

新規の指定難病として追加を検討する疾病（個票）

進行性ミオクローヌステんかん

○ 概要

1. 概要

ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病 (Unverricht-Lundborg 病:ULD)、ラフォラ病 (Lafora 病) および良性成人型家族性ミオクローヌステんかん (benign adult familial myoclonus epilepsy:BAFME) は、進行性ミオクローヌステんかん (progressive myoclonus epilepsy: PME) を呈し、難治に経過する。PME は、①不随意運動としてのミオクローヌス、②てんかん発作としてのミオクロニー発作および全般強直間代発作、③小脳症状、④認知機能障害を4徴として進行性の経過を呈する遺伝性疾患群の総称であり、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症などの脊髄小脳変性症、MELAS や MERRF などのミトコンドリア病、神経セロイドリポフスチン症などのライソゾーム病なども含むが、ここでは、小児期から思春期に発症して成人以降も罹病期間が長い PME の中核疾患であるウンフェルリヒト・ルンドボルグ病、ラフォラ病、さらに、良性成人型家族性ミオクローヌステんかんを扱う。

良性成人型家族性ミオクローヌステんかんは、日本で多い進行性ミオクローヌステんかんで、成人以降に発症して、当初症状は軽度でかつ緩徐に進行するが、高齢となり特に症状が悪化する。前者の特徴から「良性」の名称が使用されていたが、最近の研究からは進行性で、高齢となり特に症状が悪化し ADL が低下することが明らかになっている。

2. 原因

ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病、ラフォラ病は常染色体劣性遺伝を呈し、良性成人型家族性ミオクローヌステんかんは浸透率の高い常染色体優性遺伝を呈する。次世代の発症年齢の若年化も近年報告されている。ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病は 21q に存在するシスタチン B (CSTB) の遺伝子変異 (EPM1) によるものが大多数である。ラフォラ病は、約 90% の患者で EPM2A (タンパク質は laforin) と EPM2B (タンパク質は malin) の変異が見出されるが、第3の原因遺伝子の存在も推定されている。良性成人型家族性ミオクローヌステんかんでは、家系内の連鎖解析で8番染色体長腕に異常を認めるが、原因遺伝子は不明である。

3. 症状

発症は、ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病は6～15 歳、ラフォラ病は7～18 歳頃、そして良性成人型家族性ミオクローヌステんかんは、成人以降に発症する。ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病とラフォラ病は前述の4徴に加え、進行性かつ難治に経過すれば診断にそれほど難渋しない。しかし時に若年ミオクロニーてんかん (juvenile myoclonic epilepsy: JME) などとの鑑別が困難な場合がある。ミオクローヌスが悪化すると、摂食や飲水、日常動作が困難になる。一方、良性成人型家族性ミオクローヌステんかんは①不随意運動としての振戦様ミオクローヌス、②てんかん発作としてのミオクロニー発作および全般強直間代発作の2徴が主体で、当初症状は軽度でかつ緩徐に進行するが、高齢となり特に症状が悪化する。

4. 治療法

原因に対する根治療法は無く、てんかん発作やミオクローヌスに対する各種抗てんかん薬 (バルプロ酸、

クロナゼパム、フェノバルビタール、ゾニサミドなど)、抗ミオクローヌス薬(ピラセタム)による対症療法が主となる。ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病とラフォラ病ではフェニトインは小脳症状を悪化させ、特にウンフェルリヒト・ルンドボルグ病では統計的には生命予後を悪化させるという北欧の報告があるものの、けいれん発作の重積時には急性期のみ一時的に使用する場合もある。しかし長期的な使用は推奨されない。また3疾患ともにカルバマゼピンは時にミオクローヌ発作を悪化させるという報告もある。最近、ピラセタムと同じアニラセタム系に属するレベチラセタムが皮質ミオクローヌスの抑制効果が高いことが示されている。

5. 予後

進行の程度は様々であるが、最近、ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病の一部は進行が比較的遅く、近年の治療法の改善により、発病後数十年生存することが指摘された。ラフォラ病は、数年で寝たきりとなる。良性成人型家族性ミオクローヌスてんかんでは、振戦様ミオクローヌスもある程度薬剤でコントロールが可能だが一般に薬剤抵抗性で、特に高齢になると症状が悪化する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 3,000 人

2. 発病の機構

不明(ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病の遺伝子変異はライソゾーム関連機能の変化を生じると推測されている。ラフォラ病では、グリコーゲン合成の調節機構が破綻し、異常なグリコーゲンやポリグルコサンが蓄積し、細胞内に封入体を形成するのではないかと推測されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(てんかん発作やミオクローヌスに対する対症療法が主となる。)

4. 長期の療養

必要(進行性である)

5. 診断基準

あり(研究班で作成し学会で承認された診断基準あり)

6. 重症度分類

研究班で作成し学会で承認された重症度分類に基づき、精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

○ 情報提供元

「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」班

当該疾病担当 分担研究者 京都大学医学研究科てんかん・運動異常生理学講座 教授 池田昭夫

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

日本小児科学会、日本小児神経学会

当該疾病担当者 公益財団法人東京都医学総合研究所 脳発達・神経再生研究分野分野長 林雅晴

<進行性ミオクローヌステんかんの診断基準>

1) ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

1. ミオクローヌス、てんかん発作で発症する。多くは6-16歳。
2. 常染色体劣性遺伝形式を呈する。
3. 発症数年後に小脳失調症状、認知機能障害が出現する。
4. 認知機能障害は軽度であることも多いが、経年的に悪化あるいは非進行性で経過する。

B. 発作症状

1. ミオクローヌスは、舌・顔面および四肢に比較対称性に、同期性および非同期性に起こる。
2. 自発性ミオクローヌス以外に、刺激誘発性もある(感覚刺激やストレス負荷)。疲労時に増強しやすい。
3. ミオクローヌスの群発が高じて時に全般強直間代発作に移行することがある。

C. 検査所見

1. 脳波:基礎律動の軽度徐波化、全般性突発波、多棘波、光過敏性を認める。
2. 皮質反射性ミオクローヌスの所見;体性感覚誘発電位(somatosensory evoked potential: SEP)の早期皮質成分の巨大化(巨大SEP)、C反射、jerk-locked averaging法で先行棘波を認める。
3. 頭部MRI:橋、中脳、小脳の萎縮と軽度大脳萎縮を認める。

D. 鑑別診断

その他の進行性ミオクローヌステんかんを呈する疾患、レノックス・ガストー症候群

E. 遺伝学的検査

EPM1(CSTB)の異常

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの4項目+Bの1項目以上+C3+C1~2のいずれかを満たし、Eを満たすもの

Probable: Aの4項目+Bの1項目以上+C3+C1~2のいずれかを満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したものの

2) ラフォラ病の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

1. ミオクローヌス、てんかん発作で発症する。多くは7-18歳。
2. 常染色体劣性遺伝形式を呈する。
3. 発症数年後に小脳失調症状、認知機能障害が出現する。
4. 通常は数年で寝たきりとなる。

B. 発作症状

1. 幻視からなる視覚発作。次いで動作性ならびに静止時ミオクローヌスが続発する。
2. ミオクローヌスは、刺激誘発性もある(光・音刺激やストレス負荷)。疲労時に増強しやすい。

3. ミオクローヌスの群発が高じて時に全般強直間代発作に移行することがある。

C. 検査所見

1. 脳波:基礎律動の徐波化、全般性突発波、多棘波、光過敏性を認める。
2. 皮質反射性ミオクローヌスの所見;体性感覚誘発電位(somatosensory evoked potential: SEP)の早期皮質成分の巨大化(巨大 SEP)、C 反射、jerk-locked averaging 法で先行棘波を認める。
3. 皮膚・神経生検材料:ラフォラ小体の同定(ポリグルコサンを主とする periodic acid-Schiff 染色陽性・アミラーゼ非消化の凝集体)
4. アリルスルファターゼ A の低下:特に緩徐進行性の経過をとる患者に認めることがある。

D. 鑑別診断

その他の進行性ミオクローヌステんかんを呈する疾患、レノックス・ガストー症候群

E. 遺伝学的検査

約 90%の患者で *EPM2A*(タンパク質は laforin)と *EPM2B*(タンパク質は malin)の変異が見出されるが、第 3 の原因遺伝子の存在も推定されている。

<診断のカテゴリー>

Definite: A の 4 項目 + B の 1 項目以上 + C1~2 のいずれかを満たし、C3 もしくは 4、もしくは E を満たすもの

Probable: A の 4 項目 + B の 1 項目以上 + C1~2 のいずれかを満たし、D の鑑別すべき疾患を除外したもの

3) 良性成人型家族性ミオクローヌステんかんの診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

1. 成人以降から中年期に発症、まれに臨床的表現促進現象で 10 歳以降に発症する。
2. 浸透率の高い常染色体優性遺伝を呈する。
3. 認知機能低下や小脳失調は認めない。

B. 発作症状

1. 振戦様ミオクローヌス(皮質振戦):本態性振戦に類似したミオクローヌスを両上肢中心に認める。緩徐進行性で特に 60 歳前後の老年期に悪化する。ミオクローニイ発作も認める。
2. 稀発全般強直間代発作:通常年 1 回未満の頻度。光過敏性を有することもある。

C. 検査所見

1. 脳波:全般性突発波、多棘波、光過敏性を特徴とする。基礎律動の軽度徐波化。
2. 皮質反射性ミオクローヌスの所見;体性感覚誘発電位(somatosensory evoked potential: SEP)の早期皮質成分の巨大化(巨大 SEP)、C 反射、jerk-locked averaging 法で先行棘波を認める。
3. 形態画像、機能画像共に明らかな異常を認めないが、中高年以降に軽度の脳萎縮を示す。

D. 鑑別診断

その他の進行性ミオクローヌステんかんを呈する疾患、レノックス・ガストー症候群

<診断のカテゴリー>

Definite: A、B、C のすべての項目を満たし、D の鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: A の 3 項目 + B の 1 項目以上 + C2 を満たし、D の鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

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

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

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

「てんかん発作のタイプ」

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

精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。

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

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

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

先天性三尖弁狭窄症

○ 概要

1. 概要

三尖弁の狭窄によって右心房から右心室への血液流入に支障をきたす疾患。右室低形成を合併することが多く、ここでは右心室で肺循環をまかなえない重症例を指す。

心房流入血流の全てを右心室へ通過させることができないため心房間では右左短絡を生じ、低酸素血症となる。

手術を含め根治的治療法はない。持続する低酸素血症による多臓器障害をきたす。肺血管低形成、高度な三尖弁閉鎖不全を併発することも多い。チアノーゼを改善するために心・肺の状態が許せばフォンタン型の手術が行われるが根治的な治療ではなく遠隔期に循環破綻を生じ死亡することが多い。

2. 原因

先天性であり、心臓発生異常の起因となる原因は不明である。

3. 症状

心不全、低酸素血症、右-左短絡、フォンタン型循環破綻に由来する。

1) 心不全に由来する症状

乳児期は、哺乳不良、体重増加不良、多呼吸、呼吸器感染症悪化など

成人期は、易疲労、動悸、食思不振など

2) 低酸素血症に由来する症状・合併症

乳児期は、多呼吸、チアノーゼ、バチ状指、易疲労

成人期は、易疲労、過粘稠度症候群による頭痛、吐き気、チアノーゼ性腎症、ネフローゼ症

候群、腎不全、喀血、易出血、血栓症、胆石、胆嚢炎、肥厚性関節炎

3) 右左短絡による合併症

脳梗塞、脳膿瘍

4) フォンタン循環破綻に由来する症状・合併症

心不全、低酸素血症、房室弁逆流、蛋白漏出性胃腸症、鑄型気管支炎、肝腫大、肺高血圧など

4. 治療法

一定基準(正常肺動脈圧、肺血管抵抗値 <2.0 Wood 単位 \cdot m²、心室機能正常、極軽度の房室逆流という全ての条件を満たすこと)を満たせばフォンタン型手術(上下大静脈からの静脈血を心室を介さず肺動脈に直接還流するように血行動態を修正する手術)を施行する。ただ、フォンタン型手術は、順調なフォンタン循環でも中心静脈(肺動脈)平均圧が12~14mmHgである。正常心における中心静脈圧は4~8mmHgであり、12~14mmHgは正常構造の心臓をもつヒトでは慢性うっ血性心不全の状態と等しく、根治的治療にはならない。

なお、三尖弁狭窄の程度が加齢で変化することはあまりないが、治療介入が必要となる年齢は、狭窄の程度によって異なる。また、フォンタン術後の合併症発生頻度や予後は、加齢とともに悪化することが多い。

5. 予後

フォンタン型手術が不能であればチアノーゼが残存することとなる。20歳以上で心原性の慢性低酸素血症の予後は非常に悪い。50歳以上生存することは困難である。

フォンタン型手術を施行し得た場合でも、上述のようにさまざまな合併症のリスクがある。一般にフォンタン型手術後の生命予後は術後10年で概ね80%を超える程度である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約500人
2. 発病の機構
不明(先天性で、発病の機構は不明)
3. 効果的な治療方法
未確立(手術も含め対症療法のみである)
4. 長期の療養
必要(生涯症状は持続する)
5. 診断基準
あり(学会が作成、承認した診断基準あり)
6. 重症度分類
New York Heart Association 分類を用いてⅡ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「内臓錯位症候群研究班」

研究代表者：東京女子医科大学 循環器小児科 中西敏雄

日本小児科学会、日本小児循環器学会

当該疾病担当者：国立成育医療研究センター 院長 賀藤 均

長野県立こども病院 循環器科 部長 安河内 聡

東京女子医科大学循環器小児科 中西 敏雄

日本循環器学会

当該疾病担当者：富山大学医学部小児科学教室 准教授 市田 蒔子

<診断基準>

Definite を対象とする。

- A. 右室が心室として機能しない程度の三尖弁狭窄を認める(下記の「診断のための参考意見」第6項を参照のこと)。
- B. 後天性を除く
- C. 1. 心臓超音波検査:三尖弁のドーム形成と弁口の狭小化を認める。右室流入血流は加速し、右房は拡大する。
2. 心臓カテーテル検査:右房圧は上昇し、著明な a 波を認める。拡張期に右房-右室圧較差を認め、平均圧較差が 2mmHg を超える。右房造影にて右房の拡大を認める。
- D. 拡張期ランブルを聴取する

<診断のカテゴリー>

Definite: Aおよび B を満たし、C のうち1項目以上を満たすもの。

D はフォンタン型手術未施行の例では必須である。

[診断のための参考意見]

- 1. 身体所見
聴診にて拡張期ランブルと三尖弁開放音を聴取する。吸気で増強する。フォンタン型手術後の場合は、運動能力の低下を認める。
- 2. 胸部エックス線
右房拡大を認める
- 3. 心電図
右房拡大所見を認める。
- 4. 心臓超音波検査
三尖弁のドーム形成と弁口の狭小化を認める。弁肥厚・石灰化などを認めることもある。右室流入血流は加速し、右房は拡大する。心房中隔の欠損孔がある場合は、右-左短絡を認める。
- 5. 心臓カテーテル検査
右房圧は上昇し、著明な a 波を認める。拡張期に右房-右室圧較差を認め、平均圧較差が 2mmHg を超えると三尖弁狭窄症と診断される。右房造影にて右房の拡大を認める。
- 6. 右室低形成の程度
心房中隔に欠損孔を作成し、右-左短絡を維持しないと、重度の右心不全が生じたり、左室からの体への十分な駆出量が保てなかったりする場合、右室が心室として機能しない程度の三尖弁狭窄が存在すると考える。

<重症度分類>

New York Heart Association(NYHA)分類を用いて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疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
Ⅱ 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 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)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅲ 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅳ 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO ₂)
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
Ⅱ	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
Ⅲ	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
Ⅳ	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近 6 か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

先天性僧帽弁狭窄症

○ 概要

1. 概要

僧帽弁の狭窄により左房から左室への血液流入に支障をきたす先天性心疾患。先天的な弁輪の低形成、弁上狭窄輪、弁または弁下組織の構造異常などに起因する。単独で発症する事もあるし、他の左心系閉塞疾患（大動脈弁狭窄、大動脈縮窄など）との合併例もある。新生児期、乳児期より症状を呈する場合には早期からの治療介入が必要で、予後不良であることが少なくない。治療は、カテーテル治療か手術をおこなう。カテーテル治療は困難なことが多い。

2. 原因

原因不明。先天的に僧帽弁輪や、乳頭筋、腱索の構造異常がある。

3. 症状

肺静脈うっ血による肺水腫、肺高血圧をきたし、体重増加不良、頻回の呼吸器感染症といった症状を呈する。進行すると心拍出量低下、浮腫などの右心不全症状が現れる。心房細動をはじめとする不整脈を呈することもある。

4. 治療法

肺うっ血に対して利尿薬などの薬物療法が行われる。高度の狭窄に対してはカテーテル治療か手術が行われる。

先天的な構造異常に起因する場合、弁形成が困難で弁置換が選択されるが体格が小さい場合には適したサイズの人工弁がないため置換術も困難である。

根治的な治療はなく、成人期以降についても、継続的に利尿薬、末梢血管拡張薬を服用し、経過観察が必要である。

5. 予後

幼少児期より症状を呈する重症例では予後不良である。弁輪狭小で、生涯、肺高血圧が持続することがあり、症状は小児から成人まで持続する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 100 人

2. 発病の機構

不明（先天性で、発病の機構は不明）

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要(生涯にわたる治療・管理が必要)

5. 診断基準

あり(学会が作成、承認した診断基準あり)

6. 重症度分類

New York Heart Association 分類を用いてⅡ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

日本小児科学会、日本小児循環器学会

当該疾病担当者：国立成育医療研究センター 院長 賀藤 均

長野県立こども病院 循環器科 部長 安河内 聡

東京女子医科大学循環器小児科 中西 敏雄

日本循環器学会

当該疾病担当者：富山大学医学部小児科学教室 准教授 市田 蒞子

<診断基準>

Definite を対象とする。

1. 心エコーないし心臓カテーテル検査で僧帽弁輪径が正常の 50%以下である。
2. 心エコーないし心臓カテーテル検査で僧帽弁口面積が $1.0 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 以下
3. 左心房-左心室平均圧較差が 5mmHg 以上
4. 後天性の狭窄は除外する。

<診断のカテゴリー>

Definite: 1 から 4 全てを満たす場合。

[診断のための参考所見]

1. 身体所見

フォンタン型手術が未施行の場合、僧帽弁狭窄に伴い左房圧・肺静脈圧の上昇をきたし、肺うっ血による左心不全症状が出現する。心拍出量の低下も伴い、運動能力の低下が起こる。肺高血圧も軽度から合併することがある。なお、心房中隔の欠損孔がある場合は、左-右短絡によりチアノーゼを呈することがある。その場合、右心不全は重症化しやすい。左室が低形成で、フォンタン型手術施行後の場合は、運動能力の低下が起こる。

2. 胸部 X 線

左房拡大(気管分岐角度の開大、側面像で左房陰影の後方への突出)、肺動脈拡大、右室拡大および肺静脈うっ血像を認める。

3. 心電図

左房負荷所見を呈する。

肺高血圧を反映し右室、右房負荷を認める。

QRS 軸は右軸を呈する。

4. 心エコー図

僧帽弁の開放は不良で、左房拡大を認める。肺高血圧を反映して右室圧の上昇を認める。

ドプラエコーで左室流入波形の E 波 deceleration time は延長する。

連続波ドプラを用いて弁口面積の算出が可能である。

5. 心臓カテーテル・造影所見

左房圧、肺動脈楔入圧、肺動脈圧は上昇する。左室圧と左房圧(または肺動脈楔入圧)の同時計測により弁口面積が算出可能である。肺水腫が強い場合には動脈血酸素飽和度の低下及び二酸化炭素分圧の上昇を認める。

<重症度分類>

New York Heart Association(NYHA)分類を用いて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疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
Ⅱ 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 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)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅲ 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅳ 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO ₂)
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
Ⅱ	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
Ⅲ	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
Ⅳ	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近 6 か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

先天性肺静脈狭窄症

○ 概要

1. 概要

肺静脈が先天性に狭窄している疾患である。狭窄が重症化して閉鎖となっていることもある。共通肺静脈腔の左房への吸収過程における異常とされ、肺外の肺静脈が主な病変である。その発生異常の原因は不明である。多くは片側だけの肺静脈狭窄・閉鎖であり、約9割は左側である。難治性で、予後不良の疾患。4本の肺静脈の内、3本以上狭窄があれば、肺高血圧、右心不全を合併し、非常に予後不良である。治療は、カテーテル治療か、手術であるが、再狭窄の頻度は高い。

2. 原因

病因は不明である。

3. 症状

多呼吸、チアノーゼ、呼吸困難、体重増加不良を認める。重症化すると右心不全となる。時に肺高血圧、喀血をみる。症状が生後早期から出現する場合は、肺うっ血に伴う重度のチアノーゼと多呼吸を認め、生後早期に死亡すること例が多い。肺静脈狭窄が1-2本に限定すれば、多呼吸、体重増加不良などの症状は軽いことがある。

4. 治療法

治療は、カテーテル治療(バルーン拡大術またはステント拡大術)か外科手術。ただし再狭窄の頻度は高く、末梢の肺静脈の低形成をとまなうものは治療が困難となる。

5. 予後

非常に予後不良である。2本以上の肺静脈が狭窄または閉鎖している場合は、成人期では肺高血圧、右心不全、呼吸不全を合併している。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 80 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(手術も含め対症療法のみである)

4. 長期の療養

必要(継続的治療が必要)

5. 診断基準

あり(学会が作成、承認した診断基準あり)

6. 重症度分類

New York Heart Association 分類を用いⅡ度以上を対象とする。

情報提供元

日本小児科学会、日本小児循環器学会

当該疾病担当者： 国立成育医療研究センター 院長 賀藤 均
長野県立こども病院 循環器科 部長 安河内 聡
東京女子医科大学循環器小児科 中西 敏雄

日本循環器学会

当該疾病担当者： 富山大学医学部小児科学教室 准教授 市田 蒞子

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 身体所見

多呼吸、鼻翼呼吸、易疲労感、喀血のいずれかを有する。

B. 検査所見

大項目

1. 心エコー、CT, または MRI で肺静脈の形態的狭窄(狭窄率 50%以上)または閉塞を認める。
2. 肺静脈血流速度の増大(>2m/s)と連続性血流波形を認める

小項目

1. 肺高血圧
2. 右室肥大

C. 除外しなければならない疾患

- 呼吸窮迫症候群(RDS)
- 新生児避延性肺高血圧症(PPHN)
- 間質性肺炎などの肺疾患
- 総肺静脈還流異常症などの心臓疾患の術後

<診断のカテゴリー>

Definite:

- (1) A のいずれかを有し+B の大項目 2 項目を満たし+C を除外したもの。
- (2) A のいずれかを有し+B の大項目 1 項目かつ小項目 2 項目を満たし+C を除外したもの。

[診断のための参考所見]

1. 身体所見

肺静脈狭窄が重度で2本以上に存在する場合は、易疲労感、多呼吸となる。時に鼻翼呼吸をみる。また、肺高血圧を合併すること多い。時に、喀血をみる。

2. 胸部 X 線

肺静脈閉塞の強い場合には、心拡大を伴わずに肺うっ血が著明となり、肺野はびまん性のスリカラス状陰影となる。症状の悪化に伴い心陰影は次第に不鮮明となる。

3. 心電図

右房・右室負荷所見を示す。

4. 心エコー図

肺静脈血流速度の増大(>2m/s)と連続性血流波形を認める。肺静脈狭窄による肺うっ血の程度に伴い肺高血圧の所見を認める。

5. 心臓カテーテル・造影所見

肺静脈が閉塞していれば、肺動脈造影で、造影剤は末梢に流れていかない。肺静脈狭窄の場合、造影検査で、肺動脈造影により肺静脈への造影剤の還流遅延を認める。本症に対する心臓カテーテル検査、

特に肺動脈造影は侵襲が大きく、4本の肺静脈の内、4本とも狭窄ないし閉鎖があれば、患児の状態を急速に悪化させることがあるため注意を要する。平均肺動脈圧が 25mmHg 以上であれば肺高血圧とする。

6. CT

CT で肺静脈の狭窄ないし閉鎖を認める。

7. 鑑別

先天性心臓病によるものでは肺うっ血をきたす先天性心疾患、共通肺静脈閉鎖、三心房心、僧帽弁狭窄が鑑別となる。心臓以外の疾患としては、呼吸窮迫症候群(RDS)、新生児避延性肺高血圧症(PPHN)、胎便吸引症候群(MAS)、間質性肺炎などの肺疾患との鑑別が必要となる。

<重症度分類>

New York Heart Association(NYHA)分類を用いて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疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
Ⅱ 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 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)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅲ 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅳ 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO ₂)
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
Ⅱ	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
Ⅲ	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
Ⅳ	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近 6 か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

左肺動脈右肺動脈起始症

○ 概要

1. 概要

左肺動脈が右肺動脈から起始し、右気管支と気管分岐部直上を迂回し、気管の後方、および食道の前方を通り左肺に至る。この異常走行により右気管支と気管下部および食道が圧迫される。圧迫の程度により出生直後から重篤な呼吸器症状を惹起しうる疾患である。早期に外科治療が必要である。重篤な気管支狭窄を合併した場合は、成人期には肺気腫、無気肺などによって慢性呼吸不全となる。

2. 原因

先天性であり、心臓発生異常の起因となる原因は不明である。左第6大動脈弓は正常に形成さるが、左原始肺動脈が閉塞し、左肺動脈と右原始肺動脈間に側副血行路を生じ、vascular sling が形成されるとされている。この左肺動脈により右気管支と気管下部が圧迫され、狭窄を起こす。

3. 症状

1) 気管・気管支の圧迫による症状

約90%の症例で出生直後から吸気性喘鳴、呼吸困難などの気管・気管支狭窄の症状が出現する。気管・気管支狭窄が重篤であれば窒息、呼吸促迫、チアノーゼなどの症状が出現し、意識消失や突然死の原因にもなる。呼吸困難は気道感染や体位の変換等により発作性に出現することもある。成人期では気管狭窄側の肺気腫、無気肺を伴い、慢性呼吸不全となることがある。

2) 食道圧迫に伴う症状

食道圧迫に伴う嚥下障害などの消化器症状も出現する場合があるが比較的軽微である。

4. 治療法

早期に外科治療が必要である。左肺動脈を右肺動脈からの起始部で切断し、気管・気管支の前面に移動させて、主肺動脈に吻合する手術を行う。なお、まれに気管・気管支への圧迫症状が軽度の場合には経過観察し、成長後に圧迫解除術を施行する場合もある。左肺動脈再建術後も呼吸器症状が改善しない場合には気管・気管支の再建術やステントを留置して狭窄部位の拡大術を行う場合もある。ただし、効果については意見が分かれる。

5. 予後

外科的治療により気管・気管支圧迫症状が消失するような症例の予後は良好である。外科的治療後も気管・気管支圧迫症状が持続することがある。重篤な心奇形および気管支・肺合併症の症例の予後は悪い。気管・気管支の手術を乗り越えても、成人期には、肺気腫、無気肺が進行し、慢性呼吸不全になることがある。呼吸器症状が極めて重篤な場合には呼吸器感染などの合併により死に至る場合もある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 500 人
2. 発病の機構
不明(先天性であり、発病の機構は不明)
3. 効果的な治療方法
未確立(手術も含め対症療法のみである)
4. 長期の療養
必要(生涯症状は持続する)
5. 診断基準
あり(学会が作成、承認した診断基準あり)
6. 重症度分類
New York Heart Association 分類を用いⅡ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

日本小児科学会、日本小児循環器学会

当該疾病担当者： 国立成育医療研究センター 院長 賀藤 均
長野県立こども病院 循環器科 部長 安河内 聡
東京女子医科大学循環器小児科 中西 敏雄

日本循環器学会

当該疾病担当者： 富山大学医学部小児科学教室 准教授 市田 蒔子

<診断基準>

Definite を対象とする。

- A. 1)心エコーにて、左肺動脈の位置異常および右肺動脈からの分岐を確認する。
2)心カテ時の肺動脈造影、MD-CT(multi detector-row CT)、MRI などにより、左肺動脈の位置異常および右肺動脈からの分岐を確認する。
- B. 室内気下での経皮酸素飽和度が 90%以下。
- C. %肺活量が 80%以下
- D. 1 秒率 70%以下

<診断のカテゴリー>

Definite:

- (1) 成人:A のいずれかを満たし、B を満たし、C か D のいずれかを満たすもの。
- (2) 小児(13 歳未満):A のいずれかを満たし、B を満たすもの。

[診断のための参考所見]

1. 身体所見

心聴診所見では合併心奇形由来の心音の異常および心雑音を聴取、合併心奇形がない限り心音は正常で意義ある心雑音を聴取しない。胸部聴診にて吸気時に wheezes を聴取することがある。チアノーゼまたは呼吸困難を伴う症例では呼気・吸気両相に wheezes を聴取する。

2. 胸部エックス線

胸部エックス線正面像で気管下部は左側に偏位する。気管・気管支の狭窄像が認められる場合がある。右気管支を圧迫する症例が多く、check valve となり右肺は肺気腫のため過膨張像を呈する。さらに病変が進行し閉塞すれば stop valve となり無気肺像を呈する。

3. CT 又は MRI

MD-CT(multi detector-row CT)、MRI、肺動脈造影にて左肺動脈の起始異常、走行異常の形態診断、ならびに気管・食道との解剖学的位置関係の評価や、気管・気管支に対する圧迫の診断が可能である。肺動脈造影の際には頭側に角度をつけた正面像にて右肺動脈から分岐する左肺動脈が描出される。心エコー・ドプラ検査では主肺動脈から右肺動脈につながり、正常の位置に左肺動脈が描出されず、右肺動脈をスキャンしていくと右肺動脈から左肺動脈が分岐する像が描出される。さらに、心内奇形を合併している場合にはその診断が可能である。

4. 気管支鏡検査

呼吸器症状が重篤の場合には気管支鏡検査を行い、左肺動脈からの圧迫の部位および気管・気管支の狭窄の程度を評価する。

5. 呼吸機能検査

肺気腫合併では1秒率が 70%以下となり、無気肺も合併すれば、%肺活量が 80%以下となり、混合性障害にもなる。

<重症度分類>

New York Heart Association(NYHA)分類を用いて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疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
Ⅱ 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 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)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅲ 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
Ⅳ 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO ₂)
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
Ⅱ	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
Ⅲ	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
Ⅳ	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近 6 か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

カルニチン回路異常症

○ 概要

1. 概要

カルニチンサイクルを構成する酵素である、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ1 (CPT1)、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2 (CPT2)、カルニチン/アシルカルニチントランスロカーゼ (CACT) 及びカルニチンをミトコンドリア内に輸送するカルニチントランスポーター (OCTN-2) の先天的な欠損により、長鎖脂肪酸のミトコンドリア内への転送が障害され、脂肪酸代謝が十分行われなくなり、その結果エネルギー産生の低下を引き起こす。臨床病型として、新生児期発症型、乳幼児期発症型、遅発型に分類される。

2. 原因

CPT1欠損症は、*CPT1A* 遺伝子、CPT2欠損症は *CPT2* 遺伝子、CACT 欠損症は *SLC25A20* 遺伝子、OCTN-2異常症は *SLC22A5* 遺伝子の変異によって生じるが、同じ遺伝子変異でも未発症例や重症例があることなど、病態が未解明である部分が多い。

3. 症状

カルニチン回路異常症の共通した症状として、意識障害・けいれん、嘔吐、横紋筋融解、体重増加不良、代謝性アシドーシス、肝機能障害に加え、各臓器への脂肪蓄積、肝機能不全に伴う脳症・低ケトン性低血糖・高アンモニア血症、筋力低下、心筋症など症状は多岐にわたる。

本症はタンデムマスを用いた新生児マススクリーニングにおいて、症状が出る前(発症前)に発見されることもある。

4. 治療法

根治的な治療法は確立しておらず、対症的な治療にとどまる。

マススクリーニングで見つかった際には食事間隔の指導、中鎖脂肪酸トリグリセリドの使用、L-カルニチンの投与などによる急性発作予防が主である。

急性期の治療:ブドウ糖を中心とした輸液、L-カルニチンの投与 (OCTN-2欠損症では必須であり大量投与を行い、その他は低カルニチン血症の場合に考慮)、高アンモニア血症の治療(アルギニン、フェニル酪酸ナトリウム、安息香酸ナトリウムなど)、各種ビタミン剤、ベザフィブラートなどの投与を行う。

慢性期の治療:L-カルニチン内服 (OCTN-2欠損症では必須であり大量投与を行う)、許容空腹時間の厳守、血糖モニタリング、栄養管理(高炭水化物、低脂肪食)、中鎖脂肪酸の摂取、シックデイの際の早期医療介入、運動制限など永続的な管理が必要である。

成人期の治療:成人期も基本的な病態の変化はなく、L-カルニチンの内服 (OCTN-2欠損症では必須であり大量投与を行う)、定期的な通院、運動制限、シックデイの際の早期医療介入、妊娠時期の血糖や肝機能のコントロールなどを行う必要がある。

5. 予後

本疾患の自然歴は明らかでない部分が多く、定見は得られていない。最重症例の予後は不良である。乳幼児期発症例についても迅速に適切な治療が行われない場合は生命予後・神経学的予後ともに不良であ

る。学童期以降になると急性代謝不全によって死亡することは少なくなると推測されるが、筋症状などのコントロールは容易ではない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 960 人
2. 発病の機構
不明(*CPT1A* 遺伝子、*CPT2* 遺伝子、*SLC25A20* 遺伝子、*SLC22A5* 遺伝子が発症に関与するが、病態は未解明である。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対処療法のみで根治療法は確立していない。)
4. 長期の療養
必要(臨床的に安定していても酵素異常は継続しており、疾病が潜在しているので生涯にわたり経過観察、検査、食事療法を必要とする。また、重大な障害を残すこともある。)
5. 診断基準
あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準)
6. 重症度分類
日本先天代謝異常学会による先天性代謝異常症の重症度評価を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

・日本小児科学会、日本先天代謝異常学会

当該疾病担当者 千葉県こども病院代謝科 部長 村山 圭

・厚生労働省難治性疾患政策事業「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」

研究代表者 熊本大学大学院 教授 遠藤文夫

・日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改定、診療の質を高めるための研究」

研究代表者 岐阜大学大学院 教授 深尾敏幸

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

A 臨床症状

1. 意識障害、けいれん

新生児期発症型、乳幼児期発症型で見られる。急激な発症形態から急性脳症、ライ様症候群と診断される場合も多い。

2. 骨格筋症状

主に遅発型で見られる。横紋筋融解症やミオパチー、筋痛、易疲労性を呈する。感染や飢餓、運動、飲酒などを契機に発症することが多く、症状が反復することも特徴である。また一部には妊娠中に易疲労性などがみられる症例もある。

3. 心筋症状

主に遅発型にみられる。新生児期発症型で稀に、心不全、致命的な不整脈などがみられることがある。

4. 呼吸器症状

新生児期発症型を中心として多呼吸、無呼吸、努力呼吸などの多彩な表現型を呈する。

5. 消化器症状

特に乳幼児期発症型において、嘔吐を主訴に発症することがある。

6. 肝腫大

新生児期発症型、乳幼児期発症型で多くみられる。病勢の増悪時には著しい腫大を認めることもあるが、間欠期には明らかでないことも多い。

7. その他

先天奇形(小頭症、耳介変形などの外表奇形、嚢胞性異形成腎、肝石灰化、多小脳回)などを呈する場合もある。

B 検査所見

1. 一般血液・生化学的検査所見

低～非ケトン性低血糖、肝逸脱酵素上昇、高 CK 血症、高アンモニア血症

2. 血中カルニチン値(血清または血漿)

CPT1 欠損症:遊離カルニチンが高値($70 \mu\text{mol/L}$ 以上)。

CPT2 欠損症・CACT 欠損症:アシルカルニチンが高値($20 \mu\text{mol/L}$ 以上)

OCTN-2 異常症:遊離カルニチンが低値($20 \mu\text{mol/L}$ 以下)

3. 血中アシルカルニチン分析

CPT1 欠損症:アシルカルニチン分析にて、遊離カルニチン(C0)の上昇と長鎖アシルカルニチン(C16, C18)の低下[$C0/(C16+C18) > 100$ で評価する]。

CPT2 欠損症・CACT 欠損症:長鎖アシルカルニチン(C16, C18, C18:1)の上昇と $(C16+C18:1)/C2$ 比の高値(>0.62)。

OCTN-2 異常症:遊離カルニチン(C0)の低値($<10 \mu\text{mol/L}$)。

4. 末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などを用いた酵素活性測定や機能解析

酵素活性の低下やウェスタンブロット法での蛋白量の低下を認める。また、培養リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いた in vitro probe assay では、培養上清のアシルカルニチンを分析することによって、細胞の脂肪

酸代謝能を評価する。in vitro probe assay では疾患特異的なアシルカルニチンプロファイルを確認でき、診断意義は酵素活性に準じる。

C 鑑別診断

神経筋疾患：筋ジストロフィー、皮膚筋炎、ミトコンドリア病など
中枢神経疾患：急性脳炎/脳症（インフルエンザ脳症含む）など
肝疾患：急性肝炎など
内分泌疾患：高インスリン血症

D 遺伝学的検査

CPT1 欠損症：CPT1A 遺伝子(11q13.3 に局在)の変異を認める。
CPT2 欠損症：CPT2 遺伝子(1p32.3 に局在)の変異を認める。
CACT 欠損症：SLC25A20 遺伝子(3p21.31 に局在)の変異を認める。
OCTN-2 異常症：SLC22A5 遺伝子(5q31.1 に局在)の変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite:

- (1) 発症前型以外ではAのうち1つ以上+B-4もしくはDのうち1つ以上
- (2) 新生児マススクリーニング等による発症前型においては、B-4もしくはDのうち1つ以上

Probable:

- (1) 発症前型以外ではAのうち1つ以上+B-2もしくは3のうち1つ以上
- (2) 新生児マススクリーニング等による発症前型においては、B-2もしくは3のうち1つ以上

Possible:

- (1) 発症前型以外ではAのうち1つ以上+B-1のみ認めるもの
- (2) 新生児マススクリーニング等による発症前型においては、B-1のみ認めるもの

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)を用いて中等症以上を対象とする。

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

VI	生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	自立した生活が可能	0
b	何らかの介助が必要	1
c	日常生活の多くで介助が必要	2
d	生命維持医療が必要	4

総合評価

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

(1)4点の項目が1つでもある場合	重症
(2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合	重症
(3)加点した総点数が3-6点の場合	中等症
(4)加点した総点数が0-2点の場合	軽症

注意

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

前眼部形成異常

○ 概要

1. 概要

前眼部の発生異常により、先天性に角膜混濁をきたし、視力障害、視機能発達異常をきたす疾患である。

2. 原因

遺伝要因が示唆される症例があり、何らかの遺伝子異常が関係する場合があると考えられている。ただし、その詳細は不明であり、臨床的には孤発例の頻度が高いことから、他の要因も発症に関係する可能性が高い。

3. 症状

角膜混濁によって片眼または両眼の視力障害、視機能発達異常をきたす。視力障害には角膜混濁そのものによる要因と視性刺激遮断による弱視形成の要因が重なっている。また、幼児期から学童期、あるいは成人後に白内障や緑内障など内眼部の異常を合併することがある。

4. 治療法

重症例には角膜移植が施行されることがあるが、術後に白内障、緑内障、移植片拒絶反応などの合併症が生じやすく予後は良好でない。保存的に経過を診る例では、乳幼児から学童期にかけては視覚リハビリテーションとともに弱視治療が行われる。

また思春期から成人期になると前眼部形成異常に緑内障や白内障が続発することが1/3以上の症例で見られるため、生涯にわたって定期的な眼検査によって白内障や緑内障など合併症の発症の有無を監視する必要がある。合併症が生じた場合には元々の視覚障害に加えて、緑内障や白内障による視機能損失が生じ、更に重度の視覚障害に陥る可能性がある。治療は薬物治療が中心となるが、白内障手術や緑内障手術が施行されることもある。角膜混濁という原疾患の特性上、手術治療の難易度は通常の症例より極めて高く、周術期に長期の療養を必要とすることがある。またこれらの合併症によって成人期以降に視覚障害が増悪した場合には、社会適応や就労のための視覚リハビリテーションや機能訓練を要する。

5. 予後

視力予後は不良であり、視覚障害の米国基準に当てはめると、症例の4割がロービジョン、35%が社会的失明に相当する。視力が比較的良い症例でも成人期以降に白内障、緑内障等の合併によりさらなる悪化が見られる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 6,000 人
2. 発病の機構
不明(何らかの遺伝子異常が関係する場合があると考えられているが、他の要因も関係する可能性が高い)
3. 効果的な治療方法
未確立(ロービジョンケアと緑内障など合併症に対する治療が主体である)
4. 長期の療養
必要(ロービジョンにより社会生活が制限され、合併症で完全に失明に至ることがある)
5. 診断基準
あり(希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類
あり(希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班作成の重症度分類)

○ 情報提供元

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班」
研究代表者 大阪大学 眼科学教室 教授 西田幸二

<診断基準>

Definite を対象とする。

A 症状

多くは新生児期・乳児期に角膜混濁で発見される。

主な症状は視覚障害と羞明である。眼振や斜視がみられることもある。

B 検査所見

細隙灯顕微鏡検査、前眼部超音波検査、前眼部光干渉断層計検査などにより以下の所見を観察する。

1. 新生児期から乳幼児期の両眼性または片眼性の、全面または一部の角膜混濁。
2. 角膜後面から虹彩に連続する索状物や角膜後部欠損。

C 鑑別診断

1. 胎内感染に伴うもの
2. 分娩時外傷(主に鉗子分娩)
3. 生後の外傷、感染症等に伴うもの
4. 全身の先天性代謝異常症に伴うもの
5. 先天角膜ジストロフィ
6. 先天緑内障
7. 無虹彩症
8. 角膜輪部デルモイド

D 眼外合併症

歯牙異常、顔面骨異常、先天性難聴、精神発達遅滞、多発奇形など(注1)

E 遺伝的診断

家族歴がない場合がほとんどであるが、常染色体劣性遺伝や常染色体優性遺伝のこともある。(注2)

<診断のカテゴリー>

Definite:

- (1) Bの1と2を認めるもの。
- (2) Bの1を認め、Cの鑑別すべき疾患を除外できる症例。

Possible: Bの1を認め、Cの鑑別すべき疾患を除外できない症例。

(注1) 20～30% の症例で眼外合併症を伴う。

Axenfeld-Rieger 症候群: 歯牙異常、顔面骨異常、臍異常、下垂体病変などを合併した場合。

Peters plus 症候群: 口唇裂・口蓋裂、成長障害、発達遅滞、心奇形などを合併した場合。

(注2.) 一部の症例で *PAX6*, *PITX2*, *CYP11B1*, *FOXC1* 遺伝子変異が報告されている。

<重症度分類>

Ⅲ度以上の者を対象とする。

I度: 罹患眼が片眼で、僚眼(もう片方の眼)が健常なもの

Ⅱ度: 罹患眼が両眼で良好な方の眼の矯正視力0.3以上

Ⅲ度: 罹患眼が両眼で良好な方の眼の矯正視力0.1以上、0.3未満

Ⅳ度: 罹患眼が両眼で良好な方の眼の矯正視力0.1未満

注1: 健常とは矯正視力が1.0以上であり、視野異常が認められず、また眼球に器質的な異常を認めない状況である。

注2: I-Ⅲ度の例で続発性の緑内障等で良好な方の眼の視野狭窄を伴った場合には、1段階上の重症度分類に移行する。

注3: 視野狭窄ありとは、中心の残存視野がゴールドマン I-4 視標で20度以内とする。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

無虹彩症

○ 概要

1. 概要

無虹彩症は虹彩がほとんど観察されないことで見出される遺伝性疾患で、常染色体優性遺伝形式を示す。責任遺伝子は *PAX6* 遺伝子である。本疾患は生下時から両眼性の強い視力不良(0.1前後)を認め、大半が視覚障害児となる。本疾患の発症頻度は約1万人から5万人に1人とされ稀な疾患である。性差はない。患者の8割程度が家族性に発症しており、残る2割は散発性に発症する。

2. 原因

責任遺伝子は *PAX6* 遺伝子であることが既に解明されており、この遺伝子の片アレルの機能喪失によって機能遺伝子量が半減(ハプロ不全)することで生じるとされ、両アレルが異常の場合には胎生致死となる。*PAX6* 遺伝子の機能遺伝子量の半減によってどのようにして発症するのかは不明である。

3. 症状

幼少時より網膜の黄斑低形成や視神経低形成のために視力は不良であり、また虹彩がほとんどないために羞明を訴える。また眼振を併発することが多く、斜視も高率に併発する。半数以上の症例で白内障、水晶体脱臼を併発する。角膜は幼少時には正常であるが、成長につれ角膜輪部機能不全となり、最終的には結膜組織が角膜に侵入して(角膜パ Nusantara)視力をより低下させる。また成人以降には緑内障の合併が見られ、適切な治療がなされないと失明を起しうる。

4. 治療法

羞明に対して虹彩付きコンタクトレンズの装用がなされる。また成人期以降の緑内障に対しては抗緑内障薬の点眼を行う。角膜パ Nusantaraにより視力がより低下した場合には角膜移植術(表層角膜切除ないし表層角膜移植術および輪部移植術の併設)の適応となる。斜視に対しては美容的意義があれば斜視の矯正手術を行う。黄斑低形成や視神経低形成に対しての確立した治療法はない。

5. 予後

本疾患は幼少時より両眼性の中等度から高度の視力低下(矯正視力で0.1程度)を認め、大半が視覚障害児となる。眼振や斜視、そして黄斑低形成や視神経低形成は停止性で進行はみられないが、角膜輪部機能不全や緑内障については進行性であり、適切な治療がなされない場合には失明の転機をたどることもある。適切な時期に角膜手術を行い、また緑内障については生涯にわたって治療を継続する必要がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 12,000 人

2. 発病の機構

不明(責任遺伝子については解明済みであるが、*PAX6* 遺伝子のハプロ不全がどのようなメカニズムで疾病発症に至るかについては不明である)

3. 効果的な治療方法

未確立(無虹彩や黄斑低形成については治療法が存在しない。角膜パンススによる視力低下については輪部移植術や表層角膜移植術を状況に応じて行うが、拒絶された場合には輪部疲弊症となり再度輪部移植術が必要となる)

4. 長期の療養

必要(角膜輪部機能不全や緑内障については進行性であり、適切な治療がなされない場合には失明の転機をたどることもある。適切な時期に角膜移植を行い、適宜拒絶反応に対する治療や緑内障治療を行う必要がある。生涯にわたる管理と治療が必要となる)

5. 診断基準

あり(希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班作成の診断基準)

6. 重症度分類

あり(希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班作成の重症度分類)

○ 情報提供元

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「希少難治性角膜疾患の疫学調査」
研究代表者 大阪大学 眼科 西田 幸二

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 症状

1. 両眼性の視力障害(注1)
2. 羞明(注2)

B. 検査所見

1. 細隙燈顕微鏡検査で、部分的虹彩萎縮から完全虹彩欠損まで様々な程度の虹彩の形成異常を認める。(注3)
2. 眼底検査、OCT 検査等で、黄斑低形成を認める。(注4)
3. 細隙燈顕微鏡検査で、角膜輪部疲弊症や角膜混濁などの角膜病変を認める。(注5)
4. 細隙燈顕微鏡検査で、白内障を認める。(注6)
5. 超音波検査で、小眼球を認める。
6. 細隙燈顕微鏡検査で、眼球振盪症を認める。
7. 眼圧検査等で、緑内障を認める。(注7)

C. 鑑別診断

1. ヘルペスウイルス族による虹彩萎縮
2. 外傷後または眼内手術後虹彩欠損
3. 眼杯裂閉鎖不全に伴う虹彩コロボーマ
4. リーガー奇形
5. ICE (iridocorneal endothelial、虹彩角膜内皮) 症候群
6. 11p 13 欠失症候群(注8)

D. 眼外合併症

PAX6 遺伝子変異に伴う異常(注9)

E. 遺伝的診断

1. PAX6 遺伝子に明らかな病的遺伝子変異を認める。
2. 家系内において常染色体優性遺伝形式の遺伝を認める。(注10)

<診断のカテゴリー>

Definite:

- (1) B1 + Eの1項目以上 + Cを除外できる

Probable:

- (1) Bの1 + 2を認め、Cを除外できる
- (2) Bの1 + 3を認め、Cを除外できる

Possible: Bの1を認め+Bの2または3を認めず+Cを完全には除外できない

- 注1. 黄斑低形成、白内障、緑内障、角膜輪部疲弊症などの眼合併症により視力低下を来す。
- 注2. 虹彩欠損の程度により羞明を訴える。
- 注3. 60~90%が両眼性。
- 注4. 黄斑部の黄斑色素、中心窩陥凹、中心窩無血管領域が不明瞭となる。
- 注5. 病期により、palisades of Vogt の形成不全から、血管をともなった結膜組織の侵入、上皮の角化まで様々な程度の角膜病変をとりうる。
- 注6. 約 80%に合併する。
- 注7. 隅角の形成不全により 50~75%に合併する。
- 注8. 11 番染色体の特定の領域の欠失により、無虹彩症に加え Wilms 腫瘍、腎尿路系奇形、精神発達遅延などを合併することがある。本疾患では無虹彩症単独のものを対象とする。
- 注9. *PAX6* 遺伝子は眼組織の他、中枢神経、膵臓ランゲルハンス島、嗅上皮にも発現しておりこれらの組織の低形成により、脳梁欠損、てんかん、高次脳機能障害、無嗅覚症、グルコース不耐性など様々な眼外合併症を伴うことがある。
- 注10. 常染色体優性遺伝が2/3で残りは孤発例である。

<重症度分類>

Ⅲ度以上を対象とする。

I 度: 罹患眼が片眼で、僚眼(もう片方の眼)が健常なもの

II 度: 罹患眼が両眼で良好な方の眼の矯正視力0.3以上

Ⅲ度: 罹患眼が両眼で良好な方の眼の矯正視力0.1以上、0.3未満

IV 度: 罹患眼が両眼で良好な方の眼の矯正視力0.1未満

注1: 健常とは矯正視力が1.0以上であり、視野異常が認められず、また眼球に器質的な異常を認めない状況である。

注2: I-Ⅲ度の例で続発性の緑内障等で良好な方の眼の視野狭窄を伴った場合には、1段階上の重症度分類に移行する。

注3: 視野狭窄ありとは、中心の残存視野がゴールドマン I-4 視標で20度以内とする。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。