

## 既存の指定難病等の診断基準の修正案（個票）

## 120 遺伝性ジストニア

## ○ 概要

## 1. 概要

ジストニアとは持続性の筋収縮により生じる症状で、一部の患者では筋収縮の持続が短く不規則であったり、間歇的・律動的に観察されることもある。持続性の異常な筋収縮により姿勢の異常を来す事が多い。

遺伝性ジストニアは遺伝子の異常によりジストニア症状を含む様々な症状を来す疾患で、DYT シリーズに属する群と金属代謝に関連する NBIA シリーズに属する疾患が多くを占める。

幼児から青年期（遅くとも 30 歳代）に、いずれかの四肢、体幹、頭頸部のジストニアにより発症することが多い。ジストニアは進行性に症状の増悪や姿勢の異常を来し、歩行障害、起立障害、座位障害を来す。疾患によっては精神発達遅滞や知的機能減退を示す例もある。

## 2. 原因

DYT シリーズでは約半数で病因遺伝子が同定され、NBIA シリーズも多くは病因遺伝子が同定されている。

## 3. 症状

持続性または反復性の筋緊張のために、顔面・頭頸部、四肢・体幹筋の定型的な肢位・姿勢の異常や不随意運動を生じる。症状の分布により、局所性・分節性・全身性に分けられる。また、発作性ミオクローヌスを伴うものやパーキンソニズムを伴うものもある。特定の動作に随伴してジストニアが出現することや、特定の感覚的な刺激によって症状が軽減する感覚トリックが認められることが多い。また、音楽家や理容師、タピスト、スポーツ選手など、特定の職業動作に伴って出現することがある。

## 4. 検査所見：

NBIA シリーズでは MRI で基底核への鉄沈着像を認める。DYT シリーズでは DYT3 以外では画像検査での異常所見は明らかでない。

aceruloplasminemia ではセルロプラスミン欠損、糖尿病などを認め、neuroferritinopathy ではフェリチン値低値を認める。

## 5. 治療

薬物治療（抗コリン剤、抗てんかん薬、L-dopa 製剤など）やボツリヌス毒素の局部注射療法、定位脳手術（後腹側淡蒼球凝固術、視床凝固術、脳深部刺激療法）がある。

全身性や分節性ジストニアで症状が広範囲の場合、薬物療法は無効で、脳深部刺激療法（淡蒼球内節）が著効することが多い。

## 6. 予後

通常、治療により症状は一定程度改善しても根治せず持続する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 500 人
2. 発病の機構  
未解明
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症治療は存在するが、根治療法は未確立)
4. 長期の療養  
必要(症状が継続し、進行性の経過をたどる)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
Barthel-Index を用いて 85 点以下を対象とする。

○ 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  
「ジストニアの成因と治療に関する研究班」  
「ジストニアの疫学、病態、治療に関する研究班」  
研究代表者 国立病院機構相模原病院神経内科学 医長 長谷川一子

## ＜診断基準＞

いずれかの病型で確定診断されたものを対象とする。

### 遺伝性ジストニアの診断基準

#### A 症状

ジストニアは持続性の筋収縮により生じ、一部の患者では筋収縮の持続が短く不規則であったり、間歇的で律動的に観察されることもある。動作異常あるいは異常姿勢を示す。

#### B 特徴とされる所見

1. 本来、意識せずに遂行できる書字などの動作、姿勢の維持で症状が出現する。
2. 特定の動作や環境によって症状が出現する(動作特異性)。
3. 異常動作や異常姿勢には一定のパターンがある(定型性)。
4. 特定の感覚刺激により症状が軽快することがある(感覚トリック)。

#### C 検査所見

1. 表面筋電図で拮抗関係にある筋が同時に収縮する(共収縮)。
2. 多くの例で病因遺伝子が確認される(下記図、表参照)。

#### D 診断、鑑別診断

(1)以下の疾患を鑑別する。

Wilson 病、遺伝性神経変性疾患:SCA1、2、3、17、PARK2、6、15、家族性痙性対麻痺、ハンチントン病、神経有棘赤血球症、GM2 ガングリオシドーシス、GM1 ガングリオシドーシス、Niemann-Pick 病、レット症候群、パーキンソン病、パーキンソン症候群、脳血管障害、抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニアなど。抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニアでは、薬歴聴取が重要である。

ジストニアと他の不随意運動との鑑別として、振戦、ミオクローヌス、チック、アテトーゼ、舞蹈病、バリスム、筋痙攣、スパズム、ジスキネジアが挙げられる。

(2)ジストニアを示す遺伝性疾患であることを確認し、下記のフローチャートを参考に診断を進める。

(3)DYT シリーズ各病型と NBIA シリーズの各病型相互の鑑別も必要で、表1及び表2及び各病型の診断指針に基づき、いずれの病型かが確定されたものを対象とする。

図. 長谷川班による遺伝性ジストニアの診断フローチャート

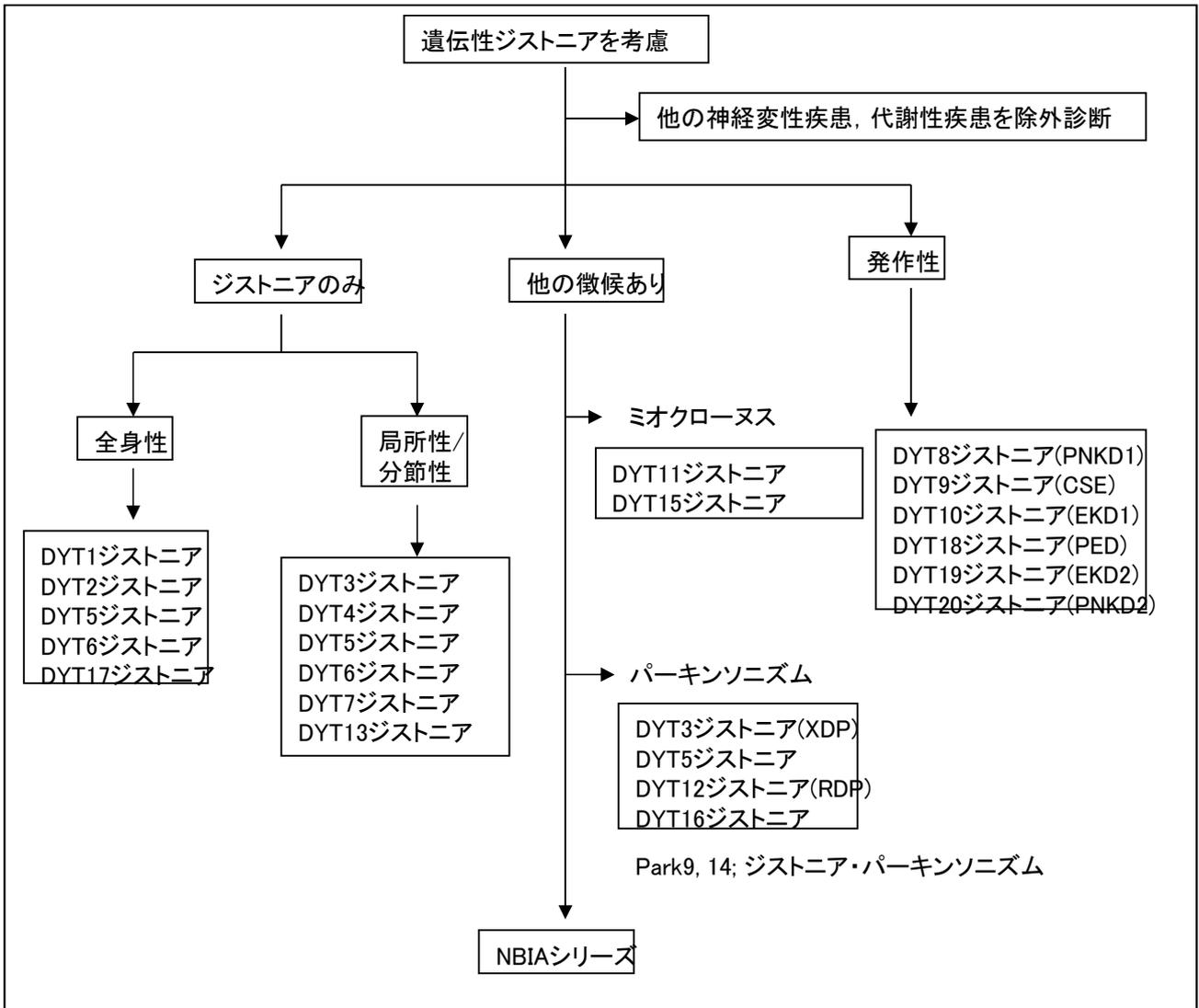


表1 遺伝性ジストニア (DYT シリーズ)

名称・別称	遺伝形式	遺伝子	遺伝子座	遺伝子産物	発症年齢	症状	分布
DYT1 ジストニア	AD	<i>DYT1</i> ・ <i>TOR1A</i>	9q34	torsinA	小児	全身性ジストニア. 部分症状にとどまるものもある	多地域
DYT2 ジストニア	AR	—	—	—	小児	全身性ジストニア	スペインのロマ
DYT3 ジストニア XDP, lubag	XR	<i>TAF1</i>	Xq13.1	TAF1	成人 平均 35 歳	全身性ジストニア, ジストニア運動が著明, しだいにパーキンソニズムに	フィリピンに多発
DYT4 ジストニア	AD	<i>DYT4</i>	—	—	13-37 歳	喉頭ジストニア, やがて全身性	オーストラリアの 1 家系
DYT5 ジストニア 瀬川病	AD	<i>GCH1</i>	14q22.1-22.2	GCH1	小児	歩行障害, 日内変動, 睡眠による改善, レボドパ反応性	日本・多地域
DYT6 ジストニア	AD	<i>DYT6</i> <i>THAP1</i>	8q21-22	THAP1	5-35 歳 平均 19 歳	頭頸部ジストニア, 上肢ジストニア. 一部は全身性に.	米国メノナイト・欧米
DYT7 ジストニア	AD	<i>DYT7</i>	18p	—	28-70 歳 平均 43 歳	局所性ジストニア; 頸部, 喉頭, 上肢	北西部ドイツ・中欧
DYT8 ジストニア PNKD1	AD	<i>PNKD1</i> <i>MR-1</i>	2q33-35	MR1	小児	非運動誘発性発作性ジストニア, 舞踏運動, アテトーシス	多地域
DYT9 ジストニア CSE	AD	<i>CSE</i>	1p	—	2-15 歳	非運動誘発性発作性ジストニア, 非発作時の対麻痺	ドイツの 1 家系
DYT10 ジストニア EKD 1	AD	<i>EKD 1</i>	16p11.2-q12.1	—	小児/成人	運動誘発性発作性ジストニア	日本・多地域
DYT11 ジストニア MDS	AD	<i>SGCE</i>	7q21	SGCE	小児/青年	全身性/局所性ジストニア, ミオクロヌス, アルコール反応性	欧米
DYT12 ジストニア RDP	AD	<i>ATP1A3</i>	19q13	ATP 1A3	14-45 歳	急性発症完成の顔面口部ジストニアとパーキンソニズム	北米
DYT13 ジストニア	AD	<i>DYT13</i>	1p36.13-36.32	—	5-40 歳代 平均 16 歳	頭部/頸部/上肢の分節性ジストニア	イタリアの 1 家系
DYT14 ジストニア(DYT5 に同じなので削除)							スイスの 1 家系
DYT15 ジストニア	AD	<i>DYT15</i>	18p11	—	小児/青年	ジストニアとミオクロヌス	カナダの 1 家系
DYT16 ジストニア	AR	<i>DYT16</i> <i>PRKRA</i>	2q31.3	PRKRA	2-18 歳 12 歳頃が多	ジストニア・パーキンソニズム	ブラジル
DYT17 ジストニア	AR	<i>DYT17</i>	20p11.2-2-q13.12	—	14 歳から 19 歳	頸部捻転から分節性, 全身性に進展	レバノンの 1 家系
DYT18 ジストニア PED	AD	<i>SLC2A1</i>	1p35-p31.3	GLUT1	小児期	長時間運動で誘発される発作性ジストニア, 舞踏アテトーシス	欧米
DYT19 ジストニア EKD 2	AD	<i>EKD 2</i>	16p13-q22.1	—	7-13 歳	運動誘発性発作性でジストニアか舞踏運動	インドの 1 家系
DYT20 ジストニア PNKD2	AD	<i>PNKD2</i>	2q31	—	小児期- 50 歳代	非運動誘発性発作性ジストニアが手足に	カナダの 1 家系

ATP1A3 : Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-transporting ATPase alpha-3 chain

CSE : Paroxysmal choreoathetosis and episodic ataxia and spasticity

EKD : Episodic kinesigenic dyskinesia

GCH1 : GTP cyclohydrolase 1

GLUT1 : Glucose transporter 1

MR-1: Myofibrillogenesis regulator 1

PED : Paroxysmal exercise-induced dyskinesia

PNKD : Paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia

PRKRA : Protein kinase, interferon-inducible double-stranded RNA-dependent activator

RDP : Rapid-onset dystonia parkinsonism

SGCE : e-sarcoglycan

TAF1: TAF1 (TATA box-binding protein –associated factor 1) RNA polymerase II

THAP1 : thanatos-associated protein (THAP) domain containing , apoptosis associated protein 1

XDP : X-linked dystonia-parkinsonism

表2 NBIA の特徴

	疾患	遺伝様式	遺伝子	発症年齢	臨床症状	MRI 所見
NBIA1	Classical PKAN	AR	<i>PANK2</i>	<6 歳	歩行障害、ジストニア、痙直、網膜色素変性症	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Eye-of-the tiger<sup>7)</sup> sign</li> <li>● 淡蒼球と黒質への鉄枕着</li> </ul>
	Atypical PKAN	AR	<i>PANK2</i>	平均 14 歳 (1~28 歳)	言語障害(錯語、講語障害)、ジストニア、痙直、認知障害、精神症状	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Eye-of-the tiger sign</li> <li>● 淡蒼球と黒質への鉄沈着</li> </ul>
NBIA2a	Classical INAD	AR	<i>PLA2G6</i>	平均 1 歳 (0.5~2.5 歳)	精神・運動発達遅滞、体幹低緊張、ジストニア、痙直、小脳失調、てんかん	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 淡蒼球と黒質に限局した鉄沈着</li> <li>● 小脳萎縮</li> </ul>
NBIA2b	Atypical INAD	AR	<i>PLA2G6</i>	平均 4.4 歳 (1.5~6.5 歳)	社会的退行、失調、言語発達遅滞	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 淡蒼球と黒質に限局した鉄沈着</li> <li>● 小脳萎縮</li> </ul>
NBIA3	Neuroferritinopathy	AR	<i>FTL</i>	平均 39 歳 (13~63 歳)	認知障害なし、舞踏運動、ジストニア	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 基底核、小脳、大脳皮質への鉄枕着</li> <li>● 被殻と尾状核の空胞化</li> </ul>
NBIA4	aceruloplasminemia	AR	<i>CP</i>	平均 51 歳 (16~72 歳)	認知症、網膜病変、小脳失調	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 基底核、小脳、大脳皮質への鉄枕着</li> </ul>
	FAHN	AR	<i>FA2H</i>	3~11 歳	精神発達遅滞、ジストニア、錐体路障害、失調、眼症状(視神経萎縮、眼球運動障害)、てんかん	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 淡蒼球への鉄枕着</li> <li>● 大脳萎縮、小脳、脳幹萎縮</li> </ul>

NBIA: Neurodegeneration brain iron accumulation, PKAN: pantothenate kinase associated neurodegeneration,

PANK2: pantothenate kinase 2, PLA2G6: Phospholipase A2 group 6, INAD: infantile neuroaxonal dystrophy, FTL: ferritin light chain

CP: ceruloplasmin, FAHN: fatty acid hydroxylase associated neurodegeneration

## DYT1 ジストニア

### 診断指針

i) 遺伝様式：常染色体優性（遺伝子座 9q34、遺伝子 *DYT1=Tor1A*、遺伝子産物 torsinA）

ii) 発症年齢：小児期。20 歳以上はまれである。

iii) 神経所見：全身性ジストニアが多い。

上肢あるいは下肢に始まり、下肢発症型の方が全身性に進行しやすい。

局所性ジストニアにとどまり、全身性とならないこともある。

iv) 臨床検査所見：画像検査では異常を認めない。

v) 鑑別診断：ジストニアを示す他の一次性、二次性ジストニア

VI) 確定診断：*DYT1* 遺伝子での GAG 欠失を検出する。浸透率が低いので、他の疾患を除外できることが必要である。

VII) 参考事項：一次性全身性ジストニア（捻転ジストニア）の代表的疾患である。若年発症のジストニアでは瀬川病とともに第一に疑う。局所性ジストニア、成人発症などの報告もある。*DYT1* 遺伝子の浸透率は 30% とされる。*DYT1* 遺伝子での GAG 欠失の検出は比較的容易である。

【疾患概念】第 9 染色体 9q34 にある *DYT1* 遺伝子変異による常染色体優性遺伝性、若年発症の一次性全身性ジストニアである。*DYT1* 遺伝子産物は torsinA タンパクで、*DYT1* ジストニアでは野生型 torsinA の 302、303 番の 2 個の連続するグルタミン酸が 1 個になっている。

【疫学】我が国の疫学調査の結果から全国で 100 人未満と推定できる。

症状；平均発症年齢は約 12 歳である。29 歳以後の発症は稀である。90-95% の症例でジストニアが下肢か腕に始まり、ついで他の身体部分に広がる。下肢に始まる症例の方が上肢で始まるものより若年発症の傾向があり、全身型に移行する可能性が高く、進行も早い。一般に 5～10 年間進行する。進行により罹患部位の変形をきたす。頸部ジストニアでは屈曲、捻転がみられる。瞬間的な頭部の動きを伴うこともある。上半身では捻転運動、異常姿勢により著明な屈曲をきたす。脊椎側弯症、後弯症、骨盤捻転が生じる。歩行困難から歩行不能になる例もある。知能は正常である。高齢発症、局所性ジストニアにとどまるもの、外傷など誘因があるもの、球症状で始まるものなど変異が大きい。最近もさまざまな非典型例が注目されている。

### 【病型】

上肢型：書痙などで始まり、周辺に広がる。反対側にも生じ、やがて上半身、頸部にひろがる。

下肢型：歩行異常で始まり、内反尖足など異常肢位をとる。体幹にひろがって屈曲、捻転を生じる。

3・26 歳に症状発現の”window“があり、上肢か下肢のジストニアを生じる。65% はその後 5-10 年で進行して全身性か多巣性になる。残り 10% は分節性で、25% が局所性にとどまる。部位から言うと上肢が最多で 95% 以上である。ジストニア運動も突発的であったり振戦であったり、ミオクローヌス・ジストニア様であったりする。体幹・頸部は 25-35%、頭部は 15-20% で少ないのが特徴である<sup>18</sup>。

【検査所見】形態的な画像所見は正常である。FDG-PET では、前補足運動野（6 野）、頭頂皮質（40/7 野）、被殻、帯状回（24/32 野）、小脳皮質で代謝の亢進がみられた<sup>7</sup>。

【診断】26 歳までに発症の全身性ジストニアでは *DYT1* 遺伝子変異を調べるべきである。非典型例も多い。

【遺伝子変異】*DYT1* 遺伝子変異は第 5 エクソンの GAG 3 塩基の欠失である。浸透率が 30% であることに対して、対立アレルに保護的な変異が想定されている。216 番のアミノ酸はアスパラギン酸であるが、これが対立アレルでヒスチジンに変わっていると非発症保因者になることがわかった。また、同一アレルに、そして、同一ペプチド鎖上にグルタミン酸欠失と 216 番アスパラギン酸の両者があることによ

て *DYT1* が浸透し病変を生じること示唆された。これらのことで、浸透率が 60%程度までの減少が説明される。

## DYT 5 ジストニア／瀬川病／ドパ反応性ジストニア

### 診断指針

- i) 遺伝様式：常染色体優性（遺伝子座 14q22.1-22.2、遺伝子 *GCH1* 遺伝子産物 GCH1）
- ii) 発症年齢：10 歳以下に多い。
- iii) 神経所見：下肢ジストニアにより歩行障害をきたす。尖足、内反尖足が多い。日内変動があり、昼から夕方にかけて症状が悪化し、睡眠によって改善する。固縮、姿勢時振戦がある。レボドパにより著明に改善する。
- iv) 臨床検査所見：画像所見に異常はない。  
髄液中ホモバニリン酸の低下。
- v) 鑑別診断：他のレボドパ反応性ジストニア  
常染色体劣性若年発症パーキンソニズムなど
- Vi) 確定診断：日内変動を伴う下肢ジストニアでレボドパによく反応し、GTP cyclohydrolase 1 (GCH1) 活性の低下か GCH1 の変異がみられることによる。

参考事項：不完全浸透で、女性優位（4：1 またはそれ以上）に発症する。成人発症例もある。年齢とともに日内変動の程度は減少する。髄液中ビオプテリン、ネオプテリンの低下は DYT5 を強く示唆する。GCH-1 の変異の検出はやや困難である。

【疾患の概念】 GCH 1 の活性低下に基づき、レボドパによく反応する日内変動を伴う下肢ジストニアである。1971 年に瀬川らが“著明な日内変動を呈する遺伝性進行性脳基底核疾患”として報告した。

【疫学】 我が国の疫学調査では 100～200 人の症例が推定されている。

【臨床症状・検査所見】 下肢優位の姿勢ジストニア（下肢の尖足あるいは内反尖足）が主症状で、立位時に腰椎前弯や頸部後屈位、後膝反張を認め、体幹の捻転ジストニアはない。著明な日内変動を呈し、昼から夕方にかけて症状が悪化し、睡眠によって改善する。年齢とともに日内変動の程度は減少する。10 才以降になると姿勢時振戦（8-10Hz が多い）が出現する。軽度の筋強剛を認める。深部腱反射は亢進し、時に足クローヌスが出現する。知能は正常である。検査所見に異常は認めない。手の動作性ジストニアなど部分症状を来す例がある。

【治療・予後】 L-ドーパによく反応し、L-ドーパ反応性ジストニア（Dopa responsive dystonia; DRD）の一つである。比較的少量で反応し、効果減弱は少ない。日内変動が著明のときドーパゴニストを用いる。剖検で黒質のメラニン色素の減少をみとめるが、細胞死はないと考えられている。

【遺伝子変異】 L-erythrotetrahydrobiopterin (BH4) はチロシン水酸化酵素の補酵素で、この合成酵素が GCH 1 である。14q 22.1-q22.2.にある。一瀬らによって瀬川病における活性低下と、遺伝子変異が見いだされた。変異は GCH 1 の全長にわたって見られる。変異と症状の関連は見いだされない。

【類似疾患（他のドパ反応性ジストニア）】 GCH1 以外のビオプテリン代謝酵素、チロシン水酸化酵素 (TH) の変異も明らかになった。TH 変異は常染色体劣性の瀬川病で Q381K<sup>12</sup> について L205P<sup>13</sup> のホモ変異として見いだされた。乳児期発症で不随意運動と筋強剛が少量レボドパによく反応した。ヘテロ複合変異もみられる。ビオプテリン代謝酵素の 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase (6-PTS)、sepiapterin reductase、carbinolamine-4a-dehydratase<sup>1</sup>、dihydropteridine reductase の変異も報

告されている。乳児発症で高フェニルアラニン血症を伴い重症形である。

## DYT 6 ジストニア

### 診断指針

- i) 遺伝様式：常染色体優性（遺伝子座 8q21-22、遺伝子 *THAP1*、遺伝子産物 THAP1)
- ii) 発症年齢：5-38 歳、平均 16 歳
- iii) 神経所見：上肢発症と頭頸部発症が半数ずつである。  
30%は全身性に進展する。  
ADL を阻害するのは頭頸部のジストニアと発声困難である。
- iv) 鑑別診断：他の優性遺伝を示すジストニア。特に DYT1 を否定する必要がある。
- v) 確定診断：常染色体優性遺伝で四肢のジストニアで発症し、*THAP1* に変異が見られる。  
参考事項：限局性で発症しても次第に四肢に広がることが多い。成人発症では限局性のまま経過することもある。米国のメノナイト(Amish-Mennonite)の 2 家系 (M、C) で報告され、その後 1 家系 (R) が追加された。浸透率は 35 歳までに 60%。

疾患の概要；青年期発症の特発性捻転ジストニアで、優性遺伝様式をとる。2009 年に *THAP1* 遺伝子変異が見出された。浸透率は 35 歳までに 60%である。

発症部位は、半数は上肢で、残りの半数は頭部（喉頭、舌、顔面）や頸部である。下肢発症は 1 例のみ。2 例では局所性ジストニアにとどまり、8 例が分節性、12 例が全身性あるいは多巣性で下肢にも及ぶ。下肢に及ぶものは半数であるが移動補助具の必要なものは 2 例である。上肢障害 19 例、発声障害は半数である。ADL を阻害するのは頭頸部のジストニアとそれに伴う発声困難である。

DYT 1 との鑑別は DYT 1 が下肢から発症することが多いのに比較して、頭頸部から発症することが多いこと、構語障害が多いことである。DYT13 は 1 p に連鎖するが、発症年齢、症状の分布ともによく似ている<sup>2)</sup>。

## DYT8 ジストニア、発作性非運動誘発性ジスキネジア 1：PNKD1

### 診断指針

- i) 遺伝形式：常染色体優性遺伝（遺伝子座 2q33-35、遺伝子 *MR-1*、遺伝子産物 MR-1)
- ii) 発症年齢：小児期
- iii) 神経所見：非運動誘発性の発作性のジストニア、舞踏アテトーシスを示す。一側の上下肢に生じることが多いが、両側のことも体幹や顔面を含むこともある。数分～数時間の発作を 1 日数回～数ヶ月に 1 回程度生じる。  
アルコール・カフェイン摂取、緊張感、疲労などが誘因になる。
- iv) 臨床検査所見：脳画像 (CT、MRI) や脳波を含めて特記すべきことはない。
- v) 鑑別診断：他の発作性ジストニア・ジスキネジア (表 2)
- vi) 確定診断：非運動誘発性の発作性のジストニア、舞踏運動、アテトーシスが見られ、*MR-1* 遺伝子に変異が認められる。

参考事項；発作時にけいれんや意識障害を伴わない。発作間歇期には神経学的異常を認めない。

疾患の概要；乳児期に始まる発作で、大きな発作と小さな発作があり、疲労感と胸部、咽喉部の締め

付け感の後、両手の持ち上がる発作が起こる。足にも広がり歩行障害が起こり、複視と霧視をきたす。数分続いておさまるのが小さい発作で、これより長いものが大きい発作であるが、後者では眼球上転発作を伴う。昼食時、夕食時に多く、意識消失は伴わない。アルコールの摂取、コーヒー・お茶・ココロラ摂取、疲労、(過度の)集中が誘引となる。1日に2回の小さな発作と1回の大きな発作をきたすことが多い。睡眠による軽快が指摘された。発作は生命予後には影響しない。

遺伝子異常； *MR-1* (myofibrillogenesis regulator 1) の変異

表3 発作性ジスキネジアの分類

	持続時間	遺伝性	孤発性	二次性	治療薬
PKD 発作性運動誘発性ジスキネジア	5分以内 多くは30秒以内	EKD1=DYT10 EKD2=DYT19	75%	多発性硬化症 副甲状腺機能低下症など	カルバマゼピン
PNKD 発作性非運動誘発性ジスキネジア	5分以上 多くは30分-3時間	PNKD1=DYT8 PNKD2=DYT20 CSE=DYT9	?	多発性硬化症 低血糖/高血糖など	クロナゼパム?
PED 発作性労作誘発性ジスキネジア	中間 多くは5-30分	PED=DYT18	?	頭部外傷など	ケトン食

EKD：Episodic kinesigenic dyskinesia

CSE：Paroxysmal choreoathetosis and episodic ataxia and spasticity

### DYT9 ジストニア、発作性舞踏アテトーシス・痙性対麻痺：CSE

#### 診断指針

- i) 遺伝様式：常染色体優性（遺伝子座 1p）
- ii) 発症年齢：2-15歳
- iii) 神経所見：非運動誘発性の発作性のジストニアを四肢に生ずる。発作時に複視や構音障害、口唇や下肢の錯感覚を伴う。頭痛を伴うこともある。発作は約20分間で2/日～2/年程度生じる。間歇期に痙性対麻痺を合併する。
- iv) その他の症状：知能低下を合併する場合もある。
- v) 臨床検査所見：脳波上は全般的な徐波化が報告されている。過呼吸負荷で増強される。  
脳画像（CT、MRI）に特記すべきことはない。
- vi) 鑑別診断：他の発作性ジストニア（表参照）
- vii) 確定診断：非運動誘発性の発作性のジストニアがみられ、間歇期に痙性対麻痺を伴う。  
参考事項；運動、アルコール摂取、緊張感、疲労などが誘因になる。

### DYT10 ジストニア、反復発作性運動誘発性ジスキネジア 1：EKD1

#### 診断指針

- i) 遺伝様式：常染色体優性（遺伝子座 16p11-q21）
- ii) 発症年齢：小児-成人
- iii) 神経所見：急激な随意運動に伴って発作性のジストニアを生じ、転倒する。10-30秒で5分を越えな

い発作を1日に数十回～数日に1回繰り返す。予期しない随意運動で誘発されやすく、時に驚愕も誘因になる。日本では運動静止・脱力発作で転倒しないことも多い。

- iv) その他の症状：他の特徴的な症候は知られていない。
- v) 臨床検査所見：脳画像（CT、MRI）や脳波を含めて異常がない。
- vi) 鑑別診断：他の発作性ジストニア。
- vii) 確定診断：急激な随意運動に伴って発作性のジストニアを生じ、転倒する。

参考事項：発作は一側の上肢に生じることが多いが、両側のことも体幹や顔面を含むこともある。発作時にけいれんや意識障害を伴わない。発作間歇期には原則として神経学的異常を認めない。

疾患の概要；発作性運動誘発性コレオアテトーシス (Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis：PKC) は繰り返し起こる短時間の不随意運動である。類似病態がいくつかの名称で呼ばれる。反復発作性運動誘発性ジスキネジア (Episodic kinesigenic dyskinesia：EKD)、良性家族性乳児痙攣 (benign familial infantile convulsion：BFIC)、乳児痙攣・発作性コレオアテトーシス (infantile convulsion and paroxysmal choreoathetosis：ICCA) があり、EKD1、BFIC2、ICCA の遺伝子座は16番染色体のセントロメア付近にあり対立遺伝子疾患の可能性がある。

急激な随意運動の開始の際のみに生じる不随意運動で発作は10秒程度と短い。準備運動によって頓挫が可能で、意識障害はない。下肢に始まり上行し体幹、上肢に及ぶ。感覚性の前兆があつて、発作はほぼ毎日おこり数回で、知能は全く正常、発作間歇期には全く正常と記載された。日本の症例は不完全脱力発作が多い。

## DYT11 ジストニア、ミオクローヌス・ジストニア症候群：MDS

### 診断指針

- i) 遺伝様式：常染色体優性（遺伝子座7q21、遺伝子 *SGCE*、遺伝子産物 *SGCE*）
- ii) 発症年齢：小児期から青年期
- iii) 神経所見：ミオクローヌスとジストニアを主体とする。軽症では本態性ミオクローヌスとなる。ミオクローヌスは頸部、上肢に多い。ジストニアは、捻転ジストニア、頸部ジストニア、書痙などである。アルコールで改善する。
- iv) その他の症状：精神科的異常を伴うことが多い。
- v) 臨床検査所見画像所見：異常がない。
- vi) 鑑別診断：他の優性遺伝を示すジストニア。
- vii) 確定診断：ミオクローヌス・ジストニアあるいは本態性ミオクローヌスの症例で、イプシロン・サルコグリカン(*SGCE*)遺伝子の変異を見出すことによる。

参考事項：アルコール反応性ミオクローヌスは本症を示唆する。不完全浸透性で男性に発症が多い。イプシロン・サルコグリカンの変異部位、変異形式は多様で、検出はやや困難である。

疾患の概要；ミオクローヌス・ジストニアが優性遺伝性疾患として確立したのは1988年のQuinn NPらによる。

臨床症状はミオクローヌスとジストニアが主要症状である。軽症では本態性ミオクローヌスとなる。ミオクローヌスが主症状で動作を阻害する。上肢と体幹筋に多く、大半はアルコールで改善する。静止時に生じ動作で増強する<sup>2</sup>。ジストニアは通常軽度にとどまり頸部ジストニア（痙性斜頸）、上肢ジストニア（書痙）となる。典型的には20歳までに発症する。ときにジストニア単独、一過性ジストニアとなる

こともある。精神障害多発(OCD、パニック発作など)、アルコール依存となる家系もある。てんかんと脳波異常(発作性、非発作性)の報告もあり、てんかんは DYT11 を否定する根拠にはならないとされた。

治療ではレボドパは無効、クロナゼパム、バルプロ酸はやや有効、アルコールは著効であった。アルコール反応性にはリバウンドもあり飲酒後悪化することもある。

遺伝様式は常染色体優性遺伝。不完全浸透。父・息子での遺伝子の伝達で発症頻度が高い。maternal imprinting とされる。SGCE 遺伝子が父親由来のみのものが発現することは、はじめマウスの SGCE 遺伝子でみいだされた。

遺伝子変異はイプシロン・サルコグリカン(SGCE)のノンセンス変異、小欠失によるフレームシフト、ミスセンス変異により機能喪失型の変異がもたらされるが、これが、ヘテロにみられる。染色体異常による SGCE 全欠失(ヘテロ)も報告された。また、最近エクソン欠失も明らかになり、定量的 PCR が必要とされている。典型的なミオクローヌス・ジストニアで SGCE 変異の見出される割合は 20%にすぎない。

DYT12、ジストニア、急性発症ジストニア・パーキンソニズム：RDP/小児交互性片麻痺、alternating hemiplegia of childhood; AHC/小脳失調症深部反射消失凹足視神経萎縮感覚神経障害性聴覚障害 cerebellar ataxia, areflexia, pes cavus, optic atrophy, and sensorineural hearing loss; CAPOS  
当初、RDPのみが知られていたが、最近、上記の3病型があることが確認された。3疾患は臨床症状がオーバーラップしていることもある。

## 診断指針

### (1) RDP

- i) 遺伝様式：常染色体優性(遺伝子座 19q13、遺伝子 *ATP1A3*、遺伝子産物 ATP1A3)
- ii) 発症年齢：14-45 歳
- iii) 神経所見：急性に発症する。2-3 分から 1 ヶ月で症状は完成し以後ほとんど進行しない。ジストニアとパーキンソン症状を示す。ジストニアは顔面口部に強い。パーキンソン症状は無動、姿勢反応障害を示す。
- iv) その他の症状：精神科的異常を伴うことが多い。
- v) 臨床検査所見：特に異常ない
- vi) 鑑別診断：急性発症ジストニア・パーキンソニズムとして鑑別する。
- vii) 確定診断：急性発症でほぼ停止性のジストニア・パーキンソニズムを示し、*ATP1A3* に変異を認める。

参考事項；ジストニアは顔面口部に強く DYT 1、DYT 5 と反対の勾配を示す。パーキンソン症状として振戦は報告されていない。常染色体優性遺伝であるが不完全浸透である。家族発症は必ずしも示さない。

### (2) AHC

- i) 遺伝様式：常染色体優性遺伝様式
- ii) 発症年齢：乳児期～幼児期(18 ヶ月以前)
- iii) 神経所見：発作性反復性の片麻痺発作で(弛緩性、痙性、ジストニア姿勢を含む)発症する。四肢麻痺発作の場合もある。麻痺側は一定せず交互性である。麻痺の程度は様々で発作は通常数分もしくは数時間であるが、数日持続する症例もみられる。ジストニア姿勢やコレオアテトーシス、眼球運動異常(眼振、非対称性眼転位、斜視など)、自律神経症状(発汗、皮膚紅潮もしくは蒼白、呼吸不全

など)を認める。発達障害、進行性の認知症状を随伴することが多い。睡眠で症状は消失する。てんかん発作を伴う症例も報告されている。家系内に軽症のAHCを認める事もある。

iv) 臨床検査所見：画像所見を含め、特記する事項はない。

v) 遺伝子検査：遺伝子変異；ATP1A3、遺伝子産物；Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> transporting ATPase alpha-3chain、遺伝子座；19q13

vi) 鑑別診断：もやもや病、ミトコンドリア病 (MELAS、PDHC 異常症など)、てんかん (Todd 麻痺)、片麻痺性片頭痛、グルコース・トランスポーター1 異常症、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素欠損症、その他の先天性代謝異常症 (ホモシスチン尿症、ハルトナップ病など)

vii) 確定診断：遺伝子検査で遺伝子変異が同定されたもの。

-

### (3) CAPOS

i) 遺伝様式：常染色体優性遺伝様式

ii) 発症年齢：乳児期～小児期

iii) 神経所見：発作性反復性に CAPOS が発熱とともにみられる。発作は数日持続し、経過とともに症状は軽快・消失する。神経症状は緩徐進行性に増悪し、歩行障害、四肢失調、視力障害、難聴となる。嚥下困難も認められる。認知機能は保たれる。

iv) 臨床検査所見：MRI 画像には異常を認めない。

v) 遺伝子検査：遺伝子変異；ATP1A3、遺伝子産物；Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> transporting ATPase alpha-3chain、遺伝子座；19q13

vi) 鑑別診断：もやもや病、ミトコンドリア病 (MELAS、PDHC 異常症など)、てんかん (Todd 麻痺)、片麻痺性片頭痛、グルコース・トランスポーター1 異常症、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素欠損症、その他の先天性代謝異常症 (ホモシスチン尿症、ハルトナップ病など)

vii) 確定診断：遺伝子検査で遺伝子変異が同定されたもの。

参考事項；家系内に不全型の症例がみられることが報告されている。

疾患の概要；優性遺伝のジストニア・パーキンソン症候群を示し、特徴的な急性発症経過をとる。

Brashear らは 36 例の *ATP1A3* 変異の見られる症例を解析した<sup>2)</sup>。9 家系で 7 種の変異があり 4 家系は同一変異である。5 家系では発症者は 1 名で、T613M では *de novo* 変異も見られ、ハプロタイプ解析からは互いに関連がないとされた。発症年齢は 8 歳から 55 歳で 10 代 20 代に多い。平均 2 2 歳。急激な発症前には手と腕の軽いジストニアを見ることもある。発症は常に急激で、2 - 3 分から 30 日で完成し、肉体的なあるいは心理的なストレスの後におこることが多い。多くは進行も回復もしないが、2 回目の増悪を経験することもある。球症状は特徴的で構語障害と小声になり、嚥下障害を伴う。ジストニアは全身性、分節性で顔面 > 上肢 > 下肢の勾配がある。パーキンソン症状は無動と姿勢保持障害である。抗パーキンソン病薬には反応しない。うつ状態、統合失調症的性格、てんかん発作もみられる。

## DYT18 ジストニア、発作性労作誘発性ジスキネジア：PED

### 診断指針

i) 遺伝様式：常染色体優性 (遺伝子座 1p35-p31.3、遺伝子 *SLC2A1*、遺伝子産物 GLUT1)

ii) 発症年齢：小児期

iii) 神経所見：運動練習、持続的な運動、特に歩行の後で不随意運動がおこる。ジストニア、コレオアテトーシス、バリズムなどを生じる。5 分から 30 分の発作を 1 日に 1 回～1 月に 1 回繰り返す。

iv) その他の症状：てんかん発作を伴うものが多い。  
v) 臨床検査所見：MR I で多系統萎縮症様の被殻尾側の異常所見。FDG-PETで異常側視床の取り込み低下。

vi) 鑑別診断：発作性ジスキネジアとして鑑別する。DYT8-10、18-20の遺伝子座が確定している。

vii) 確定診断：運動練習誘発性のジスキネジアでSLC2A1にヘテロの変異が見られる。

参考事項；誘発要因としては運動練習のほか、長い書字、空腹、ストレスなどがある。GLUT1欠乏症候群は対立遺伝子疾患でPEDと同じくSLC2A1のヘテロ変異があり、乳児発症の痙攣発作と精神運動発達遅滞をきたす重症型である。

疾患の概要；運動練習で誘発されるジスキネジアで、ジスキネジア発作の長さなどがPKDとPNKDの間であることが特徴とされた。

遺伝子異常は2008年Weberらが溶血性貧血を伴うPEDでGLUT1(glucose transporter 1)の欠失ヘテロ変異(Q282-S285del)を見出した。3代4例(男性3例女性1例)発症の家系で、てんかん、軽度の発達遅滞、髄液グルコース値低下、有棘赤血球を伴う溶血性貧血、赤血球内鉄含有量低下を伴っていた。PEDの病因遺伝子はSLC2A1、変異タンパクはGLUT1であることが結論された。

## DYT19 ジストニア、反復発作性運動誘発性ジスキネジア2：EKD2

### 診断指針

i) 遺伝様式：常染色体優性(遺伝子座16p13-q22.1)

ii) 発症年齢：7-13歳

iii) 神経所見：急激な随意運動に伴って発作性のジストニアと舞踏運動を生じる。2分以内の発作を1日に1-20回繰り返す。自然軽快が多い。

iv) その他の症状：てんかんをきたすものがある。

v) 臨床検査所見：脳画像(CT、MRI)は異常がない。

vi) 鑑別診断他の発作性ジストニア。とくにEKD1(DYT10)。

vii) 確定診断：急激な随意運動に伴って発作性のジストニアを生じる。：

参考事項；症状はEKD1(DYT10)と大差がない。確実なのはインドの1家系のみ。

疾患の概要；インドの報告では初発年齢は7-13歳、平均9.6歳で、ジストニア(8人)か舞踏運動(9人)の発作がある。四肢に多く顔面にも見られ、軽度の構音障害もきたす。意識は保たれるが、前兆として皮膚の蟻走感が生じる(6人)。5秒から2分の発作で1日に1-20回見られる。強いと立っていらなくなるが、わずかに気付かれるほどの軽いものもある。片側、両側ともにある。突然の運動により引き起こされることが多いが、過呼吸でも寒冷、緊張感でも生じうる。自然寛解が9人に見られ再発はしなかった。てんかん2人であるが、抗てんかん薬は著効した。

遺伝子座；16p13-q22.1とされ、EKD1(日本)に隣接する。アフリカ系米国人のPKCはこの両者にまたがる。ICCAとも近くEKD1とは対立遺伝子であるかもしれないが、EKD2はこれらとは異なるとされる。PKCにはEKD1、EKD2に連鎖しないものもある。

## Pantothenate kinase-associated neurodegeneration：NBIA 1

(旧名 Hallervorden-Spatz syndrome)

遺伝様式 常染色体劣性

遺伝子座 22q13.1

遺伝子 *PKAN2*

遺伝子産物 PKAN (Pantothenate kinase 2)

MIM ID \*606157

Gene map locus: 22q13.1

発症年齢 : classical type : 6 歳以下 (6 ヶ月~12 歳)、 atypical type : 14 歳 (1-28 歳)

頻度 : 1-3/1,000,000

### 臨床症状

10 歳以下で発症する進行性のジストニア、構音障害、固縮、網膜色素変性を示す。

75%の症例は classical type とされ、歩行障害、姿勢障害で発症し、錐体外路症状が加わってくる。錐体外路症状の多くはジストニアで、筋固縮や舞踏運動がそれに続く。ジストニアは脳神経領域、四肢に見られる。口部ジストニアにより咬舌を来すこともある。錐体外路症状も通常見られる。発症早期に色素性網膜変性症は明らかで、2/3 の症例で合併する。症状は進行性で発症から 10-15 年で歩行不能となる。てんかんはまれである。

25%を占める atypical type の症例では、10 歳以上で発症し、発話障害や精神症状が目立ち、より緩徐に進行する。発話障害としては 40%の症例で反復言語か構語障害が多い。その後ジストニアをみるが、classical type よりも程度は軽症で、15-40 年程度で歩行不能となる。すくみ足の頻度も高い。約 1/3 の症例で精神症状 (行動障害あり) か前頭側頭葉型認知症が見られる。症例によっては運動症状が明らかでなく、精神症状で推移する場合もある。網膜色素変性症は通常合併しない。

中間表現型と呼ばれる 10 歳代以前に発症するが進行が遅い型、10 歳代に発症し進行が速く 20 歳代に歩行不能となる例などがある。その他 Tourette 症候群、純粋アキネジア、運動ニューロン疾患類似の病態を呈する症例、早期発症パーキンソニズムを示す症例などが報告されている。HARP 症候群

(hypoprebetalipoproteinemia、acanthocytosis、retinitis pigmentosa、pallidal degeneration、OMIM 607236) も遺伝子変異が *PANK2* に見られたことから *PKAN* に包含された。

### 検査所見

MRI で eye-of-the tiger sign を認める。これは 1.5 テスラ以上の MRI の T2 強調画像で、強い低輝度を示す淡蒼球内の内側領域に高輝度を認めることを指す。*PANK2* 変異のみられる *PKAN* では全例陽性であるため、MRI 所見から *PKAN* の診断に至る例が少なくない。NBIA の中でも *PKAN* にのみみられる所見で特異性が高い。ただし逆は成立せず、Hartig のシリーズでは eye-of-the tiger sign が見られる症例のうち 15%で *PANK2* 変異が見出されなかった。

網膜電図で網膜障害パターンを示す。

8%の症例で有棘赤血球症を示す。

## 診断

Pantothenate kinase 2 遺伝子に変異を認める。

遺伝歴、臨床像で PKAN を疑い MRI で eye-of-the tiger sign を認めた場合には PKAN を強く疑う。遺伝子診断については日本神経学会「神経疾患の遺伝子診断に関するガイドライン」を参照されたい。

## 鑑別診断

1. セルロプラスミン値、血清銅 (R/O Wilson 病)
2. Neuronal ceroid lipofuscinosis
3.  $\beta$ -hexosaminidase A 欠損症、GM1-galactosidase 欠損症
4. infantile neuroaxonal dystrophy および他の NBIA の疾患群
5.  $\alpha$  fucosidosis
6. childhood-onset ataxia (esp. SCA3、 SCA7)

## 遺伝子変異と病態生理

PKAN に見られる *PANK2* 遺伝子変異は極めて多様である。Hartig の 72 症例のシリーズでは 48 例の 96 のアレルで変異が見出され、33 種の変異が検出された。ミスセンス変異、exon 欠失、小欠失による frame shift、aberrant splicing があり保存部位の全長にわたり見られた。ホモ接合もあるが複合ヘテロ接合も多い。Alternative splicing で多種の翻訳産物を生じるため変異部位の呼称も安定しない。このシリーズで最も多いのは c.1583C>T (p.Thr528Met) で、C.573delC (p.S191RfsX13) 変異はポーランド人でのみ見られた。

これまでの報告を集積すると最も多い変異は c. 1561G>A 変異で p.Gly521Arg とミスセンス変異を示し 25%を占める。このほか c.1583C>T (p.Thr528Met)、c.1351C>T (p.Arg451X)、c.1413-1G>T (IVS) が多い。c.1561G>A 変異はハプロタイプ解析から共通の創始者が推定された。

神経病理学的検討からは鉄はミクログリアに主として集積し、神経細胞の一部にも見られる。細胞外鉄枕着は血管周囲で顕著である。PKAN では鉄濃度上昇は淡蒼球と黒質で見られるが、他の部位ではあきらかではない。神経細胞脱落、グリオシス、二次性脱髄は淡蒼球と黒質で著明である。軸索のスフェロイドも顕著である。セロイドリポフスチンとニューロメラニンも細胞内に集積する。

## 治療

1. 有効な治療はない。
2. ジストニアに対してボツリヌス (筋注)、バクロフェン (経口および髄注) やトリヘキシフェニジル (経口) が有用である。
3. パーキンソニズムは一般に L-DOPA は無効である。
4. GPi-DBS が有用との報告もある。
5. ジストニアによる二次性の障害である口頬舌ジストニアによる咬舌予防の装具や、栄養管理が必要である。

## Infantile neuroaxonal dystrophy : INAD、 NBIA 2

遺伝様式 常染色体劣性

遺伝子座 22q13.1

原因遺伝子 PLA2G6 (phospholipase A2, group VI)

INAD の 79%の症例で同定された

MIM ID #256600

発症年齢 : classical type : 1 歳 (5 ヶ月~2.5 歳)、atypical type : 4.4 歳 (1.5-6.5 歳)

頻度 1/1,000,000

## 臨床症状

進行性の精神症状、低緊張、深部反射亢進、四肢麻痺を示す。

**Classical type** では精神運動退行と体幹の低緊張、進行性の四肢麻痺を生後 6 ヶ月から 3 年の間に示す。多くの症例では次第に痙性四肢麻痺となるが、1/3 の症例では反射消失性の脱力のままである。全例でジストニア、痙縮、球症状、小脳症状を認める。発症後 5 年くらいまで歩行可能であることが多い。約半数で失調性のあるいは他の要因による歩行障害を示し、視神経症状 (視神経萎縮、斜視、眼振など) を認める。1/3 の症例ではてんかん発作を認める。平均死亡年齢は 9.4 歳である。

**Atypical type** の発症時期は **classical type** よりおそく 10 代が多い。主症状は不安定さ、失調性歩行障害である。言語発達は遅れ、社会的な意思疎通はできない。視神経萎縮、眼振、痙攣発作は **classical type** と同様であるが、体幹の低緊張は見られない。

**Karak** 症候群は、臨床像として早期発症小脳失調、ジストニア、痙縮、知能低下があり、**MRI** で小脳萎縮、淡蒼球と黒質に鉄沈着を認めるヨルダンの家系として報告されたが、**PLA2G6** 遺伝子変異が同定されたため、**INAD** に含まれることになった。

## 検査所見

筋電図検査で脱神経所見、脳波検査で速波を認めるが、神経伝導速度低下は 1/3 に認めるのみである。

**MRI** 画像では 95%の症例で小脳萎縮、50%の症例で淡蒼球、黒質に鉄の沈着を認める。小脳のグリオーシスに対応して **T2** 強調画像で小脳の高輝度を認める。また、脳梁、大脳白質で異常を認める頻度が高い。**Atypical type** の **MRI** 像では小脳萎縮は 83%の症例に留まり、淡蒼球や黒質の鉄沈着が目立つ。

**PLA2G6** 遺伝子変異陽性症例の 87%で末梢神経生検で軸索スフェロイドを認める。

## 遺伝子変異と病態生理

**PLA2G6** 遺伝子では 44 遺伝子変異が同定され、32 がミスセンス変異、5 が小欠失による **flameshift**、2 ノンセンス、1 スプライス部位変異、1 大欠失の報告がある。

**Classic type** では **null alleles** で **atypical type** は複合ヘテロ接合を示す。共通の遺伝子変異は現時点ではない。

神経病理学的検討は少ないが、全般的な大脳皮質、小脳の萎縮と淡蒼球と黒質の茶褐色色素沈着を認める。組織学的には神経細胞脱落とグリオーシスを全般に認め、小脳では **Purkinje cell** と **granule cell** との双方の細胞脱落をみる。軸索腫大とスフェロイド大脳皮質、基底核、小脳、脳幹、脊髄全般にみられる。スフェロイドはエオジン好性の円形の腫大で直径 30-100  $\mu$  m であり、ニューロフィラメントを含

んでいる。淡蒼球と黒質では血管周囲に褐色顆粒状の鉄の沈着を認める。Alzheimer 病変および PD 病変もみられ、黒質では典型的な Lewy 小体を、大脳皮質や基底核では  $\alpha$  シヌクレイン陽性の Lewy 小体のみ、また、リン酸化  $\tau$  陽性の神経原性線維を前頭葉や側頭葉に認める。

スフェロイドや Lewy 小体、神経原線維変化をもたらす機序は不明であるが、細胞骨格の酸化ストレスが鉄によってもたらされる可能性がある。PLA2G6 遺伝子は細胞膜維持やアポトーシスについて極めて重要な酵素をコードしているが、鉄沈着との関連は不明である。

#### 治療

1. 有効な治療はない。
2. ジストニアはバクロフェンやトリヘキシフェニジルで軽快できる。
3. てんかん発作については抗痙攣薬により治療を行う。

### Neuroferritinopathy : NBIA 3

遺伝様式 常染色体優性

遺伝子座 19q13.3-q13.4

原因遺伝子 *FTL* gene の第 4 exon の 460insA 変異、まれに 458dupA、

遺伝子産物 *FTL* : ferritin light chain

MIM ID #606159

発症年齢 平均 39 歳 (13-63 歳)

頻度 世界で 100 例以下

#### 臨床症状

成人発症の舞踏運動もしくはジストニアを 1-2 肢に認め、軽度の認知機能障害を伴う。錐体外路症は舞踏運動が 50%、局所性ジストニア 43%、パーキンソニズム 7.5% で急性バリスムや顔面痙攣、書痙はまれである。口下顎ジストニアや発生困難はみられる。顔面のジストニアは動作特異的で会話の際に広頸筋や前頭筋が収縮する、他の脳神経には問題ない。進行すると舞踏運動とジストニア双方が見られるようになる。5~10 年で他肢に広がり、発症後 20 年くらいで全身性となるが、非対称性である。小脳失調、動作性振戦、認知症は目立たない事が多い。

458dupA は進行が速く、パーキンソニズムが目立ち、認知障害、小脳失調が見られる (460insA との差異)。日本人家系(c.469\_484dup16nt)も報告され 10 歳代に手指の振戦が見られ、低緊張性で、発生困難、小字症、歩行障害を示す。振戦は姿勢時が主体で、neuroferritinopathy でみられる典型的な錐体外路症状を示さない。

フランス系カナダ人家系は 498-499insTC 変異で、20 歳代に手指の位置性振戦で発症し、症状の増悪により 40 歳代には上肢運動障害が著明となり、小脳症状、錐体外路障害、顔面の不随意運動、認知障害を認める。460insA 遺伝子変異とは小脳症状、認知障害を認める点で異なる。646insC 変異もフランス系カナダ人/オランダ人家系で見られ、60 歳代で小脳症状、仮性球麻痺、舞踏運動、加速歩行、感情失禁、口下顎-頸部ジストニア、軽度であるが下肢の筋力低下を示す。パーキンソニズム、認知障害はない。

474G>A 変異がスペイン-ポルトガル家系で見られ、10代に失調性歩行で発症、次いで精神症状を示す。パーキンソニズムもみられる。

#### 検査所見

血清フェリチン濃度はほとんどの男性、更年期以降の女性で低下する。更年期以前の女性では血清フェリチン濃度の低下は1/4に留まる。

MRIで発症早期には赤核、尾状核、淡蒼球、被殻、視床、黒質、大脳皮質がT2強調画像で低輝度となる。進行期となり組織障害が増悪すると、淡蒼球、尾状核が高輝度となる。これはおそらく変性による浮腫、嚢胞と思われる。C468\_484dup 16int 症例では小脳萎縮を認める。T2\*による撮像の報告もあり、最早期や発症前症例で淡蒼球や黒質が低輝度となる。

#### 遺伝子変異と病態生理

フェリチンは分子量21kのフェリチン重鎖 FTH1 ferritin heavy chain 1 と分子量19kのフェリチン軽鎖 FTL ferritin light chain からなり、合計24個集まって中空の殻状構造になり内部に最大4500個の鉄原子を取り込む。フェリチン重鎖はFe<sup>2+</sup>をFe<sup>3+</sup>に速やかに酸化する。フェリチンは細胞質にありFe<sup>2+</sup>鉄イオンの解毒作用と貯蔵機能を有している。同時にフェリチンは軸索にも存在し、シナプスまでの鉄の輸送に関連している。

ミトコンドリアはヘムの生合成に鉄を必要とし、鉄/硫酸クラスターは多くの不可欠な酵素中に存在している。鉄はミトコンドリア内でmitoferrinとなりミトコンドリアの内膜に存在する。Frataxinはミトコンドリア鉄シャペロンで、鉄/硫酸クラスタータンパク生合成における品質管理を行っている。

Neuroferritinopathyにおける遺伝子変異部位はいずれもFTL C末端側にあり、フェリチン12面体の形態を変化させ、鉄輸送能に影響を及ぼす。鉄輸送障害により、神経系のレドックス鉄が神経系に沈着する。

現時点でexon4に6、exon3に1つ遺伝子変異が報告されている。

頻度の高い変異：

DNAヌクレオチド変異 (同義)	タンパク質アミノ酸変異
c.474G>A	p.Ala96Thr
c.442dupC (c.646_647insC)	p.His148ProfsX33
c.497_498dupTC (498insTC)	p.Phe167SerfsX26
c.460dupA (c.460_461insA)	p.Arg154LysfsX27

神経病理学的には大脳皮質、視床、黒質、尾状核、被殻、淡蒼球、Purkinje細胞の脱落とグリオーシスを認める。組織学的には核内および細胞質内の封入体を神経細胞、グリア血管内皮細胞に認め、これらはPerl染色、および抗フェリチン抗体で陽性である。フェリチン陽性封入体は被殻で最も濃度が高い。細胞外のヒアリン様構造物もフェリチンや鉄が陽性とされる。

Neuroferritinopathyでは鉄の沈着が酸化ストレスを生じ、heme-oxygenase-1 (酸化ストレスで誘導される)を発現し、脂質酸化物(4-hydroxy-nonenal)の集積をもたらす。組織学的に被殻ではcaspase-3とp53の発現増強がみられ、アポトーシスによる神経細胞死が誘導されていることが示されている。同時にミトコンドリアの枯渇も見られるため、ミトコンドリアでの酸化ストレスによる鉄沈着、次いで

ミトコンドリア障害、これによりアポトーシスが生じると考えられる。

#### 治療

1. 有効な治療はない。
2. 鉄キレート剤は無効
3. ジストニアに対してベンゾジアゼピンやボツリヌム注射は有用。
4. 舞踏運動は抗精神病薬や抗コリン薬が有効。
5. 脳深部刺激 DBS は 1 例報告があり無効
6. パーキンソニズムに対して L-DOPA は無効

#### 鑑別診断

1. Huntington disease、 SCA17
2. DYT1 dystonia
3. Chorea-acanthocytosis、 McLeod syndrome
4. SCA2、 3
5. 若年性パーキンソニズム

#### **Aceruloplasminemia (Hereditary ceruloplasmin deficiency) : NBIA 4**

遺伝様式 常染色体劣性

遺伝子座 3q23-q24

原因遺伝子 CP

遺伝子産物 セルロプラスミン ceruloplasmin

変異はホモ接合体とヘテロ接合体があり、ほとんどが複合ヘテロ接合体

MIM ID #604290)

発症年齢成人発症 平均 51 歳 (16-72 歳)

頻度 5000 人、1/2,000,000 人 (日本)

#### 臨床症状

Aceruloplasminemia は鉄が脳と内臓に蓄積する疾患である。3 主徴として糖尿病 (神経所見に 10 年以上先行することがある)、網膜症、神経症状が挙げられる。神経症状としては認知障害、頭部顔面ジスキネジア、顔面頸部のジストニア、小脳失調が多くの症例で見られる。舞踏運動、パーキンソニズムも頻度が高い。糖尿病発症前に貧血が先行することもある。精神症状としてはうつ、認知障害があり、50 歳以上で見られる。網膜変性症は宮島らによれば 93% の症例で見られるが、視力は保たれる。

ヘテロ接合体の報告例は 5 症例あり、糖尿病はない。神経所見は様々で小脳失調、姿勢時振戦、舞踏運動・アテトーシスの報告がある。創始者とも思われる家族には神経症状ありとの報告はない。

#### 検査所見

ホモ接合体では血清セルロプラスミンはなく、フェリチン濃度が上昇（正常の12倍程度）をみる。血清セルロプラスミン、フェロキシダーゼ活性は無く、小球性貧血を認める。

血清銅（10  $\mu$ g/dl 以下）、鉄濃度（45  $\mu$ g/dl 以下）は低下する。フェリチン濃度（850ng/ml）は増加。肝臓の鉄濃度は増大する。

ヘテロ接合体では血清セルロプラスミンレベルは正常の約1/2である。

MRI では T2 強調画像で大脳および小脳、淡蒼球、尾状核、被殻、視床、赤核、黒質で低輝度を認め、FDG-PET で発症早期には尾状核の低代謝、進行期には基底核、大脳皮質にまで低代謝領域が広がる。ヘテロ接合体のMRI では小脳萎縮のみが報告されている。鉄濃度の増大は内臓でもみられ、肝臓で著しい。

#### 遺伝子変異と病態生理

Aceruloplasminemia ではセルロプラスミン遺伝子の変異が見られる。40程度の変異が知られているが、いわゆる hot spot はない。

セルロプラスミンは血漿銅の95%の担体であり、フェロキシダーゼとしての作用があり、組織から鉄を移動する。さらに free radical scavenger としても作用する。セルロプラスミン遺伝子異常が生じると組織からの鉄移動がうまくいかなくなり、その結果組織内に鉄が蓄積し、組織内で酸化的ストレスが増大する。脳内での酸化的ストレスが増大していることは4-水酸化ノネナルやマロン酸-2-アルデヒド濃度が上昇していることで証明された。ミトコンドリアの complex I と IV 機能に関する検討から、ミトコンドリア機能障害も明らかとされている。

組織学的には脳内鉄量が正常の2-5倍となり、尾状核、被殻で著しい。鉄は神経細胞よりもアストロサイトで著明に蓄積する。肝臓には鉄枕着は見られるが、肝硬変像はない。膵臓  $\beta$  細胞に鉄枕着を認め、糖尿病の原因と推定される。

#### 鑑別診断

1. NBIA の他疾患
2. Wilson 病
3. Menkes 病
4. HFA associated hereditary hemochromatosis

#### 治療

1. 大規模な鉄キレート薬や鉄欠乏治療はないが、症例報告では有用とされた。改善は神経系-不随意運動や失調症状に有効とされた。

**Fatty Acid Hydroxylase-associated neurodegeneration (FAHN) :dysmyelinating leukodystrophy and spastic paraparesis with or without dystonia, spastic paraplegia 35**

遺伝様式 常染色体性劣性

遺伝子座 16q21-q23.1

原因遺伝子 *FA2H*

遺伝子産物 FAHN

MIM ID #612319

発症年齢： 3-11 歳

頻度 1/1,000,000 以下

#### 臨床症状

3-11 歳で発症する錐体路障害、失調/ジストニア、眼症状（視神経萎縮、眼球運動障害）を早期に呈する疾患で、進行性に知的機能障害、てんかんを生じる。NBIA に属する疾患の一つで、7 家系の報告がある。対麻痺から痙性四肢麻痺を呈する。講語障害、嚥下障害も示す。眼症状としては視力低下、視野狭窄、色覚障害を認め、眼球運動系では斜視、側方視眼振、核上性眼球運動障害を認める。

#### 検査所見

MRI で淡蒼球の鉄枕着を認める。進行性に小脳半球、虫部、橋、延髄、脊髄の萎縮を認める。脳梁も萎縮する。

骨髄で granular histiocyte を認める

#### 図 FAHN (A) と PKAN (B)

大脳萎縮は FAHN に強い。

#### 治療

1. ジストニア/痙縮に対してバクロフェン、抗コリン薬、チザニジン、ダントロレンが用いられる。効果は症例による。時にボツリヌム毒が使用される。DBS、淡蒼球破壊術、視床破壊術なども施行されている。
2. 二次的な合併症の予防

<重症度分類>

Barthel Index85 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

※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。

## 120 遺伝性ジストニア

### ○ 概要

#### 1. 概要

ジストニアとは持続性の筋収縮により生じる症状で、一部の患者では筋収縮の持続が短く不規則であったり、間歇的・律動的に観察されることもある。持続性の異常な筋収縮により姿勢の異常を来す事が多い。

遺伝性ジストニアは遺伝子の異常によりジストニア症状を含む様々な症状を来す疾患で、DYT シリーズに属する群と金属代謝に関連する NBIA シリーズに属する疾患が多くを占める。

幼児から青年期(遅くても 30 歳代)に、いずれかの四肢、体幹、頭頸部のジストニアにより発症することが多い。ジストニアは進行性に症状の増悪や姿勢の異常を来し、歩行障害、起立障害、座位障害を来す。疾患によっては精神発達遅滞や知的機能減退を示す例もある。

#### 2. 原因

DYT シリーズでは約半数で病因遺伝子が同定され、NBIA シリーズも多くは病因遺伝子が同定されている。

#### 3. 症状

持続性または反復性の筋緊張のために、顔面・頭頸部、四肢・体幹筋の定型的な肢位・姿勢の異常や不随意運動を生じる。症状の分布により、局所性・分節性・全身性に分けられる。また、発作性ミオクローヌスを伴うものやパーキンソニズムを伴うものもある。特定の動作に随伴してジストニアが出現することや、特定の感覚的な刺激によって症状が軽減する感覚トリックが認められることが多い。また、音楽家や理容師、タイピスト、スポーツ選手など、特定の職業動作に伴って出現することがある。

#### 4. 検査所見:

NBIA シリーズでは MRI で基底核への鉄沈着像を認める。DYT シリーズでは DYT3 以外では画像検査での異常所見は明らかでない。

aceruloplasminemia ではセルロプラスミン欠損、糖尿病などを認め、neuroferritinopathy ではフェリチン値低値を認める。

#### 5. 治療

薬物治療(抗コリン剤、抗てんかん薬、L-dopa 製剤など)やボツリヌス毒素の局部注射療法、定位脳手術(後腹側淡蒼球凝固術、視床凝固術、脳深部刺激療法)がある。

全身性や分節性ジストニアで症状が広範囲の場合、薬物療法は無効で、脳深部刺激療法(淡蒼球内節)が著効することが多い。

#### 6. 予後

通常、治療により症状は一定程度改善しても根治せず持続する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 500 人
2. 発病の機構  
未解明
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症治療は存在するが、根治療法は未確立)
4. 長期の療養  
必要(症状が継続し、進行性の経過をたどる)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
Barthel-Index を用いて 85 点以下を対象とする。

○ 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  
「ジストニアの成因と治療に関する研究班」  
「ジストニアの疫学、病態、治療に関する研究班」  
研究代表者 国立病院機構相模原病院神経内科学 医長 長谷川一子

## <診断基準>

いずれかの病型で確定診断されたものを対象とする。

### 遺伝性ジストニアの診断基準

#### A 症状

ジストニアは持続性の筋収縮により生じ、一部の患者では筋収縮の持続が短く不規則であったり、間歇的で律動的に観察されることもある。動作異常あるいは異常姿勢を示す。

#### B 特徴とされる所見

1. 本来、意識せずに遂行できる書字などの動作、姿勢の維持で症状が出現する。
2. 特定の動作や環境によって症状が出現する(動作特異性)。
3. 異常動作や異常姿勢には一定のパターンがある(定型性)。
4. 特定の感覚刺激により症状が軽快することがある(感覚トリック)。

#### C 検査所見

1. 表面筋電図で拮抗関係にある筋が同時に収縮する(共収縮)。
2. 多くの例で病因遺伝子が確認される(下記図、表参照)。

#### D 診断、鑑別診断

(1)以下の疾患を鑑別する。

Wilson 病、遺伝性神経変性疾患:SCA1、2、3、17、PARK2、6、15、家族性痙性対麻痺、ハンチントン病、神経有棘赤血球症、GM2 ガングリオシドーシス、GM1 ガングリオシドーシス、Niemann-Pick 病、レット症候群、パーキンソン病、パーキンソン症候群、脳血管障害、抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニアなど。抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニアでは、薬歴聴取が重要である。

ジストニアと他の不随意運動との鑑別として、振戦、ミオクローヌス、チック、アテトーゼ、舞蹈病、バリスム、筋痙攣、スパスム、ジスキネジアが挙げられる。

(2)ジストニアを示す遺伝性疾患であることを確認し、下記のフローチャートを参考に診断を進める。

(3)DYT シリーズ各病型と NBIA シリーズの各病型相互の鑑別も必要で、表1及び表2及び各病型の診断指針に基づき、いずれの病型かが確定されたものを対象とする。

図. 長谷川班による遺伝性ジストニアの診断フローチャート

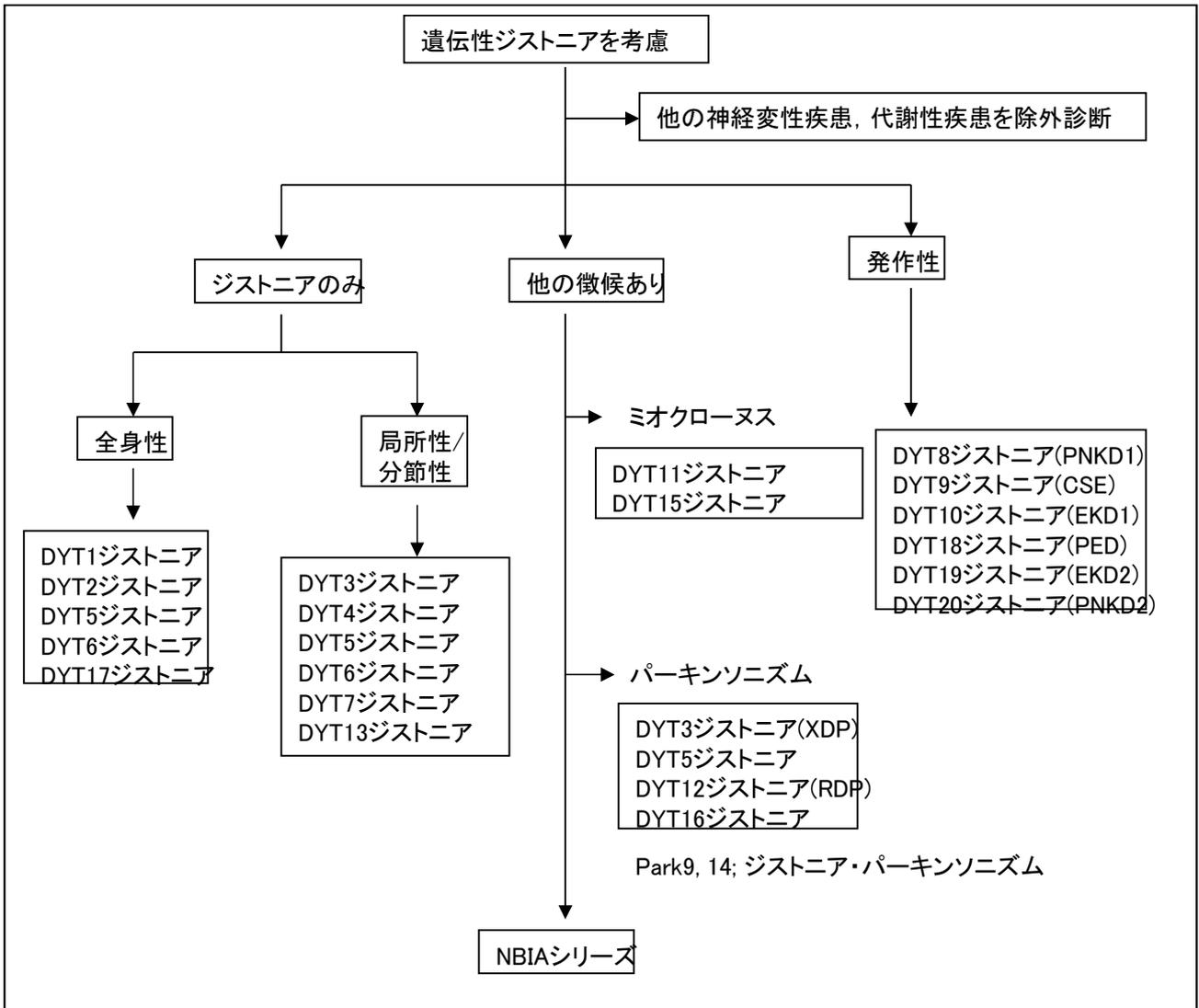


表1 遺伝性ジストニア (DYT シリーズ)

名称・別称	遺伝形式	遺伝子	遺伝子座	遺伝子産物	発症年齢	症状	分布
DYT1 ジストニア	AD	<i>DYT1</i> ・ <i>TOR1A</i>	9q34	torsinA	小児	全身性ジストニア. 部分症状にとどまるものもある	多地域
DYT2 ジストニア	AR	—	—	—	小児	全身性ジストニア	スペインのロマ
DYT3 ジストニア XDP, lubag	XR	<i>TAF1</i>	Xq13.1	TAF1	成人 平均 35 歳	全身性ジストニア、ジストニア運動が著明、しだいにパーキンソニズムに	フィリピンに多発
DYT4 ジストニア	AD	<i>DYT4</i>	—	—	13-37 歳	喉頭ジストニア、やがて全身性	オーストラリアの1家系
DYT5 ジストニア 瀬川病	AD	<i>GCH1</i>	14q22.1-22.2	GCH1	小児	歩行障害、日内変動、睡眠による改善、レボドパ反応性	日本・多地域
DYT6 ジストニア	AD	<i>DYT6</i> <i>THAP1</i>	8q21-22	THAP1	5-35 歳 平均 19 歳	頭頸部ジストニア、上肢ジストニア. 一部は全身性に.	米国メノナイト・欧米
DYT7 ジストニア	AD	<i>DYT7</i>	18p	—	28-70 歳 平均 43 歳	局所性ジストニア ; 頸部、喉頭、上肢	北西部ドイツ・中欧
DYT8 ジストニア PNKD1	AD	<i>PNKD1</i> <i>MR-1</i>	2q33-35	MR1	小児	非運動誘発性発作性ジストニア、舞踏運動、アテトーシス	多地域
DYT9 ジストニア CSE	AD	<i>CSE</i>	1p	—	2-15 歳	非運動誘発性発作性ジストニア、非発作時の対麻痺	ドイツの1家系
DYT10 ジストニア EKD 1	AD	<i>EKD 1</i>	16p11.2-q12.1	—	小児/成人	運動誘発性発作性ジストニア	日本・多地域
DYT11 ジストニア MDS	AD	<i>SGCE</i>	7q21	SGCE	小児/青年	全身性/局所性ジストニア、ミオクロヌス. アルコール反応性	欧米
DYT12 ジストニア RDP	AD	<i>ATP1A3</i>	19q13	ATP 1A3	14-45 歳	急性発症完成の顔面口部ジストニアとパーキンソニズム	北米
DYT13 ジストニア	AD	<i>DYT13</i>	1p36.13-36.32	—	5-40 歳代 平均 16 歳	頭部/頸部/上肢の分節性ジストニア	イタリアの1家系
DYT14 ジストニア(DYT5 に同じなので削除)							スイスの1家系
DYT15 ジストニア	AD	<i>DYT15</i>	18p11	—	小児/青年	ジストニアとミオクロヌス	カナダの1家系
DYT16 ジストニア	AR	<i>DYT16</i> <i>PRKRA</i>	2q31.3	PRKRA	2-18 歳 12 歳頃が多	ジストニア・パーキンソニズム	ブラジル
DYT17 ジストニア	AR	<i>DYT17</i>	20p11.2-2-q13.12	—	14 歳から 19 歳	頸部捻転から分節性、全身性に進展	レバノンの1家系
DYT18 ジストニア PED	AD	<i>SLC2A1</i>	1p35-p31.3	GLUT1	小児期	長時間運動で誘発される発作性ジストニア、舞踏アテトーシス	欧米
DYT19 ジストニア EKD 2	AD	<i>EKD 2</i>	16p13-q22.1	—	7-13 歳	運動誘発性発作性でジストニアか舞踏運動	インドの1家系
DYT20 ジストニア PNKD2	AD	<i>PNKD2</i>	2q31	—	小児期- 50 歳代	非運動誘発性発作性ジストニアが手足に	カナダの1家系

ATP1A3 : Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-transporting ATPase alpha-3 chain

CSE : Paroxysmal choreoathetosis and episodic ataxia and spasticity

EKD : Episodic kinesigenic dyskinesia

GCH1 : GTP cyclohydrolase 1

GLUT1 : Glucose transporter 1

MR-1: Myofibrillogenesis regulator 1

PED : Paroxysmal exercise-induced dyskinesia

PNKD : Paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia

PRKRA : Protein kinase, interferon-inducible double-stranded RNA-dependent activator

RDP : Rapid-onset dystonia parkinsonism

SGCE : e-sarcoglycan

TAF1: TAF1 (TATA box-binding protein –associated factor 1) RNA polymerase II

THAP1 : thanatos-associated protein (THAP) domain containing , apoptosis associated protein 1

XDP : X-linked dystonia-parkinsonism

表2 NBIA の特徴

	疾患	遺伝様式	遺伝子	発症年齢	臨床症状	MRI 所見
NBIA1	Classical PKAN	AR	<i>PANK2</i>	<6 歳	歩行障害、ジストニア、痙直、網膜色素変性症	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Eye-of-the tiger<sup>7)</sup> sign</li> <li>● 淡蒼球と黒質への鉄枕着</li> </ul>
	Atypical PKAN	AR	<i>PANK2</i>	平均 14 歳 (1~28 歳)	言語障害(錯語、講語障害)、ジストニア、痙直、認知障害、精神症状	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Eye-of-the tiger sign</li> <li>● 淡蒼球と黒質への鉄沈着</li> </ul>
NBIA2a	Classical INAD	AR	<i>PLA2G6</i>	平均 1 歳 (0.5~2.5 歳)	精神・運動発達遅滞、体幹低緊張、ジストニア、痙直、小脳失調、てんかん	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 淡蒼球と黒質に限局した鉄沈着</li> <li>● 小脳萎縮</li> </ul>
NBIA2b	Atypical INAD	AR	<i>PLA2G6</i>	平均 4.4 歳 (1.5~6.5 歳)	社会的退行、失調、言語発達遅滞	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 淡蒼球と黒質に限局した鉄沈着</li> <li>● 小脳萎縮</li> </ul>
NBIA3	Neuroferritinopathy	AR	<i>FTL</i>	平均 39 歳 (13~63 歳)	認知障害なし、舞踏運動、ジストニア	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 基底核、小脳、大脳皮質への鉄枕着</li> <li>● 被殻と尾状核の空胞化</li> </ul>
NBIA4	aceruloplasminemia	AR	<i>CP</i>	平均 51 歳 (16~72 歳)	認知症、網膜病変、小脳失調	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 基底核、小脳、大脳皮質への鉄枕着</li> </ul>
	FAHN	AR	<i>FA2H</i>	3~11 歳	精神発達遅滞、ジストニア、錐体路障害、失調、眼症状(視神経萎縮、眼球運動障害)、てんかん	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 淡蒼球への鉄枕着</li> <li>● 大脳萎縮、小脳、脳幹萎縮</li> </ul>

NBIA: Neurodegeneration brain iron accumulation, PKAN: pantothenate kinase associated neurodegeneration,

PANK2: pantothenate kinase 2, PLA2G6: Phospholipase A2 group 6, INAD: infantile neuroaxonal dystrophy, FTL: ferritin light chain

CP: ceruloplasmin, FAHN: fatty acid hydroxylase associated neurodegeneration

## DYT1 ジストニア

### 診断指針

i) 遺伝様式：常染色体優性（遺伝子座 9q34、遺伝子 *DYT1=Tor1A*、遺伝子産物 torsinA）

ii) 発症年齢：小児期。20 歳以上はまれである。

iii) 神経所見：全身性ジストニアが多い。

上肢あるいは下肢に始まり、下肢発症型の方が全身性に進行しやすい。

局所性ジストニアにとどまり、全身性とならないこともある。

iv) 臨床検査所見：画像検査では異常を認めない。

v) 鑑別診断：ジストニアを示す他の一次性、二次性ジストニア

VI) 確定診断：*DYT1* 遺伝子での GAG 欠失を検出する。浸透率が低いので、他の疾患を除外できることが必要である。

VII) 参考事項：一次性全身性ジストニア（捻転ジストニア）の代表的疾患である。若年発症のジストニアでは瀬川病とともに第一に疑う。局所性ジストニア、成人発症などの報告もある。*DYT1* 遺伝子の浸透率は 30%とされる。*DYT1* 遺伝子での GAG 欠失の検出は比較的容易である。

【疾患概念】第 9 染色体 9q34 にある *DYT1* 遺伝子変異による常染色体優性遺伝性、若年発症の一次性全身性ジストニアである。*DYT1* 遺伝子産物は torsinA タンパクで、*DYT1* ジストニアでは野生型 torsinA の 302、303 番の 2 個の連続するグルタミン酸が 1 個になっている。

【疫学】我が国の疫学調査の結果から全国で 100 人未満と推定できる。

症状；平均発症年齢は約 12 歳である。29 歳以後の発症は稀である。90-95%の症例でジストニアが下肢か腕に始まり、ついで他の身体部分に広がる。下肢に始まる症例の方が上肢で始まるものより若年発症の傾向があり、全身型に移行する可能性が高く、進行も早い。一般に 5～10 年間進行する。進行により罹患部位の変形をきたす。頸部ジストニアでは屈曲、捻転がみられる。瞬間的な頭部の動きを伴うこともある。上半身では捻転運動、異常姿勢により著明な屈曲をきたす。脊椎側弯症、後弯症、骨盤捻転が生じる。歩行困難から歩行不能になる例もある。知能は正常である。高齢発症、局所性ジストニアにとどまるもの、外傷など誘因があるもの、球症状で始まるものなど変異が大きい。最近もさまざまな非典型例が注目されている。

### 【病型】

上肢型：書痙などで始まり、周辺に広がる。反対側にも生じ、やがて上半身、頸部にひろがる。

下肢型：歩行異常で始まり、内反尖足など異常肢位をとる。体幹にひろがって屈曲、捻転を生じる。

3・26 歳に症状発現の”window“があり、上肢か下肢のジストニアを生じる。65%はその後 5-10 年で進行して全身性か多巣性になる。残り 10%は分節性で、25%が局所性にとどまる。部位から言うと上肢が最多で 95%以上である。ジストニア運動も突発的であったり振戦であったり、ミオクローヌス・ジストニア様であったりする。体幹・頸部は 25-35%、頭部は 15-20%で少ないのが特徴である<sup>18</sup>。

【検査所見】形態的な画像所見は正常である。FDG-PET では、前補足運動野（6 野）、頭頂皮質（40/7 野）、被殻、帯状回（24/32 野）、小脳皮質で代謝の亢進がみられた<sup>7</sup>。

【診断】26 歳までに発症の全身性ジストニアでは *DYT1* 遺伝子変異を調べるべきである。非典型例も多い。

【遺伝子変異】*DYT1* 遺伝子変異は第 5 エクソンの GAG 3 塩基の欠失である。浸透率が 30%であることに對して、対立アレルに保護的な変異が想定されている。216 番のアミノ酸はアスパラギン酸であるが、これが対立アレルでヒスチジンに変わっていると非発症保因者になることがわかった。また、同一アレルに、そして、同一ペプチド鎖上にグルタミン酸欠失と 216 番アスパラギン酸の両者があることによ

て *DYT1* が浸透し病変を生じること示唆された。これらのことで、浸透率が 60%程度までの減少が説明される。

## DYT 5 ジストニア／瀬川病／ドパ反応性ジストニア

### 診断指針

- i) 遺伝様式：常染色体優性（遺伝子座 14q22.1-22.2、遺伝子 *GCH1* 遺伝子産物 GCH1）
- ii) 発症年齢：10 歳以下に多い。
- iii) 神経所見：下肢ジストニアにより歩行障害をきたす。尖足、内反尖足が多い。日内変動があり、昼から夕方にかけて症状が悪化し、睡眠によって改善する。固縮、姿勢時振戦がある。レボドパにより著明に改善する。
- iv) 臨床検査所見：画像所見に異常はない。  
髄液中ホモバニリン酸の低下。
- v) 鑑別診断：他のレボドパ反応性ジストニア  
常染色体劣性若年発症パーキンソニズムなど
- Vi) 確定診断：日内変動を伴う下肢ジストニアでレボドパによく反応し、GTP cyclohydrolase 1 (GCH1) 活性の低下か GCH1 の変異がみられることによる。

参考事項：不完全浸透で、女性優位（4：1 またはそれ以上）に発症する。成人発症例もある。年齢とともに日内変動の程度は減少する。髄液中ビオプテリン、ネオプテリンの低下は DYT5 を強く示唆する。GCH-1 の変異の検出はやや困難である。

【疾患の概念】 GCH 1 の活性低下に基づき、レボドパによく反応する日内変動を伴う下肢ジストニアである。1971 年に瀬川らが“著明な日内変動を呈する遺伝性進行性脳基底核疾患”として報告した。

【疫学】 我が国の疫学調査では 100～200 人の症例が推定されている。

【臨床症状・検査所見】 下肢優位の姿勢ジストニア（下肢の尖足あるいは内反尖足）が主症状で、立位時に腰椎前弯や頸部後屈位、後膝反張を認め、体幹の捻転ジストニアはない。著明な日内変動を呈し、昼から夕方にかけて症状が悪化し、睡眠によって改善する。年齢とともに日内変動の程度は減少する。10 才以降になると姿勢時振戦（8-10Hz が多い）が出現する。軽度の筋強剛を認める。深部腱反射は亢進し、時に足クローヌスが出現する。知能は正常である。検査所見に異常は認めない。手の動作性ジストニアなど部分症状を来す例がある。

【治療・予後】 L-ドーパによく反応し、L-ドーパ反応性ジストニア（Dopa responsive dystonia; DRD）の一つである。比較的少量で反応し、効果減弱は少ない。日内変動が著明のときドーパゴニストを用いる。剖検で黒質のメラニン色素の減少をみとめるが、細胞死はないと考えられている。

【遺伝子変異】 L-erythrotetrahydrobiopterin (BH4) はチロシン水酸化酵素の補酵素で、この合成酵素が GCH 1 である。14q 22.1-q22.2.にある。一瀬らによって瀬川病における活性低下と、遺伝子変異が見いだされた。変異は GCH 1 の全長にわたって見られる。変異と症状の関連は見いだされない。

【類似疾患（他のドパ反応性ジストニア）】 GCH1 以外のビオプテリン代謝酵素、チロシン水酸化酵素 (TH) の変異も明らかになった。TH 変異は常染色体劣性の瀬川病で Q381K<sup>12</sup> について L205P<sup>13</sup> のホモ変異として見いだされた。乳児期発症で不随意運動と筋強剛が少量レボドパによく反応した。ヘテロ複合変異もみられる。ビオプテリン代謝酵素の 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase (6-PTS)、sepiapterin reductase、carbinolamine-4a-dehydratase<sup>1</sup>、dihydropteridine reductase の変異も報

告されている。乳児発症で高フェニルアラニン血症を伴い重症形である。

## DYT 6 ジストニア

### 診断指針

- i) 遺伝様式：常染色体優性（遺伝子座 8q21-22、遺伝子 *THAP1*、遺伝子産物 THAP1)
- ii) 発症年齢：5-38 歳、平均 16 歳
- iii) 神経所見：上肢発症と頭頸部発症が半数ずつである。  
30%は全身性に進展する。  
ADL を阻害するのは頭頸部のジストニアと発声困難である。
- iv) 鑑別診断：他の優性遺伝を示すジストニア。特に DYT1 を否定する必要がある。
- v) 確定診断：常染色体優性遺伝で四肢のジストニアで発症し、*THAP1* に変異が見られる。  
参考事項：限局性で発症しても次第に四肢に広がることが多い。成人発症では限局性のまま経過することもある。米国のメノナイト(Amish-Mennonite)の 2 家系 (M、C) で報告され、その後 1 家系 (R) が追加された。浸透率は 35 歳までに 60%。

疾患の概要；青年期発症の特発性捻転ジストニアで、優性遺伝様式をとる。2009 年に *THAP1* 遺伝子変異が見出された。浸透率は 35 歳までに 60%である。

発症部位は、半数は上肢で、残りの半数は頭部（喉頭、舌、顔面）や頸部である。下肢発症は 1 例のみ。2 例では局所性ジストニアにとどまり、8 例が分節性、12 例が全身性あるいは多巣性で下肢にも及ぶ。下肢に及ぶものは半数であるが移動補助具の必要なものは 2 例である。上肢障害 19 例、発声障害は半数である。ADL を阻害するのは頭頸部のジストニアとそれに伴う発声困難である。

DYT 1 との鑑別は DYT 1 が下肢から発症することが多いのに比較して、頭頸部から発症することが多いこと、構語障害が多いことである。DYT13 は 1 p に連鎖するが、発症年齢、症状の分布ともによく似ている<sup>2)</sup>。

## DYT8 ジストニア、発作性非運動誘発性ジスキネジア 1：PNKD1

### 診断指針

- i) 遺伝形式：常染色体優性遺伝（遺伝子座 2q33-35、遺伝子 *MR-1*、遺伝子産物 MR-1)
- ii) 発症年齢：小児期
- iii) 神経所見：非運動誘発性の発作性のジストニア、舞踏アテトーシスを示す。一側の上下肢に生じることが多いが、両側のことも体幹や顔面を含むこともある。数分～数時間の発作を 1 日数回～数ヶ月に 1 回程度生じる。  
アルコール・カフェイン摂取、緊張感、疲労などが誘因になる。
- iv) 臨床検査所見：脳画像 (CT、MRI) や脳波を含めて特記すべきことはない。
- v) 鑑別診断：他の発作性ジストニア・ジスキネジア (表 2)
- vi) 確定診断：非運動誘発性の発作性のジストニア、舞踏運動、アテトーシスが見られ、*MR-1* 遺伝子に変異が認められる。

参考事項；発作時にけいれんや意識障害を伴わない。発作間歇期には神経学的異常を認めない。

疾患の概要；乳児期に始まる発作で、大きな発作と小さな発作があり、疲労感と胸部、咽喉部の締め

付け感の後、両手の持ち上がる発作が起こる。足にも広がり歩行障害が起こり、複視と霧視をきたす。数分続いておさまるのが小さい発作で、これより長いものが大きい発作であるが、後者では眼球上転発作を伴う。昼食時、夕食時に多く、意識消失は伴わない。アルコールの摂取、コーヒー・お茶・ココロラ摂取、疲労、(過度の)集中が誘引となる。1日に2回の小さな発作と1回の大きな発作をきたすことが多い。睡眠による軽快が指摘された。発作は生命予後には影響しない。

遺伝子異常； *MR-1* (myofibrillogenesis regulator 1) の変異

表3 発作性ジスキネジアの分類

	持続時間	遺伝性	孤発性	二次性	治療薬
PKD 発作性運動誘発性ジスキネジア	5分以内 多くは30秒以内	EKD1=DYT10 EKD2=DYT19	75%	多発性硬化症 副甲状腺機能低下症など	カルバマゼピン
PNKD 発作性非運動誘発性ジスキネジア	5分以上 多くは30分-3時間	PNKD1=DYT8 PNKD2=DYT20 CSE=DYT9	?	多発性硬化症 低血糖/高血糖など	クロナゼパム?
PED 発作性労作誘発性ジスキネジア	中間 多くは5-30分	PED=DYT18	?	頭部外傷など	ケトン食

EKD：Episodic kinesigenic dyskinesia

CSE：Paroxysmal choreoathetosis and episodic ataxia and spasticity

### DYT9 ジストニア、発作性舞踏アテトーシス・痙性対麻痺：CSE

#### 診断指針

- i) 遺伝様式：常染色体優性（遺伝子座 1p）
- ii) 発症年齢：2-15歳
- iii) 神経所見：非運動誘発性の発作性のジストニアを四肢に生ずる。発作時に複視や構音障害、口唇や下肢の錯感覚を伴う。頭痛を伴うこともある。発作は約20分間で2/日～2/年程度生じる。間歇期に痙性対麻痺を合併する。
- iv) その他の症状：知能低下を合併する場合もある。
- v) 臨床検査所見：脳波上は全般的な徐波化が報告されている。過呼吸負荷で増強される。  
脳画像（CT、MRI）に特記すべきことはない。
- vi) 鑑別診断：他の発作性ジストニア（表参照）
- vii) 確定診断：非運動誘発性の発作性のジストニアがみられ、間歇期に痙性対麻痺を伴う。  
参考事項；運動、アルコール摂取、緊張感、疲労などが誘因になる。

### DYT10 ジストニア、反復発作性運動誘発性ジスキネジア 1：EKD1

#### 診断指針

- i) 遺伝様式：常染色体優性（遺伝子座 16p11-q21）
- ii) 発症年齢：小児-成人
- iii) 神経所見：急激な随意運動に伴って発作性のジストニアを生じ、転倒する。10-30秒で5分を越えな

い発作を1日に数十回～数日に1回繰り返す。予期しない随意運動で誘発されやすく、時に驚愕も誘因になる。日本では運動静止・脱力発作で転倒しないことも多い。

- iv) その他の症状：他の特徴的な症候は知られていない。
- v) 臨床検査所見：脳画像（CT、MRI）や脳波を含めて異常がない。
- vi) 鑑別診断：他の発作性ジストニア。
- vii) 確定診断；急激な随意運動に伴って発作性のジストニアを生じ、転倒する。

参考事項；発作は一側の上下肢に生じることが多いが、両側のことも体幹や顔面を含むこともある。発作時にけいれんや意識障害を伴わない。発作間歇期には原則として神経学的異常を認めない。

疾患の概要；発作性運動誘発性コレオアテトーシス (Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis：PKC) は繰り返し起こる短時間の不随意運動である。類似病態がいくつかの名称で呼ばれる。反復発作性運動誘発性ジスキネジア (Episodic kinesigenic dyskinesia：EKD)、良性家族性乳児痙攣 (benign familial infantile convulsion：BFIC)、乳児痙攣・発作性コレオアテトーシス (infantile convulsion and paroxysmal choreoathetosis：ICCA) があり、EKD1、BFIC2、ICCA の遺伝子座は16番染色体のセントロメア付近にあり対立遺伝子疾患の可能性がある。

急激な随意運動の開始の際のみに生じる不随意運動で発作は10秒程度と短い。準備運動によって頓挫が可能で、意識障害はない。下肢に始まり上行し体幹、上肢に及ぶ。感覚性の前兆があつて、発作はほぼ毎日おこり数回で、知能は全く正常、発作間歇期には全く正常と記載された。日本の症例は不完全脱力発作が多い。

## DYT11 ジストニア、ミオクローヌス・ジストニア症候群：MDS

### 診断指針

- i) 遺伝様式：常染色体優性（遺伝子座7q21、遺伝子 *SGCE*、遺伝子産物 *SGCE*）
- ii) 発症年齢：小児期から青年期
- iii) 神経所見：ミオクローヌスとジストニアを主体とする。軽症では本態性ミオクローヌスとなる。ミオクローヌスは頸部、上肢に多い。ジストニアは、捻転ジストニア、頸部ジストニア、書痙などである。アルコールで改善する。
- iv) その他の症状：精神科的異常を伴うことが多い。
- v) 臨床検査所見画像所見：異常がない。
- vi) 鑑別診断：他の優性遺伝を示すジストニア。
- vii) 確定診断：ミオクローヌス・ジストニアあるいは本態性ミオクローヌスの症例で、イプシロン・サルコグリカン(*SGCE*)遺伝子の変異を見出すことによる。

参考事項：アルコール反応性ミオクローヌスは本症を示唆する。不完全浸透性で男性に発症が多い。イプシロン・サルコグリカンの変異部位、変異形式は多様で、検出はやや困難である。

疾患の概要；ミオクローヌス・ジストニアが優性遺伝性疾患として確立したのは1988年のQuinn NPらによる。

臨床症状はミオクローヌスとジストニアが主要症状である。軽症では本態性ミオクローヌスとなる。ミオクローヌスが主症状で動作を阻害する。上肢と体幹筋に多く、大半はアルコールで改善する。静止時に生じ動作で増強する<sup>2</sup>。ジストニアは通常軽度にとどまり頸部ジストニア（痙性斜頸）、上肢ジストニア（書痙）となる。典型的には20歳までに発症する。ときにジストニア単独、一過性ジストニアとなる

こともある。精神障害多発(OCD、パニック発作など)、アルコール依存となる家系もある。てんかんと脳波異常(発作性、非発作性)の報告もあり、てんかんは DYT11 を否定する根拠にはならないとされた。

治療ではレボドパは無効、クロナゼパム、バルプロ酸はやや有効、アルコールは著効であった。アルコール反応性にはリバウンドもあり飲酒後悪化することもある。

遺伝様式は常染色体優性遺伝。不完全浸透。父・息子での遺伝子の伝達で発症頻度が高い。maternal imprinting とされる。SGCE 遺伝子が父親由来のみのものが発現することは、はじめマウスの SGCE 遺伝子でみいだされた。

遺伝子変異はイプシロン・サルコグリカン(SGCE)のノンセンス変異、小欠失によるフレームシフト、ミスセンス変異により機能喪失型の変異がもたらされるが、これが、ヘテロにみられる。染色体異常による SGCE 全欠失(ヘテロ)も報告された。また、最近エクソン欠失も明らかになり、定量的 PCR が必要とされている。典型的なミオクローヌス・ジストニアで SGCE 変異の見出される割合は 20%にすぎない。

### DYT12 ジストニア、急性発症ジストニア・パーキンソニズム：RDP/小児交互性片麻痺 alternating

hemiplegia of childhood; AHC/小脳失調症深部反射消失凹足視神経萎縮感覚神経障害性聴覚障害

cerebellar ataxia, areflexia, pes cavus, optic atrophy, and sensorineural hearing loss; CAPOS

当初、RDP のみが知られていたが、最近、上記の 3 病型があることが確認された。3 疾患は臨床症状がオーバーラップしていることもある。

診断指針 (1) RDP

- i) 遺伝様式：常染色体優性(遺伝子座 19q13、遺伝子 *ATP1A3*、遺伝子産物 ATP1A3)
- ii) 発症年齢：14-45 歳
- iii) 神経所見：急性に発症する。2-3 分から 1 ヶ月で症状は完成し以後ほとんど進行しない。ジストニアとパーキンソン症状を示す。ジストニアは顔面口部に強い。パーキンソン症状は無動、姿勢反応障害を示す。
- iv) その他の症状：精神科的異常を伴うことが多い。
- v) 臨床検査所見：特に異常ない
- vi) 鑑別診断：急性発症ジストニア・パーキンソニズムとして鑑別する。
- vii) 確定診断：急性発症でほぼ停止性のジストニア・パーキンソニズムを示し、*ATP1A3* に変異を認める。

参考事項；ジストニアは顔面口部に強く DYT 1、DYT 5 と反対の勾配を示す。パーキンソン症状として振戦は報告されていない。常染色体優性遺伝であるが不完全浸透である。家族発症は必ずしも示さない。

### (2) AHC

- i) 遺伝様式：常染色体優性遺伝様式
- ii) 発症年齢：乳児期～幼児期(18 ヶ月以前)
- iii) 神経所見：発作性反復性の片麻痺発作で(弛緩性、痙性、ジストニア姿勢を含む)発症する。四肢麻痺発作の場合もある。麻痺側は一定せず交互性である。麻痺の程度は様々で発作は通常数分もしくは数時間であるが、数日持続する症例もみられる。ジストニア姿勢やコレオアテトーシス、眼球運動異常(眼振、非対称性眼転位、斜視など)、自律神経症状(発汗、皮膚紅潮もしくは蒼白、呼吸不全など)を認める。発達障害、進行性の認知症状を随伴することが多い。睡眠で症状は消失する。てんかん発作を伴う症例も報告されている。家系内に軽症の AHC を認める事もある。

- iv) 臨床検査所見：画像所見を含め、特記する事項はない。
- v) 遺伝子検査：遺伝子変異；ATP1A3、遺伝子産物；Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> transporting ATPase alpha-3chain、遺伝子座；19q13
- vi) 鑑別診断：もやもや病、ミトコンドリア病（MELAS、PDHC 異常症など）、てんかん（Todd 麻痺）、片麻痺性片頭痛、グルコース・トランスポーター1 異常症、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素欠損症、その他の先天性代謝異常症（ホモシスチン尿症、ハルトナップ病など）
- vii) 確定診断：遺伝子検査で遺伝子変異が同定されたもの。

### (3) CAPOS

- i) 遺伝様式：常染色体優性遺伝様式
- ii) 発症年齢：乳児期～小児期
- iii) 神経所見：発作性反復性に CAPOS が発熱とともにみられる。発作は数日持続し、経過とともに症状は軽快・消失する。神経症状は緩徐進行性に増悪し、歩行障害、四肢失調、視力障害、難聴となる。嚥下困難も認められる。認知機能は保たれる。
- iv) 臨床検査所見：MRI 画像には異常を認めない。
- v) 遺伝子検査：遺伝子変異；ATP1A3、遺伝子産物；Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> transporting ATPase alpha-3chain、遺伝子座；19q13
- vi) 鑑別診断：もやもや病、ミトコンドリア病（MELAS、PDHC 異常症など）、てんかん（Todd 麻痺）、片麻痺性片頭痛、グルコース・トランスポーター1 異常症、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素欠損症、その他の先天性代謝異常症（ホモシスチン尿症、ハルトナップ病など）
- vii) 確定診断：遺伝子検査で遺伝子変異が同定されたもの。  
参考事項；家系内に不全型の症例がみられることが報告されている。

疾患の概要；優性遺伝のジストニア・パーキンソン症候群を示し、特徴的な急性発症経過をとる。

Brashear らは 36 例の *ATP1A3* 変異の見られる症例を解析した<sup>2</sup>。9 家系で 7 種の変異があり 4 家系は同一変異である。5 家系では発症者は 1 名で、T613M では *de novo* 変異も見られ、ハプロタイプ解析からは互いに関連がないとされた。発症年齢は 8 歳から 55 歳で 10 代 20 代に多い。平均 2 2 歳。急激な発症前には手と腕の軽いジストニアを見ることもある。発症は常に急激で、2 - 3 分から 30 日で完成し、肉体的なあるいは心理的なストレスの後におこることが多い。多くは進行も回復もしないが、2 回目の増悪を経験することもある。球症状は特徴的で構語障害と小声になり、嚥下障害を伴う。ジストニアは全身性、分節性で顔面 > 上肢 > 下肢の勾配がある。パーキンソン症状は無動と姿勢保持障害である。抗パーキンソン病薬には反応しない。うつ状態、統合失調症的性格、てんかん発作もみられる。

### DYT18 ジストニア、発作性労作誘発性ジスキネジア：PED

#### 診断指針

- i) 遺伝様式：常染色体優性（遺伝子座 1p35-p31.3、遺伝子 *SLC2A1*、遺伝子産物 GLUT1）
- ii) 発症年齢：小児期
- iii) 神経所見：運動練習、持続的な運動、特に歩行の後で不随意運動がおこる。ジストニア、コレオアテトーシス、バリズムなどを生じる。5 分から 30 分の発作を 1 日に 1 回～1 月に 1 回繰り返す。
- iv) その他の症状：てんかん発作を伴うものが多い。
- v) 臨床検査所見：MR I で多系統萎縮症様の被殻尾側の異常所見。FDG-PET で異常側視床の取り

込み低下。

vi) 鑑別診断：発作性ジスキネジアとして鑑別する。DYT8-10、18-20の遺伝子座が確定している。

vii) 確定診断：運動練習誘発性のジスキネジアでSLC2A1にヘテロの変異が見られる。

参考事項；誘発要因としては運動練習のほか、長い書字、空腹、ストレスなどがある。GLUT1欠乏症候群は対立遺伝子疾患でPEDと同じくSLC2A1のヘテロ変異があり、乳児発症の痙攣発作と精神運動発達遅滞をきたす重症型である。

疾患の概要；運動練習で誘発されるジスキネジアで、ジスキネジア発作の長さなどがPKDとPNKDの間であることが特徴とされた。

遺伝子異常は2008年Weberらが溶血性貧血を伴うPEDでGLUT1(glucose transporter 1)の欠失ヘテロ変異(Q282-S285del)を見出した。3代4例(男性3例女性1例)発症の家系で、てんかん、軽度の発達遅滞、髄液グルコース値低下、有棘赤血球を伴う溶血性貧血、赤血球内鉄含有量低下を伴っていた。PEDの病因遺伝子はSLC2A1、変異タンパクはGLUT1であることが結論された。

## DYT19 ジストニア、反復発作性運動誘発性ジスキネジア 2：EKD 2

### 診断指針

i) 遺伝様式：常染色体優性(遺伝子座16p13-q22.1)

ii) 発症年齢：7-13歳

iii) 神経所見：急激な随意運動に伴って発作性のジストニアと舞踏運動を生じる。2分以内の発作を1日に1-20回繰り返す。自然軽快が多い。

iv) その他の症状：てんかんをきたすものがある。

v) 臨床検査所見：脳画像(CT、MRI)は異常がない。

vi) 鑑別診断他の発作性ジストニア。とくにEKD1(DYT10)。

vii) 確定診断：急激な随意運動に伴って発作性のジストニアを生じる。：

参考事項；症状はEKD1(DYT10)と大差がない。確実なのはインドの1家系のみ。

疾患の概要；インドの報告では初発年齢は7-13歳、平均9.6歳で、ジストニア(8人)か舞踏運動(9人)の発作がある。四肢に多く顔面にも見られ、軽度の構音障害もきたす。意識は保たれるが、前兆として皮膚の蟻走感が生じる(6人)。5秒から2分の発作で1日に1-20回見られる。強いと立っていらなくなるが、わずかに気付かれるほどの軽いものもある。片側、両側ともにある。突然の運動により引き起こされることが多いが、過呼吸でも寒冷、緊張感でも生じうる。自然寛解が9人に見られ再発はしなかった。てんかん2人であるが、抗てんかん薬は著効した。

遺伝子座；16p13-q22.1とされ、EKD1(日本)に隣接する。アフリカ系米国人のPKCはこの両者にまたがる。ICCAとも近くEKD1とは対立遺伝子であるかもしれないが、EKD2はこれらとは異なるとされる。PKCにはEKD1、EKD2に連鎖しないものもある。

## Pantothenate kinase-associated neurodegeneration：NBIA 1

(旧名 Hallervorden-Spatz syndrome)

遺伝様式 常染色体劣性

遺伝子座 22q13.1

遺伝子 *PKAN2*

遺伝子産物 PKAN (Pantothenate kinase 2)

MIM ID \*606157

Gene map locus: 22q13.1

発症年齢 : classical type : 6 歳以下 (6 ヶ月~12 歳)、 atypical type : 14 歳 (1-28 歳)

頻度 : 1-3/1,000,000

### 臨床症状

10 歳以下で発症する進行性のジストニア、構音障害、固縮、網膜色素変性を示す。

75%の症例は classical type とされ、歩行障害、姿勢障害で発症し、錐体外路症状が加わってくる。錐体外路症状の多くはジストニアで、筋固縮や舞踏運動がそれに続く。ジストニアは脳神経領域、四肢に見られる。口部ジストニアにより咬舌を来すこともある。錐体外路症状も通常見られる。発症早期に色素性網膜変性症は明らかで、2/3の症例で合併する。症状は進行性で発症から10-15年で歩行不能となる。てんかんはまれである。

25%を占める atypical type の症例では、10 歳以上で発症し、発話障害や精神症状が目立ち、より緩徐に進行する。発話障害としては40%の症例で反復言語か構語障害が多い。その後ジストニアをみるが、classical type よりも程度は軽症で、15-40年程度で歩行不能となる。すくみ足の頻度も高い。約1/3の症例で精神症状(行動障害あり)か前頭側頭葉型認知症が見られる。症例によっては運動症状が明らかでなく、精神症状で推移する場合もある。網膜色素変性症は通常合併しない。

中間表現型と呼ばれる10歳代以前に発症するが進行が遅い型、10歳代に発症し進行が速く20歳代に歩行不能となる例などがある。その他 Tourette 症候群、純粋アキネジア、運動ニューロン疾患類似の病態を呈する症例、早期発症パーキンソニズムを示す症例などが報告されている。HARP 症候群

(hypoprebetalipoproteinemia、acanthocytosis、retinitis pigmentosa、pallidal degeneration、OMIM 607236) も遺伝子変異が *PANK2* に見られたことから *PKAN* に包含された。

### 検査所見

MRI で eye-of-the tiger sign を認める。これは1.5テスラ以上のMRIのT2強調画像で、強い低輝度を示す淡蒼球内の内側領域に高輝度を認めることを指す。*PANK2* 変異のみられる *PKAN* では全例陽性であるため、MRI 所見から *PKAN* の診断に至る例が少なくない。NBIA の中でも *PKAN* にのみみられる所見で特異性が高い。ただし逆は成立せず、Hartig のシリーズでは eye-of-the tiger sign が見られる症例のうち15%で *PANK2* 変異が見出されなかった。

網膜電図で網膜障害パターンを示す。

8%の症例で有棘赤血球症を示す。

### 診断

Pantothenate kinase 2 遺伝子に変異を認める。

遺伝歴、臨床像で PKAN を疑い MRI で eye-of-the tiger sign を認めた場合には PKAN を強く疑う。遺伝子診断については日本神経学会「神経疾患の遺伝子診断に関するガイドライン」を参照されたい。

#### 鑑別診断

1. セルプラスミン値、血清銅 (R/O Wilson 病)
2. Neuronal ceroid lipofuscinosis
3.  $\beta$ -hexosaminidase A 欠損症、GM1-galactosidase 欠損症
4. infantile neuroaxonal dystrophy および他の NBIA の疾患群
5.  $\alpha$  fucosidosis
6. childhood-onset ataxia (esp. SCA3、 SCA7)

#### 遺伝子変異と病態生理

PKAN に見られる *PANK2* 遺伝子変異は極めて多様である。Hartig の 72 症例のシリーズでは 48 例の 96 のアレルで変異が見出され、33 種の変異が検出された。ミスセンス変異、exon 欠失、小欠失による frame shift、aberrant splicing があり保存部位の全長にわたり見られた。ホモ接合もあるが複合ヘテロ接合も多い。Alternative splicing で多種の翻訳産物を生じるため変異部位の呼称も安定しない。このシリーズで最も多いのは c.1583C>T (p.Thr528Met) で、C.573delC (p.S191RfsX13) 変異はポーランド人でのみ見られた。

これまでの報告を集積すると最も多い変異は c. 1561G>A 変異で p.Gly521Arg とミスセンス変異を示し 25%を占める。このほか c.1583C>T (p.Thr528Met)、c.1351C>T (p.Arg451X)、c.1413-1G>T (IVS) が多い。c.1561G>A 変異はハプロタイプ解析から共通の創始者が推定された。

神経病理学的検討からは鉄はミクログリアに主として集積し、神経細胞の一部にも見られる。細胞外鉄枕着は血管周囲で顕著である。PKAN では鉄濃度上昇は淡蒼球と黒質で見られるが、他の部位ではあきらかではない。神経細胞脱落、グリオシス、二次性脱髄は淡蒼球と黒質で著明である。軸索のスフェロイドも顕著である。セロイドリポフスチンとニューロメラニンも細胞内に集積する。

#### 治療

1. 有効な治療はない。
2. ジストニアに対してボツリヌス (筋注)、バクロフェン (経口および髄注) やトリヘキシフェニジル (経口) が有用である。
3. パーキンソニズムは一般に L-DOPA は無効である。
4. GPi-DBS が有用との報告もある。
5. ジストニアによる二次性の障害である口頬舌ジストニアによる咬舌予防の装具や、栄養管理が必要である。

#### Infantile neuroaxonal dystrophy : INAD、 NBIA 2

遺伝様式 常染色体劣性

遺伝子座 22q13.1

原因遺伝子 PLA2G6 (phospholipase A2, group VI)

INAD の 79%の症例で同定された

MIM ID #256600

発症年齢 : classical type : 1 歳 (5 ヶ月~2.5 歳)、atypical type : 4.4 歳 (1.5-6.5 歳)

頻度 1/1,000,000

#### 臨床症状

進行性の精神症状、低緊張、深部反射亢進、四肢麻痺を示す。

**Classical type** では精神運動退行と体幹の低緊張、進行性の四肢麻痺を生後 6 ヶ月から 3 年の間に示す。多くの症例では次第に痙性四肢麻痺となるが、1/3 の症例では反射消失性の脱力のままである。全例でジストニア、痙縮、球症状、小脳症状を認める。発症後 5 年くらいまで歩行可能であることが多い。約半数で失調性のあるいは他の要因による歩行障害を示し、視神経症状 (視神経萎縮、斜視、眼振など) を認める。1/3 の症例ではてんかん発作を認める。平均死亡年齢は 9.4 歳である。

**Atypical type** の発症時期は **classical type** よりおそく 10 代が多い。主症状は不安定さ、失調性歩行障害である。言語発達は遅れ、社会的な意思疎通はできない。視神経萎縮、眼振、痙攣発作は **classical type** と同様であるが、体幹の低緊張は見られない。

**Karak** 症候群は、臨床像として早期発症小脳失調、ジストニア、痙縮、知能低下があり、**MRI** で小脳萎縮、淡蒼球と黒質に鉄沈着を認めるヨルダンの家系として報告されたが、**PLA2G6** 遺伝子変異が同定されたため、**INAD** に含まれることになった。

#### 検査所見

筋電図検査で脱神経所見、脳波検査で速波を認めるが、神経伝導速度低下は 1/3 に認めるのみである。

**MRI** 画像では 95%の症例で小脳萎縮、50%の症例で淡蒼球、黒質に鉄の沈着を認める。小脳のグリオーシスに対応して **T2** 強調画像で小脳の高輝度を認める。また、脳梁、大脳白質で異常を認める頻度が高い。**Atypical type** の **MRI** 像では小脳萎縮は 83%の症例に留まり、淡蒼球や黒質の鉄沈着が目立つ。

**PLA2G6** 遺伝子変異陽性症例の 87%で末梢神経生検で軸索スフェロイドを認める。

#### 遺伝子変異と病態生理

**PLA2G6** 遺伝子では 44 遺伝子変異が同定され、32 がミスセンス変異、5 が小欠失による **flameshift**、2 ノンセンス、1 スプライス部位変異、1 大欠失の報告がある。

**Classic type** では **null alleles** で **atypical type** は複合ヘテロ接合を示す。共通の遺伝子変異は現時点ではない。

神経病理学的検討は少ないが、全般的な大脳皮質、小脳の萎縮と淡蒼球と黒質の茶褐色色素沈着を認める。組織学的には神経細胞脱落とグリオーシスを全般に認め、小脳では **Purkinje cell** と **granule cell** との双方の細胞脱落をみる。軸索腫大とスフェロイド大脳皮質、基底核、小脳、脳幹、脊髄全般にみられる。スフェロイドはエオジン好性の円形の腫大で直径 30-100  $\mu$  m であり、ニューロフィラメントを含んでいる。淡蒼球と黒質では血管周囲に褐色顆粒状の鉄の沈着を認める。**Alzheimer** 病変および **PD** 病変もみられ、黒質では典型的な **Lewy** 小体を、大脳皮質や基底核では  $\alpha$  シヌクレイン陽性の **Lewy** 小体

をみ、また、リン酸化 $\tau$ 陽性の神経原性線維を前頭葉や側頭葉に認める。

スフェロイドやLewy小体、神経原線維変化をもたらす機序は不明であるが、細胞骨格の酸化的ストレスが鉄によってもたらされる可能性がある。*PLA2G6*遺伝子は細胞膜維持やアポトーシスについて極めて重要な酵素をコードしているが、鉄枕着との関連は不明である。

治療

1. 有効な治療はない。
2. ジストニアはバクロフェンやトリヘキシフェニジルで軽快できる。
3. てんかん発作については抗痙攣薬により治療を行う。

### Neuroferritinopathy : NBIA 3

遺伝様式 常染色体優性

遺伝子座 19q13.3-q13.4

原因遺伝子 *FTL* gene の第4 exon の460insA変異、まれに458dupA、

遺伝子産物 *FTL* : ferritin light chain

MIM ID #606159

発症年齢 平均39歳(13-63歳)

頻度 世界で100例以下

臨床症状

成人発症の舞踏運動もしくはジストニアを1-2肢に認め、軽度の認知機能障害を伴う。錐体外路症は舞踏運動が50%、局所性ジストニア43%、パーキンソニズム7.5%で急性バリスムや顔面痙攣、書痙はまれである。口下顎ジストニアや発生困難はみられる。顔面のジストニアは動作特異的で会話の際に広頸筋や前頭筋が収縮する、他の脳神経には問題ない。進行すると舞踏運動とジストニア双方が見られるようになる。5~10年で他肢に広がり、発症後20年くらいで全身性となるが、非対称性である。小脳失調、動作性振戦、認知症は目立たない事が多い。

458dupAは進行が速く、パーキンソニズムが目立ち、認知障害、小脳失調が見られる(460insAとの差異)。日本人家系(c.469\_484dup16nt)も報告され10歳代に手指の振戦が見られ、低緊張性で、発生困難、小字症、歩行障害を示す。振戦は姿勢時が主体で、neuroferritinopathyでみられる典型的な錐体外路症状を示さない。

フランス系カナダ人家系は498-499insTC変異で、20歳代に手指の位置性振戦で発症し、症状の増悪により40歳代には上肢運動障害が著明となり、小脳症状、錐体外路障害、顔面の不随意運動、認知障害を認める。460insA遺伝子変異とは小脳症状、認知障害を認める点で異なる。646insC変異もフランス系カナダ人/オランダ人家系で見られ、60歳代で小脳症状、仮性球麻痺、舞踏運動、加速歩行、感情失禁、口下顎-頸部ジストニア、軽度であるが下肢の筋力低下を示す。パーキンソニズム、認知障害はない。474G>A変異がスペイン-ポルトガル家系で見られ、10代に失調性歩行で発症、次いで精神症状を示す。パーキンソニズムもみられる。

## 検査所見

血清フェリチン濃度はほとんどの男性、更年期以降の女性で低下する。更年期以前の女性では血清フェリチン濃度の低下は1/4に留まる。

MRIで発症早期には赤核、尾状核、淡蒼球、被殻、視床、黒質、大脳皮質がT2強調画像で低輝度となる。進行期となり組織障害が増悪すると、淡蒼球、尾状核が高輝度となる。これはおそらく変性による浮腫、嚢胞と思われる。C468\_484dup 16int 症例では小脳萎縮を認める。T2\*による撮像の報告もあり、最早期や発症前症例で淡蒼球や黒質が低輝度となる。

## 遺伝子変異と病態生理

フェリチンは分子量21kのフェリチン重鎖 FTH1 ferritin heavy chain 1 と分子量19kのフェリチン軽鎖 FTL ferritin light chain からなり、合計24個集まって中空の殻状構造になり内部に最大4500個の鉄原子を取り込む。フェリチン重鎖はFe<sup>2+</sup>をFe<sup>3+</sup>に速やかに酸化する。フェリチンは細胞質にありFe<sup>2+</sup>鉄イオンの解毒作用と貯蔵機能を有している。同時にフェリチンは軸索にも存在し、シナプスまでの鉄の輸送に関連している。

ミトコンドリアはヘムの生合成に鉄を必要とし、鉄/硫酸クラスターは多くの不可欠な酵素中に存在している。鉄はミトコンドリア内でmitoferrinとなりミトコンドリアの内膜に存在する。Frataxinはミトコンドリア鉄シャペロンで、鉄/硫酸クラスタータンパク生合成における品質管理を行っている。

Neuroferritinopathyにおける遺伝子変異部位はいずれもFTL C末端側にあり、フェリチン12面体の形態を変化させ、鉄輸送能に影響を及ぼす。鉄輸送障害により、神経系のレドックス鉄が神経系に沈着する。

現時点でexon4に6、exon3に1つ遺伝子変異が報告されている。

頻度の高い変異：

DNAヌクレオチド変異 (同義)	タンパク質アミノ酸変異
c.474G>A	p.Ala96Thr
c.442dupC (c.646_647insC)	p.His148ProfsX33
c.497_498dupTC (498insTC)	p.Phe167SerfsX26
c.460dupA (c.460_461insA)	p.Arg154LysfsX27

神経病理学的には大脳皮質、視床、黒質、尾状核、被殻、淡蒼球、Purkinje細胞の脱落とグリオーシスを認める。組織学的には核内および細胞質内の封入体を神経細胞、グリア血管内皮細胞に認め、これらはPerl染色、および抗フェリチン抗体で陽性である。フェリチン陽性封入体は被殻で最も濃度が高い。細胞外のヒアリン様構造物もフェリチンや鉄が陽性とされる。

Neuroferritinopathyでは鉄の沈着が酸化ストレスを生じ、heme-oxygenase-1(酸化ストレスで誘導される)を発現し、脂質酸化物(4-hydroxy-nonenal)の集積をもたらす。組織学的に被殻ではcaspase-3とp53の発現増強がみられ、アポトーシスによる神経細胞死が誘導されていることが示されている。同時にミトコンドリアの枯渇も見られるため、ミトコンドリアでの酸化ストレスによる鉄沈着、次いでミトコンドリア障害、これによりアポトーシスが生じると考えられる。

## 治療

1. 有効な治療はない。
2. 鉄キレート剤は無効
3. ジストニアに対してベンゾジアゼピンやボツリヌム注射は有用。
4. 舞踏運動は抗精神病薬や抗コリン薬が有効。
5. 脳深部刺激 DBS は 1 例報告があり無効
6. パーキンソニズムに対して L-DOPA は無効

## 鑑別診断

1. Huntington disease、 SCA17
2. DYT1 dystonia
3. Chorea-acanthocytosis、 McLeod syndrome
4. SCA2、 3
5. 若年性パーキンソニズム

## Aceruloplasminemia (Hereditary ceruloplasmin deficiency) : NBIA 4

遺伝様式 常染色体劣性

遺伝子座 3q23-q24

原因遺伝子 CP

遺伝子産物 セルロプラスミン ceruloplasmin

変異はホモ接合体とヘテロ接合体があり、ほとんどが複合ヘテロ接合体

MIM ID #604290)

発症年齢成人発症 平均 51 歳 (16-72 歳)

頻度 5000 人、1/2,000,000 人 (日本)

## 臨床症状

Aceruloplasminemia は鉄が脳と内臓に蓄積する疾患である。3 主徴として糖尿病 (神経所見に 10 年以上先行することがある)、網膜症、神経症状が挙げられる。神経症状としては認知障害、頭部顔面ジスキネジア、顔面頸部のジストニア、小脳失調が多くの症例で見られる。舞踏運動、パーキンソニズムも頻度が高い。糖尿病発症前に貧血が先行することもある。精神症状としてはうつ、認知障害があり、50 歳以上で見られる。網膜変性症は宮島らによれば 93% の症例で見られるが、視力は保たれる。

ヘテロ接合体の報告例は 5 症例あり、糖尿病はない。神経所見は様々で小脳失調、姿勢時振戦、舞踏運動・アテトーシスの報告がある。創始者とも思われる家族には神経症状ありとの報告はない。

## 検査所見

ホモ接合体では血清セルロプラスミンはなく、フェリチン濃度が上昇 (正常の 12 倍程度) をみる。血清セルロプラスミン、フェロキシダーゼ活性は無く、小球性貧血を認める。

血清銅 (10  $\mu$  g/dl 以下)、鉄濃度 (45  $\mu$  g/dl 以下) は低下する。フェリチン濃度 (850ng/ml) は増加。肝臓の鉄濃度は増大する。

ヘテロ接合体では血清セルロプラスミンレベルは正常の約 1/2 である。

MRI では T2 強調画像で大脳および小脳、淡蒼球、尾状核、被殻、視床、赤核、黒質で低輝度を認め、FDG-PET で発症早期には尾状核の低代謝、進行期には基底核、大脳皮質にまで低代謝領域が広がる。ヘテロ接合体の MRI では小脳萎縮のみが報告されている。鉄濃度の増大は内臓でもみられ、肝臓で著しい。

#### 遺伝子変異と病態生理

Aceruloplasminemia ではセルロプラスミン遺伝子の変異が見られる。40 程度の変異が知られているが、いわゆる hot spot はない。

セルロプラスミンは血漿銅の 95% の担体であり、フェロキナーゼとしての作用があり、組織から鉄を移動する。さらに free radical scavenger としても作用する。セルロプラスミン遺伝子異常が生じると組織からの鉄移動がうまくいかなくなり、その結果組織内に鉄が蓄積し、組織内で酸化ストレスが増大する。脳内での酸化ストレスが増大していることは 4-水酸化ノネナールやマロン酸-2-アルデヒド濃度が上昇していることで証明された。ミトコンドリアの complex I と IV 機能に関する検討から、ミトコンドリア機能障害も明らかとされている。

組織学的には脳内鉄量が正常の 2-5 倍となり、尾状核、被殻で著しい。鉄は神経細胞よりもアストロサイトで著明に蓄積する。肝臓には鉄枕着は見られるが、肝硬変像はない。膵臓  $\beta$  細胞に鉄枕着を認め、糖尿病の原因と推定される。

#### 鑑別診断

1. NBIA の他疾患
2. Wilson 病
3. Menkes 病
4. HFA associated hereditary hemochromatosis

#### 治療

1. 大規模な鉄キレート薬や鉄欠乏治療はないが、症例報告では有用とされた。改善は神経系-不随意運動や失調症状に有効とされた。

### **Fatty Acid Hydroxylase-associated neurodegeneration (FAHN) :dysmyelinating leukodystrophy and spastic paraparesis with or without dystonia, spastic paraplegia 35**

遺伝様式 常染色体性劣性

遺伝子座 16q21-q23.1

原因遺伝子 *FA2H*

遺伝子産物 FAHN

MIM ID #612319

発症年齢： 3-11 歳

頻度 1/1,000,000 以下

#### 臨床症状

3-11 歳で発症する錐体路障害、失調/ジストニア、眼症状（視神経萎縮、眼球運動障害）を早期に呈する疾患で、進行性に知的機能障害、てんかんを生じる。NBIA に属する疾患の一つで、7 家系の報告がある。対麻痺から痙性四肢麻痺を呈する。講語障害、嚥下障害も示す。眼症状としては視力低下、視野狭窄、色覚障害を認め、眼球運動系では斜視、側方視眼振、核上性眼球運動障害を認める。

#### 検査所見

MRI で淡蒼球の鉄枕着を認める。進行性に小脳半球、虫部、橋、延髄、脊髄の萎縮を認める。脳梁も萎縮する。

骨髄で granular histiocyte を認める

図 FAHN (A) と PKAN (B)

大脳萎縮は FAHN に強い。

#### 治療

1. ジストニア/痙縮に対してバクロフェン、抗コリン薬、チザニジン、ダントロレンが用いられる。効果は症例による。時にボツリヌム毒が使用される。DBS、淡蒼球破壊術、視床破壊術なども施行されている。
2. 二次的な合併症の予防

<重症度分類>

Barthel Index85 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

※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

無虹彩症は虹彩が完全または不完全に欠損している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。本疾患は出生時から両眼性の強い視力不良を認め、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。また重篤な例では出生時に緑内障が併発しており、さらに成人以降に緑内障の合併が高率に見られ、適切な治療がなされないと失明を起こしうる。

### 4. 治療法

羞明に対して遮光眼鏡あるいは虹彩付きコンタクトレンズの装用がなされる。また乳児期の緑内障に対しては緑内障手術を、成人期以降の緑内障に対しては抗緑内障薬の点眼や緑内障手術を行う。白内障や水晶体脱臼に対しては適切な時期に手術治療を行う。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。斜視に対しては整容的に意義があれば斜視の矯正手術を行う。黄斑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

「マイクロアレイ染色体検査でみつける染色体微細構造異常症候群の診療ガイドラインの確立」研究班  
分担研究者 東京女子医科大学統合医科学研究所 准教授 山本俊至

## <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. 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. ヘルペスウイルス科による虹彩萎縮
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. 11p13 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89)

### E. 遺伝的診断

1. *PAX6* 遺伝子に明らかな病的遺伝子変異もしくは 11p13 領域の欠失を認める。
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9+10)

## <診断のカテゴリ>

Definite:

- (1) A のいずれか+B の1+Eのいずれかを満たし+Cを除外したもの。

Probable:

- (1) A のいずれか+B の1および2を満たし+Cを除外したもの。
- (2) A のいずれか+B の1および3を満たし+Cを除外したもの。

Possible: Aのいずれか+Bの1を満たし+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89. *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940. 常染色体優性遺伝が2/3で残りは孤発例孤発例である。

<重症度分類>

1)～3)のいずれかに該当するものを対象とする。

1) 以下で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。

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

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_ 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_ 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_ 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_ 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_ 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_ 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_ 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。

3) CKD重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合を対象とする。

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 <sup>2</sup> )	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

重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKDの重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑のステージを基準に、黄、オレンジ、赤の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する

※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。

# 無虹彩症

## ○ 概要

### 1. 概要

無虹彩症は虹彩が完全または不完全に欠損している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。本疾患は出生時から両眼性の強い視力不良を認め、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。また重篤な例では出生時に緑内障が併発しており、さらに成人以降に緑内障の合併が高率に見られ、適切な治療がなされないと失明を起こしうる。

### 4. 治療法

羞明に対して遮光眼鏡あるいは虹彩付きコンタクトレンズの装用がなされる。また乳児期の緑内障に対しては緑内障手術を、成人期以降の緑内障に対しては抗緑内障薬の点眼や緑内障手術を行う。白内障や水晶体脱臼に対しては適切な時期に手術治療を行う。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。斜視に対しては整容的に意義があれば斜視の矯正手術を行う。黄斑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。角膜パック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

「マイクロアレイ染色体検査でみつける染色体微細構造異常症候群の診療ガイドラインの確立」研究班  
分担研究者 東京女子医科大学統合医科学研究所 准教授 山本俊至

## <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. 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. ヘルペスウイルス科による虹彩萎縮
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

### D. 眼外合併症

*PAX6* 遺伝子変異に伴う異常(注8)

### E. 遺伝的診断

1. *PAX6* 遺伝子に明らかな病的遺伝子変異もしくは 11p13 領域の欠失を認める。
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9)

## <診断のカテゴリー>

Definite:

(1) A のいずれか+B の1+Eのいずれかを満たし+Cを除外したもの。

Probable:

(1) A のいずれか+B の1および2を満たし+Cを除外したもの。

(2) A のいずれか+B の1および3を満たし+Cを除外したもの。

Possible: A のいずれか+Bの1を満たし+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. *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9. 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>

1)～3)のいずれかに該当するものを対象とする。

1) 以下で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。

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale

参考にすべき点

0_ 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。

3) CKD重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合を対象とする。

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 ml)	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

重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKDの重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑のステージを基準に、黄、オレンジ、赤の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する

※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。

## 288 自己免疫性出血病 XIII 後天性凝固因子欠乏症

### ○ 概要

#### 1. 概要

自己免疫性出血病 XIII/13 は、血血液が固まる(凝固)するために必要なタンパク質の一つである凝固第 XIII/13 凝固因子が、生まれつき先天性や遺伝性ではない(遺伝ではない)理由で著しく少なくなる減少するため、血を止める(止血)のための血の固まり(止血栓)ができにくくなったり、弱くなって簡単に壊れやすくなり、自然にあるいは軽い打撲などでさえ重い出血をする病気起こす疾病である。

ここでは、欠乏する凝固因子の種類により、1)「自己免疫性後天性凝固第 XIII/13 因子(F13)欠乏症(自己免疫性出血病 XIII)」、2)「自己免疫性後天性凝固第 VIII/8 因子(F8)欠乏症(後天性血友病 A)」、3)「自己免疫性後天性 von Willebrand 因子(VWF)欠乏症(自己免疫性後天性 von Willebrand 病)の3疾病を対象とする。

#### 2. 原因

自分の凝固第 XIII/13 因子に結び付く抗体(自己抗体)が作られて第 XIII/13 因子が働かなくなること(によるインヒビター)や、第 XIII/13 それぞれの凝固因子とその自己抗体が合体したもの(の免疫複合体)が迅速に除去されるために第 XIII/13 各凝固因子が失われることが、出血の原因となる場合が多いと推測される。何故、自己抗体ができるか多様な基礎疾患・病態(他の自己免疫疾患、腫瘍性疾患、妊娠/分娩など)を伴っているが、症例の約半数は特発性である。自己抗体ができる理由は不明である。

#### 3. 症状

1) 自己免疫性後天性 F13 欠乏症では、血の固まる速さを調べる一般的な検査(PT、aPTT/APTT などの凝固時間)の値はあまり異常ではないのにも拘らず、突然出血する。体の軟らかい部分である筋肉・皮膚の出血が多いが、身体のだの部位にでも出血する可能性がある。急に大量に出血するので貧血になり、ショック状態を起こすこともある。出血する部位によって様々な症状が起きる(合併症)可能性がある。特に脳を含む頭蓋内の出血では脳神経系に、心臓や肺がある胸腔内の出血では循環系に重い障害を起こし、致命的となる場合もある。

2) 自己免疫性後天性 F8 欠乏症では、出血する部位によって様々な症状が合わさって起こる(合併症)可能性重篤なものが多く、突然広範な皮下出血や筋肉内出血を多発することが多いが、血友病 A(遺伝性 F8 欠乏症)と異なり、関節内出血はまれである。特に、頭蓋内、胸腔内、腹腔内出血や後腹膜出血などは、致命的となり得るので注意が必要である。

3) 自己免疫性後天性 VWF 欠乏症の出血症状は、極めて多彩である。症例は、軽症から致死性のものまで種々の重症度の出血症状を突然発症するが、まれに検査上の異常のみを示す症例も存在する。急に大量に出血して貧血になり、ショック状態を起こすこともある。特に脳を含む頭蓋内の出血では脳神経系に、心臓や肺がある胸腔内の出血では循環系に重い障害を起こし、致命的となる場合もある。

#### 4. 治療法

##### —A 止血療法

救命のためには、先ずどの凝固因子が低下しているかを確かめてから、可及的速やかに止血療法を実施する必要がある。

1) 自己免疫性後天性 F13 欠乏症では、出血を止めるために濃縮第 XIII/13 因子濃縮 F13 製剤を注射することが必要である。ただし、「2.原因」に書いた自己抗体によるインヒビターや免疫複合体除去亢進があるので、注射した第 XIII/13 因子 F13 が著しく早く効かなくなるため、それだけで止血するまで投与薬の増量、追加を試みるべきである。

2) 自己免疫性後天性 F8 欠乏症では、活動性出血に対しては速やかに止血薬を投与する必要がある。ただし、F8 補充療法には反応しないことが多いので、活性化第 VII/7 因子、あるいは活性化プロトロンビン複合体製剤を投与する(バイパス止血療法)。F8 インヒビターが低値で、ある程度 F8 活性が残存している場合は、DDAVP(酢酸バソプレッシン)投与により VWF が増加し、VWF によって安定化される F8 活性が増加することがある。その F8 活性増加の程度(回収率)と持続時間(半減期)には症例によってバリエーションがあるので、投与前後に F8 活性の変化を確認するべきである。

3) 自己免疫性後天性 VWF 欠乏症では、出血を止めることは難しい。したがって、さらにために DDAVP、あるいは、VWF 含有凝固 F8 濃縮製剤を投与するが、症例の自己抗体の量や性質によって VWF の回収率と半減期が大きく異なるので、それぞれの症例の症状に合った個別化治療が必要である。

##### B 抗体根絶/除去療法

自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の真の原因は不明であるが、それぞれの凝固因子に対する自己抗体が出血の原因であるので、対症療法として免疫を弱める薬(反応を抑えて自己抗体の産生を止める必要がある。症例によって免疫抑制薬)を注射して自己抗体を作らせないようにする必要がある効果が異なり、画一的な治療は推奨されない。

a. 副腎皮質ステロイド薬やサイクロフォスファミドなどの免疫抑制薬が有効であることが多い(後者は保険適応は無い)。糖尿病、血栓症、感染症などがある場合は、副腎皮質ステロイド薬の投与を控える。

b. 治療抵抗性の症例には rituximab やサイクロスポリン A、アザチオプリンなどの投与も考慮する(保険適応は無い)。

c. 通常、高用量イムノグロブリン静注 (IVIG) は推奨されていない。ただし、自己免疫性後天性 VWF 欠乏症では、VWF を正常レベルに数日間回復させることがある。

d. 止血治療に難渋する場合は、抗体を一時的に除去するために血漿交換、免疫吸着療法も考慮する。

e. ヨーロッパでは、自己免疫性後天性 F8 欠乏症に F8 投与と免疫抑制薬の多剤併用による寛解導入療法も試みられている。

#### 5. 予後

— 1) 自己免疫性後天性 F13 欠乏症の予後は良くない。出血死後に検体が届いて確定診断される例が約1割、急性期に出血死する例が約1割、年余にわたり遷延して出血死する例が約1割、遷延して長期療養中の症例が約2割、発症後1年未満で治療中の症例が約2割、寛解中の症例が約3割である。

- 2) 自己免疫性後天性 F8 欠乏症では、F8 インヒビターは、免疫抑制療法により一旦は寛解することが多いが、再燃することも少なくない。F8 自己抗体が残存していることもあり、定期的検査を含む長期の経過観察が必要である。死亡率は2～3割と高く、出血死よりも免疫抑制療法中の感染死が多いので、厳重な管理が必要である。
- 3) 自己免疫性後天性 VWF 欠乏症では、死亡症例から寛解に達する症例まで多彩であるが、治療に抵抗して長年にわたって遷延する症例も少なくない。更に、一旦寛解した後に再燃する症例もあるので、定期的検査を含む長期間の経過観察が必要である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100-約 500 人未満
2. 発病の機構  
不明(自己免疫寛容機構の破綻が推定されるが解明されていない。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法や免疫抑制薬を用いるが十分に確立されていない。)
4. 長期の療養  
必要(根治せず、寛解と再燃を繰り返す。)
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  
過去1年間に重症出血を1回以上起こした例を重症例とし、対象とする。

○ 情報提供元

「診断困難な(原因不明の)出血性1)」「日本血栓止血学会 後天性凝固異常症の総合的診療指針の血友病 A ガイドライン作成委員会」

研究 代表者 奈良医科大学小児科学 准教授 田中一郎

2)「日本血栓止血学会 自己免疫性出血病 FXIII/13 診断基準作成委員会」

代表者 山形大学医学部分子病態学 教授 一瀬 白帝

3) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「自己免疫性出血症治療の『均てん化』のための実態調査と『総合的』診療指針の作成」の研究班

代表者 山形大学医学部分子病態学 教授 一瀬 白帝

## <診断基準>

暫定診断、確定診断例を対象とする。

### 1) 自己免疫性後天性凝固第 XIII/13 因子欠乏症(自己免疫性出血病 XIII/13)の診断基準

#### <疑い(疑診)>

以下の項目全てを満たす症例では、AHFXIII/13 を考慮すべきである。

Definite、Probable を対象とする。

#### A 症状等

- (1) 過去 1 年以内に発症した出血症状がある。
- (2) 先天性/遺伝性凝固第 XIII/13 因子(FXIII/13)欠乏症の家族歴が無い。
- (3) とくに過去の止血負荷(手術や外傷、分娩等)に関係した出血症状の既往歴が無い。
- (4) 抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与が無い。
- (5) 検査上、FXIII/13 に関するパラメーター(通常活性、抗原量が 50%以下)の異常がある。

#### <暫定診断>

##### (6) 上記の(B 検査所見)

###### 1 一般凝固検査

- (1) 出血時間 - 通常は正常だが、延長している例もある。
- (2) PT と APTT - 通常は正常だが、延長している例もある。
- (3) 血小板数 - 通常は正常だが、減少している例もある。

###### 2 特異的凝固検査

(4) FXIII/13 活性、FXIII/13 抗原量 - 通常、両者とも低下している。ただし、一部の症例、例えば、抗 FXIII/13-B サブユニット自己抗体が原因の症例では、病歴全体での時期や FXIII/13 製剤による治療によって両者とも正常範囲に近くなることもある。FXIII/13 単独の高度の低下は AHXIII/13 を疑い、他の複数の凝固因子の低下を伴って軽度～中等度に低下する場合は DIC、重度の肝障害などによる二次性 FXIII/13 欠乏症であることが多い。

~~)(5)に加え、~~ FXIII/13 比活性 - 抗 FXIII/13-A サブユニット自己抗体が原因の殆どの症例では低下しているが、抗 FXIII/13-B サブユニット自己抗体が原因の症例では正常である。

(6) FXIII/13-A サブユニット、FXIII/13-B サブユニット、FXIII/13-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> 抗原量 - 抗 FXIII/13 自己抗体のタイプ/性状によって、様々な程度まで低下している。

###### 3 確定診断的検査

(7) FXIII/13 インヒビターが存在する \* [標準的なアンモニア放出法やアミン取り込み法などによる正常血漿との交差混合試験(37°Cで 2 時間加温後)などの機能的検査で陽性]。

#### <確定診断>

(7) 上記の(1)～(5)に加え、(8)抗 FXIII/13 自己抗体が存在する \* (イムノプロット法、ELISA、イムノクロマト法などの免疫学的検査で陽性)。

\* ;非抗体、非タンパク質が原因であるとした欧米の報告が複数あるので注意する。

注 1;第 XIII/13 因子を「FXIII/13」と略称する。

注 2;抗 FXIII/13 抗体による後天性自己免疫性出血病を「自己免疫性出血病 FXIII/13 (Autoimmune Hemorrhaphilia FXIII/13; AHFXIII/13)」と略称する。

## C 鑑別診断

遺伝性(先天性)FXIII 欠乏症(における同種抗体)、二次性 FXIII/13 欠乏症[播種性血管内凝固症(DIC)手術、外傷白血病などの血液悪性腫瘍重症肝疾患、肝硬変、ヘノッホ・シェンライン紫斑病、慢性炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病など)、自己免疫性第 VIII/8 因子欠乏症(後天性血友病 A; AHA)や後天性 von Willebrand (VW) 症候群(特に自己免疫性 VW 病; AVWD)、自己免疫性第 VIII/8 因子欠乏症などの他の全ての自己免疫性後天性出血病など。

### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの全て+Bの(8)を満たし、Cを除外したもの。

Probable: Aの全て+Bの(7)を満たし、Cを除外したもの。

Possible: Aの全てを満たすもの。

### <参考>

#### A\_症状

AHFXIII/13 の臨床症状は、多発性の皮膚・粘膜出血から致死性の体腔内出血に至るまで多彩である。症例は、多様な合併する病態や病因機構(例えば、活性型第 XIII/13 因子[FXIII/13]に対する中和性自己抗体、活性化の阻害、FXIII/13-A サブユニット、FXIII/13-B サブユニットに結合性の自己抗体による除去亢進等)を反映して、様々な重症度の出血症状を突然発症する。

簡略版国際血栓止血学会/科学および標準化委員会の出血評価票 2010 年版(Bleeding Assessment Tool ver. 2010)のような標準化出血質問票は、AHFXIII/13 症例における上述したような多様な出血症状の正確且つ客観的な評価に有用であろう。また、重症度分類も同時に判定して、重症例を見逃さないように努めるべきである。

症例の半数は特発／本態性と報告されているが、全例で基礎疾患の検索を実施するべきである。

#### B\_検査所見

##### (1)一般凝固検査

出血時間 — 殆どの症例では正常だが、基礎疾患によっては延長していることがある。

PTとaPTT — 殆どの症例では正常だが、先行する出血による失血量や基礎疾患によっては延長していることがある。

血小板数 — 殆どの症例では正常だが、先行する出血による失血量や基礎疾患によっては減少していることがある。

##### (2)特異的凝固検査

~~FXIII/13 活性、FXIII/13 抗原量~~ — 通常、両者とも低下している。ただし、一部の症例、例えば、抗 FXIII/13-B サブユニット自己抗体が原因の症例では、病歴全体での時期や FXIII/13 製剤による治療によって両者とも正常範囲に近くなることもある。FXIII/13 単独の高度の低下は AHXIII/13 を疑い、他の複数の凝固因子の低下を伴って軽度～中等度に低下する場合は DIC、重度の肝障害などによる二次性 FXIII/13 欠乏症であることが多い。

~~FXIII/13 比活性~~ — 抗 FXIII/13-A サブユニット自己抗体が原因の殆どの症例では低下しているが、抗 FXIII/13-B サブユニット自己抗体が原因の症例では正常である。

~~FXIII/13-A サブユニット、FXIII/13-B サブユニット、FXIII/13-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> 抗原量~~ — 抗 FXIII/13 自己抗体のタイプ/性状によって、様々な程度まで低下している。

### (3) 確定診断的検査

FXIII/13 インヒビターの機能的検査 - これはアミン取込み法やアンモニア放出法などを用いた混合検査法で実施されるが、両者とも FXIII/13 活性化や活性型 FXIII/13 (FXIII/13a) の酵素活性を阻害する抗体のみを検出するので、注意が必要である。FXIII/13 インヒビターを検出するスクリーニング法としては、症例の血漿と健常対照の血漿を用いた 1:1 交差混合試験が一般的である。~~(ただし、現時点で保険適応は無い)~~。5 段階希釈混合試験も、FXIII/13 低下が「インヒビター型」であるか「因子欠乏型」であるかを区別するのに有用である。FVIII/8 インヒビターの Bethesda 単位のように、症例の検体を段階的希釈して健常対照の検体と混合し、残存活性を測定することにより、FXIII/13 インヒビターの力価を決定することも可能である。

抗 FXIII/13 自己抗体の免疫学的検査 - 必ずしも全ての AHXIII/13 症例の原因が中和型/阻害型抗 FXIII/13 自己抗体の産生ではないので、抗体の検出検査の実施は必須である。非中和型/非阻害型抗 FXIII/13 自己抗体は、ELISA が原理の方法や、イムノドットプロットアッセイ、イムノクロマトグラフィ法等を用いた抗原抗体結合検査法で検出されている。理論的には、二次性 FXIII/13 欠乏症に偶然合併した、無害な FXIII/13 結合抗体もあり得るが、その場合は基礎疾患の治療により、出血症状も消失する。

### 附. 治療試験/追加検査

- (1) ~~FXIII/13 製剤投与試験~~; AHXIII/13 の診断を、治療試験である程度明らかにできることがある; AHXIII/13 の病因や抗体の性状によっては、(回収率や半減期を測定することによって) FXIII/13 を含有する濃縮血液製剤の投与の後除去の亢進が確認される。これは、次回からの FXIII/13 製剤の投与量や投与間隔等の止血治療計画を立てる上でも有用である。
- (2) ~~フィブリン  $\gamma$  鎖、 $\alpha$  鎖の架橋結合反応~~; 即ち、 $\gamma$  鎖二量体化、 $\alpha$  鎖多量体化は、それぞれ通常著しく遅延しているか欠如している。
- (3) ~~架橋  $\alpha_2$ -plasmin inhibitor ( $\alpha_2$ -PI)~~ (血漿  $\alpha_2$ -PI から血清  $\alpha_2$ -PI を減じる); FXIII/13 活性が正常の 50% 以下に低下すると、架橋  $\alpha_2$ -PI 量と比率も低下する。ただし、AHXIII/13 に特異的な検査所見ではない。
- (4) ~~血小板内 FXIII/13 量抗原量(あるいは活性)~~; 正常量が検出されるので、先天性/遺伝性 FXIII/13 欠乏症の可能性を除外するのに有用である。  
AHXIII/13 を伴う基礎疾患の検索を実施することは不可欠である。

### C 遺伝学的検査(ただし、疾患との相関は不明)

- 1.第 XIII/13 因子 A サブユニット遺伝子の変異／多型性
- 2.第 XIII/13 因子 B サブユニット遺伝子の変異／多型性
- 3.免疫関連遺伝子の変異／多型性

## 2) 自己免疫性後天性凝固第 VIII/8 因子欠乏症(後天性血友病 A)の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

### A 症状等

- (1) 最近突然初発した出血症状がある。
- (2) (遺伝性)血友病の家族歴が無い。
- (3) 出血症状の既往が無い、特に過去の止血負荷(外傷、手術、抜歯、分娩など)に伴った出血も無い。
- (4) 抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与が無い。
- (5) 特異的検査\*(B-2 参照)で F8 関連のパラメーターの異常がある(通常 F8 活性、F8 抗原量が基準値の 50%以下)。

### B 検査所見

#### 1 一般的血液凝固検査

- (1) 出血時間;正常
- (2) APTT; 延長
- (3) 血小板数;正常

#### 2 特異的検査\*[A-(5)参照]

- (4) F8:C(活性); 通常、著しく低下
- (5) F8:Ag(抗原量); 通常、著しく低下

#### 3 確定診断的検査

- (6) APTT 交差混合試験;症例の血漿と健常対照の血漿を5段階に希釈混合して、37°Cで2時間加温してから APTT を測定する。下向きに凸であれば「欠乏型」でインヒビター陰性、上向きに凸であれば「インヒビター型」で陽性と判定する。なお、抗リン脂質症候群のループスアンチコアグラントでは、混合後即座に APTT を測定しても凝固時間の延長が認められるので(即時型阻害)、鑑別に有用である。
- (7) F8 インヒビター(凝固抑制因子)力価測定;一定量の健常対照血漿に様々な段階希釈した症例の血漿を混合して、2時間 37°Cで加温してから残存 F8 活性を測定する(ベセスダ法)。完全阻害型(タイプ1)と不完全阻害型(タイプ 2)インヒビターがあり、後天性血友病 A では後者が多いため、残存 F8 活性が 50%を超えた希釈倍率を用いてインヒビター力価を算出すると良い。
- (8) 抗 F8 自己抗体\*\* ;非阻害性抗体は、主に結合試験(イムノプロット法、ELISA 法、イムノクロマト法など)を用いて免疫学的に検出される。F8 インヒビター、即ち中和型抗 F8 自己抗体も、免疫学的方法で検出され、微量に残存する抗 F8 自己抗体も鋭敏に検出することが可能なため、病勢、寛解判定や経過観察に有用であると期待されている。

\*\* ;出血症状を生じない抗 F8 自己抗体(非病原性自然自己抗体)も存在することが報告されているので、A-(1)と A-(5)のないものは検査対象に含めない。

#### 4. その他の検査

(9) VWF: RCo (von Willebrand 因子 Ristocetin cofactor 活性); 通常、正常、あるいは増加(出血時)

(10) VWF:Ag(抗原量); 通常、正常、あるいは増加(出血時)

#### C 鑑別診断

(遺伝性)血友病、先天性第 V 因子(F5)・F8 複合欠乏症、全ての二次性 F8 欠乏症(播種性血管内症候群など)、(遺伝性) von Willebrand 病、自己免疫性 von Willebrand 病、全ての二次性 von Willebrand 症候群(心血管障害、本態性血小板増多症、甲状腺機能低下症、リンパ又は骨髄増殖性疾患などの明確な原因疾患がある非自己免疫性後天性 von Willebrand 症候群)、自己免疫性出血病 XIII/13、抗リン脂質症候群など

#### D 遺伝学的検査

F8 遺伝子の変異が無い(家族性/遺伝性血友病の除外)

#### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの全てを+Bの(8)を満たし、Cを除外したもの。

Probable: Aの全て+Bの(6)または(7)を満たし、Cを除外したもの。

Possible: Aの全てを満たすもの。

#### 3) 自己免疫性後天性 von Willebrand 因子欠乏症(自己免疫性後天性 von Willebrand 病)の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

#### A 症状等

(1) 最近初発した出血症状がある。

(2) von Willebrand 病(VWD)の家族歴が無い。

(3) 出血症状の既往が無い、特に過去の止血負荷(手術、外傷、抜歯、分娩など)に伴った出血も無い。

(4) 抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与が無い。

(5) 特異的検査\* (B の2参照)で VWF 関連のパラメーターの異常がある[通常 VWF:RCo(von Willebrand 因子 Ristocetin cofactor 活性)、VWF 抗原量が基準値の 50%以下]。

#### B 検査所見

##### 1 一般的血液凝固検査

(1) 出血時間; 延長あるいは正常

(2) APTT; 延長あるいは正常

(3) 血小板数; 正常、減少、あるいは増加

##### 2 特異的検査\*[A の(5)参照]

(4) FVIII/8:C(活性); 低下あるいは正常

(5) VWF:Ag と VWF:RCo; 通常、両者とも減少

(6) VWF:Ag と VWF:RCo の比活性; 通常、中等度から高度に減少

### 3 確定診断的検査

(7) VWF インヒビター; VWF と GP (Glycoprotein)Ib との相互作用を阻害する中和抗体(インヒビター)が存在すれば、VWF:RC<sub>0</sub> か RIPA アッセイを用いた正常血漿との交差混合試験(37°Cで2時間加温後)で機能的に検出することができる。

(8) 抗 VWF 自己抗体;非中和型(非阻害性)抗体は、主に結合試験(イムノブロット法、ELISA 法、イムノクロマト法など)を用いて免疫学的に検出される。中和型抗 VWF 自己抗体(インヒビター)も、免疫学的方法で検出される。

### 4. その他の検査

(9) RIPA (Ristocetin-induced platelet agglutination); 正常、減少、あるいは欠如

(10) VWF マルチマー; 正常、あるいは異常(高分子量マルチマー欠如あるいは減少)

(11) VWF 投与試験; VWF 含有 FVIII/8 濃縮製剤を投与して、経時的に VWF 活性を測定し、その回収率、半減期を計算することによって、血中からの除去促進の有無と病態を推定することができる。ただし、回収率の低下や半減期の短縮は AVWD に特異的な所見ではない。

### C 鑑別診断

遺伝性 von Willebrand 病、全ての二次性 von Willebrand 症候群(心血管障害、本態性血小板増多症、甲状腺機能低下症、リンパ又は骨髄増殖性疾患などの明確な原因疾患がある非自己免疫性後天性 von Willebrand 症候群)、自己免疫性出血病 XIII/13、自己免疫性第 VIII/8 因子欠乏症(後天性血友病 A)など。

### D 遺伝学的検査

VWF 遺伝子の変異が無い(家族性/遺伝性 VWD の除外)

#### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの全て+Bの(8)を満たし、Cを除外したもの。

Probable: Aの全て+Bの(7)を満たし、Cを除外したもの。

Possible: Aの全てを満たしたもの。

## <重症度分類>

過去1年間に重症出血の(1)～(4)のいずれかを1回以上起こした例を重症例とし、対象とする。

### 1. 重症出血：

- (1) 致命的な出血
- (2) 重要部位、重要臓器の出血(例えば、頭蓋内、脊髓内、眼球内、気管、胸腔内、腹腔内、後腹膜、関節内、心嚢内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血等)
- (3) Hb 値 8 g/dL 以下の貧血、あるいは 2 g/dL 以上の急速な Hb 値低下をもたらす出血
- (4) 24 時間内に 2 単位以上の全血あるいは赤血球輸血を必要とする出血

### 2. 軽症出血\*：

上記以外の全ての出血\*\*

\*：日本語版簡略版出血評価票(JBAT)も参考にすることを推奨

\*\*：多発性および有痛性の出血は、重症に準じて止血治療を考慮すべき

### 1. 重症出血：

#### (1) 致命的な出血

(2) 重要部位、重要臓器の出血(例えば、頭蓋内、脊髓内、眼球内、気管、胸腔内、腹腔内、後腹膜、関節内、心嚢内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血等)

(3) Hb 値 8 g/dL 以下の貧血、あるいは 2 g/dL 以上の急速な Hb 値低下をもたらす出血

(4) 24 時間内に 2 単位以上の全血あるいは赤血球輸血を必要とする出血

### 2. 軽症出血\*：

上記以外の全ての出血\*\*

\*：日本語版簡略版出血評価票(JBAT)も参考にすることを推奨

\*\*：多発性及び有痛性の出血は、重症に準じて止血治療を考慮すべき

## ※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。

## 288 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症

### ○ 概要

#### 1. 概要

血液が凝固するために必要なタンパク質である凝固因子が、先天性や遺伝性ではない理由で著しく減少するため、止血のための止血栓ができにくくなったり、弱くなって簡単に壊れやすくなり、自然にあるいは軽い打撲などでさえ重い出血を起こす疾病である。

ここでは、欠乏する凝固因子の種類により、1)「自己免疫性後天性凝固第 XIII/13 因子(F13)欠乏症(自己免疫性出血病 XIII)」、2)「自己免疫性後天性凝固第 VIII/8 因子(F8)欠乏症(後天性血友病 A)」、3)「自己免疫性後天性 von Willebrand 因子(VWF)欠乏症(自己免疫性後天性 von Willebrand 病)の3疾病を対象とする。

#### 2. 原因

自己抗体によるインヒビターや、それぞれの凝固因子との免疫複合体が迅速に除去されるために各凝固因子が失われることが、出血の原因となる場合が多いと推測される。多様な基礎疾患・病態(他の自己免疫疾患、腫瘍性疾患、妊娠／分娩など)を伴っているが、症例の約半数は特発性である。自己抗体ができる理由は不明である。

#### 3. 症状

- 1) 自己免疫性後天性 F13 欠乏症では、血の固まる速さを調べる一般的な検査(PT、APTT などの凝固時間)の値はあまり異常ではないのにも拘らず、突然出血する。体の軟らかい部分である筋肉・皮膚の出血が多いが、身体の中の部位にでも出血する可能性がある。急に大量に出血するので貧血になり、ショック状態を起こすこともある。出血する部位によって様々な症状が起きる(合併症)可能性がある。特に脳を含む頭蓋内の出血では脳神経系に、心臓や肺がある胸腔内の出血では循環系に重い障害を起こし、致命的となる場合もある。
- 2) 自己免疫性後天性 F8 欠乏症では、出血症状が重篤なものが多く、突然広範な皮下出血や筋肉内出血を多発することが多いが、血友病 A(遺伝性 F8 欠乏症)と異なり、関節内出血はまれである。特に、頭蓋内、胸腔内、腹腔内出血や後腹膜出血などは、致命的となり得るので注意が必要である。
- 3) 自己免疫性後天性 VWF 欠乏症の出血症状は、極めて多彩である。症例は、軽症から致死性のものまで種々の重症度の出血症状を突然発症するが、まれに検査上の異常のみを示す症例も存在する。急に大量に出血して貧血になり、ショック状態を起こすこともある。特に脳を含む頭蓋内の出血では脳神経系に、心臓や肺がある胸腔内の出血では循環系に重い障害を起こし、致命的となる場合もある。

#### 4. 治療法

##### A 止血療法

救命のためには、先ずどの凝固因子が低下しているかを確かめてから、可及的速やかに止血療法を

実施する必要がある。

- 1) 自己免疫性後天性 F13 欠乏症では、出血を止めるために濃縮 F13 製剤を注射することが必要である。ただし、自己抗体によるインヒビターや免疫複合体除去亢進があるので、注射した F13 が著しく早く効かなくなるため、止血するまで投与薬の増量、追加を試みるべきである。
- 2) 自己免疫性後天性 F8 欠乏症では、活動性出血に対しては速やかに止血薬を投与する必要がある。ただし、F8 補充療法には反応しないことが多いので、活性化第 VII/7 因子、あるいは活性化プロトロンビン複合体製剤を投与する(バイパス止血療法)。F8 インヒビターが低値で、ある程度 F8 活性が残存している場合は、DDAVP(酢酸バソプレッシン)投与により VWF が増加し、VWF によって安定化される F8 活性が増加することがある。その F8 活性増加の程度(回収率)と持続時間(半減期)には症例によってバリエーションがあるので、投与前後に F8 活性の変化を確認するべきである。
- 3) 自己免疫性後天性 VWF 欠乏症では、出血を止めるために DDAVP、あるいは、VWF 含有凝固 F8 濃縮製剤を投与するが、症例の自己抗体の量や性質によって VWF の回収率と半減期が大きく異なるので、それぞれの症例の症状に合った個別化治療が必要である。

## B 抗体根絶／除去療法

自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の真の原因は不明であるが、それぞれの凝固因子に対する自己抗体が出血の原因であるので、対症療法として免疫反応を抑えて自己抗体の産生を止める必要がある。症例によって免疫抑制薬の効果が異なり、画一的な治療は推奨されない。

- a. 副腎皮質ステロイド薬やサイクロフォスファミドなどの免疫抑制薬が有効であることが多い(後者は保険適応は無い)。糖尿病、血栓症、感染症などがある場合は、副腎皮質ステロイド薬の投与を控える。
- b. 治療抵抗性の症例には rituximab やサイクロスポリン A、アザチオプリンなどの投与も考慮する(保険適応は無い)。
- c. 通常、高用量イムノグロブリン静注 (IVIG) は推奨されていない。ただし、自己免疫性後天性 VWF 欠乏症では、VWF を正常レベルに数日間回復させることがある。
- d. 止血治療に難渋する場合は、抗体を一時的に除去するために血漿交換、免疫吸着療法も考慮する。
- e. ヨーロッパでは、自己免疫性後天性 F8 欠乏症に F8 投与と免疫抑制薬の多剤併用による寛解導入療法も試みられている。

## 5. 予後

- 1) 自己免疫性後天性 F13 欠乏症の予後は良くない。出血死後に検体が届いて確定診断される例が約 1 割、急性期に出血死する例が約 1 割、年余にわたり遷延して出血死する例が約 1 割、遷延して長期療養中の症例が約 2 割、発症後 1 年未満で治療中の症例が約 2 割、寛解中の症例が約 3 割である。
- 2) 自己免疫性後天性 F8 欠乏症では、F8 インヒビターは、免疫抑制療法により一旦は寛解することが多いが、再燃することも少なくない。F8 自己抗体が残存していることもあり、定期的検査を含む長期の経過観察が必要である。死亡率は 2～3 割と高く、出血死よりも免疫抑制療法中の感染死が多いので、厳重な管理が必要である。
- 3) 自己免疫性後天性 VWF 欠乏症では、死亡症例から寛解に達する症例まで多彩であるが、治療に抵抗して長年にわたって遷延する症例も少なくない。更に、一旦寛解した後に再燃する症例もあるので、定期

的検査を含む長期間の経過観察が必要である。

○ 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(自己免疫寛容機構の破綻が推定されるが解明されていない。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法や免疫抑制薬を用いるが十分に確立されていない。)
4. 長期の療養  
必要(根治せず、寛解と再燃を繰り返す。)
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  
過去1年間に重症出血を1回以上起こした例を重症例とし、対象とする。

○ 情報提供元

- 1) 「日本血栓止血学会 後天性血友病 A ガイドライン作成委員会」  
代表者 奈良医科大学小児科学 准教授 田中一郎
  
- 2) 「日本血栓止血学会 自己免疫性出血病 FXIII/13 診断基準作成委員会」  
代表者 山形大学医学部分子病態学 教授 一瀬 白帝
  
- 3) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「自己免疫性出血症治療の『均てん化』のための実態調査と『総合的』診療指針の作成」の研究班  
代表者 山形大学医学部分子病態学 教授 一瀬 白帝

## <診断基準>

- 1) 自己免疫性後天性凝固第 XIII/13 因子欠乏症(自己免疫性出血病 XIII)の診断基準  
Definite、Probable を対象とする。

### A 症状等

- (1) 過去 1 年以内に発症した出血症状がある。
- (2) 先天性/遺伝性凝固第 XIII/13 因子(FXIII/13)欠乏症の家族歴が無い。
- (3) とくに過去の止血負荷(手術や外傷、分娩等)に関係した出血症状の既往歴が無い。
- (4) 抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与が無い。
- (5) 検査上、FXIII/13 に関するパラメーター(通常活性、抗原量が 50%以下)の異常がある。

### B 検査所見

#### 1 一般凝固検査

- (1) 出血時間 - 通常は正常だが、延長している例もある。
- (2) PT と APTT - 通常は正常だが、延長している例もある。
- (3) 血小板数 - 通常は正常だが、減少している例もある。

#### 2 特異的凝固検査

- (4) FXIII/13 活性、FXIII/13 抗原量 - 通常、両者とも低下している。ただし、一部の症例、例えば、抗 FXIII/13-B サブユニット自己抗体が原因の症例では、病歴全体での時期や FXIII/13 製剤による治療によって両者とも正常範囲に近くなることもある。FXIII/13 単独の高度の低下は AHXIII/13 を疑い、他の複数の凝固因子の低下を伴って軽度～中等度に低下する場合は DIC、重度の肝障害などによる二次性 FXIII/13 欠乏症であることが多い。
- (5) FXIII/13 比活性 - 抗 FXIII/13-A サブユニット自己抗体が原因の殆どの症例では低下しているが、抗 FXIII/13-B サブユニット自己抗体が原因の症例では正常である。
- (6) FXIII/13-A サブユニット、FXIII/13-B サブユニット、FXIII/13-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> 抗原量 - 抗 FXIII/13 自己抗体のタイプ/性状によって、様々な程度まで低下している。

#### 3 確定診断的検査

- (7) FXIII/13 インヒビターが存在する \* [標準的なアンモニア放出法やアミン取り込み法などによる正常血漿との交差混合試験(37℃で 2 時間加温後)などの機能的検査で陽性]。
- (8) 抗 FXIII/13 自己抗体が存在する \* (イムノブロット法、ELISA、イムノクロマト法などの免疫学的検査で陽性)。

\* ; 非抗体、非タンパク質が原因であるとした欧米の報告が複数あるので注意する。

注 1; 第 XIII/13 因子を「FXIII/13」と略称する。

注 2; 抗 FXIII/13 抗体による後天性自己免疫性出血病を「自己免疫性出血病 FXIII/13 (Autoimmune Hemorrhaphilia FXIII/13; AHFXIII/13)」と略称する。

### C 鑑別診断

遺伝性(先天性)FXIII 欠乏症(における同種抗体)、二次性 FXIII/13 欠乏症[播種性血管内凝固症(DIC)手術、外傷白血球病などの血液悪性腫瘍重症肝疾患、肝硬変、ヘノッホ・シェンライン紫斑病、慢性炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病など)、自己免疫性第 VIII/8 因子欠乏症(後天性血友病 A; AHA)や後天性 von Willebrand (VW) 症候群(特に自己免疫性 VW 病; AVWD)、自己免疫性第 VIII/8 因子欠乏症などの他の全ての自己免疫性後天性出血病など。

#### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの全て+Bの(8)を満たし、Cを除外したもの。

Probable: Aの全て+Bの(7)を満たし、Cを除外したもの。

Possible: Aの全てを満たすもの。

#### <参考>

##### A 症状

AHXIII/13 の臨床症状は、多発性の皮膚・粘膜出血から致死性の体腔内出血に至るまで多彩である。症例は、多様な合併する病態や病因機構(例えば、活性型第 XIII/13 因子[FXIII/13]に対する中和性自己抗体、活性化の阻害、FXIII/13-A サブユニット、FXIII/13-B サブユニットに結合性の自己抗体による除去亢進等)を反映して、様々な重症度の出血症状を突然発症する。

簡略版国際血栓止血学会/科学および標準化委員会の出血評価票 2010 年版(Bleeding Assessment Tool ver. 2010)のような標準化出血質問票は、AHXIII/13 症例における上述したような多様な出血症状の正確且つ客観的な評価に有用であろう。また、重症度分類も同時に判定して、重症例を見逃さないように努めるべきである。

症例の半数は特発/本態性と報告されているが、全例で基礎疾患の検索を実施するべきである。

##### B 検査所見

FXIII/13 インヒビターの機能的検査 - これはアミン取込み法やアンモニア放出法などを用いた混合検査法で実施されるが、両者とも FXIII/13 活性化や活性型 FXIII/13 (FXIII/13a) の酵素活性を阻害する抗体のみを検出するので、注意が必要である。FXIII/13 インヒビターを検出するスクリーニング法としては、症例の血漿と健常対照の血漿を用いた 1:1 交差混合試験が一般的である(ただし、現時点で保険適応は無い)。5段階希釈混合試験も、FXIII/13 低下が「インヒビター型」であるか「因子欠乏型」であるかを区別するのに有用である。FVIII/8 インヒビターの Bethesda 単位のように、症例の検体を段階的希釈して健常対照の検体と混合し、残存活性を測定することにより、FXIII/13 インヒビターの力価を決定することも可能である。

抗 FXIII/13 自己抗体の免疫学的検査 - 必ずしも全ての AHXIII/13 症例の原因が中和型/阻害型抗 FXIII/13 自己抗体の産生ではないので、抗体の検出検査の実施は必須である。非中和型/非阻害型抗 FXIII/13 自己抗体は、ELISA が原理の方法や、イムノ/ドットプロットアッセイ、イムノクロマトグラフィ法等を用いた抗原抗体結合検査法で検出されている。理論的には、二次性 FXIII/13 欠乏症に偶然合併した、無害な FXIII/13 結合抗体もあり得るが、その場合は基礎疾患の治療により、出血症状も消失する。

#### 附. 治療試験/追加検査

- (1) FXIII/13 製剤投与試験; AHXIII/13 の診断を、治療試験である程度明らかにできることがある; AHXIII/13 の病因や抗体の性状によっては、(回収率や半減期を測定することによって)FXIII/13 を含有する濃縮血液製剤の投与の後除去の亢進が確認される。これは、次回からの FXIII/13 製剤の投与量や投与間隔等の止血治療計画を立てる上でも有用である。
- (2) フィブリン  $\gamma$  鎖、 $\alpha$  鎖の架橋結合反応; 即ち、 $\gamma$  鎖二量体化、 $\alpha$  鎖多量体化は、それぞれ通常著しく遅延しているか欠如している。
- (3) 架橋  $\alpha_2$ -plasmin inhibitor ( $\alpha_2$ -PI) (血漿  $\alpha_2$ -PI から血清  $\alpha_2$ -PI を減じる); FXIII/13 活性が正常の 50% 以下に低下すると、架橋  $\alpha_2$ -PI 量と比率も低下する。ただし、AHXIII/13 に特異的な検査所見ではない。
- (4) 血小板内 FXIII/13 抗原量(あるいは活性); 正常量が検出されるので、先天性/遺伝性 FXIII/13 欠乏症の可能性を除外するのに有用である。  
AHXIII/13 を伴う基礎疾患の検索を実施することは不可欠である。

#### C 遺伝学的検査(ただし、疾患との相関は不明)

1. 第 XIII/13 因子 A サブユニット遺伝子の変異/多型性
2. 第 XIII/13 因子 B サブユニット遺伝子の変異/多型性
3. 免疫関連遺伝子の変異/多型性

#### 2) 自己免疫性後天性凝固第 VIII/8 因子欠乏症(後天性血友病 A)の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

#### A 症状等

- (1) 最近突然初発した出血症状がある。
- (2) (遺伝性)血友病の家族歴が無い。
- (3) 出血症状の既往が無い、特に過去の止血負荷(外傷、手術、抜歯、分娩など)に伴った出血も無い。
- (4) 抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与が無い。
- (5) 特異的検査\*(B-2 参照)で F8 関連のパラメーターの異常がある(通常 F8 活性、F8 抗原量が基準値の 50%以下)。

#### B 検査所見

##### 1 一般的血液凝固検査

- (1) 出血時間; 正常
- (2) APTT; 延長
- (3) 血小板数; 正常

##### 2 特異的検査\*[A-(5)参照]

- (4) F8:C(活性); 通常、著しく低下
- (5) F8:Ag(抗原量); 通常、著しく低下

##### 3 確定診断的検査

- (6) APTT 交差混合試験; 症例の血漿と健常対照の血漿を5段階に希釈混合して、37°Cで2時間加温して

から APTT を測定する。下向きに凸であれば「欠乏型」でインヒビター陰性、上向きに凸であれば「インヒビター型」で陽性と判定する。なお、抗リン脂質症候群のループスアンチコアグラントでは、混合後即座に APTT を測定しても凝固時間の延長が認められるので(即時型阻害)、鑑別に有用である。

(7) F8 インヒビター(凝固抑制因子)力価測定;一定量の健常対照血漿に様々な段階希釈した症例の血漿を混合して、2時間 37°C で加温してから残存 F8 活性を測定する(ベセスダ法)。完全阻害型(タイプ1)と不完全阻害型(タイプ2)インヒビターがあり、後天性血友病 A では後者が多いので、残存 F8 活性が 50% を超えた希釈倍率を用いてインヒビター力価を算出すると良い。

(8) 抗 F8 自己抗体\*\* ;非阻害性抗体は、主に結合試験(イムノブロット法、ELISA 法、イムノクロマト法など)を用いて免疫学的に検出される。F8 インヒビター、即ち中和型抗 F8 自己抗体も、免疫学的方法で検出され、微量に残存する抗 F8 自己抗体も鋭敏に検出することが可能なので、病勢、寛解判定や経過観察に有用であると期待されている。

\*\* ;出血症状を生じない抗 F8 自己抗体(非病原性自然自己抗体)も存在することが報告されているので、A-(1)と A-(5)のないものは検査対象に含めない。

#### 4. その他の検査

(9) VWF: RCo(von Willebrand 因子 Ristocetin cofactor 活性);通常、正常、あるいは増加(出血時)

(10) VWF:Ag(抗原量);通常、正常、あるいは増加(出血時)

#### C 鑑別診断

(遺伝性)血友病、先天性第 V 因子(F5)・F8 複合欠乏症、全ての二次性 F8 欠乏症(播種性血管内症候群など)、(遺伝性) von Willebrand 病、自己免疫性 von Willebrand 病、全ての二次性 von Willebrand 症候群(心血管障害、本態性血小板増多症、甲状腺機能低下症、リンパ又は骨髄増殖性疾患などの明確な原因疾患がある非自己免疫性後天性 von Willebrand 症候群)、自己免疫性出血病 XIII/13、抗リン脂質症候群など

#### D 遺伝学的検査

F8 遺伝子の変異が無い(家族性/遺伝性血友病の除外)

#### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの全てを+Bの(8)を満たし、Cを除外したもの。

Probable: Aの全て+Bの(6)または(7)を満たし、Cを除外したもの。

Possible: Aの全てを満たすもの。

#### 3) 自己免疫性後天性 von Willebrand 因子欠乏症(自己免疫性後天性 von Willebrand 病)の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

#### A 症状等

(1) 最近初発した出血症状がある。

(2) von Willebrand 病(VWD)の家族歴が無い。

(3) 出血症状の既往が無い、特に過去の止血負荷(手術、外傷、抜歯、分娩など)に伴った出血も無い。

- (4) 抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与が無い。
- (5) 特異的検査\* (B の2参照)で VWF 関連のパラメーターの異常がある[通常 VWF:RCo(von Willebrand 因子 Ristocetin cofactor 活性)、VWF 抗原量が基準値の 50%以下]。

## B 検査所見

### 1 一般的血液凝固検査

- (1) 出血時間;延長あるいは正常
- (2) APTT; 延長あるいは正常
- (3) 血小板数;正常、減少、あるいは増加

### 2 特異的検査\*[A の(5)参照]

- (4) FVIII/8:C(活性); 低下あるいは正常
- (5) VWF:Ag と VWF:RCo;通常、両者とも減少
- (6) VWF:Ag と VWF:RCo の比活性;通常、中等度から高度に減少

### 3 確定診断的検査

- (7) VWF インヒビター; VWF と GP (Glycoprotein)Ib との相互作用を阻害する中和抗体(インヒビター)が存在すれば、VWF:RCo か RIPA アッセイを用いた正常血漿との交差混合試験(37°Cで 2 時間加温後)で機能的に検出することができる。
- (8) 抗 VWF 自己抗体;非中和型(非阻害性)抗体は、主に結合試験(イムノブロット法、ELISA 法、イムノクロマト法など)を用いて免疫学的に検出される。中和型抗 VWF 自己抗体(インヒビター)も、免疫学的方法で検出される。

### 4. その他の検査

- (9) RIPA (Ristocetin-induced platelet agglutination); 正常、減少、あるいは欠如
- (10) VWF マルチマー;正常、あるいは異常(高分子量マルチマー欠如あるいは減少)
- (11) VWF 投与試験;VWF 含有 FVIII/8 濃縮製剤を投与して、経時的に VWF 活性を測定し、その回収率、半減期を計算することによって、血中からの除去促進の有無と病態を推定することができる。ただし、回収率の低下や半減期の短縮は AVWD に特異的な所見ではない。

## C 鑑別診断

遺伝性 von Willebrand 病、全ての二次性 von Willebrand 症候群(心血管障害、本態性血小板増多症、甲状腺機能低下症、リンパ又は骨髄増殖性疾患などの明確な原因疾患がある非自己免疫性後天性 von Willebrand 症候群)、自己免疫性出血病 XIII/13、自己免疫性第 VIII/8 因子欠乏症(後天性血友病 A)など。

## D 遺伝学的検査

VWF 遺伝子の変異が無い(家族性/遺伝性 VWD の除外)

### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの全て+Bの(8)を満たし、Cを除外したもの。

Probable: Aの全て+Bの(7)を満たし、Cを除外したもの。

Possible: Aの全てを満たしたもの。

## <重症度分類>

過去1年間に重症出血の(1)～(4)のいずれかを1回以上起こした例を重症例とし、対象とする。

### 1. 重症出血:

(1) 致命的な出血

(2) 重要部位、重要臓器の出血(例えば、頭蓋内、脊髄内、眼球内、気管、胸腔内、腹腔内、後腹膜、関節内、心嚢内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血等)

(3) Hb 値 8 g/dL 以下の貧血、あるいは 2 g/dL 以上の急速な Hb 値低下をもたらす出血

(4) 24 時間内に 2 単位以上の全血あるいは赤血球輸血を必要とする出血

### 2. 軽症出血\*:

上記以外の全ての出血\*\*

\*: 日本語版簡略版出血評価票(JBAT)も参考にすることを推奨

\*\* : 多発性及び有痛性の出血は、重症に準じて止血治療を考慮すべき

## ※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。