分類される。

先行する慢性肝疾患が認められる症例は劇症肝炎から除外するが、B 型肝炎ウイルス(HBV)の無症候性キャリアが急性増悪した場合はこれに含めている。また、リンパ球浸潤などの肝炎像が見られる疾患に限定しており、薬物中毒、術後肝障害、急性妊娠脂肪肝など肝炎像の認められない場合は劇症肝炎から除外している。正常の肝臓に障害が生じて、8 週以内にプロトロン時間 INR が 1.5 以上となる症例は「急性肝不全」と診断するが、劇症肝炎は「急性肝不全」の「昏睡型」で、その成因から肝炎像を呈すると考えられる症例と見なすことができる。

2. 原因

2010～12 年の発症例に関する全国調査では、ウイルス性は全体の 39%を占めており、病型別では急性型の 48%、亜急性型の 29%であった。ウイルス性は B 型が最も多く、急性感染例とキャリア例の比は約 6:5であった。急性型では急性感染例が 25%、亜急性型ではキャリア例が 19%を占めており、B 型キャリア例の 54%は免疫抑制・化学療法による HBV 再活性化肝炎であり、既往感染者からの発症(*de novo* B 型肝炎)がその 58%を占めていた。

ウイルス性以外では、薬物性が 14%、自己免疫性が 8%、成因不明が 34%を占めていた。薬物性は急性型、亜急性型のいずれの病型でもみられたが、自己免疫性は亜急性型で多かった。

3. 症状

劇症肝炎では、肝性脳症を除くと特徴的な臨床症状はない。急性肝炎と同様に急性期には消化器症状(悪心、嘔吐、食思不振、心窩部不快感など)、発熱、全身倦怠感などを認める。一般に急性肝炎では黄疸が出現するとこれらの臨床症状は軽快することが多いが、劇症肝炎では強い臨床症状が持続することが多い。また、劇症肝炎は高率に全身の合併症を併発し、多臓器不全(MOF:multiple organ failure)に陥る場合もある。合併症では感染症、腎不全および DIC が約 40%で最も多く、脳浮腫が約 20%、消化管出血は約 15%に併発していた。

4. 治療法

劇症肝炎の治療で最も重要なのは、成因に対する治療と肝庇護療法によって肝壊死の進展を阻止することである。このため 1 次医療機関と肝臓専門医の病診連携が重要で、急性肝炎重症型と診断された症例は、専門機関へ移送して可及的速やかに治療を開始すべきである。昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症を併発して

劇症肝炎と診断された場合は、血漿交換と血液濾過透析を組み合わせた人工肝補助療法を開始する。また、難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班が作成したスコアリングシステムおよび埼玉医科大学が開発したデータマイニングのシステムを用いて予後予測を行い、死亡と予測された場合に肝移植を実施する。

成因に基づいた治療法と肝庇護療法は可及的早期から実施するのが望ましい。末梢血血小板数が減少している症例では、肝壊死進展防止の目的で抗凝固療法を実施する。B型キャリア例ではエンテカビル、テノホビルなどの核酸アナログ製剤を投与するが、その効果発現には数日を要するため、インターフェロンを併用した抗ウイルス療法を実施するのが望ましい。なお、B型急性感染例でも肝壊死が持続する場合や、キャリア例との鑑別が困難な症例では、同様に抗ウイルス療法を実施すべきである。一方、自己免疫性や薬物性の症例では副腎皮質ステロイドを短期間大量に投与する(ステロイド・パルス療法)。本療法は肝庇護や過剰免疫の抑制の目的でも有用であり、ウイルス性や成因不明例でも実施される場合がある。

5. 予後

急性肝不全の予後は病型に依存しており、内科的治療のみを実施した症例における救命率は急性型44%、亜急性型24%であった。成因との関連では、A型が良好であったが、最近では高齢化によって合併症での死亡例が多く、急性型でも救命率は57%と低率になっている。一方、B型キャリア例と自己免疫性疑い例は、急性型、亜急性型ともに救命率が低く、その対策が急務となっている。なお、1998年以降は肝移植を実施する症例が増加しているため、これも含めた救命率は急性型38%、亜急性36%である。肝移植を受けずに救命された場合には、通常は後遺症を残すことなく治癒する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成24年度医療受給者証保持者数)

266人

2. 発病の機構

ウイルス性、薬物性、自己免疫性など

3. 効果的な治療方法

肝移植などを行う

4. 長期の療養

致死率が高いものの、救命後は治癒することが多い。肝移植例は免疫抑制療法を継続する必要がある。

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)

6. 重症度分類

昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症等を対象とする。

○ 情報提供元

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班

劇症肝炎分科会長 埼玉医科大学 教授 持田 智

○ 付属資料

診斷基準

重症度分類

表 1. 劇症肝炎の診断基準(厚生労働省「難治性の肝疾患に関する研究」班:2003 年)

劇症肝炎とは、肝炎のうち初発症状出現後 8 週以内に高度の肝機能異常に基づいて昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症をきたし、プロトロンビン時間が 40%以下を示すものとする。そのうちには症状出現後 10 日以内に脳症が発現する急性型と、11 日以降に発現する亜急性型がある。

- (注1) 先行する慢性肝疾患が存在する場合は劇症肝炎から除外する。但し、B 型肝炎ウイルスの無症候性キャリアからの急性増悪例は劇症肝炎に含めて扱う。
- (注2) 薬物中毒、循環不全、妊娠脂肪肝、Reye 症候群など肝臓の炎症を伴わない肝不全は劇症肝炎から除外する。
- (注3) 肝性脳症の昏睡度分類は犬山分類(1972 年)に基づく。
- (注4) 成因分類は「難治性の肝疾患に関する研究班」の指針(2002 年)に基づく。
- (注5) プロトロンビン時間が 40%以下を示す症例のうち、肝性脳症が認められない、ないしは昏睡Ⅰ度以内の症例は急性肝炎重症型、初発症状出現から8週以降24週以内に昏睡Ⅱ度以上の脳症を発現する症例は遅発性肝不全に分類する。これらは劇症肝炎の類縁疾患であるが、診断に際しては除外して扱う。

(特定疾患の申請に際しての臨床調査個人票には(注 3)と(注 4)のみが記載されている)

表 2. 急性肝不全の診断基準(厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する研究」班:2011 年)

正常肝ないし肝予備能が正常と考えられる肝に肝障害が生じ、初発症状出現から 8 週以内に、高度の肝機能障害に基づいてプロトロンビン時間が 40%以下ないしは INR 値 1.5 以上を示すものを「急性肝不全」と診断する。急性肝不全は肝性脳症が認められない、ないしは昏睡度が I 度までの「非昏睡型」と、昏睡 II 度以上の肝性脳症を呈する「昏睡型」に分類する。また、「昏睡型急性肝不全」は初発症状出現から昏睡 II 度以上の肝性脳症が出現するまでの期間が 10 日以内の「急性型」と、11 日以降 56 日以内の「亜急性型」に分類する。

- (注6) B 型肝炎ウイルスの無症候性キャリアからの急性増悪例は「急性肝不全」に含める。また、自己免疫性で先行する慢性肝疾患の有無が不明の症例は、肝機能障害を発症する前の肝機能に明らかな低下が認められない場合は「急性肝不全」に含めて扱う。
- (注7) アルコール性肝炎は原則的に慢性肝疾患を基盤として発症する病態であり、「急性肝不全」から除外する。但し、先行する慢性肝疾患が肥満ないしアルコールによる脂肪肝の症例は、肝機能障害の原因がアルコール摂取ではなく、その発症前の肝予備能に明らかな低下が認められない場合は「急性肝不全」として扱う。
- (注8) 薬物中毒、循環不全、妊娠脂肪肝、代謝異常など肝臓の炎症を伴わない肝不全も「急性肝不全」に含める。ウイルス性、自己免疫性、薬物アレルギーなど肝臓に炎症を伴う肝不全は「劇症肝炎」として扱う。
- (注9) 肝性脳症の昏睡度分類は犬山分類(1972 年)に基づく。但し、小児では「第 5 回小児肝臓ワークショップ(1988 年)による小児肝性昏睡の分類」を用いる。
- (注10) 成因分類は「難治性の肝疾患に関する研究班」の指針(2002 年)を改変した新指針に基づく(表 3)。
- (注11) プロトロンビン時間が 40%以下ないしは INR 値 1.5 以上で、初発症状出現から 8 週以降 24 週以内に昏睡 II 度以上の脳症を発現する症例は「遅発性肝不全」と診断し、「急性肝不全」の類縁疾患として扱う。
-

表 3. 急性肝不全の成因分類(厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する研究」班:2013 年)

I. ウイルス性: 以下のウイルス検査等の基準を満たし、臨床経過から当該ウイルスが肝障害の原因と考えられる症例

I-① A 型: IgM-HAV 抗体陽性

I-② B 型: HBs 抗原または IgM-HBc 抗体が陽性、HBV-DNA のみが陽性の場合もある*

I-②-1. 急性感染例: 以下の 3 項目のうち、いずれかに該当する症例

- ・ 発症前に HBs 抗原が陰性で 1 年以内に免疫抑制・化学療法の未実施例
- ・ IgM-HBc 抗体が高力価の症例
- ・ HBc 抗体が低力価の症例

I-②-2. キャリア例: 以下の 4 項目のうち、いずれかに該当する症例

- ・ 発症前に HBs 抗原が陽性の症例 (A)
- ・ IgM-HBc 抗体が低力価の症例 (B)
- ・ HBc 抗体が高力価の症例 (C)
- ・ 発症前に HBs 抗原陰性、HBc 抗体ないし HBs 抗体が陽性で、1 年以内に免疫抑制・化学療法を実施した症例 (D)

I-②-2-i. 無症候性キャリア(誘因なし)

上記 A、B、C の何れかに該当し、1 年以内に免疫抑制・化学療法が未実施の症例

I-②-2-ii. 無症候性キャリア(誘因あり:再活性化例)

上記 A、B、C の何れかに該当し、1 年以内に免疫抑制・化学療法の実施した症例

I-②-2-iii. 既往感染の再活性化例(*de novo* B 型肝炎)

上記 D に該当する

I-②-3. 分類不能例: ・ 上記の何れにも該当しない症例

* 肝炎発症時には原則的に HBV-DNA 量が高値であることを考慮して診断する

I-③ C 型: HCV 抗体ないし HCV-RNA が陽性の症例

I-④ E 型: IgA-HEV 抗体ないし HEV-RNA が陽性の症例

I-⑤ その他のウイルス: EBV、CMV などの急性感染、再活性化を抗体ないし遺伝子検査で証明した症例

II. 自己免疫性: 国際診断基準を満たす症例、または抗核抗体陽性ないし血清 IgG 濃度が正常上限の 1.1 倍以上の症例**

** 上記基準を満たさない成因不明例ないし薬物性症例にも自己免疫性肝炎が含まれている可能性を念頭において治療を開始する

Ⅲ. 薬物性: 臨床経過から内服している薬物が肝障害の原因と考えられる症例

Ⅲ-① アレルギー性(肝炎症例)***

Ⅲ-② 中毒性(肝炎以外の症例)***

*** アレルギー性と中毒性は、肝生検未施行例では薬物の種類、量および臨床経過によって分類する

Ⅳ. その他の肝炎以外の症例:臨床経過に基づいて以下の成因に分類する

Ⅳ-① 循環障害****

Ⅳ-② 代謝性:Wilson 病、神経性食欲不振症、急性妊娠脂肪肝、Reye 症候群など

Ⅳ-③ 悪性腫瘍の肝浸潤

Ⅳ-④ 肝切除後ないし肝移植後肝不全

Ⅳ-⑤ その他

**** 肝切除後ないし肝移植後以外の術後肝不全、感染症ないし DIC に伴う肝不全、熱中症などは循環障害の病態を呈する機会が多いことを考慮して分類する

V. 成因不明:十分な検査を実施したにも拘らず、上記の何れにも分類されない症例

VI. 評価不能:十分な検査を実施されていないため、上記の何れにも分類されない症例

表 4. 劇症肝炎の肝移植適応ガイドライン:スコアリングシステム(厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する研究」班:2009年)

スコア	0	1	2
発症-昏睡(日)	0~5	6~10	11 \leq
PT(%)	20 <	5 < \leq 20	\leq 2
T.Bil(mg/dL)	< 10	10 \leq < 15	15 \leq
D.Bil/T.Bil	0.7 \leq	0.5 \leq < 0.7	< 0.5
血小板(万)	10 <	5 < \leq 10	\leq 1
肝萎縮	なし	あり	

<スコア合計点と予測死亡率>

0点:ほぼ0%、1点:約10%、2~3点:20%~30%、4点:約50%、
5点:約70%、6点以上:90%以上

<重症度分類>

昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症等を対象とする。

※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。

98 重症急性膵炎

○ 概要

1. 概要

急性膵炎とは、本来、十二指腸に分泌されて活性化される膵酵素が何らかの機序で膵内で活性化された結果、膵臓の内部および周囲に急性病変を生じた病態であり、重症度によって軽症と重症に分けられる。急性膵炎は、致命的経過をとることがある重症例を除き、一般的には可逆性であり、臨床的回復後約6か月経過すると、膵臓は機能的・形態的にほぼ旧に復するとされている。

2. 原因

急性膵炎のもっとも多い成因はアルコール(33.5%)で、胆石(26.9%)がそれに続く。ただし、成因には男女差がみられ、男性ではアルコールが最大の成因であるが、女性では胆石が最も多い。また、原因不明の特発性が16.7%を占めている。そのほかの成因として、術後(2.3%)、内視鏡的逆行性胆管膵管造影後(1.9%)高脂血症(1.8%)、薬剤(0.8%)や膵胆管合流異常(0.5%)があげられる。急性膵炎の成因には年代別の特徴がみられる。つまり、アルコール摂取の少ない10歳代には特発性が多く、20-50歳代にはアルコール性の頻度が高くなる。胆石性の頻度は加齢に伴い増加する。

3. 症状

急性膵炎の初発症状として腹痛が最も多くみられるが、腹痛の程度は個人差が大きく、無痛性急性膵炎も経験される。また、腹痛の程度と膵炎の重症度とは相関しない。上腹部痛の次に多い症状が嘔気・嘔吐である。嘔吐は激しく何時間も続くことがあるが、嘔吐によって腹痛が軽減することはない。

重症急性膵炎では、膵臓から逸脱した膵酵素やケミカルメディエーターによって全身組織の血管内皮が障害され、血管透過性が亢進する。その結果、血管内脱水が引き起こされ、しばしばショック症状を呈する。さらに消化管出血、腹腔内出血等の出血傾向を呈し、DIC(播種性血管内凝固症候群)へと移行する。また、肺や肝臓、腎臓にも臓器虚血による、臓器障害を合併する。一方、膵および膵周囲の壊死部に感染が成立すると難治性の感染巣となり、容易に敗血症へと進展する。

4. 治療法

急性膵炎では常に重症化を念頭に置いて、最初の2~3日間は全身的な集中管理と治療を実施する。発症から2週間までの主たる急性膵炎の死因は、SIRS(全身性炎症反応症候群)によって血管透過性が亢進し、循環血液量が減少することによるショックである。一方、それ以降では、膵や膵周囲の壊死部分の感染による、感染性合併症から敗血症、多臓器不全をきたして死に至ることが多くなる。そのため、発症早期には十分な輸液が、後期には感染症対策が重要である。

また、わが国では、急性膵炎に対して蛋白分解酵素阻害薬の静脈内投与が広く行われている。膵内で活性化された膵酵素活性の抑制と、血液凝固・血小板凝集を抑制し、DICや多臓器不全への進行を阻止する目的で蛋白分解酵素阻害薬を発症早期から大量に持続投与する。酵素阻害薬投与は膵炎発症後、早期に開始するほど有効性は高いとされる。

他にも、蛋白分解酵素阻害薬と抗菌薬を持続動注する治療法や、持続的血液濾過透析(CHDF)、経腸栄養が行われる。特に、経腸栄養は発症早期から開始すると、感染性合併症発生率を低下させ、致死率や在院期間を低下させることが知られているが、我が国では施行率が低く、実施の推進啓発が急務である。

感染性膵壊死を生じた場合は、これまでは外科手術の適応とされてきたが、最近では保存的治療や経皮的または内視鏡的ドレナージを組み合わせ、段階的に治療する方が予後改善につながるとされている。

成因として胆石性が疑われ、胆管炎の合併や、黄疸の出現や増悪などの胆道通過障害を疑う症例については、内視鏡的逆行性胆管造影および乳頭括約筋切開術を早期に行うことが推奨される。

5. 予後

2011年発症の急性膵炎 2,292 例の致命率は軽症急性膵炎では 0.8%、重症急性膵炎では 10.1%で、急性膵炎全体では 2.6%であった。急性膵炎の長期予後は比較的良好であり、多くは発症前と同じ状態にまで回復し社会復帰することが可能である。しかし、後遺症として膵内外分泌機能障害(糖尿病や消化吸収障害)を残したり、アルコール性などでは急性膵炎を再発することがある。2007年の全国調査では、急性膵炎全体では 91.2%の患者が入院前と同じ生活状況にまで回復している。重症急性膵炎では 85%の患者が入院前と同じ状態にまで回復している。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

1,664 人

2. 発病の機構

膵酵素の膵内活性化による膵の自己消化

一番多い原因はアルコール、続いて胆石、特発性

3. 効果的な治療方法

発症早期からの集中治療と初期輸液、および感染対策

4. 長期の療養

救命すれば多くの患者が発症前と同じ状態に回復する

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)

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重症のものを対象とする。

○ 情報提供元

難治性膵疾患に関する調査研究班

研究代表者 教授 竹山 宜典

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

急性膵炎の診断基準

- ① 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある
- ② 血中または尿中に膵酵素の上昇がある
- ③ 超音波、CT または MRI で膵に急性膵炎に伴う異常所見がある

上記3項目中2項目以上を満たし、他の膵疾患および急性腹症を除外したものを急性膵炎とする。ただし、慢性膵炎の急性増悪は急性膵炎に含める。

注：膵酵素は膵特異性の高いもの(膵アミラーゼ、リパーゼなど)を測定することが望ましい

<重症度分類>

重症度判定基準

A. 予後因子

原則として発症後48時間以内に判定することとし、以下の各項目を各1点として合計したものを予後因子の点数とする。

1. Base excess $\leq -3\text{mEq/l}$ 、またはショック(収縮期血圧 $\leq 80\text{mmHg}$)
2. $\text{PaO}_2 \leq 60\text{mmHg}$ (room air)、または呼吸不全(人工呼吸器管理を必要とするもの)
3. $\text{BUN} \geq 40\text{mg/dl}$ (もしくは $\text{Cr} \geq 2\text{mg/dl}$)、または乏尿(輸液後も1日尿量が400ml以下であるもの)
4. LDHが基準値上限の2倍以上
5. 血小板数 ≤ 10 万/mm³
6. 総Ca値 $\leq 7.5\text{mg/dl}$
7. $\text{CRP} \geq 15\text{mg/dl}$
8. SIRS診断基準における陽性項目数 ≥ 3
SIRS診断基準項目:
 - (1) 体温 $> 38^\circ\text{C}$ または $< 36^\circ\text{C}$
 - (2) 脈拍 > 90 回/分
 - (3) 呼吸数 > 20 回/分または $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$
 - (4) 白血球数 $> 12,000/\text{mm}^3$ もしくは $< 4,000/\text{mm}^3$ 、または10%超の幼若球の出現
9. 年齢 ≥ 70 歳

B. 造影CT Grade

原則として発症後48時間以内に判定することとし、炎症の脾外進展度と、脾の造影不良域のスコアが、合計1点以下をGrade 1、2点をGrade 2、3点以上をGrade 3とする。

- ① 炎症の脾外進展度
 - 前腎傍腔: 0点
 - 結腸間膜根部: 1点
 - 腎下極以遠: 2点
- ② 脾の造影不良域
 - 脾を便宜的に3つの区域(脾頭部、脾体部、脾尾部)に分け、
 - ・各区域に限局している場合、または脾の周辺のみの場合 : 0点
 - ・2つの区域にかかる場合 : 1点
 - ・2つの区域全体をしめる、またはそれ以上の場合 : 2点

C. 予後因子が3点以上または造影CT Grade 2以上のものを重症とする重症の者を対象とする。

※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。

99 クローン病

○ 概要

1. 概要

本疾患は原因不明で、主として若年者にみられ、潰瘍や線維化を伴う肉芽腫性炎症性病変からなり、消化管のどの部位にも起こりうる。消化管以外(特に皮膚)にも病変が起こることがある。原著では回腸末端を侵す(回腸末端炎)と記載されたが、その後口腔から肛門までの消化管のあらゆる部位に起こりうることがわかった。臨床像は病変の部位や範囲によって多彩である。発熱、栄養障害、貧血などの全身症状や関節炎、虹彩炎、肝障害などの全身性合併症が起こりうる。

2. 原因

原因は不明。現在のところ遺伝的因子、環境因子(ウイルスや細菌などの微生物感染、腸内細菌叢の変化、食餌性抗原など)などが複雑に関与し、免疫系の異常反応が生じていると考えられている。

3. 症状

腹痛、下痢、体重減少、発熱、肛門病変などがよくみられる症状である。ときに虫垂炎に類似の症状、腸閉塞、腸穿孔、大出血で発症する。また、腹部症状を欠き、肛門病変や発熱で発症することもある。腸管外合併症として貧血、末梢関節痛炎、強直性脊椎炎、口腔内アフタ、皮膚症状(結節性紅斑、壊疽性膿皮症など)、虹彩炎、成長障害などがあり、長期経過例では腸管悪性腫瘍が問題となる。

4. 治療法

本症を完治させる根本的な治療法は現時点ではない。治療の目的は病気の活動性をコントロールして寛解状態を維持し、患者の QOL を高めることである。そのために薬物療法、栄養療法、外科療法を組み合わせ、栄養状態を維持し、症状を抑え、炎症の再燃・再発を予防することにある。治療にあたっては患者にクローン病がどのような病気であるかを良く説明し、患者個々の社会的背景や環境を十分に考慮し、治療法を選択する。

(1)内科的治療

寛解導入療法…栄養療法(経腸栄養療法または完全静脈栄養)または薬物療法を行う。薬物療法としては軽症例では5-ASA製薬(メサラジン)、また、中等症以上では副腎皮質ステロイド薬が用いられる。難治例では抗TNF α 受容体拮抗薬(レミケードまたはヒュミラ)が使用される。抗生剤(メロニダゾール、シプロキササン)投与や血球成分除去療法が行われることもある。

寛解維持療法…在宅経腸栄養療法や5-ASA製薬(メサラジン)、また、ステロイド依存例では免疫調節薬がよく使用される。寛解導入に抗TNF α 受容体拮抗薬(レミケードまたはヒュミラ)が使用された例では、計画的維持投与が行われる。

痔瘻に対する治療…腸管病変に対する治療と併行して、抗菌薬の投与や、膿瘍に対する切開排膿、シートンドレナージなどの外科的処置が必要となることも多い。

(2)外科的治療

外科治療の目的は、愁訴の原因となる合併症に外科的処置を加え、患者の QOL を改善することにある。

- ・絶対的適応：腸閉塞、穿孔、大量出血、中毒性巨大結腸症、癌合併
- ・相対的適応：症状を伴う狭窄（内視鏡的拡張術が有効な場合もある）、膿瘍、内瘻、外瘻のほか発育障害や内科治療無効例、肛門周囲膿瘍、排膿の多い有痛性痔瘻など

5. 予後

クローン病の手術率は発症後5年で33.3%、10年で70.8%と高く、さらに手術後の再手術率も5年で28%と高率であることから、再燃・再発予防が重要である。診断後10年の累積生存率は96.9%と生命予後は良好と考えられている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成24年度医療受給者証保持者数）
36,418人
2. 発病の機構
不明
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（手術率は発症後5年で33.3%、10年で70.8%と高く、さらに手術後の再手術率も5年で28%と高率）
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
IOIBD スコアを用いて2点以上を医療費助成の対象とする。

○ 情報提供元

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」
研究代表者 東邦大学医療センター佐倉病院内科 教授 鈴木 康夫

○ 付属資料

診断基準
重症度基準

<診断基準>

確診例・疑診例を対象とする

(1)主要所見

- A. 縦走潰瘍<注 1>
- B. 敷石像
- C. 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫<注 2>

(2)副所見

- a. 消化管の広範囲に認める不整形～類円形潰瘍またはアフタ<注 3>
- b. 特徴的な肛門病変<注 4>
- c. 特徴的な胃・十二指腸病変<注 5>

確診例:

- [1]主要所見の A または B を有するもの。<注 6>
- [2]主要所見の C と副所見の a または b を有するもの。
- [3]副所見の a, b, c すべてを有するもの。

疑診例:

- [1]主要所見の C と副所見の c を有するもの。
- [2]主要所見 A または B を有するが潰瘍性大腸炎や腸型ベーチェット病、単純性潰瘍、虚血性腸病変

鑑別ができないもの。

- [3]主要所見の C のみを有するもの。<注 7>
- [4]副所見のいずれか 2 つまたは 1 つのみを有するもの。

<注 1> 小腸の場合は、腸間膜付着側に好発する。

<注 2> 連続切片作成により診断率が向上する。消化管に精通した病理医の判定が望ましい。

<注 3> 典型的には縦列するが、縦列しない場合もある。

また、3ヶ月以上恒存することが必要である。

また、腸結核、腸型ベーチェット病、単純性潰瘍、NSAIDs 潰瘍、感染性腸炎の除外が必要である。

<注 4> 裂肛、cavitating ulcer、痔瘻、肛門周囲膿瘍、浮腫状皮垂など。Crohn 病肛門病変肉眼所見アトラスを参照し、クローン病に精通した肛門病専門医による診断が望ましい。

<注 5> 竹の節状外観、ノッチ様陥凹など。クローン病に精通した専門医の診断が望ましい。

<注 6> 縦走潰瘍のみの場合、虚血性腸病変や潰瘍性大腸炎を除外することが必要である。敷石像のみの場合、虚血性腸病変を除外することが必要である。

<注 7> 腸結核などの肉芽腫を有する炎症性疾患を除外することが必要である。

<重症度分類>

クローン病 IOIBD スコア

1 項目 1 点とし、2 点以上を医療費助成の対象とする。

- (1) 腹痛
- (2) 1日6回以上の下痢あるいは粘血便
- (3) 肛門部病変
- (4) 瘻孔
- (5) その他の合併症(ぶどう膜炎、虹彩炎、口内炎、関節炎、皮膚症状(結節性紅斑、壊疽性膿皮症)、深部静脈血栓症等)
- (6) 腹部腫瘤
- (7) 体重減少
- (8) 38℃以上の発熱
- (9) 腹部圧痛
- (10) ヘモグロビン 10g/dl 以下

※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。

100 潰瘍性大腸炎

○ 概要

1. 概要

潰瘍性大腸炎は主として粘膜を侵し、びらんや潰瘍を形成する原因不明の大腸のびまん性非特異性炎症である。医科学国際組織委員(CIOMS)では「主として粘膜と粘膜下層を侵す、大腸特に直腸の特発性、非特異炎症性疾患。30歳以下の成人に多いが、小児や50歳以上の年齢層にもみられる。原因は不明で、免疫病理学的機序や心理的要因の関与が考えられている。通常血性下痢と種々の程度の全身症状を示す。長期にわたり、かつ大腸全体を侵す場合には悪性化の傾向がある。」と定義している。多くの患者は再燃と寛解を繰り返すことから長期間の医学管理が必要となる。

2. 原因

いまだ病因は不明であるが、現在では遺伝的因子と環境因子が複雑に絡み合っており、なんらかの抗原が消化管の免疫担当細胞を介して腸管局所での過剰な免疫応答を引き起こし、発症と炎症の持続に関与していると考えられている。

3. 症状

主に、血便、粘血便、下痢、あるいは血性下痢を呈するが、病変範囲と重症度によって左右される。軽症例では血便を伴わないが、重症化すれば、水様性下痢と出血が混じり、滲出液と粘液に血液が混じった状態となる。他の症状としては腹痛、発熱、食欲不振、体重減少、貧血などが加わることも多い。さらに関節炎、虹彩炎、睪炎、皮膚症状(結節性紅斑、壊疽性膿皮症など)などの腸管外合併症を伴うことも少なくない。

4. 治療法

治療の原則として、重症例や、ある程度の全身障害を伴う中等症例に対しては、重症例では入院の上、脱水、電解質異常(特に低カリウム血症)、貧血、栄養障害などへの対策が必要である。激症例は極めて予後不良であるので、内科と外科の協力のもとに強力な治療を行ない、短期間の間に手術の要、不要を決定する。

軽症および中等症例では5-ASA製薬(メサラジン)を、無効例や重症例で副腎皮質ステロイド薬にて寛解導入を行う。寛解維持には5-ASA製薬(メサラジン)、また、ステロイド薬を投与した場合には免疫調節薬の使用も考慮する。免疫調節薬はステロイド依存例で使用され、ステロイド薬無効例ではシクロスポリン、タクロリムス、インフリキシマブ(レミケード)、アダリムマブ(ヒュミラ)あるいは血球成分除去療法が行われる。

内科的治療に反応せず改善がみられない、あるいは症状の増悪がみられる場合には手術適応を検討する。近年、手術術式の進歩により肛門機能を温存できるようになり、術後のQOLも向上している。

5. 予後

一般に発症時の重症度が重いほど、罹患範囲は広いほど手術率、死亡率が高くなるが、近年の報告で

は生存率は一般と比べて差がないとする報告もみられる。手術理由は発症5年以内では激症例や重症例の内科治療無効例が多く、5年以降は慢性持続型などの難治例が対象となりやすい。

長期経過例では炎症を母地とした癌の発生を合併する例が存在する。全大腸炎型の長期経過例に対しては癌合併のサーベイランスが重要となる。近年、症例対照研究で5-ASA製薬(メサラジン)の継続投与が大腸癌のリスクを減少させるとともに、経過中の定期的な受診や下部内視鏡検査も大腸癌抑制の要因と報告されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成24年度医療受給者証保持者数)
143,733人
2. 発病の機構
不明(腸管局所での過剰な免疫応答が示唆されている)
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(寛解や増悪を繰り返す)
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
潰瘍性大腸炎の臨床的重症度を用いて中等症以上を対象とする

○ 情報提供元

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」

研究代表者 東邦大学医療センター佐倉病院内科 教授 鈴木 康夫

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

「確診」を対象とする。

次の a) のほか、b) のうちの 1 項目、および c) を満たし、下記の疾患が除外できれば、確診となる。

a) 臨床症状: 持続性または反復性の粘血・血便、あるいはその既往がある。

b) ① 内視鏡検査: i) 粘膜はびまん性におかされ、血管透見像は消失し、粗ぞうまたは細顆粒状を呈する。さらに、もろくて易出血性(接触出血)を伴い、粘血膿性の分泌物が付着しているか、ii) 多発性のびらん、潰瘍あるいは偽ポリポーススを認める。

② 注腸 X 線検査: i) 粗ぞうまたは細顆粒状の粘膜表面のびまん性変化、ii) 多発性のびらん、潰瘍、iii) 偽ポリポーススを認める。その他、ハウストラの消失(鉛管像)や腸管の狭小・短縮が認められる。

c) 生検組織学的検査: 活動期では粘膜全層にびまん性炎症性細胞浸潤、陰窩膿瘍、高度な杯細胞減少が認められる。いずれも非特異的所見であるので、総合的に判断する。寛解期では腺の配列異常(蛇行・分岐)、萎縮が残存する。上記変化は通常直腸から連続性に口側にみられる。

b) c) の検査が不十分、あるいは施行できなくとも切除手術または剖検により、肉眼的および組織学的に本症に特徴的な所見を認める場合は、下記の疾患が除外できれば、確診とする。

除外すべき疾患は、細菌性赤痢、アメーバ性大腸炎、サルモネラ腸炎、キャンピロバクタ腸炎、大腸結核、クラミジア腸炎などの感染性腸炎が主体で、その他にクローン病、放射線照射性大腸炎、薬剤性大腸炎、リンパ濾胞増殖症、虚血性大腸炎、腸型ベーチェットなどがある。

<注 1> まれに血便に気付いていない場合や、血便に気付いてすぐに来院する(病悩期間が短い)場合もあるので注意を要する。

<注 2> 所見が軽度で診断が確実でないものは「疑診」として取り扱い、後日再燃時などに明確な所見が得られた時に本症と「確診」する。

<注 3> Indeterminate colitis

クローン病と潰瘍性大腸炎の両疾患の臨床的、病理学的特徴を合わせ持つ、鑑別困難例。経過観察により、いずれかの疾患のより特徴的な所見が出現する場合がある。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

潰瘍性大腸炎の臨床的重症度による分類

	重症	中等症	軽症
①排便回数	6回以上	重症と 軽症の 中間	4回以下
②顕血便	(+++)		(+)~(-)
③発熱	37.5℃以上		37.5℃以上の発熱がない
④頻脈	90/分以上		90/分以上の頻脈なし
⑤貧血	Hb10g/dl 以下		Hb10g/dl 以下の貧血なし
⑥赤沈	30mm/h 以上		正常

注) 軽症: 上記の6項目を全て満たすもの

中等症: 上記の軽症、重症の中間にあたるもの

重症: ①及び②の他に全身症状である③又は④のいずれかを満たし、かつ6項目のうち4項目を満たすもの

劇症: 重症の中でも特に症状が激しく重篤なものをいう。発症の経過により急性電撃型と再燃劇症型に分けられる。

劇症の診断基準は

- (1) 重症基準を満たしている。
- (2) 15回/日以上血性下痢が続いている。
- (3) 38.5℃以上の持続する高熱である。
- (4) 10,000/mm³以上の白血球増多がある。
- (5) 強い腹痛がある。

※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。

101 好酸球性消化管疾患

○ 概要

1. 概要

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

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

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

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

2. 原因

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

3. 症状

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

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

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

4. 治療法

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

場合、炎症は持続する。

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

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

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 5,000 人(研究班による)
2. 発病の機構
不明(好酸球の活性化に關与するサイトカインの影響が示唆されている)
3. 効果的な治療方法
未確立(根本的治療法なし)
4. 長期の療養
必要(食道や胃腸の正常な機能が障害、慢性炎症が持続)
5. 診断基準
あり(研究班の診断基準等)
6. 重症度分類
中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「消化管を主座とする好酸球性炎症症候群の診断治療法開発、疫学、病態解明に関する研究」

研究代表者 国立成育医療研究センター 免疫アレルギー研究部および、アレルギー科 上級研究員 野村伊知郎

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

以下の3疾患と診断されたものを対象とする。

1. 新生児乳児食物蛋白誘発胃腸炎 N-FPIES 診断治療指針

Step3 で対象とする。

診断と治療の手順

以下の 5 つのステップに分かれている。

- Step 1. 症状から本症を疑う
- Step 2. 検査による他疾患との鑑別
- Step 3. 治療乳へ変更し症状消失を確認
- Step 4. 1 ヶ月ごとに体重増加の確認
- Step 5. 確定診断および離乳食開始のための負荷試験

Step 1. 症状から本症を疑う; 新生児期、乳児期早期に哺乳開始後、不活発、腹部膨満、嘔吐、胆汁性嘔吐、哺乳力低下、下痢、血便のいずれかの症状が見られた場合に疑う。

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

Step 2. 検査による他疾患との鑑別; 血液検査(血算、血液像、凝固能、血液生化学スクリーニング、血液ガス、補体、CRP、総 IgE、牛乳特異的 IgE)、便粘液細胞診、便培養、寄生虫卵検査、画像診断、場合によってはファイバースコープ、腸生検組織診を行い、以下の疾患を鑑別する。

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

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

- a) 質の高いリンパ球刺激試験で基準値を越える値
- b) 便粘液細胞診にて、好酸球が石垣状に見られる
- c) 腸粘膜組織検査で多数の好酸球を認める(400xで20個以上)
- d) 末梢血好酸球増加、平均+3SD以上の高値では診断価値が高い。
- e) 牛乳特異的IgE抗体(FPIESの初発時陽性率は32.1%である10)
- f) (パッチテスト、プリックテストは研究段階にある。)

a-c)のいずれかが陽性の場合には単独で検査から“強い疑い症例”とする。a-c)が陰性または行えない場合、d, e)がともに陽性の場合にも“強い疑い症例”とする。d, e)のいずれかひとつが陽性の場合“疑い症例”とする。a~e)すべてが陰性であっても本症を否定することはできない。このときも負荷試験で確定診断が可能である。

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

Step 3. 治療乳への変更;以上から本症を疑い、治療乳に変更する。同症であればすみやかに症状が改善することが多い。牛由来ミルクで発症した場合には母乳、母乳で発症した場合は加水分解乳、アミノ酸乳を選択する。炎症が慢性化している場合は、数週間症状が遷延する場合もある。加水分解乳においてもアレルギー症状を示す症例が少なからず存在する。重症感のある場合は、最初からアミノ酸乳とすべき場合もある。

Step 4. 体重増加の確認;治療乳にて1ヶ月ごとに、症状が見られず、体重増加が良好であることを確認する。同時に保護者の疑問、不安に答えて、自信を持って養育できるように導く必要がある。

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

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

2. 好酸球性食道炎の診断指針

1. 症状(嚥下障害、つかえ感等)を有する。
2. 食道粘膜の生検で上皮内に20/HPF以上の好酸球が存在している。
(生検は食道内の数ヶ所を行うことが望ましい)
3. 内視鏡検査で食道内に白斑、縦走溝、気管様狭窄を認める。
4. CTスキャンまたは超音波内視鏡検査で食道壁の肥厚を認める。

5. 末梢血中に好酸球増多を認める。
6. 男性
7. プロトンポンプ阻害薬は無効でグルココルチコイド製剤が有効である。

1と2を満たすものを対象とする。これら以外の他の項目は参考とする。

3. 好酸球性胃腸炎の診断指針

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

1、2、3を満たすものを対象とする。これら以外の項目は参考とする。

<重症度分類>

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

- I. 重症;以下に挙げる重度の症状を伴う場合
 - 腸穿孔
 - 腸閉塞
 - 外科手術が必要となった
 - 重度のショック
 - 成長障害
 - 低蛋白血症

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

- III. 軽症;QOL の低下を伴わない場合
少量の血便が持続しているなど

N-FPIES 症状スコア表

40 点以上重症 20-39 点中等症 19 点以下軽症

西暦 年 月 日

全身状態

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

体重、SD

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

嘔吐

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

食欲不振

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

下痢

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

血便

- 血便なし 0

- 少量の血が混じる程度。1回以上 6
- 明らかな血便。1回以上 12
- 連日、大量の血便 16

●EGE, EoE, 好酸球性胃腸炎、好酸球性食道炎(2~19 歳対象)

重症度

抗炎症薬の使用の程度により、ステップアップさせる

- I. 重症;以下に挙げる重度の症状を伴う場合
 - 腸穿孔
 - 腸閉塞
 - 外科手術が必要となった
 - 重度のショック
 - 成長障害
 - 低蛋白血症
 - ステロイド長期使用による副作用

- II. 中等症;QOL の低下がある場合
一年間で最も重症であった時期の症状スコア(別ページ)が 15 点以上の場合

- III. 軽症;QOL の低下を伴わない場合
一年間で最も重症であった時期の症状スコア(別ページ)が 15 点以下の場合

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

Pediatric EGID Activity Index ver.20120922

症状の chronicity について

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

治療について

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

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

全身状態 (EGID による状態悪化が推定される場合)

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

腹痛

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

体重

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

下部消化管を代表する症状(1)下痢、一日の回数

- 0 0-1 回の水様便まで
- 3 2-5 回の水様便 月に 4 日以上
- 6 6 回以上の水様便 1 日以上
- 9 脱水を起こし、点滴を必要とした

身長

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

下部消化管を代表する症状(2)血便 一日の回数

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

上部消化管を代表する症状(1)嘔吐

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

検査所見

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

上部消化管を代表する症状(2)嚥下障害

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

末梢血好酸球割合

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

上部消化管を代表する症状(3)食欲不振

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

●好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎の重症度分類

疾患最盛期の症状スコア(成人 EGID 重症度評価票)

計 100 点 **40 点以上重症** **15-39 点中等症** 14 点以下軽症

中等症以上を対象とする。

上部消化管を代表する症状(1) 嘔吐

3 嘔気あり(嘔吐なし)

5 1 回/日の嘔吐 月に 4 日以上

7 2-5 回/日の嘔吐 月に 4 日以上

9 6 回/日以上嘔吐 月 1 日以上

末梢血好酸球割合(最大値をお選びください)

3 5%以上 10%未満

6 10%以上 20%未満

9 20%<

上部消化管を代表する症状(2) 嚥下障害

6 いつも飲み込みにくく苦勞する

9 食物圧入、または内視鏡による摘出を経験した

これまでに以下のいずれかの重大事象があったか

0 ない

5 ある

上部消化管を代表する症状(3)食欲不振

6 食欲はいつもない

9 食欲はほとんどなく、経管栄養などを必要とする

EGID の合併症(穿孔、狭窄など)を解除するために手術を行った

EGID が原因で低蛋白血症(TP<5.0, Alb<3.0)を起こしたことがある

消化管出血のために、ヘモグロビン 9.0g/dl 以下となったことがある、もしくは定常状態よりも 3.0g/dl 以上の低下を見た

腹痛

3 軽度、短時間で、活動を制限しない

6 中等度、連日で長く続いたり、就眠後に起こる

9 重度、鎮痛剤の使用を必要とする痛みが常にある

EGID の治療目的で過去一年間にステロイド、免疫抑制薬などの副作用が懸念される薬剤を使用したか

0 使用していない

5 使用した

下部消化管を代表する症状(1) 下痢

3 3-5 回の水様便 月に 4 日以上

6 6 回以上の水様便 月に 1 日以上

9 脱水を起こし、点滴を必要とした

下部消化管を代表する症状(2) 血便

3 少量の血が混じる程度 月に 1 回以上

6 明かな血便 月に 1 回以上

9 連日、大量の血便

検査所見 (最小値をお選びください)

3 $3.0 \leq \text{Alb} < 3.5$

6 $2.0 \leq \text{Alb} < 3.0$

9 $\text{Alb} < 2.0$

※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。

102 慢性特発性偽性腸症候群

○ 概要

1. 概要

慢性特発性偽性腸閉塞症(Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-Obstruction: CIIP)は、消化管運動機能障害のために、解剖学的な腸管の閉塞がないにもかかわらず、腹部膨満、嘔気・嘔吐、腹痛、腸管拡張などの腸閉塞様症状をきたす原因不明の難治性疾患である。消化管内容物の輸送を妨げる物理的閉塞がないにも関わらず、腸閉塞様症状を呈し画像検査で腸管拡張や鏡面像を認める偽性腸閉塞症には、Hirschsprung 病(腸管無神経節症)のように消化管病変による原発性(Primary)のものと甲状腺機能低下症、膠原病、中枢神経疾患などの全身疾患や薬剤に伴う続発性(Secondary)のものがある。小児期発症の慢性偽性腸閉塞症(Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction: CIPO)の多くは、特発性(idiopathic)である。

2. 原因

多くは散発性に発症すると考えられているためその多くはいまなお原因不明である。病理学的診断がなされたものにおいては神経節細胞に異常を認めないものが 82%、神経節細胞に異常を認めたものが 18%であった。消化管のペースメーカー細胞である Cajal 細胞の異常であるとする報告があるが一定の見解を得ていない。消化管の罹患部位も胃:20%、小腸:54%、結腸:49%、直腸:22%と広範囲である症例が多い。

3. 症状

腹部膨満、嘔吐、便秘、下痢で発症し、特徴的なものとしては激しい腹痛をきたす症例がある。慢性の経過をたどるものが多いが、消化管の安静により症状が軽快する場合もある。しかし、多くの症例は増悪を繰り返しながら病状は進行する。消化管の減圧が奏功しない場合は、穿孔をきたしたり、腸炎から敗血症へと至り死亡する症例も存在する。

4. 治療法

新生児期や乳児期に腸閉塞症状で発症し診断や治療のために緊急手術が必要なものや、年長児になって徐々に症状が進行するものもある。いずれにおいても長期に治療や経過観察が必要な疾患である。重症例では消化管減圧のためのチューブ挿入や腸瘻造設、栄養や水分の補給のために埋め込み型の中心静脈カテーテルの留置が必要となる。腸瘻造設術や蠕動不全腸管切除術を行っても残存腸管にも機能異常が存在するため、術後も腸閉塞症状の軽快や増悪を繰り返すことが多い。このため試験開腹術、腸瘻造設術、腸管切除術、腸瘻閉鎖術など多数回の手術が行われることもある。このような症例では繰り返し長期入院管理が必要になり、外来管理を行う場合でも経静脈栄養や経腸栄養、腸瘻管理などのために患者の日常生活は著しく制限される。2001-2010 年の全国調査 92 例では 52%に腸瘻造設術が、4%に小腸移植が行われていた。このように小腸移植単独あるいは多臓器移植を必要とする症例も存在する。

5. 予後

2001-2010 年の全国調査 92 例では 90%以上の症例は長期に生存しているものの病状の改善が得られたも

のは少なく、平均病期期間は 14.6 年と長期に及んである。半数近い症例が、胃瘻・腸瘻や消化管留置カテーテル等による消化管減圧を必要としていた。また 30%以上の症例が、経静脈栄養や経腸栄養などの何らかの栄養療法を必要としていた。腸管の蠕動不全や異常拡張のため腸管内で細菌が異常増殖をきたし bacterial translocation による敗血症によるショックで突然死亡する症例や、長期にわたる静脈栄養の合併症としての敗血症や肝不全により死に至る。また常時静脈路を必要とするため静脈路が枯渇するという問題点がある。さらに長期的な栄養障害のため身体発育障害や二次性徴の発現遅延、経口摂取不能のための精神障害などをきたす場合もある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
小児例 100 人、成人例 1300 人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(根本的治療法なし)
4. 長期の療養
必要(突然死亡する症例や、長期にわたる静脈栄養が必要)
5. 診断基準
あり(学会関与の診断基準等)
6. 重症度分類
研究班による重症度分類を用いて、重症例を対象とする。

○ 情報提供元

「小児期からの消化器系希少難治性疾患の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成研究班」

研究代表者 九州大学医学研究院小児外科 教授 田口 智章

「我が国における慢性特発性偽性腸閉塞の疫学、診断治療の実態調査研究班」

研究代表 横浜市立大学医学研究科肝胆膵消化器病学 主任教授 中島 淳

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

以下の7項目を全て満たすもの

1. 腹部膨満, 嘔気・嘔吐, 腹痛等の入院を要するような重篤な腸閉塞症状を長期に持続的または反復的に認める
2. 新生児期発症では2か月以上, 乳児期以降の発症では6か月以上の病悩期間を有する
3. 画像診断では消化管の拡張と鏡面像を呈する(註1)
4. 消化管を閉塞する器質的な病変を認めない
5. 腸管全層生検のHE染色で神経叢に形態異常を認めない
6. Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome(MMIHS)と Segmental Dilatation of intestine を除外する
7. 続発性 Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction(CIPO)を除外する(註2)

註1)新生児期には, 立位での腹部単純レントゲン写真による鏡面像は, 必ずしも必要としない。

註2)除外すべき続発性 CIPO を別表1に示す。

別表-1 続発性 CIPO

1)消化管平滑筋関連疾患

- 全身性硬化症
- 皮膚筋炎
- 多発筋炎
- 全身性エリテマトーデス
- MCTD (mixed connective tissue disease)
- Ehlers-Danlos 症候群
- 筋ジストロフィー
- アミロイドーシス
- 小腸主体の Lymphoid infiltration
- Brown bowel 症候群 (Ceroidosis)
- ミトコンドリア脳筋症

2)消化管神経関連疾患

- 家族性自律神経障害
- 原発性自律神経障害
- 糖尿病性神経症
- 筋緊張性ジストロフィー
- EB ウイルス, Herpes Zoster ウイルス, Rota ウイルスなどの感染後偽性腸閉塞

3)内分泌性疾患

- 甲状腺機能低下症

副甲状腺機能低下症

褐色細胞腫

4) 代謝性疾患

尿毒症

ポルフィリン症

重篤な電解質異常 (K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺)

5) その他

セリアック病

川崎病

好酸球性腸炎

傍腫瘍症候群 (Paraneoplastic pseudo-obstruction)

腸間膜静脈血栓症

放射線治療による副反応

血管浮腫

腸結核

クローン病

Chagas 病

外傷, 消化管術後, 腹腔内炎症等に起因する麻痺性イレウス

Ogilvie 症候群

6) 薬剤性

抗うつ薬

抗不安薬

アントラキノン系下剤

フェノチアジン系

Vinca alkaloid

抗コリン薬

オピオイド

Ca チャンネル拮抗薬

ベラパミル

<重症度分類>

重症例を対象とする。

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

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

註1)消化管減圧とは，腸瘻，胃瘻，経鼻胃管，イレウス管，経肛門管などによる腸内容のドレナージをさす

※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。

103 巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症

○ 概要

1. 概要

本症は新生児期から巨大膀胱、Microcolon を呈し、重篤なイレウス症状を来す疾患群 Megacystis Microcolon Intestinal Hypoperistalsis Syndrome (以下 MMIHS) であり、予後不良の先天性消化管疾患として知られている。多くは生命維持のために中心静脈栄養が長期にわたり必要であり、小腸移植の適応にもなり得る。

2. 原因

多くは散発性に発症すると考えられており、いまなお原因不明である。病変部位は胃から肛門までの消化管全体にわたって認められる症例が多く、記載のあった 16 例中全例で回腸から S 状結腸に病変を認めた。その他、空腸、14 例、直腸 15 例、その他胃・十二指腸 7 例、肛門 4 例に病変を認めた。全層標本による病理学的検索は 2001-2010 年の全国調査では全例に行われていたが 17 例で筋層、神経に異常なしとされている。

3. 症状

新生児期から発症し、腹部膨満と巨大膀胱を全例に認める。2001-2010 年の全国調査の 19 症例の解析でも初発時の臨床症状としては 腹部膨満 19 例、巨大膀胱 19 例、胎便排泄遅延 7 例、嘔吐 7 例、その他に蠕動障害や水腎症を認めた。本疾患では、症候の有無が診断に直結することより、すくなくとも MMIHS の診断が疑われ、症候がそろっている段階でほぼ全例が診断可能となる。長期的に腸管蠕動不全の状態が持続する。経腸栄養が困難で完全静脈栄養になる症例がほとんどである。

4. 治療法

診療方針については、中心静脈栄養、経腸栄養による栄養管理をおこないながら、うっ滞性腸炎に対する減圧手術を付加することが必要となる。減圧のための腸瘻の造設部位と時期について症例により検討を要する。腸管切除の是非についてはその効果は不明である。2001-2010 年の全国調査の分析では 16 例で減圧のための腸瘻が造設されており半数以上にわたる 11 例が最終的に高位の空腸瘻となっていた。まだ臓器移植により救命できる可能性もあり、小腸移植や多臓器移植の対象疾患となるかどうか今後の検討課題である

5. 予後

この疾患の多くが重症の経過をたどり、死亡率も高い。2001-2010 年の全国調査 19 例では 10 例が生存、9 例が死亡しており、5 年生存率 62.8%、10 年生存率 56.5%であった。生存中の 9 例中、7 例で中心静脈栄養を施行されており、軽度から中等度の肝障害を認めていた。原因として静脈栄養とうっ滞性腸炎に起因する肝障害があげられており、この静脈栄養への依存度とその成否、消化管減圧の成否が予後を左右すると考えられる。また常時静脈路を必要とするため静脈路が枯渇するという問題点もある。長期的な栄養障害のため身体発育障害や経口摂取不能のため精神障害をきたす場合もある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(MMIHS)
100人未満(研究班による)
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(根本的治療法なし。腸管減圧、切除、静脈栄養などの対症療法のみ。)
4. 長期の療養
必要(長期にわたる静脈栄養が必要。突然敗血症により死亡する症例もあり)
5. 診断基準
あり(学会関与の診断基準等あり)
6. 重症度分類
研究班による重症度分類を用いて、重症例を対象とする。

○ 情報提供元

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

○ 付属資料

診断基準
重症度基準

<診断基準>

以下の5項目を全て満たすもの

1. 出生直後から腹部膨満、嘔吐、腹痛等の腸閉塞症状を呈する
2. 巨大膀胱を呈する
3. 新生児期の注腸造影で Microcolon を認める.
4. 消化管を閉塞する器質的な病変を認めない
5. 全層生検において病理組織学的に神経叢に形態学的異常を認めない

<重症度分類>

重症例を対象とする。

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

- 1.経静脈栄養を必要とする
- 2.経管栄養を必要とする
- 3.継続的な消化管減圧を必要とする(註1)

註1)消化管減圧とは、腸瘻、胃瘻、経鼻胃管、イレウス管、経肛門管などによる腸内容のドレナージをさす

※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。

104 腸管神経節細胞僅少症

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

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

4. 治療法

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

5. 予後

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

滯性腸炎回避の成否が、予後を左右すると考えられる。腸管の蠕動不全や異常拡張のため腸管内で細菌が異常増殖をきたし bacterial translocation による敗血症によるショックで突然死亡する症例や、長期間にわたり腸瘻の管理を必要とし、さらに長期間にわたる静脈栄養の合併症としての敗血症や肝不全により死に至る症例が多い。また長期間にわたり、常時静脈路を必要とするために、静脈栄養路としての静脈が枯渇するという問題点もある。長期的な栄養障害のため身体発育障害や経口摂取不能のため精神障害をきたす場合もある。

○ 要件の判定に必要な事項

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

○ 情報提供元

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

○ 付属資料

診断基準
重症度基準

<診断基準>

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

「神経節細胞の数が著しく減少し、壁内神経叢が低形成である」

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

<重症度分類>

重症例を対象とする。

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

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

註1)消化管減圧とは，腸瘻，胃瘻，経鼻胃管，イレウス管，経肛門管などによる腸内容のドレナージをさす

※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。

105 ルビンシュタイン・テイビ症候群

○ 概要

1. 概要

ルビンシュタインとテイビが、精神運動発達遅滞、特異顔貌、幅広い拇指趾をもつ 7 症例を報告したのが最初で、以後、同様の症例が報告され、ルビンシュタイン・テイビ症候群と呼称される多発奇形症候群。

2. 原因

16p13.3 に座位する CREB-binding protein 遺伝子 (CREBBP or CBP) が責任遺伝子と判明したが、ほとんどが散発例。原因遺伝子の CREBBP はヒストンアセチルトランスフェラーゼであり、ルビンシュタイン・テイビ症候群はヒストンアセチル化異常症と考えられる。

3. 症状

精神運動発達遅滞、特異顔貌、幅広い拇指趾

a. 周産期

ときに羊水過多を認める。ほとんどが満期産で、出生時体格も標準のことが多い。

b. 成長・発達

低身長を示す。平均最終身長は男性で約 152cm、女性で約 143cm。精神遅滞は必発である。通常 IQ は 40-50 台。

c. 頭部・顔面

特異顔貌：小頭、大泉門開大、前頭部突出、太い眉毛、長い睫毛、眼陰裂斜下、内眼角贅皮、両眼開離、上顎低形成、幅広い鼻稜、鼻翼より下方に伸びた鼻中隔、小さい口、小顎、耳介変形、後頭部毛髪線低位

d. 眼科

斜視、屈折異常、鼻涙管閉塞、白内障、緑内障

e. 四肢・体幹

幅広い母指・母趾(ときに横側に偏位)、幅広い末節骨、第 5 指内彎、指尖の皮膚隆起、手掌単一屈曲線、扁平足、関節過伸展、頸椎後弯、脊椎側弯、停留辜丸、小陰茎、尿道下裂、膀胱尿管逆流症

f. 皮膚

多毛、前頭部の火焰状母斑、ケロイド形成、ときに石灰化上皮腫。

g. 神経学的所見

筋緊張低下、てんかん、脳波異常。

h. ときにみられる症状

5-10%に良性・悪性腫瘍(特に脳、神経堤由来組織)、思春期早発、脳梁欠損、先天性心奇形、膝蓋骨(皿)脱臼。

4. 治療法

現在のところ根本的治療法はない。早期の合併症に対応することで長期的予後の改善をはかる。

5. 予後

新生児・乳児期には反復性呼吸器感染、哺乳障害、嘔吐、誤嚥、便秘が問題となる。

学童期になると精神運動発達遅滞や肥満傾向がみられる。悪性腫瘍の合併以外は、一般に、生命予後は良好である。先天性であり、多臓器の障害は慢性かつ持続的であり、生活面での長期にわたる支障を来す。合併症の治療を積極的に行い、QOL の向上に努める。てんかんのコントロールも重要である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 200 人(研究班による)

2. 発病の機構

不明(遺伝子の異常などが示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし)

4. 長期の療養

必要(精神運動発達遅滞を伴う)

5. 診断基準

あり(学会関与の診断基準等あり)

6. 重症度分類

研究班による重症度分類を用い、基準を満たす場合を医療費助成の対象とする。

○ 情報提供元

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

研究代表者 慶應義塾大学医学部・臨床遺伝学センター 教授 小崎 健次郎

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

必発症状:発達遅滞。

主要症状:①幅広の拇指・幅広の母趾

②コルメラの延長

③濃い眉毛・長い睫毛

発達遅滞を伴い、①・②・③を満たす場合に Rubinstein-Taybi 症候群と診断

<重症度分類>

※下記の基準(ア)、基準(イ)又は基準(ウ)を満たす場合を対象とする。

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

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

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

※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。

106 CFC 症候群

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

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

成長・発達障害、精神発達遅滞、薄い眉毛や側頭部狭小などの特徴的な顔つき、脆弱でカールした毛髪、湿疹・角化異常・魚鱗癬などの皮膚症状、先天性心疾患、肥大型心筋症などが認められる。

4. 治療法

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

5. 予後

ときに、白血病などの悪性腫瘍を合併する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 200 人(研究班による)

2. 発病の機構

不明(遺伝子異常が示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療なし)

4. 長期の療養

必要(成長・発達障害、精神発達遅滞などがみられる)

5. 診断基準

あり(学会関与の診断基準等あり)

6. 重症度分類

研究班による重症度分類を用い、基準をみたすものを対象とする。

○ 情報提供元

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

研究代表者 慶應義塾大学医学部・臨床遺伝学センター 教授 小崎 健次郎

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

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

1)もしくは2)を対象とする。

<参考>臨床症状とその合併頻度

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

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

<重症度分類>

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

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

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

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

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

※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。

107 コステロ症候群

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

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

4. 治療法

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

5. 予後

約10%に、膀胱がん、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫などの悪性腫瘍を合併する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 100 人(研究班による)

2. 発病の機構

不明(遺伝子の異常が示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療なし)

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり(学会関与の診断基準等あり)

6. 重症度分類

研究班による重症度分類を用い、基準をみたすものを対象とする。

○ 情報提供元

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立班」
研究代表者 慶應義塾大学医学部・臨床遺伝学センター 教授 小崎 健次郎

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

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

2) 下記の 7 項目をすべて満たす

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

1) または2)を対象とする。

<参考> 臨床症状とその合併頻度

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

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

<重症度分類>

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

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

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

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

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

※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。

108 チャージ症候群／チャージ連合

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

- ① 成長障害や精神遅滞はほぼ必発である。成長障害は出生後に顕著となる。一部の症例に成長ホルモン分泌不全を伴う。
- ② 70%程度に先天性心疾患を認める。
- ③ 顔面の非対称性(顔面神経麻痺症状)を認める。左右の耳介の形態も異なることが多い。眼瞼下垂、上顎低形成、下顎低形成(PierreRobin シークエンス)、口唇口蓋裂などの合併あり。これらの奇形に加えて、咽頭・喉頭の協調運動の低下により、哺乳障害・嚥下障害をきたす。
- ④ 片側ないし両側性の虹彩・網膜・脈絡膜・乳頭のコロボーマ(欠損)はほぼ必発である。
- ⑤ 耳垂の無または低形成などの耳奇形に加え、感音性・伝音性または混合性難聴を認める。
- ⑥ 膜性・骨性の後鼻孔閉鎖(狭窄)を認める。口蓋裂の合併例も多く、その場合には後鼻孔閉鎖を認めない。
- ⑦ 停留精巣・尿道下裂・陰唇の低形成・二次性徴の欠如など性器低形成(～70%)。

4. 治療法

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

5. 予後

成長障害・発達遅滞に加えて視力障害、心不全・チアノーゼ、呼吸障害、性腺機能不全、難聴などを合併する。循環器・呼吸器という生命維持に必須の臓器の障害に感覚器の二重障害(聴覚障害・視覚障害)を

伴う、慢性的かつ持続的な疾患であり、生活面での長期にわたる支障を来たす。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 5,000 人(研究班による)

2. 発病の機構

不明(多系統にわたり障害が発症する機序は不明)

3. 効果的な治療方法

なし(根治療法なし)

4. 長期の療養

必要(生活面での長期にわたる支障を来たす)

5. 診断基準

あり(学会関与の診断基準等あり)

6. 重症度分類

研究班による重症度分類を用い、基準をみたすものを対象とする。

○ 情報提供元

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

研究代表者 慶應義塾大学医学部・臨床遺伝学センター 教授 小崎 健次郎

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

必発症状:

- ①耳介奇形を伴う両側性難聴
- ②低身長
- ③発達遅滞

を有する症例のうち、

大症状:

- ①眼コロボーマ(種類を問わない)
- ②「後鼻孔閉鎖または口蓋裂」
- ③顔面神経麻痺または非対称な顔

小症状:

- ①心奇形
- ②食道気管奇形
- ③矮小陰茎または停留精巣(男児)または小陰唇低形成(女児)

→大症状2つ以上または大症状1つ+小症状2つを有する症例を CHARGE 症候群と診断。

<重症度分類>

※下記の基準(ア)、基準(イ)又は基準(ウ)のいずれかを満たす場合

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

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

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

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが
必要な者については、医療費助成の対象とする。

109 クリオピリン関連周期熱症候群

○ 概要

1. 概要

Cryopyrin の機能異常により、inflammasome を介した procaspase-1 の活性化による IL-1 β の過剰産生を基本病態とする疾患である。軽症型の家族性寒冷自己炎症性症候群、中等症の Muckle-Wells 症候群、重症型の CINCA 症候群/NOMID、の 3 病型に分類されるが、明確に病型を区別できない場合もある。

日本における推定患者数は 100 人程度である。孤発例が多いが、家族例の報告も増えている。発症における男女差はなし。

2. 原因

常染色体優性遺伝形式をとり、炎症性サイトカイン IL-1 β の活性化を制御する *NLRP3* 遺伝子の機能獲得変異により発症する。重症型の CINCA 症候群/NOMID では大部分の患者が孤発例であり、その約 3 分の 1 は体細胞モザイクで発症している。

3. 症状

軽症の家族性寒冷自己炎症性症候群では、寒冷によって誘発される、発疹、関節痛を伴う間欠的な発熱を特徴とする。出生直後から 10 歳くらいまでに発症する。症状は 24 時間以内に軽快する。発疹は蕁麻疹に類似しているが、皮膚生検では好中球の浸潤が主体である。中等症の Muckle-Wells 症候群では、蕁麻疹様皮疹を伴う発熱が 24~48 時間持続し数週間周期で繰り返す。関節炎、感音性難聴、腎アミロイドーシスなどを合併する。中枢神経系の症状や骨変形はきたさない。重症の CINCA 症候群/NOMID では皮疹、中枢神経系病変、関節症状を 3 主徴とし、これらの症状が生後すぐに出現し、生涯にわたり持続する。発熱、感音性難聴、慢性髄膜炎、水頭症、ブドウ膜炎、全身のアミロイドーシスなど多彩な症状がみられる。

4. 治療法

有効な治療として国内で使用可能なものはカナキマブ(イラリス®)である。基本的には、Muckle-Wells 症候群、CINCA 症候群/NOMID がカナキマブ(イラリス®)による治療の対象となる。家族性寒冷自己炎症性症候群は軽症例では有症状時に NSAIDs とステロイド短期投与でも治療可能であるが、発作頻度や症状の強い例、アミロイドーシスのリスクのある症例ではカナキマブ(イラリス®)の導入を考慮する。

5. 予後

合併症として、中枢神経炎症による水頭症、知能低下、関節病変による拘縮・変形などを認め、重症例では寝たきりとなる。持続的な全身炎症に伴う続発性アミロイドーシスがしばしば合併し、予後不良因子となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 100 人(研究班による)

2. 発病の機構

不明(*NLRP3* 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(持続的な全身炎症に伴う続発性アミロイドーシスを合併。重症例では寝たきり)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準等あり)

6. 重症度分類

重症度に応じて、軽症型の家族性寒冷自己炎症性症候群、中等症の Muckle-Wells 症候群、重症型の CINCA 症候群/NOMID、の 3 病型に分類され、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」研究班

研究代表者 京都大学大学院医学研究科 発達小児科 教授 平家 俊男

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

以下の①ないし②を満たした患者をクリオピリン関連周期熱症候群と診断する。*NLRP3* 遺伝子検査は必須検査とする。

- ① *NLRP3* 遺伝子に疾患関連変異を認める。
- ② *NLRP3* 遺伝子に疾患関連変異が同定されないが、以下の a) b)2項目のいずれも認める。
 - a) 乳児期発症の持続性の炎症所見
 - b) 骨幹端過形成、蕁麻疹様皮疹、中枢神経症状(うつ血乳頭、髄液細胞増多、感音性難聴のいずれか)の3項目のうち2項目を満たす。

(診断の手順についての補足)

典型的な臨床症状よりクリオピリン関連周期熱症候群を疑い、*NLRP3* 遺伝子検査にて確定診断する。ただし、一部患者に *NLRP3* 疾患関連変異が認められない事が知られており、*NLRP3* 疾患関連変異陰性例でも②を満たす場合はクリオピリン関連周期熱症候群と診断する。

なお遺伝子検査は *NLRP3* モザイク検査まで含めて行う。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

- 軽症 家族性寒冷自己炎症症候群(Familial cold autoinflammatory syndrome) (FCAS)
寒冷によって誘発される、発疹、関節痛を伴う間欠的な発熱を特徴とする疾患である。出生直後から10歳くらいまでに発症する。症状は24時間以内に軽快する。発疹は蕁麻疹に類似しているが、皮膚生検では好中球の浸潤が主体である。

- 中等症 Muckle-Wells 症候群(Mucke-Wells syndrome) (MWS)
蕁麻疹様皮疹を伴う発熱が24~48時間持続し数週間周期で繰り返す。関節炎、感音性難聴、腎アミロイドーシスなどを合併する。中枢神経系の症状や骨変形はきたさない。
- 重症 新生児期発症多臓器系炎症性疾患(Neonatal onset multisystem inflammatory disease) (NOMID)
慢性乳児神経皮膚関節症候群(Chronic infantile neurologic cutaneous, and articular syndrome) (CINCA 症候群)
皮疹、中枢神経系病変、関節症状を3主徴とし、これらの症状が生後すぐに出現し、生涯にわたり持続する自己炎症性疾患である。発熱、感音性難聴、慢性髄膜炎、水頭症、ブドウ膜炎、全身のアミロイドーシスなど多彩な症状がみられる。

※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。

110 全身型若年性特発性関節炎

○ 概要

1. 概要

自己免疫現象を基盤とする全身性の慢性炎症性疾患であり、関節のみならず皮膚・粘膜・血管系(血管が密に分布する腎・肺・中枢神経系を含む)を標的とし、成人スチル病と同一、或いは類似した病態と考えられている。

2. 原因

原因は解明されていないが、IL-6を中心とした炎症性サイトカインの過剰産生が病態の中心と考えられている。IL-6の過剰産生はIL-6受容体(R)産生を促し、形成されたIL-6/IL-6R複合体が標的細胞表面の受容体であるgp130に結合する事により、様々な生物学的反応が惹起されると考えられている。

3. 症状

発症時には強い全身性の炎症症状を呈します。数週間以上にわたり弛張熱が持続し、発熱時にリウマトイド疹を認める。全身性のリンパ節腫脹や肝脾腫を伴い、多くの症例で関節痛や関節腫脹、心膜炎などの漿膜炎を認める。

4. 治療法

副腎皮質ステロイド剤への依存性が極めて高く、寛解導入には高用量の経口ステロイド剤をはじめ、メチルプレドニゾンパルス療法や血漿交換療法が用いられる。近年、ヒト型抗IL-6R抗体の有効性が報告されており、近い将来に標準治療となる可能性がある。

5. 予後

約10%の症例で活動期にマクロファージ活性化症候群への移行が認められ、適切な治療がなされなければ、血管内皮や臓器細胞の障害と播種性血管内凝固症候群の進行から多臓器不全に至る。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

5,400人

2. 発病の機構

不明(炎症性サイトカインの過剰産生が病態の中心と考えられている)

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(副腎皮質ステロイド剤への依存性が極めて高い)

5. 診断基準

あり(日本神経学会および小児神経学会承認の診断基準等)

6. 重症度分類

研究班による重症度分類を用いて、重症例に該当するものを対象にする。

情報提供元

「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」

研究代表者 京都大学大学院医学研究科発達小児科学 教授 平家 俊男

付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

全身型若年性特発性関節炎(systemic juvenile idiopathic arthritis: s-JIA)

[定義]

2 週間以上続く弛張熱を伴い、次の項目の 1 つ以上の症候を伴う関節炎。

- 1) 典型的な紅斑、2) 全身のリンパ節腫張、3) 肝腫大または脾腫大、4) 漿膜炎
- なお、乾癬を認める例や乾癬の家族歴を認める例は除外する。

[診断]

I. 症候と検査所見

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

II. 診断

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

III. 鑑別診断

- ・ 感染症:急性感染症、菌血症・敗血症、伝染性単核球症、伝染性紅斑
- ・ 感染症に対するアレルギー性反応:ウイルス性血球貪食症候群
- ・ 炎症性腸疾患:クローン病、潰瘍性大腸炎
- ・ 他のリウマチ性疾患:血管炎症候群(とくに大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎)、全身性エリテマトーデス、若年性皮膚筋炎
- ・ 腫瘍性病変・悪性腫瘍:白血病、筋線維芽腫症
- ・ 自己炎症性症候群:新生児発症多臓器炎症性疾患(NOMID 症候群)または慢性炎症性神経皮膚関節症候群(CINCA 症候群)、高 IgD 症候群、家族性地中海熱、TNF 受容体関連周期性発熱症候群 (TRAPS)、キャッスルマン病

<重症度分類>

重症例を対象とする。

重症例の定義: 以下のいずれかに該当する症例を重症例と定義する。

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

※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

111 TNF 受容体関連周期性症候群

○ 概要

1. 概要

近年、国内外で注目されている自己炎症性症候群の一つであり、発熱、皮疹、筋肉痛、関節痛、漿膜炎などを繰り返し、時にアミロイドーシスを合併する事もある疾患である。TNF 受容体1型(*TNFSF1A*)を責任遺伝子とするが、詳しい病態は解明されていない。全身型若年性特発性関節炎や成人スティル病と症状が類似しており、鑑別が重要となる。

2. 原因

1999年に責任遺伝子としてTNF受容体1型が同定された。常染色体優性遺伝形式をとるものの、本疾患の浸透率は70~80%であり、家系内に同一変異を有しながらも無症状のものが存在し、重症度のばらつきも認められる。このため、家族歴が明らかでないということのみで本症を否定できないことを留意する必要がある。

3. 症状

典型例は幼児期に発症し、3日間から数週間と比較的長い期間にわたる発熱発作を平均5~6週間の間隔で繰り返す。随伴症状として筋肉痛、結膜炎や眼周囲の浮腫などの眼症状、腹痛などの消化器症状、皮膚症状などがみられる。皮膚症状では、圧痛、熱感を伴う体幹部や四肢の紅斑が多く、筋肉痛の部位に一致して出現し、遠心性に移動するのが典型的とされる。

4. 治療法

発作早期にプレドニゾロンを開始し、症状をみながら減量して7~10日間で終了する方法が推奨されている。しかし発作を繰り返すごとにPSLの効果が減弱し、増量が必要となったり、依存状態となる症例が報告されている。また非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)は発熱、疼痛の緩和に一定の効果が期待される。難治性症例に対し、抗TNF製剤(エタネルセプト)やAnakinra およびCanakinumabによる発作の消失例が報告されている。

5. 予後

最も重要な合併症はアミロイドーシスであり、約15%に認められる。その他、筋膜炎、心外膜炎、血管炎、多発性硬化症などの合併が報告されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100人未満(研究班による)

2. 発病の機構

不明(*TNFSF1A* 遺伝子異常が示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし)

4. 長期の療養

必要(数週間から数年の周期で症状を繰り返す)

5. 診断基準

あり(研究班が作成する診断基準)

6. 重症度分類

研究班作成のものを用い、重症例を対象とする。

○ 情報提供元

「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」研究班

研究代表者 京都大学大学院医学研究科 発達小児科 教授 平家 俊男

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

TRAPS と「診断確定」、「診断」したものを対象とする。

TRAPS (TNF 受容体関連周期性症候群) 診断基準

必須条件

6 か月以上反復する以下のいずれかの炎症症候の存在(いくつかの症状が同時に見られることが一般的)

- (1) 発熱
- (2) 腹痛
- (3) 筋痛(移動性)
- (4) 皮疹(筋痛に伴う紅斑様皮疹)
- (5) 結膜炎・眼窩周囲浮腫
- (6) 胸痛
- (7) 関節痛、あるいは単関節滑膜炎

補助項目

- 1) 家族歴あり
- 2) 20 歳未満の発症
- 3) 症状が平均 5 日以上持続(症状は変化する)

必須条件を満たし、補助項目の 2 つ以上を有する症例を TRAPS 疑い例とする。尚、全身型若年性特発性関節炎、あるいは成人スチル病として治療されているが慢性の持続する関節炎がなく、かつ再燃を繰り返す例も TRAPS 疑いに含める。

TRAPS 疑いのものについて、TNFRSF1A 遺伝子解析を行い、

- ・疾患関連変異(*1)がある場合は、「診断確定」
- ・疾患関連(*1)が不明な変異がある場合は、他疾患を十分に除外(*2)した上で TRAPS と「診断」する
- ・変異なし、または疾患関連がない変異の場合は TRAPS とは診断できない

*1 疾患関連変異とは疾患関連性が確定された変異をさす。疾患関連性の判断に関しては専門家に相談する。

*2 除外診断が必要な疾患のリスト

若年性特発性関節炎、成人型スチル病、クリオピリン関連周期熱症候群(Cryopyrin-associated periodic syndrome)、高 IgD 症候群(Hyper IgD syndrome, HIDS)/メバロン酸キナーゼ欠損症(Mevalonatekinase deficiency, MKD)、家族性地中感熱、PFAPA 症候群(periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; 周期性発熱、アフタ性口内炎、咽頭炎、リンパ節症候群)

<重症度分類>

重症例を対象とする。

重症例の定義:

・頻回の発熱発作の為ステロイドの減量中止が困難で生物学的製剤の投与を要する症例を満たすものとする。

※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

112 非典型溶血性尿毒症症候群

○ 概要

1. 概要

溶血性尿毒症症候群(HUS)は、微小血管症性溶血性貧血、血小板減少、急性腎障害を3徴候とする、5歳未満の小児に多く見られる疾患である。HUSの約90%は下痢を伴い、O157等の病原性大腸菌に感染することで発症する。一方で、病原性大腸菌感染によらないHUSが約10%存在し、それらは血栓性微小血管症(TMA)から病原性大腸菌感染によるHUS、ADAMTS13活性低下(<10%)による血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、薬剤・移植などによる2次性TMAを除外したものと、非典型(atypical,a)HUSと呼ばれている。病原性大腸菌によるHUSは比較的予後が良いのに対し、aHUSでは致死率が約25%と予後が非常に悪い。海外では、毎年100万人に2人発症、小児では100万人に7人発症と報告がある

2. 原因

aHUSはTMAを来す多彩な疾患を含み、そのうちの一部が補体活性化制御因子の遺伝子異常によることが分かってきた。これらの遺伝子異常はaHUS患者の約70%で見つかっており、欧米ではH因子(FH)の異常が高頻度で見られるが、本邦ではC3の異常が多い。また、最近では血管内皮細胞上で抗血栓作用を持つトロンボモジュリン(TM)の遺伝子異常も原因の1つとして報告されている。日本腎臓学会／日本小児科学会合同委員会によるaHUSの診断基準は、「血栓性微小血管症(TMA)から志賀毒素によるHUSおよびADAMTS13活性著減によるTTPを除いたもの」としているが、一部の欧米の論文ではこの補体制御異常によるaHUSのみに対してaHUSという用語を使用している場合があり、注意を要する。

3. 症状

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

4. 治療法

現時点での有効な治療法としては、血漿交換や血漿輸注などの血漿療法がある。これらの血漿療法は1970年代後半から導入され、aHUS患者の死亡率は50%から25%にまで低下した。補体活性化制御因子の異常によるものに対しては、ヒト化抗C5モノクローナル抗体が有効である。

5. 予後

aHUSでは、その約半数が血液透析を必要とする高度の腎不全に至ると言われており、致死率が25%と高い理由は腎不全によるものである。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
100人未満(研究班による)
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常などが示唆されている)
3. 効果的な治療方法
未確立(血漿交換や血漿輸注などの血漿療法がある)
4. 長期の療養
必要(約半数が透析が必要な高度の腎不全に至る)
5. 診断基準
あり(日本腎臓学会および小児科学会関与の診断基準あり)
6. 重症度分類
研究班作成の重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「非定型溶血性尿毒症症候群の診断法と治療法の確立研究班」

研究代表者 奈良県立医科大学 輸血部 教授 藤村 吉博

「日本腎臓学会／日本小児科学会合同非典型溶血性尿毒症症候群診断基準作成委員会」

委員長 徳島大学 小児科 教授 香美 祥二

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

Definite:

三主徴がそろい、志賀毒素に関連するものでないこと。血栓性血小板減少性紫斑病でないこと。

微小血管症性溶血性貧血； Hb10g/dl 未満

血中 Hb 値のみで判断するのではなく、血清 LDH の上昇、血清ハプトグロビンの著減、末梢血スミアでの破碎赤血球の存在をもとに微小血管症性溶血の有無を確認する

血小板減少； PLT 15 万/ μ l 未満

急性腎障害(AKI)；

小児例：年齢・性別による血清クレアチニン基準値の 1.5 倍

(血清クレアチニンは、小児腎臓病学会の基準値を用いる。)成人例：AKI の診断基準を用いる

Probable:

急性腎障害(AKI)、微小血管症性溶血性貧血、血小板減少の 3 項目のうち 2 項目を呈し、かつ志賀毒素に関連するものでも、血栓性血小板減少性紫斑病でもないこと。

付則事項

① 志賀毒素産生性大腸菌感染症の除外診断：

大腸菌の関与を確認する方法：培養検査・志賀毒素直接検出法(EIA)・

抗 LPS-IgM 抗体など

② 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の除外診断：

従来、TTP は古典的 5 徴候で診断されてきた。しかし ADAMTS13 の発見により、TTP 症例は人種にかかわらず、その 60~90%は ADAMTS13 活性が<5%と著減している事が判明した。従って aHUS の診断において ADAMTS13 活性著減例(<5%) は TTP と診断し、これを除外する必要がある。しかしながら、TTP の古典的 5 徴候は今も臨床現場で用いられており、この中には ADAMTS13 活性が正常ないし軽度低下に留まるものもある。従って、ADAMTS13 活性 5%以上を示す患者についてはその他の臨床症状も加味して aHUS であるか TTP であるかを判断する。

③ 明確な他の原因による TMA の除外診断：

DIC、強皮症腎、悪性高血圧、抗リン脂質抗体症候群など、TMA の病態を生じることが明らかな疾患を除外する。

④ Probable に該当すれば、aHUS の可能性を念頭に置き、

各種鑑別診断に必要な検査検体の採取に努める。

aHUS の診療に精通した施設にコンサルトし治療方針を決定する。

⑤ HUS の病態を呈し、以下の状況にある場合には、下痢の有無にとらわれず aHUS を考慮する。

- ・生後 6 か月未満の症例
- ・発症時期が明確でない症例 (潜在性発症例)
- ・HUS の既往がある症例(再発症例)
- ・原因不明の貧血の既往

- ・腎移植後 HUS の再発
- ・HUS の家族歴(食中毒事例は除外する)
- ・下痢や血便を伴わない症例

aHUS (ADAMTS13 * 1 欠損による TTP を除外)の病因分類

(1)補体制御異常:

(ア) 先天性

補体蛋白の遺伝子変異: H 因子、I 因子、membrane cofactor protein(MCP, CD46)、C3、B 因子、トロンボモジュリン * 2

(イ) 後天性

抗 H 因子抗体などの自己抗体産生 * 3

(2)コバラミン代謝異常症 * 4

(3)感染症*5

(ア) 肺炎球菌

(イ) HIV

(ウ) 百日咳

(エ) インフルエンザ

(オ) 水痘

(4)薬剤性*6

(ア) 抗悪性腫瘍薬

(イ) 免疫抑制薬

(ウ) 抗血小板薬

(5)妊娠関連

(ア) HELLP 症候群

(イ) 子癇

(6)自己免疫疾患・膠原病*7

(ア) SLE

(イ) 抗リン脂質抗体症候群

(7)骨髄移植・臓器移植関連

(8)その他

*1 ADAMTS13、フォンビルブランド因子(von Willebrand factor, VWF) の特異的切断酵素

*2 溶血試験、補体蛋白・制御因子の蛋白量定量、遺伝子解析。ただし、補体蛋白や補体制御因子の蛋白量が正常範囲内であっても、補体関連の aHUS を否定する根拠にはならない。

*3 ELISA、ウェスタンブロット法による抗 H 因子抗体などの検出

*4 発症年齢で考慮: 生後6か月未満、血漿アミノ酸分析で高ホモシステイン血症、低メチオニン血症

*5 病原微生物の同定、血清学的検査による確定診断

*6 原因薬剤の同定

*7 自己抗体検査、抗リン脂質抗体検査、血清学的検査による確定診断

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

aHUS 重症度分類

1. 溶血性貧血
2. 血小板減少
3. 急性腎障害(病期2以上)
4. 精神神経障害
5. 心臓障害(心筋梗塞、心不全等)
6. 呼吸障害(呼吸器管理の必要性等)
7. 虚血性腸管障害
8. 高血圧緊急症
9. 血漿治療抵抗性
10. 再発例
11. 治療依存性

重症 3～9のいずれかを満たす

中等症 3～9はないが、10あるいは11を満たす

軽症 3～11はないが、1と2を満たす

※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

113 ブラウ症候群

○ 概要

1. 概要

本症は、NOD2 遺伝子の変異により常染色体優性遺伝形式にて発症する全身性肉芽腫性疾患である。多くは NOD2 遺伝子の exon 3(NOD 領域)に変異を認め、in vitro において NF- κ B の自発的な転写亢進を導く機能亢進変異である。優性遺伝であるものの家族歴のない孤発例も認められる。皮膚症状・関節症状・眼症状を3主徴とするが、多くの場合症状はこの順に出現し、3主徴全てが出揃うには時間がかかる。罹患部位の組織学的検査では肉芽腫(非乾酪性、類上皮細胞性)を認める。

2. 原因

ブラウ症候群は、2001年に細胞内で微生物特異的な配列を認識する NOD2 の機能亢進変異により発症することが明らかにされた。しかし、NOD2 の遺伝子異常によって NF- κ B の転写亢進が誘導されるものの、なぜ肉芽腫に結びつくのかは依然として不明である。

3. 症状

多くは4歳以前に発症する。皮疹(紅潮を伴った充実性丘疹)、関節症状(腱鞘炎)、眼症状(病変は全眼球性におよぶ)を3主徴とするが、これら3主徴がすべて出揃うには時間がかかる。組織学的にはいずれも非乾酪性巨細胞性肉芽腫を特徴とする。成人のサルコイドーシスに特徴的とされる肺門リンパ節腫脹は認めない。

4. 治療法

確立した治療法は現時点ではなく、治療は症例ごとに対症的に行われているのが現状である。非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)は発熱、疼痛の緩和に一定の効果が期待されるが、病態の改善にはつながらない。ステロイド内服は弛張熱や眼病変を認める症例に用いられる。眼病変の急激な進行時においてステロイド大量投与が行われる場合もある。継続投与は副作用の観点から勧められていない。その他の治療として、メトトレキサートは炎症の軽減に一定の効果があると報告されている。また、生物学的製剤として adalimumab や infliximab において症状の寛解が得られたとの報告が認められている。サリドマイドは発熱や眼病変に対する有効性が症例報告レベルで認められている。

5. 予後

関節症状は、進行に伴い脱臼や関節拘縮をきたす。眼症状の進行に伴い、失明をきたす。これらの結果、患者の QOL は著しく障害される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100人未満(研究班による)

2. 発病の機構

不明(NOD2遺伝子変異が関与しているが、なぜ肉芽腫に結びつくのかは依然として不明)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし)

4. 長期の療養

必要(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

研究班作成の重症度分類を用い、重症例を対象とする。

○ 情報提供元

「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立班」

研究代表者 京都大学大学院医学研究科発達小児科学 教授 平家 俊男

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

「確定例」「組織学的診断例」「臨床的診断例」を対象とする。

NOD2変異に関連した全身性炎症性肉芽腫性疾患（ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシス）の診断基準

○ 本症は、NOD2遺伝子の変異を背景として全身に肉芽種性病変を来す疾患である。

a) NOD2遺伝子に変異を認める。多くはNOD2遺伝子のexon 3(NOD領域)に変異を認め、in vitroにおいてNF- κ Bの自発的な転写亢進を導く機能獲得型の変異である。また、家族歴のある者は常染色体優性遺伝形式をとるが、家族歴のない孤発例も認められる(ただし、この場合、発端者となり常染色体優性遺伝形式で遺伝する)

b) 罹患部位の組織学的検査では、肉芽種を呈する。

→ 下記の臨床症状のいずれかに加えて、a) を認めるものを「確定例」、b) を認めるものを「組織学的診断例」とする。

○ 皮膚症状、関節症状、眼症状が3主徴である。

1) 皮膚症状

- ・ 充実性の丘疹。痒みなどの自覚症状は殆ど無い。ときに潮紅し、あるいは乾燥する。
- ・ 結節性紅斑

(ステロイド外用に対する反応性は乏しい。ときに数ヶ月の単位で自然寛解と増悪を繰り返す)

2) 関節症状

- ・ 関節背面が無痛性に囊腫状に腫脹する。
- ・ 手指、足趾がソーセージ様に腫脹する。

(レントゲン検査では骨破壊は認めない。腫脹による運動制限のため、痛みは伴わず、他動は制限されない。ただし、進行例では関節の変形や脱臼、拘縮を来す。)

3) 眼症状

- ・ ブドウ膜炎
- ・ 虹彩後癒着、結膜炎、網膜炎、視神経萎縮など病変は全眼球性に及ぶ。

(進行例では、失明する)

→ 上記の1)、2)、3)の小項目にあげた臨床症状の少なくとも1つを3項目共に認めるものの、遺伝子検査や病理組織検査で所見がないもの、あるいは未検査のものを「臨床的診断例」とする。なお、その際には診断の参考項目も参照する。

○ 診断の参考項目

- ・ 成人のサルコイドーシスに特徴的な両側肺門部リンパ節主徴は原則として認めない(ただし、肺病変の存在を否定するものではない)。
- ・ 多くの症例では、4歳以前に何らかの臨床症状が認められる。BCG接種が臨床症状出現の契機となることがある。
- ・ 高熱や弛張熱を認めることがある。

- ・ 眼症状の出現までには時間がかかることから、3主徴が揃うまで漫然と経過をみるのではなく、視力予後の改善のためには皮膚症状・関節症状が出現した段階で、組織診断あるいは遺伝子診断を考慮することが望ましい。

<重症度分類>

重症例を対象とする。

重症例の定義：

- ・発熱等の全身性の炎症症状
- ・進行性の関節症状
- ・眼病変を認めるため副腎皮質ホルモンや免疫抑制剤、生物学的製剤の投与を要する症例

のいずれかを満たすもの

※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