

指定難病とすべき疾病の
支給認定にかかる基準

第4回資料より
修正を行った個票

1 球脊髄性筋萎縮症

○ 概要

1. 概要

通常成人男性に発症する、遺伝性下位運動ニューロン疾患である。四肢の筋力低下および筋萎縮、球麻痺を主症状とし、女性化乳房など軽度のアンドロゲン不全症や耐糖能異常、脂質異常症などを合併する。筋力低下の発症は通常 30～60 歳ごろで、経過は緩徐進行性である。国際名称は Spinal and Bulbar Muscular Atrophy (SBMA)であるが、Kennedy disease とも呼ばれる。

2. 原因

X 染色体長腕近位部に位置する、アンドロゲン受容体遺伝子第 1 エクソン内にある CAG の繰り返しが、38 以上に異常延長していることが本症の原因である(正常では 36 以下)。CAG の繰り返し数と発症年齢との間に逆相関がみられる。男性ホルモンが神経障害の発症・進展に深く関与していると考えられている。

3. 症状

神経症候としては、下位運動ニューロンである顔面、舌、及び四肢近位部優位の筋萎縮及び筋力低下と筋収縮時の著明な筋線維束性収縮が主症状である。四肢腱反射は全般に低下し、上位運動ニューロン徴候はみられない。手指の振戦や筋痙攣が筋力低下の発症に先行することがある。喉頭痙攣による短時間の呼吸困難を自覚することもある。深部感覚優位の軽微な感覚障害が特に下肢遠位部でみられることもある。進行すると嚥下障害、呼吸機能低下などが見られ、呼吸器感染を繰り返すようになる。睾丸萎縮、女性化乳房、女性様皮膚変化などの軽度のアンドロゲン不全症候がみられる。血液検査では、CK が高値を示すことが多く、耐糖能異常、脂質異常症、軽度の肝機能異常、Brugada 症候群を合併することがある。

4. 治療法

根治治療は確立していない。症状の進行に応じた運動療法とともに、誤嚥予防などの生活指導を行い、耐糖能異常、脂質異常症などの合併症に対して治療を行う。男性ホルモン抑制療法について臨床試験が進められている。

5. 予後

本症の神経症候は緩徐進行性で、徐々に筋力が低下し、発症 10 年程度で嚥下障害が顕著となり、発症 15 年程度で車イス生活を余儀なくされることが多い。通常、誤嚥性肺炎などの呼吸器感染症が直接死因となることが多い。

○ 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)

960 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(根治治療は確立していない)

4. 長期の療養

必要(緩徐進行性である)

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

~~現行の特定疾患治療研究事業の重症度分類を用いて、3以上を対象とする。~~

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

『神経変性疾患領域における基盤的調査研究』班

研究代表者 鳥取大学脳神経内科 教授 中島健二

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

A. 神経所見; 以下の神経所見(ア)(イ)(ウ)(エ)のうち2つ以上を示す。

(ア)球症状

(イ)下位運動ニューロン徴候

(ウ)手指振戦

(エ)四肢腱反射低下

B. 臨床所見、検査所見

1. 成人発症で緩徐に進行性である

2. 発症者は男性であり、家族歴を有する

3. アンドロゲン不全症候(女性化乳房、睾丸萎縮、女性様皮膚変化など)

4. 針筋電図で高振幅電位などの神経原性変化を認める

C. 鑑別診断が出来ている

D. 遺伝子診断

アンドロゲン受容体遺伝子におけるCAGリピートの異常伸長

<診断の判定>

上記のA. B. C. をすべてみたすもの、またはA. とD. の両方をみたすものを球脊髄性筋萎縮症と診断する。

<重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS) 、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

<u>modified Rankin Scale</u>	<u>参考にすべき点</u>
<u>0</u> まったく症候がない	<u>自覚症状および他覚徴候がともにない状態である</u>
<u>1</u> 症候はあっても明らかな障害はない： <u>日常の勤めや活動は行える</u>	<u>自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた 仕事や活動に制限はない状態である</u>
<u>2</u> 軽度の障害： <u>発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の 回りのことは介助なしに行える</u>	<u>発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生 活は自立している状態である</u>
<u>3</u> 中等度の障害： <u>何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える</u>	<u>買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要 とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなど には介助を必要としない状態である</u>
<u>4</u> 中等度から重度の障害： <u>歩行や身体的要求には介助が必要である</u>	<u>通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を 必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である</u>
<u>5</u> 重度の障害： <u>寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする</u>	<u>常に誰かの介助を必要とする状態である。</u>
<u>6</u> 死亡	

日本脳卒中学会版

3以上を対象とする。

1. 階段昇降可能(手すりは不要)
2. 階段昇降に手すりを要するが、平地は独歩可能
3. 歩行時に杖などの補助具を要する
4. 外出時に多くの場合、車いすを要する
5. 屋内での移動に介助者を要し、ほぼ寝たきり

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。

5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸（R）

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。

2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。

3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。

4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。

5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※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。

3 脊髄性筋萎縮症

○ 概要

1. 概要

脊髄性筋萎縮症(SMA)は、脊髄の前角細胞の変性による筋萎縮と進行性筋力低下を特徴とする下位運動ニューロン病である。上位運動ニューロン徴候は伴わない。体幹、四肢の近位部優位の筋力低下、筋萎縮を示す。発症年齢、臨床経過に基づき、Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅲ型、Ⅳ型に分類される。Ⅰ、Ⅱ型の95%にSMN遺伝子欠失が認められ、Ⅲ型の約半数、Ⅳ型の1-2割においてSMN遺伝子変異を認める。

2. 原因

原因遺伝子は、1995年、SMN遺伝子として同定された。Ⅰ、Ⅱ型のSMAにおいては、SMN遺伝子の欠失の割合は9割を超えることが明らかになっており、遺伝子診断も可能である。また、SMN遺伝子の近傍には、NAIP遺伝子、SERF1遺伝子などが存在し、それらはSMAの臨床症状を修飾するといわれている。Ⅲ、Ⅳ型においては、SMN遺伝子変異が同定されない例も多く、他の原因も考えられている。

3. 症状

Ⅰ型:重症型、急性乳児型、ウェルドニツヒ・ホフマン(Werdnig-Hoffmann)病

発症は出生直後から生後6ヶ月まで。フロッピーインファントの状態を呈する。肋間筋に対して横隔膜の筋力が維持されているため吸気時に腹部が膨らみ胸部が陥凹する奇異呼吸を示す。定頭の獲得がなく、支えなしに座ることができず、哺乳困難、嚥下困難、誤嚥、呼吸不全を伴う。舌の線維束性収縮がみられる。深部腱反射は消失、上肢の末梢神経の障害によって、手の尺側偏位と手首が柔らかく屈曲する形のwrist dropが認められる。人工呼吸管理を行わない場合、死亡年齢は平均6～9カ月である。

Ⅱ型:中間型、慢性乳児型、デュボビッツ(Dubowitz)病

発症は1歳6ヶ月まで。支えなしの起立、歩行ができず、座位保持が可能である。舌の線維束性収縮、手指の振戦がみられる。腱反射の減弱または消失。次第に側彎が著明になる。Ⅱ型のうち、より重症な症例は呼吸器感染に伴って、呼吸不全を示すことがある。

Ⅲ型:軽症型、慢性型、クーゲルベルグ・ウェランダー(Kugelberg-Welander)病

発症は1歳6ヶ月以降。自立歩行を獲得するが、次第に転びやすい、歩けない、立てないという症状がでてくる。後に、上肢の挙上も困難になる。歩行不可能になった時期が思春期前の場合には、Ⅱ型と同様に側弯などの脊柱変形が顕著となりやすい。

Ⅳ型:成人期以降の発症のSMAをⅣ型とする。

小児期発症のⅠ、Ⅱ、Ⅲ型と同様のSMN遺伝子変異によるSMAもある。一方、孤発性で成人から老年にかけて発症し、緩徐進行性で、上肢遠位に始まる筋萎縮、筋力低下、筋線維束性収縮、腱反射低下を示す場合もある。これらの症状は徐々に全身に拡がり、運動機能が低下する。また、四肢の近位筋、特に肩甲帯の筋萎縮で初発する場合もある。

SMAにおいては、それぞれの型の中でも臨床的重症度は多様である。

4. 治療法

根治治療はいまだ確立していない。Ⅰ型、Ⅱ型では、授乳や嚥下が困難なため経管栄養が必要な場合がある。また、呼吸器感染、無気肺を繰り返す場合は、これが予後を大きく左右する。Ⅰ型のほぼ全例で、救命のためには気管内挿管、後に気管切開と人工呼吸管理が必要となる。Ⅰ型、Ⅱ型において、~~は~~非侵襲的陽圧換気療法(=鼻マスク陽圧換気療法:NIPPV)は有効と考えられるが、小児への使用には多くの困難を伴う。また、全ての型において、筋力にあわせた運動訓練、理学療法を行う。Ⅲ型、Ⅳ型では歩行可能な状態の長期の維持や関節拘縮の予防のために、理学療法や装具の使用などの検討が必要である。小児においても上肢の筋力が弱いため、手動より電動車椅子の使用によって活動の幅が広がる。Ⅰ型やⅡ型では胃食道逆流の治療が必要な場合もある。脊柱変形に対しては脊柱固定術が行われる場合もある。

5. 予後

Ⅰ型は1歳までに呼吸筋の筋力低下による呼吸不全の症状をきたす。人工呼吸器の管理を行わない状態では、ほとんどの場合2歳までに死亡する。Ⅱ型は呼吸器感染、無気肺を繰り返す例もあり、その際の呼吸不全が予後を左右する。Ⅲ型、Ⅳ型は生命的な予後は良好である。

○ 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)

712人

2. 発病の機構

不明(遺伝子変異の機序が示唆される)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治治療なし)

4. 長期の療養

必要(進行性である)

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

~~研究班によるSMA重症度分類を用いる。~~

生活における重症度分類で2以上、もしくは、~~運動機能重症度分類で3以上を対象とする。~~

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究」

研究代表者 鳥取大学脳神経内科 教授 中島健二

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

厚生労働省特定疾患調査研究班(神経変性疾患調査研究班)による診断基準

A. 臨床所見

(1) 脊髄前角細胞の喪失と変性による下位運動ニューロン症候を認める。

筋力低下(対称性、近位筋>遠位筋、下肢>上肢、軀幹および四肢)

筋萎縮

舌、手指の筋線維束性収縮

腱反射減弱から消失

(2) 上位運動ニューロン症候は認めない。

(3) 経過は進行性である。

B. 臨床検査所見

血清 creatine kinase (CK)値が正常上限の 10 倍以下である

筋電図で高振幅電位や多相性電位などの神経原性所見を認める

運動神経伝導速度が正常下限の 70%以上である

C. 以下を含み、鑑別診断が来ている

(1) 筋萎縮性側索硬化症

(2) 球脊髄性筋萎縮症

(3) 脳腫瘍・脊髄疾患

(4) 頸椎症、椎間板ヘルニア、脳および脊髄腫瘍、脊髄空洞症など

(5) 末梢神経疾患

(6) 多発性神経炎(遺伝性、非遺伝性)、多巣性運動ニューロパチーなど

(7) 筋疾患

筋ジストロフィー、多発筋炎など

(8) 感染症に関連した下位運動ニューロン障害

ポリオ後症候群など

(9) 傍腫瘍症候群

(10) 先天性多発性関節拘縮症

(11) 神経筋接合部疾患

<診断の判定>

A および B を満たし、C の鑑別診断ができていないものを脊髄性筋萎縮症と診断する。

B を満たし、C のいずれでもないものを脊髄性筋萎縮症と診断する。

<重症度分類>

厚生労働省特定疾患調査研究班(神経変性疾患調査研究班)による SMA 重症度分類

生活における重症度分類で2以上または、運動機能重症度分類で3以上を対象とする。

modified Rankin Scale (mRS) 、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

生活における重症度分類

1. 学校生活・家事・就労はおおむね可能
2. 学校生活・家事・就労は困難だが、日常生活(身の回りのこと)はおおむね自立
3. 自力で食事、排泄、移動のいずれか一つ以上ができず、日常生活に介助を要する
4. 呼吸困難・痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある
5. 非経口的栄養摂取(経管栄養、胃瘻など)、人工呼吸器使用、気管切開を受けている

運動機能重症度分類

1. ~~階段昇降は可能(手すりは不要)~~
2. ~~階段昇降は可能(手すりが必要)~~
3. ~~階段昇降は不可能、平地は独歩可能~~
4. ~~起立位の保持は可能(支持は不要)~~
5. ~~起立位の保持は可能(支持が必要)~~
6. ~~起立位の保持は不可能、座位保持は可能~~
7. ~~坐位の保持も不可能であり、常時臥床状態~~

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

<u>modified Rankin Scale</u>	<u>参考にすべき点</u>
<u>0</u> まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
<u>1</u> 症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた 仕事や活動に制限はない状態である
<u>2</u> 軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の 回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生 活は自立している状態である
<u>3</u> 中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要 とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなど には介助を必要としない状態である
<u>4</u> 中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を 必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である

5. 重度の障害： 常に誰かの介助を必要とする状態である。

寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする

6. 死亡

日本脳卒中学会版

食事・栄養（N）

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。

2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。

3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。

4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。

5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸（R）

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。

2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。

3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。

4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。

5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※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。

5 進行性核上性麻痺

○ 概要

1. 概要

進行性核上性麻痺(PSP)は、中年期以降に発症し、淡蒼球、視床下核、小脳歯状核、赤核、黒質、脳幹被蓋の神経細胞が脱落し、異常リン酸化タウ蛋白が神経細胞内およびグリア細胞内に蓄積する疾患である。病理学的にはアストロサイト内の tuft of abnormal fibers(tufted astrocytes)が PSP に特異的な所見とされている。神経学的には易転倒性、核上性注視麻痺、パーキンソニズム、認知症などを特徴とする。発症の原因は不明である。男性に多く発症する。

初発症状はパーキンソン病に似るが、安静時振戦は稀で、歩行時の易転倒性、すくみ足、姿勢反射障害が目立つ。進行するにつれて、頸部の後屈と反り返った姿勢、垂直性核上性眼球運動障害(初期には眼球運動の随意的上下方向運動が遅くなり、ついには下方視ができなくなる)、構音障害や嚥下障害、想起障害と思考の緩慢を特徴とする認知症や注意力低下が出現する。徐々に歩行不能、立位保持不能となって、寝たきりになる。

2. 原因

現在は不明である。パーキンソン病のような発症の危険因子に関する研究はまだ行われていない。

3. 症状

40 歳以降、平均 60 歳代で発症する。最大の特徴は、初期からよく転ぶことである。著明な姿勢の不安定さに加え、注意力や危険に対する認知力が低下するため、何度注意を促してもその場になると転倒を繰り返す。バランスを失った時に上肢で防御するという反応が起きないため、顔面直撃による外傷を負うことが多い。周囲においてあるものに手が伸びつかもうとして、車椅子あるいはベッドから転落することがあり、長期にわたり介護上の大きな問題である。

注視麻痺は本症の特徴であるが、発症初期には認められないことが多い。下方視の障害が特徴で、発症3年程度で出現し、その後水平方向も障害される。固縮は四肢よりも頸部や体幹に強い。初期には頸部、四肢ともに全く固縮を認めず、むしろ筋トーンスが低下していることがある。初期には姿勢がよく、頸部から下はまっすぐである場合が多い。一見無動にみえる患者が突然立ち上がったたり、突発的な行動を起こすことがあるので注意が必要である。進行すると頸部が後屈する。

認知症を合併するが程度は軽く、見当識障害や記憶力障害はあっても軽い。本疾患の認知症の本質は前頭葉の障害によるもので、把握反射、視覚性探索反応、模倣行動、使用行動などの前頭葉徴候が初期から出現する。動作の開始障害(無動、無言)、終了の障害(保続)などもよくみられる。

さまざまな言語障害を合併する。嚥下障害は中期以降に出現することが多いが、早期に嚥下障害ある場合は生命予後が不良である。

4. 治療法

治療としては、初期には L-dopa が効く場合があるが、効果は長続きしない場合が多い。少量の抗コリン薬は無動に有効な場合が多いが、量が多いと突発的な行動が増えるので注意が必要である。抗うつ薬で

ある塩酸アミトリプチリン、コハク酸タンドスピロンが奏功する場合もある。頸部・体幹のストレッチ運動、バランス訓練などのリハビリテーションを併用する。

5. 予後

ADL 低下の進行は速く、わが国の剖検例の検討では車椅子が必要となるのに 2～3 年、臥床状態になるのに 4～5 年であった。平均罹病期間は 5～9 年という報告が多い。死因は肺炎、喀痰による窒息などが多い。

○ 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から推計)

約 8,100 人

2. 発病の機構

不明

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 ADL 低下)

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

~~Barthel Index~~を用いて 85 点以下を医療費助成の対象とする

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

『神経変性疾患領域における基盤的調査研究』班

研究代表者 鳥取大学脳神経内科 教授 中島健二

○ 付属資料

診断基準

重症度基準(Barthel Index)

<診断基準>

1 主要項目

(1) 40 歳以降で発症することが多く、また、緩徐進行性である。

(2) 主要症候

- ① 垂直性核上性眼球運動障害(初期には垂直性衝動性眼球運動の緩徐化であるが、進行するにつれ上下方向への注視麻痺が顕著になってくる)
- ② 発症早期(概ね 1-2 年以内)から姿勢の不安定さや易転倒性(すくみ足、立直り反射障害、突進現象)が目立つ。
- ③ 無動あるいは筋強剛があり、四肢末梢よりも体幹部や頸部に目立つ。

(3) 除外項目

- ① レボドパが著効(パーキンソン病の除外)
- ② 初期から高度の自律神経障害の存在(多系統萎縮症の除外)
- ③ 顕著な多発ニューロパチー(末梢神経障害による運動障害や眼球運動障害の除外)
- ④ 肢節運動失行、皮質性感覚障害、他人の手徴候、神経症状の著しい左右差の存在(大脳皮質基底核変性症の除外)
- ⑤ 脳血管障害、脳炎、外傷など明らかな原因による疾患

(4) 判定

次の 3 条件を満たすものを進行性核上性麻痺と診断する。

- ① (1)を満たす。
- ② (2)の 2 項目以上がある。
- ③ (3)を満たす(他の疾患を除外できる)。

2 参考事項

進行性核上性麻痺は、核上性注視障害、姿勢反射障害による易転倒性が目立つパーキンソニズム、及び認知症を主症状とする慢性進行性の神経変性疾患である。神経病理学的には、中脳と大脳基底核に萎縮、神経細胞脱落、神経原線維変化、グリア細胞内封入体が出現する。

初発症状はパーキンソン病に似るが、安静時振戦は稀で、歩行時の易転倒性、すくみ足、姿勢反射障害が目立つ。進行するにつれて、頸部の後屈と反り返った姿勢、垂直性核上性眼球運動障害(初期には眼球運動の随意的上下方向運動が遅くなり、ついには下方視ができなくなる)、構音障害や嚥下障害、想起障害と思考の緩慢を特徴とする認知症や注意力低下が出現する。徐々に歩行不能、立位保持不能となって、寝たきりになる。

その他の症候として、進行性の構音障害や嚥下障害、前頭葉性の進行性認知障害(思考の緩慢化、想起障害、意欲低下などを特徴とする)もみられる。

画像所見(CT あるいは MRI)として、進行例では、中脳被蓋部の萎縮、脳幹部の萎縮、第三脳室の拡大を認めることが多い。

抗パーキンソン病薬への反応は不良である。一時的に抗うつ薬やドロキシドパで症状が改善することがある。

非定型例として「パーキンソン病型」、「純粹無動症」、「小脳型」と呼ばれる病型がある。「パーキンソン病型」では、パーキンソン病に似て、左右差が明らかで初期にはレボドパが中等度有効である。「純粹無動症型」は言葉あるいは歩行のすくみを主徴とし、筋強剛や振戦を欠く。眼球運動障害は末期になるまで出現しないことが多い。「小脳型」は、初期に小脳性運動失調が明らかである。

<重症度分類>

機能的評価: Barthel Index

85点以下を対象とする。

—	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助—	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(非行自立も含む)	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助—	5
	全介助または不可能—	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)—	5
	部分介助または不可能—	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する—	5
	全介助または不可能—	0
5 入浴	自立—	5
	部分介助または不可能—	0
6 歩行	45m以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて45m以上の操作可能	5
	上記以外—	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない—	10
	介助または監視を要する	5
	不能—	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む—	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える—	5
	上記以外—	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外—	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能—	10
	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外—	0

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale

参考にすべき点

0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた 仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の 回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生 活は自立している状態である
3	中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要 とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなど には介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を 必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※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。

7 大脳皮質基底核変性症

○ 概要

1. 概要

大脳皮質基底核変性症(CBD)は、大脳皮質と皮質下神経核(特に黒質と淡蒼球)の神経細胞が脱落し、神経細胞およびグリア細胞内に異常リン酸化タウが蓄積する疾患である。典型的には、(1)中年期以降に発症し、緩徐に進行する神経変性疾患で、(2)大脳皮質徴候として肢節運動失行、観念運動失行、皮質性感覚障害、把握反応、他人の手徴候などが現れ、および(3)錐体外路徴候として無動・筋強剛やジストニア、ミオクローヌスが出現し、(4)これらの神経症候に顕著な左右差がみられる疾患である。しかし、剖検例の集積により、左右差のない例、認知症や失語が前景にたつ例、進行性核上性麻痺の臨床症候を呈した例など非典型例が数多く報告され、CBDの臨床像はきわめて多彩であることが明らかになった。

2. 原因

現在不明である。家族性発症例の報告はあるがまれである。神経細胞およびグリア細胞内に広範に異常リン酸化タウが蓄積し、タウオパチー(4リピートタウオパチー)に含められている。

3. 症状

神経学的には左右差のある錐体外路徴候と大脳皮質の症候を主徴とする。典型例では、一側上肢の「ぎこちなさ」で発症し、非対称性の筋強剛固縮と失行が進行する。錐体外路徴候の中では筋強剛がもっとも頻度が高い。

振戦はパーキンソン病と異なり、6-8Hz、不規則でjerkyであるという特徴がある。局所のミオクローヌスもしばしば振戦とともに観察される。進行すると姿勢保持障害や転倒が出現する。左右差のあるジストニアはほとんどの患者でみられ、上肢優位である。

大脳皮質の徴候として、肢節運動失行、構成失行、失語、半側空間無視、他人の手徴候、皮質性感覚障害、把握反射、認知症、行動異常などがみられる。構音障害、嚥下障害は進行すると出現するが、四肢の障害に比べ軽度である。眼球運動障害・錐体路徴候もみられる。

画像や検査所見にも左右差がみられるのが特徴で、CT/MRIは初期には正常であるが、進行とともに非対称性の大脳萎縮(前頭葉、頭頂葉)が認められる。SPECTで大脳の集積低下、脳波では症候優位側と対側優位に徐波化がみられる。

4. 治療法

根本療法はなく、すべて対症療法である。治療の目標症候は無動・筋強剛、ジストニア、ミオクローヌスである。無動・筋強剛に対してレボドパが用いられ、一部の症例に有効である。効果の程度は軽度が多いが、ときには中等度有効例もある。しかし、進行抑制の効果はなく、病態の進行とともに効果を失う。ジストニアに対して抗コリン薬、筋弛緩薬が試みられるが、有効性は10%以下である。ボツリヌス注射は、ジストニアや開眼困難などの眼瞼の症状に有効である。ミオクローヌスに対してクロナゼパムが有効であるが、眠気、ふらつきの副作用のために長期使用が困難なことが多い。認知症に対してはドネペジルを含めて有効とする

報告がないが、背景病理にアルツハイマー病が含まれている可能性もあり試みても良い。

体系的なリハビリテーションはないが、パーキンソン病および進行性核上性麻痺に準じて運動療法を行う。関節可動域(ROM)訓練、日常生活動作訓練、歩行・移動の訓練、嚥下訓練がメニューとなる。嚥下障害が顕著になると低栄養による全身衰弱、嚥下性肺炎が起こりやすいので、経皮内視鏡胃瘻造設術(PEG)を考慮する。

5. 予後

発症年齢は40～80歳代、平均60歳代である。死因は嚥下性肺炎または寝たきり状態に伴う全身衰弱が多い。予後不良で、発症から寝たきりになるまでの期間はパーキンソン病よりも短い(5～10年)。その後の経過は全身管理の程度によって左右される。

○ 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から推計)

3,500人

2. 発病の機構

不明(異常リン酸化タウの蓄積が示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治的治療なし)

4. 長期の療養

必要(進行性である)

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

~~Barthel Indexを用いて、85点以下を対象とする。~~

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究

研究代表者 鳥取大学脳神経内科 教授 中島健二

○ 付属資料

診断基準

重症度基準(Barthel Index)

<診断基準>

1 主要項目

- (1) 中年期以降に発症し緩徐に進行し、罹病期間が1年以上である。
- (2) 錐体外路徴候
 - ① 非対称性の四肢の筋強剛ないし無動
 - ② 非対称性の四肢のジストニア
 - ③ 非対称性の四肢のミオクローヌス
- (3) 大脳皮質徴候
 - ① 口腔ないし四肢の失行
 - ② 皮質性感覚障害
 - ③ 他人の手徴候(単に挙上したり、頭頂部をさまようような動きは、他人の手現象としては不十分である。)
- (4) 除外すべき疾患および検査所見
 - ① パーキンソン病、レビー小体病
 - ② 進行性核上性麻痺
 - ③ 多系統萎縮症(特に線条体黒質変性症)
 - ④ アルツハイマー病
 - ⑤ 筋萎縮性側索硬化症
 - ⑥ 意味型失語(他の認知機能や、語の流暢性のような言語機能が保たれているにもかかわらず、意味記憶としての、単語(特に名詞)、事物、顔の認知ができない)あるいはロゴペニック型原発性進行性失語(短期記憶障害により復唱ができない)
 - ⑦ 局所性の器質的病変(局所症状を説明しうる限局性病変)
 - ⑧ グラニューリン遺伝子変異ないし血漿プログラニューリン低下
 - ⑨ TDP-43 および FUS 遺伝子変異

(5) 判定

次の4条件を満たすものを大脳皮質基底核変性症と診断する。

- ① (1)を満たす。
- ② (2)の2項目以上がある。
- ③ (3)の2項目以上がある。
- ④ (4)を満たす。(他疾患を除外できる)

2 参考所見

大脳皮質基底核変性症(CBD)は、特有の大脳皮質徴候と運動障害を呈する CBS を呈するが、これ以外にも認知症、失語、進行性核上性麻痺様の症候を呈することが、病理学的検討の結果からわかっている。

(1) 臨床的には、以下の所見がみられる。

- ① 98%以上が50歳以降に発病し緩徐に進行する。
- ② 大脳皮質徴候として、前頭・頭頂葉の徴候が見られる。最も頻度が高く特徴的な症状は認知機能障害で、この他に四肢の失行、行動異常、失語、皮質性感覚障害、他人の手徴候などが出現する

③ 錐体外路徴候として、パーキンソニズム（無動、筋強剛、振戦、姿勢保持障害）、ジストニア、ミオクローヌス、転倒などが出現する。

④ 上記神経所見は、病初期から顕著な一側優位性がみられることが多い。

(2) 画像所見

CT、MRI、SPECT で、一側優位性の脳半球萎縮または血流低下を認めた場合には、重要な支持的所見である。しかし、両側性あるいはび漫性の異常を認める例もあるので、診断上必須所見とはしない。

(3) 薬物等への反応

レボドパや他の抗パーキンソン病薬への反応は不良である。抗うつ薬、ドロキシドパ、経頭蓋磁気刺激などが試みられているが、効果はあっても一時的である。

(4) 病理学的所見

前頭・頭頂葉に目立つ脳皮質萎縮が認められ、黒質の色素は減少している。顕微鏡的には皮質、皮質下、脳幹の諸核（視床、淡蒼球、線条体、視床下核、黒質、中脳被蓋など）に神経細胞減少とグリオーシスが認められる。ピック細胞と同様の腫大した神経細胞が脳皮質および皮質下諸核に認められる。黒質細胞には神経原線維変化がみられる。ガリアス染色やタウ染色ではグリア細胞にも広範な変性が認められ、特に astrocytic plaque は本症に特徴的である。

<重症度分類>

機能的評価: ~~Barthel Index~~ modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする

85点以下を対象とする。

—	質問内容	点数
4 食事	自立、 自具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(非行自立も含む)	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助または不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助または不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助または不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助または不可能	0
6 歩行	45m以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて45m以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助または監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale

参考にすべき点

<u>0</u>	<u>まったく症候がない</u>	<u>自覚症状および他覚徴候がともにない状態である</u>
<u>1</u>	<u>症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える</u>	<u>自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた 仕事や活動に制限はない状態である</u>
<u>2</u>	<u>軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の 回りのことは介助なしに行える</u>	<u>発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生 活は自立している状態である</u>
<u>3</u>	<u>中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える</u>	<u>買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要 とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなど には介助を必要としない状態である</u>
<u>4</u>	<u>中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である</u>	<u>通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を 必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である</u>
<u>5</u>	<u>重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする</u>	<u>常に誰かの介助を必要とする状態である。</u>
<u>6</u>	<u>死亡</u>	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※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。

17 多系統萎縮症

○ 概要

1. 概要

多系統萎縮症(multiple system atrophy: MSA)は成年期(30 歳以降、多くは 40 歳以降)に発症し、組織学的には神経細胞とオリゴデンドログリアに不溶化した α シヌクレインが蓄積し、進行性の細胞変性脱落をきたす疾患である。初発から病初期の症候が小脳性運動失調であるものはオリブ橋小脳萎縮症(olivopontocerebellar atrophy: OPCA)、パーキンソニズムであるものは線条体黒質変性症、そして特に起立性低血圧など自律神経障害の顕著であるものは各々の原著に従いシャイ・ドレーカー症候群と称されてきた。いずれも進行するとこれら三大症候は重複してくること、画像診断でも脳幹と小脳の萎縮や線条体の異常等の所見が認められ、かつ組織病理も共通していることから多系統萎縮症と総称されるようになった。

2. 原因

MSA は小脳皮質、橋核、オリブ核、線条体、黒質、脳幹や脊髄の自律神経核に加えて大脳皮質運動野などの神経細胞の変性、オリゴデンドログリア細胞質内の不溶化した α シヌクレインからなる封入体(グリア細胞質内封入体:GCI)を特徴とするが、神経細胞質内やグリア・神経細胞核内にも封入体が見られる。殆どは孤発例であるが、ごく希に家族内発症がみられ、その一部では遺伝子変異が同定されている。現在、発症機序について封入体や遺伝要因を手がかりに研究が進められているが、まだ十分には解明されていない。

3. 症状

わが国で最も頻度の高い病型は OPCA である。OPCA は中年以降に起立歩行時のふらつきなどの小脳性運動失調で初発し主要症候となる。初期には皮質性小脳萎縮症との区別が付きにくく二次性小脳失調症との鑑別が重要である。線条体黒質変性症は筋固縮、無動、姿勢反射障害などの症候が初発時よりみられるのでパーキンソン病との鑑別を要する。パーキンソン病と比べて、安静時振戦が少なく、進行は早く、抗パーキンソン病薬の反応に乏しい。起立性低血圧や排尿障害など自律神経症候で初発するものは、シャイ・ドレーカー症候群とよばれる。その他、頻度の高い自律神経症候としては、勃起障害(男性)、呼吸障害、発汗障害などがある。注意すべきは睡眠時の喘鳴や無呼吸などの呼吸障害であり、早期から単独で認められることがある。呼吸障害の原因として声帯外転障害が知られているが、呼吸中枢の障害によるものもあるので気管切開しても突然死があり得ることに注意して説明が必要である。何れの病型においても、経過と共に小脳症候、パーキンソニズム、自律神経障害は重複し、さらに錐体路徴候を伴うことが多い。自律神経障害で発症して数年を経過しても、小脳症候やパーキンソニズムなど他の系統障害の症候を欠く場合は、他の疾患との鑑別を要する。

多系統萎縮症は頭部の X 線 CT や MRI で、小脳、橋(特に底部)の萎縮を比較的早期から認める。この変化をとらえるには T1 強調画像矢状断が有用である。また、T2 強調画像水平断にて、比較的早期から橋中部に十字状の高信号(十字サイン)、中小脳脚の高信号化が認められる。これらの所見は診断的価値が高い。被殻の萎縮や鉄沈着による被殻外側部の直線状の T2 高信号、被殻後部の低信号化などもよく認めら

れる。

4. 治療法

パーキンソン症候があった場合は、抗パーキンソン病薬は、初期にはある程度は有効であるので治療を試みる価値はある。また、自律神経症状や小脳失調症が加わってきたときには、それぞれの対症療法を行う。呼吸障害には非侵襲性陽圧換気法などの補助が有用で、気管切開を必要とする場合がある。嚥下障害が高度なときは胃瘻が必要となることも多い。リハビリテーションは残っている運動機能の活用、維持に有効であり積極的に勧め、日常生活も工夫して寝たきりになることを少しでも遅らせることが大切である。

5. 予後

多系統萎縮症では線条体が変性するので、パーキンソン病に比べて抗パーキンソン病薬は効きが悪い。また、小脳症状や自律神経障害も加わってくるため全体として進行性に増悪することが多い。我が国での230人の患者を対象とした研究結果では、それぞれ中央値として発症後平均約5年で車椅子使用、約8年で臥床状態となり、罹病期間は9年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)

11,733人

2. 発病の機構

不明

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(進行性に増悪する)

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を改訂)

6. 重症度分類

~~Barthel Indexを用いて85点以下を対象とする。~~

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

神経・筋疾患調査研究班(運動失調症)「運動失調症の医療基盤に関する研究班」

研究代表者 国立精神・神経医療研究センター 病院長 水澤英洋

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

Probable MSA、Definite MSA を対象とする。

1.共通事項

成年期 (>30 歳)以降)に発症する。主要症候は小脳性運動失調、パーキンソニズム、自律神経障害である。発病初期から前半期にはいずれかの主要症候が中心となるが、進行期には重複してくる。殆どは孤発性であるが、ごく希に家族発症がみられることがある。

2.主要症候

- ①自律神経障害: 排尿障害、勃起障害(男性の場合)、起立性低血圧、発汗低下など。
- ②小脳性運動失調: 失調性歩行と構音障害、四肢の運動失調、もしくは小脳性眼球運動障害。
- ③パーキンソニズム: 動作緩慢、筋固縮、姿勢保持障害が主で振戦などの不随意運動は希である。特にパーキンソニズムは本態性パーキンソン病と比較してレボドパへの反応に乏しく、進行が早いのが特徴である。例えば、パーキンソニズムで発病して3年以内に姿勢保持障害、5年以内に嚥下障害をきたす場合はMSAの可能性が高い。
- ④錐体路徴候: 腱反射亢進とバビンスキー徴候・チャドック反射陽性。

3.画像検査所見

- ①MRI: 小脳・橋の萎縮を認め※、橋に十字状の T2 高信号、中小脳脚の T2 高信号化を認める。被殻の萎縮と外縁の直線状の T2 高信号、鉄沈着による後部の低信号化を認めることがある。(※X 線 CT で認める小脳と脳幹萎縮も、同等の診断的意義があるが、信号変化をみられる MRI が望ましい)。
- ②PET/SPECT: 小脳・脳幹・基底核の脳血流・糖代謝低下を認める。黒質線条体系シナプス前ドパミン障害の所見を認めることがある。

4.病型分類

初発症状による分類(MSA の疾患概念が確立する以前の分類)

オリブ橋小脳萎縮症: 小脳性運動失調で初発し、主要症候であるもの。

線条体黒質変性症: パーキンソニズムで初発し、主要症候であるもの。

シャイ・ドレーガー症候群: 自律神経障害で初発し、主要症候であるもの。

国際的 Consensus criteria による分類

MSA-C: 診察時に小脳性運動失調が主体であるもの

MSA-P: 診察時にパーキンソニズムが主体であるもの

5.診断確度の分類

- ①Possible MSA: パーキンソニズム、小脳症候に自律神経症候(②の基準に満たない程度の起立性低血圧や排尿障害、睡眠時喘鳴、睡眠時無呼吸、勃起不全)を伴い、かつ錐体路徴候が陽性であるか、もしくは

画像検査所見(MRI、もしくは PET・SPECT)の基準を満たすもの。

- ②Probable MSA: レボドパに反応性の乏しいパーキンソニズム(運動緩慢と固縮)もしくは小脳症候の何れかに明瞭な自律神経障害を呈するもの(抑制困難な尿失禁、残尿などの排尿力低下、勃起障害、起立後3分以内において収縮期血圧が30mmHgもしくは拡張期血圧が15mmHg以上の下降、のうちの1つを認める)。
- ③Definite MSA: 剖検により病理学的に確定診断されたもの。

6.鑑別診断

皮質性小脳萎縮症、遺伝性脊髄小脳変性症、二次性小脳失調症、パーキンソン病、皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、レビー小体型認知症、2次性パーキンソニズム、純粹自律神経不全症、自律神経ニューロパチーなど。

<重症度分類>

機能的評価: Barthel Index

85 点以下を対象とする。

—	質問内容	点数
1 食事	自立、 自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助—	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(非行自立も含む)	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助—	5
	全介助または不可能—	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)—	5
	部分介助または不可能—	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する—	5
	全介助または不可能—	0
5 入浴	自立—	5
	部分介助または不可能—	0
6 歩行	45m以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m以上の操作可能	5
	上記以外—	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない—	10
	介助または監視を要する	5
	不能—	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む—	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える—	5
	上記以外—	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外—	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能—	10
	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外—	0

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

<u>modified Rankin Scale</u>	<u>参考にすべき点</u>
<u>0</u> まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
<u>1</u> 症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた 仕事や活動に制限はない状態である
<u>2</u> 軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の 回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生 活は自立している状態である
<u>3</u> 中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要 とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなど には介助を必要としない状態である
<u>4</u> 中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を 必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
<u>5</u> 重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
<u>6</u> 死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※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。

18 脊髄小脳変性症(多系統萎縮症を除く)

○ 概要

1. 概要

脊髄小脳変性症とは、運動失調を主症状とし、原因が、感染症、中毒、腫瘍、栄養素の欠乏、奇形、血管障害、自己免疫性疾患等によらない疾患の総称である。

臨床的には小脳性の運動失調症候を主体とする。遺伝性と孤発性に大別され、何れも小脳症状のみが目立つもの(純粋小脳型)と、小脳以外の病変、症状が目立つもの(多系統障害型)に大別される。劣性遺伝性の一部で後索性の運動失調症候を示すものがある。

2. 原因

平成 15 年の「運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究班」(研究代表者、辻省次)での解析結果では、脊髄小脳変性症の 67.2%が孤発性で、27%が常染色体優性遺伝性、1.8%が常染色体劣性遺伝性、残りが「その他」と「痙性対麻痺」であった。

孤発性のものの大多数は多系統萎縮症であり、その詳細は多系統萎縮症の項目を参照されたい。残りが小脳症候のみが目立つ皮質性小脳萎縮症であり、アルコール、薬物、腫瘍、炎症、血管障害などによる 2 次性の小脳失調症との鑑別が重要である。

遺伝性の場合、多くは優性遺伝性である。少数の常染色体劣性遺伝性、希に X 染色体遺伝性のものが存在する。このうち、我が国で頻度が高い遺伝性脊髄小脳変性症は、SCA3(マシヤド・ジョセフ病)、SCA6、SCA31、DRPLA である。

優性遺伝性の SCA1、2、3、6、7、17、DRPLA では、原因遺伝子の翻訳領域における CAG という3塩基の繰り返し配列が異常に伸長することにより発症する。CAG 繰り返し配列は、アミノ酸としてはグルタミンとなるため、本症は異常に伸長したグルタミン鎖が原因であると考えられる。他に同様にグルタミン鎖の異常伸長を示す、ハンチントン病、球脊髄性筋萎縮症と併せて、ポリグルタミン病と総称される。

また、優性遺伝性の SCA8、10、31、36 は遺伝子の非翻訳領域にある 3～6 塩基繰り返し配列の異常な増大によっておこる。脆弱 X 関連振戦/運動失調症候群(FXTAS)も同様の機序でおきる疾患で、運動失調症を呈する。これらの疾患群は、「非翻訳リピート病」とも呼ばれ、繰り返し配列の部分が転写されて RNA として病態をおこすと考えられている。

一方、繰り返し配列ではなく、遺伝子の点変異や欠失などの静的変異でおきる疾患も多数解明された。優性遺伝性の SCA5、14、15、劣性遺伝性の「眼球運動失行と低アルブミン血症を伴う早発性運動失調症」などがその例である。この中に分類される疾患は多数あり、今後も増えることが予想される。

このほかに、発作性に運動失調症状を呈する疾患群がある。現在、脊髄小脳変性症の研究は進んでいるが発病や進行を阻止できる根治的治療法の開発につながる病態機序はまだ明らかになっていない。なお、ミトコンドリア病やプリオン病の患者で、脊髄小脳変性症として臨床診断されることがあるため注意を要する。

3. 症状

症候は失調症候を主体とするが、付随する周辺症候は病型毎に異なる。優性遺伝性の脊髄小脳変性症は、症候が小脳症候に限局する型(純粋小脳型)と、パーキンソニズム、末梢神経障害、錐体路症候などを合併する型(多系統障害型)に臨床的に大別される。孤発性の大部分は、前述したように多系統萎縮症であるが、残りが純粋小脳型の皮質性小脳萎縮症がある。劣性遺伝性の多くは多系統障害型であり、後索障害を伴う場合がある。一般的に小脳症候に限局する型の方が予後は良い。また SCA6や反復発作性失調症などで、症候の一過性の増悪と寛解を認める場合がある。SCA7は網膜黄斑変性を伴うことが多い。DRPLA の若年発症例は進行性ミオクロームスてんかんの病像を呈する。家族歴のない症例に対し、遺伝子診断を行う場合は、優性遺伝性疾患の場合は本人の結果が未発症の血縁者にも影響を与えることから、特に十分な説明と同意が必要である。

4. 治療法

純粋小脳型では、小脳性運動失調に対しても、集中的なリハビリテーションの効果があることが示唆されている。バランス、歩行など、個々人の ADL に添ったリハビリテーションメニューを組む必要がある。リハビリテーションの効果は、終了後もしばらく持続する。

薬物療法としては、失調症状全般に甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンや甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導体が使われる。

疾患毎の症状に対して対症的に使われる薬剤がある。有痛性筋痙攣に対する塩酸メキシレチン、反復発作性の失調症状、めまい症状に対するアセタゾラミド等が挙げられる。

ポリグルタミン病に関しては、ポリグルタミン鎖、もしくはそれが影響を及ぼす蛋白質や細胞機能不全をターゲットとした治療薬の開発が試みられているが、現在の所、有効性があるものはない。

5. 予後

予後は、病型により大きく異なる。またポリグルタミン病は症例の遺伝子型の影響を受ける。

○ 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)

25,447 人

2. 発病の機構

不明(遺伝的素因が示唆される)

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(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)

6. 重症度分類

Clinical-seriousness-of-spinoocerebellar-degeneration (1992)を用いてⅡ度以上を対象とする

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

神経・筋疾患調査研究班（運動失調症） 「運動失調症の医療基盤に関する研究班」

研究代表者 国立精神・神経医療研究センター 病院長 水澤英洋

○ 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。

【主要項目】

脊髄小脳変性症は、運動失調を主要症候とする神経変性疾患の総称であり、臨床、病理あるいは遺伝子的に異なるいくつかの病型が含まれる。臨床的には以下の特徴を有する。

- ① 小脳性ないしは後索性の運動失調を主要症候とする。
- ② 徐々に発病し、経過は緩徐進行性である。
- ③ 病型によっては遺伝性を示す。その場合、常染色体優性遺伝性であることが多いが、常染色体劣性遺伝性の場合もある。
- ④ その他の症候として、錐体路症候、パーキンソニズム、自律神経症候、末梢神経症候、高次脳機能障害などを示すものがある。
- ⑤ 頭部の MRI や X 線 CT にて、小脳や脳幹の萎縮を認めることが多いが、病型や時期によっては大脳基底核病変や大脳皮質の萎縮などを認めることもある。
- ⑥ 以下の原因による 2 次性脊髄小脳失調症を鑑別する：脳血管障害、腫瘍、アルコール中毒、ビタミン B1, B12, 葉酸欠乏、薬剤性（フェニトインなど）、炎症[神経梅毒、多発性硬化症、傍腫瘍性、免疫介在性小脳炎（橋本脳症、グルテン失調症、抗 GAD 抗体小脳炎）]、甲状腺機能低下症など。

診断確度の分類

- Definite：脊髄小脳変性症に合致する症候と経過があり、遺伝子診断か神経病理学的診断がなされている場合。
- Probable：
 - (1) 脊髄小脳変性症に合致する症候があり、診断基準の主要項目①②⑤および⑥を満たす場合。
または
 - (2) 当該患者本人に脊髄小脳変性症に合致する症状があり、かつその家系内の他の発症者と同一とみなされる場合。（遺伝子診断がなされていない場合も含む）
- Possible：脊髄小脳変性症に合致する症候があり、診断基準の主要項目①②⑤を満たすが、⑥が除外できない場合。

<重症度分類>

Clinical seriousness of spinocerebellar degeneration (1992)を用いてⅡ度以上を対象とする

小脳失調

Table 2—Clinical seriousness of spinocerebellar degeneration (1992).

Ⅰ度 (微度)	「独立歩行」 独り歩きは可能 補助具や担任の介助を要しない。	発病前(健常時)に比べれば異常であるが、ごく軽い障害。	発病時(健常時)に比べれば異常であるが、軽い障害。
Ⅱ度 (軽度)	「随時補助・介助歩行」 独り歩きはできるが、立ち上がり、方向転換、階段の昇降などの要所所で、壁や手摺りなどの支持補助具、または他人の介助を必要とする。	細かい動作は下手であるが食事にスプーンなどの補助具は必要としない。書字も可能であるが、明らかに下手である。	軽く障害されるが、十分に聞き取れる。
Ⅲ度 (中等度)	「常時補助・介助歩行—伝い歩行」 歩行できるが、ほとんど常に杖や歩行器などの補助具、または他人の介助を必要とし、それらがないときは伝い歩行が主体をなす。	手先の動作は全般に拙劣で、スプーンなどの補助具を必要とする。書字はできるが読みにくい。	障害は軽いが少し聞き取りにくい。
Ⅳ度 (重度)	「歩行不能—車椅子移動」 起立していられるが、他人に介助されてもほとんど歩行できない。移動は車椅子によるが、四つ這い、またはいざりで行う。	手先の動作は拙劣で、他人の介助を必要とする。書字は不能である。	かなり傷害され聞き取りにくい。
Ⅴ度 (極度)	「臥床状態」 支えられても起立不能で、臥床したままの状態であり、日常生活動作はすべて他人に依存する。	手先のみならず上肢全体の動作が拙劣で、他人の介助を必要とする。	高度に障害され、ほとんど聞き取れない。

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にするべき点
<u>0</u> まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
<u>1</u> 症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた 仕事や活動に制限はない状態である
<u>2</u> 軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
<u>3</u> 中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
<u>4</u> 中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である

5. 重度の障害： 常に誰かの介助を必要とする状態である。

寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする

6. 死亡

日本脳卒中学会版

食事・栄養（N）

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。

2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。

3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。

4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。

5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸（R）

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。

2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。

3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。

4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。

5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※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。

21 ミトコンドリア病

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

一方、環状の mtDNA 上には、欠失／重複、点変異(質的変化)とともに、通常一細胞内に数千個存在している mtDNA の量が減少しても(量的変化)病気の原因になる。すでに mtDNA 上に 100 個を超える病的点変異が同定されている。

3. 症状

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

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

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

4. 治療法

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

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

ミトコンドリア内の代謝経路では、各種のビタミンが補酵素としてはたらくており、その補充は理にかなっている。実際は、水溶性ビタミン類(ナイアシン、B1、B2、リボ酸など)が用いられる。コエンザイムQ10の効果は明らかではないが、使用することが多い。また MELAS の卒中様症状の軽減と予防を目的に L-アルギニンの臨床試験が行われたが、その結果は公表されていない。ミトコンドリア病患者の治療薬として薬効を科学的に証明する臨床試験に至った薬剤は我が国ではアルギニンが最初であり、今後もこのような臨床試験を進めてゆくことが肝要である

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)
1,087 人
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常)
3. 効果的な治療方法
なし(根治治療なし)
4. 長期の療養
必要(多彩な臓器症状などあり)
5. 診断基準
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)
6. 重症度分類
中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「ミトコンドリア病の診断と治療に関する調査研究班」

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

○ 付属資料

診断基準
重症度基準

<診断基準>

確実例、疑い例を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症状

- ① 進行性の筋力低下、横紋筋融解症、又は 外眼筋麻痺を認める。
- ② 知的退行、記憶力障害、痙攣、精神症状、一過性麻痺、半盲、皮質盲、ミオクローヌス、ジストニア、小脳失調などの中枢神経症状のうち、1つ以上を認める。又は手足のしびれなどの末梢神経障害を認める。
- ③ 心伝導障害、心筋症などの心症状、又は肺高血圧症などの呼吸器症状、又は糸球体硬化症、腎尿細管機能異常などの腎症状、又は強度の貧血などの血液症状、又は中等度以上の肝機能低下、凝固能低下などの肝症状を認める。
- ④ 低身長、甲状腺機能低下症などの内分泌症状や糖尿病を認める。
- ⑤ 強度視力低下、網膜色素変性などの眼症状、感音性難聴などの耳症状を認める。

(2) 検査・画像所見

- ① 安静臥床時の血清又は髄液の乳酸値が繰り返して高い、又は MR スペクトロスコピーで病変部に明らかな乳酸ピークを認める。
- ② 脳 CT/MRI にて、大脳基底核、脳幹に両側対称性の病変等を認める。
- ③ 眼底検査にて、急性期においては蛍光漏出を伴わない視神経乳頭の発赤・腫脹、視神経乳頭近傍毛細血管蛇行、網膜神経線維腫大、視神経乳頭近傍の出血のうち一つ以上の所見を認めるか、慢性期(視力低下の発症から通常6か月以降)における視神経萎縮所見を両眼に認める。
- ③④ 骨格筋生検や培養細胞 又は 症状のある臓器の細胞や組織でミトコンドリアの病理異常を認める。
必要に応じて、以下の検査を行い、
- ④⑤ ミトコンドリア関連酵素の活性低下 又は コエンザイム Q10 などの中間代謝物の欠乏を認める。または、ミトコンドリア DNA の発現異常を認める。
- ⑤⑥ ミトコンドリア DNA の質的、量的異常 又は ミトコンドリア関連分子をコードする核遺伝子変異を認める。

32. 参考事項

(ア) 病理検査

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

の異常を確認する。

(イ) 酵素活性・生化学検査

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

(ウ) DNA 検査

特異度が高い。病因的と報告されている、もしくは証明されたミトコンドリア DNA の質的異常である欠失・重複、点変異(MITOMAP: <http://www.mitomap.org/>などを参照)や量的異常である欠乏状態(正常の 20% 以下)があること、もしくは、ミトコンドリア関連分子をコードする核遺伝子の病的変異を認める。

(エ) 心症状の参考所見

心電図で、房室ブロック、脚ブロック、WPW 症候群、心房細動、ST-T 異常、心房・心室負荷、左室側高電位、異常 Q 波、左軸偏位を認める。心エコー図で、拡張型心筋症様を呈する場合は左心室径拡大と駆出率低下を認める。肥大型心筋症様を呈する場合は左室肥大を認める。拘束型心筋症様を呈する場合は心房の拡大と心室拡張障害を認める。心筋シンチグラムで、MIBI 早期像での取り込み低下と洗い出しの亢進、BMIPP の取り込み亢進を認める。

(オ) 腎症状の参考所見

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

(カ) 血液症状の参考所見

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

(キ) 肝症状の参考所見

中等度以上の肝機能障害(AST,ALT が 200 U/L 以上)、血中アンモニア値上昇(正常基準値以上)を認める。

(ク) 糖尿病の参考所見

血糖値(空腹時 $\geq$ 126mg/dl、OGTT2 時間 $\geq$ 200mg/dl、随時 $\geq$ 200mg/dl のいずれか)と HbA1c (国際標準値) $\geq$ 6.5% (hA1c(JDS 値) $\geq$ 6.1%)

(ケ) 乳酸値

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

4.3. ミトコンドリア病の診断

確実例 (1) ①～⑤のうち1項目以上あり、かつ(2) ①～⑤⑥のうち、2項目以上を満たすもの(計3項目必要)

疑い例 (1)①～⑤のうち1項目以上あり、かつ(2)①～⑤⑥のうち、1項目以上を満たすもの(計2項目必要)

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

評価法

1) セクション1～3について

点数の平均をとり、

軽症: 平均が2以下

中等症: 平均2以上

重症: 平均3以上

尚、小児(6歳以上)で評価が困難な場合は、評価できた項目の平均点を用いる。

2) セクション4～9について

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

3) 総合評価

セクション1～3とセクション4～9の評価のうち、重症度が高い方を総合的な重症度とする。但し、共に中等度の場合は、少なくとも二つ以上の臓器に中等度障害があると判定できるので、総合的な評価を重症とする。

セクション1: 日常生活動作(ADL)

A. 会話

0 正常

1 軽度障害 会話は理解できる

2 中等度障害 聴きなおされる事がある

3 重度障害 しばしば聴きなおされる

4 最重度障害 ほとんど内容が聞き取れない

B. 嚥下

0 正常

1 まれにむせる

2 時にむせる

3 刻み食あるいはペースト食

4 経管栄養または胃瘻

C. 書字

0 正常

- 1 軽度障害 わずかに小字あるいはゆっくり書字
- 2 中等度障害 小さいが判読可能
- 3 重度障害 すべてではないが大半が判読不能
- 4 最重度障害 ほとんど判読不能

D. 食事

- 0 正常
- 1 やや緩慢で不器用だが介助不要
- 2 自分で一口サイズにすることができるが、一部介助は必要
- 3 一口サイズにすると、自分で食べることはできる
- 4 全介助

E. 更衣

- 0 正常
- 1 やや緩慢で不器用だが介助不要
- 2 時にボタンや着衣に介助が必要
- 3 多くの介助を要するが自分でできることもある
- 4 全介助

F. 洗面・入浴

- 0 正常
- 1 やや緩慢で不器用だが介助不要
- 2 入浴介助が必要あるいは非常に緩慢で時間を要す
- 3 洗顔、歯磨き、風呂場に行くのに介助を要す
- 4 全介助

G. 発作症状(片頭痛、けいれんなど)

- 0 なし
- 1 1回／月未満
- 2 1回／月～1回／週
- 3 1回／週～1回／日
- 4 1回／日以上、痙攣重積

セクション2: 高次脳機能

A. 記憶力、見当識

- 0 正常
- 1 軽度障害 (日常的に問題にならない程度だが、一部に健忘がある)
- 2 中等度障害 (見当識障害はあるが、簡単な対応はできる)
- 3 重度障害 (時間や場所の見当識障害があり、日常生活が著しく困難)
- 4 最重度障害 (人に対する見当識はあるが、日常生活上の対応能力は皆無)

B. 動機付けと意欲

- 0 正常

- 1 何となく気力がない
- 2 気力がなく、限定した興味
- 3 気力がなく、日常生活が制限される
- 4 どんな作業でも遂行することができない

セクション3:運動

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

セクション4:視覚

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

セクション5:聴覚

- 0 <10 dB の聴力低下
- 1 10～20 dB の聴力低下(軽度難聴)
- 2 20～40 dB の聴力低下(中等度難聴、ささやき声が聞こえない)
- 3 >40 dB の聴力低下(重度難聴、しかし補聴器で改善)
- 4 >40 dB の聴力低下(最重度難聴、補聴器でも改善せず)

セクション6:心合併症

- 0 正常心電図、心エコー
- 1 不整脈、軽度左室機能低下(EF>60%)、無症候性心肥大所見
- 2 心エコーで心筋症所見があつて EF<60%、またはペースメーカー装着
- 3 中等度心筋症(EF<40～60%)
- 4 重度心筋症

セクション7:腎機能

- 0 正常
- 1 クレアチンクリアランス <50-90%
- 2 クレアチンクリアランス 30-50%
- 3 クレアチンクリアランス 10-30%
- 4 クレアチンクリアランス <10%、または透析が必要

セクション8:血液機能

- 0 正常
- 1 軽度の貧血
- 2 中等度の貧血
- 3 高度な貧血、または汎血球減少症
- 4 交換輸血、頻回の輸血が必要な貧血

セクション9:肝機能

- 0 正常
- 1 AST、ALT の軽度上昇
- 2 AST、ALT の中等度上昇
- 3 AST、ALT の高度上昇、高アンモニア血症または黄疸

※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ったり、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、致死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、持続性の鰐口瘡、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いても、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. 先天性角化不全症

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

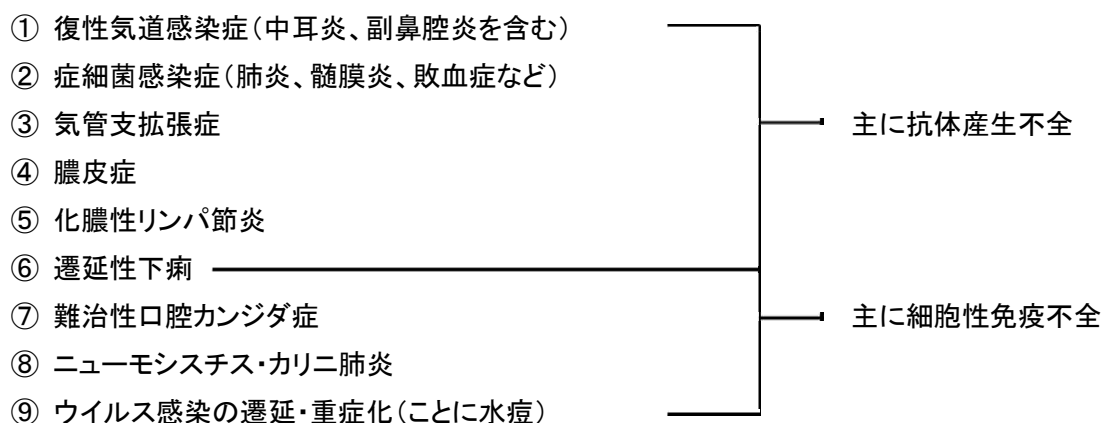
免疫不全症の多くに共通してみられる易感染性は、次のように要約される。

(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わせでみられる。



<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/ulし、
好中球も欠損または著減:<200/ul
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/ul)し(T-B-NK-)、T細胞は欠損または著減:<300/ul
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 フエ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 SMARCA1 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
頭髮はまばらで短く、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 症候群は片アリの 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。

< 先天性角化不全症 >

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 Hoyerall-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不全症は、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性伝染性単核症
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. $CD3^+ TCR^{\alpha\beta} CD4^+ CD8^-$ 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 $\leq 200/\text{ml}$ 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 $500/\mu\text{l}$ 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^{2型}(AP3B1)、Griscelli症候群^{2型}(RAB27A)、p14欠損症(P14/MAPBPIP)、WHIM症候群(CXCR4)や糖原病Ⅱb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 (*IKBKG*、*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~~70% 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1mm³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1.0g/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(阻害薬等の代替治療薬の投与を含む)、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。