資料１－２

指定難病の支給認定に係る基準（修正案）

「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」

（平成 27 年５月 13 日健発 0513 第１号健康局長通知）からの修正

2　筋萎縮性側索硬化症

○　概要

1．概要

主に中年以降に発症し、一次運動ニューロン(上位運動ニューロン)と二次運動ニューロン(下位運動ニューロン)が選択的にかつ進行性に変性・消失していく原因不明の疾患である。病勢の進展は比較的速く、人工呼吸器を用いなければ通常は2～5年で死亡することが多い。

2.原因

筋萎縮性側索硬化症(ALS)のうち約5~~5~~%は家族歴を伴い、家族性筋萎縮性側索硬化症（家族性 ALS）と呼~~よ~~ばれる。家族性 ALS の約2割では、フリーラジカルを処理する酵素の遺伝子の変異が報告されている（ALS1）。その他にも原因遺伝子~~などに異常~~が次々に報告されている。孤発性 ALS の病態としてはフリーラジカルの関与やグルタミン酸毒性により神経障害を来~~きた~~すという仮説が有力である。また孤発性 ALS の多数症例を用いてゲノムワイドに疾患感受性遺伝子を探索する研究も進行中である。

3．症状

ALS は発症様式により、(1)上肢の筋萎縮と筋力低下が主体で、下肢は痙縮を示す上肢型(普通型)、(2)~~言語~~構音障害、嚥下障害~~などといった~~球症状が主体となる球型(進行性球麻痺)、(3)下肢から発症し、下肢の腱反射低下・消失が早期からみられ、2~~二~~次運動ニューロンの障害が前面に出る下肢型(偽多発神経炎型)の3型に分けられることがある。これ以外にも呼吸筋麻痺が初期から前景となる例や、体幹筋障害が主体となる例、認知症を伴う例~~など~~もあり多様性がみられる。

4．治療法

欧米における治験で、グルタミン酸拮抗剤リルゾール(商品名　リルテック)が生存期間をわず~~僅~~かであるが有意に延長させることが明らかにされ、1999 年から~~より~~本邦でも認可された。リルゾールのほかにも、近年、病勢の進行を遅らせる目的で数種類の薬剤が開発され、治験進行中ないし、治験計画中である。筋力低下や痙縮に伴って様々な2~~二~~次的症状が出現する。不安や抑うつには安定剤や抗うつ薬を用い、痙縮が著しい場合は、抗痙縮剤を用いる。筋力低下に伴う痛みに対しては鎮痛剤や湿布薬を使用し、関節拘縮の予防には定期的なリハビリテーションが必要である。呼吸障害に対しては、非侵襲的な呼吸補助と気管切開による侵襲的な呼吸補助がある。嚥下障害の進行した場合、胃瘻形成術、経鼻経管栄養、経静脈栄養~~など~~を考慮する必要がある。また進行に伴いコミュニケーション手段を考慮することが重要であり、症状に応じた手段を評価し、早期~~早め~~に新たなコミュニケーション手段の習得を行うことが大切である。体や目の動きが一部でも残存していれば、適切なコンピューター・マルチメディア、意思伝達装置及び入力スイッチの選択により、コミュニケーションが可能となることが多い。脳波を使う方法も報告されている。いずれにせよ、症状が進行する前にあらかじ~~予~~め、どのような治療法を選択するかの話~~し~~合いを早期~~早め~~に、十分に時間をかけて行うことが大切である。

5．予後

症状の進行は比較的急速で、発症から死亡までの平均期間は約 3.5 年といわれているが正確な調査は

なく、個人差が非常に大きい。進行は球麻痺型が最も速いとされ、発症から3~~3~~か月以内に死亡する例もある。一方では、進行が遅く、呼吸補助無しで 10 数年の経過を取る例もあり、症例ごとに細やかな対応が必要となる。

○ 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）

9,096 人

2. 発病の機構

不明（遺伝子異常等との関連が考えられている）

3. 効果的な治療方法

未確立（根治的治療法はない）

4. 長期の療養

必要（進行性の経過をとる）

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

研究班による ALS 重症度分類を用いて、2 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

＜診断基準＞

1　主要項目

（1）以下の①－④の全てを満たすものを、筋萎縮性側索硬化症と診断する。

① 成人発症である。（生年月日から判断）

② 経過は進行性である。

③ 神経所見・検査所見で、下記の1か2のいずれかを満たす。

身体を、a.脳神経領域、b.頸部・上肢領域、c.体幹領域（胸髄領域）、d.腰部・下肢領域の4領域に分ける（領域の分け方は、2　参考事項を参照）。

下位運動ニューロン徴候は、(2)針筋電図所見（①又~~また~~は②）でも代用できる。

1. 1つ以上の領域に上位運動ニューロン徴候を認~~みと~~め、かつ2つ以上の領域に下位運動ニューロン症候がある。

2. SOD1遺伝子変異など既知の家族性筋萎縮性側索硬化症に関与する遺伝子異常があり、身体の1領域以上に上位及び下位運動ニューロン徴候がある。

④ 鑑別診断で挙げられた疾患のいずれでもない。

（2）針筋電図所見

① 進行性脱神経所見：線維束性収縮電位、陽性鋭波、線維自発電位~~など~~。

② 慢性脱神経所見：~~長持続時間、多相性電位、高振幅の大運動単位電位~~運動単位電位の減少~~など~~・動員遅延、高振幅・長持続時間、多相性電位。

（3）鑑別診断

① 脳幹・脊髄疾患：腫瘍、多発性硬化症、頸椎症、後縦靭帯骨化症など。

② 末梢神経疾患：多巣性運動ニューロパチー、遺伝性ニューロパチーなど。

③ 筋疾患：筋ジストロフィー、多発性筋炎、封入体筋炎など。

④ 下位運動ニューロン障害のみを示す変性疾患：脊髄性進行性筋萎縮症など。

⑤ 上位運動ニューロン障害のみを示す変性疾患：原発性側索硬化症など。

2　参考事項

（1）SOD1遺伝子異常例以外にも遺伝性を示す例がある。

（2）まれに初期から認知症を伴うことがある。

（3）感覚障害、膀胱直腸障害、小脳症状を欠く。 ただし、一部の例でこれらが認められることがある。

（4）下肢から発症する場合は早期から下肢の腱反射が低下、消失することがある。

（5）身体の領域の分け方と上位及び下位運動ニューロン徴候は、以下のようである。

	a. 脳神経領域	b. 頸部・上肢領域	c. 体幹領域 （胸随領域）	d. 腰部・下肢領域
上位運動ニューロン徴候	下顎反射亢進 口尖らし反射亢進 偽性球麻痺 強制泣き・笑い	上肢腱反射亢進 ホフマン反射亢進 上肢痙縮 萎縮筋の腱反射残存	腹壁皮膚反射消失 体幹部腱反射亢進	下肢腱反射亢進 下肢痙縮 バビンスキー徴候 萎縮筋の腱反射残存
下位運動ニューロン徴候	顎，顔面 舌，　咽・喉頭	頸部，　上肢帯， 上腕	胸腹部，背部	腰帯，大腿， 下腿，　足

＜重症度分類＞

2以上を対象とする。

1. 家事・就労はおおむね可能。
2. 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1~~二~~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. 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養等など)、人工呼吸器使用。

※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~~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。

3 脊髄性筋萎縮症

○ 概要

1. 概要

脊髄性筋萎縮症(SMA:spinal muscular atrophy)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 SMN1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 SMN1遺伝子変異を認める。SMN1 遺伝子に変異がなく早期に呼吸障害を来すⅠ型において、IGHMBP2 の遺伝子変異を認めることがある。

2. 原因

原因遺伝子は、1995 年、SMN1遺伝子として同定された。Ⅰ、Ⅱ型の SMA においては、SMN1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, SMN1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。早期に重症な呼吸障害を示すⅠ型の一部において、IGHMBP2 の遺伝子変異を示す例がある。Ⅲ、Ⅳ型においては、SMN1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、ウェルドニッヒ・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。定頸の獲得がなく、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 SMN1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、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くなる。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

6. 重症度分類

生活における重症度分類で2以上、もしくは、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

＜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、躯幹および四肢）

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

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

（2）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。

（3）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、鑑別診断が出来ている。

（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

D. 遺伝学的検査

以下の遺伝子変異が認められる。

（1）SMN1 遺伝子欠失

（2）SMN1 遺伝子の点変異または微小変異

（3）IGHMBP2 の変異

（4）その他の遺伝子変異

＜診断の判定＞

確実：（1）下位運動ニューロン症候を認め、（2）上位運動ニューロン症候は認めず、（3）経過は進行性で、かつ
Bの 1～3を満たし、Cの鑑別すべき疾患を全て除外したもの

確実：（1）下位運動ニューロン症候を認め、（2）上位運動ニューロン症候は認めず、（3）経過は進行性で、かつ
Dを満たし、Cの鑑別すべき疾患を全て除外したもの

~~A および B を満たし、C の鑑別診断ができている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＞

生活における重症度分類で2以上または、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。

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。

※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。

4 原発性側索硬化症

○ 概要

1. 概要

運動ニューロン疾患のうちで一次（上位）運動ニューロンのみが選択的、進行性に障害され、二次（下位）運動ニューロンは保たれる原因不明の疾患である。若年から中年以降にわたって幅広い年齢層に発症する。原発性側索硬化症（PLS：primary lateral sclerosis）は、一次運動ニューロン障害が前面に出た筋萎縮性側索硬化症(ALS：amyotrophic lateral sclerosis)との鑑別が困難な場合があり、前頭側頭葉変性症との関連を指摘する意見もある。しかしながら、数はすくないものの PLS の剖検例は ALS や前頭側頭葉変性症とは異なる病理像を示しており、これらとは異なる疾患と考えられる。一方、臨床的には家族歴の明らかでない遺伝性痙性対麻痺との鑑別は困難であり、この点に留意する必要がある。

運動ニューロン疾患のうち約 1.6-4.4%が PLS と診断されている。わが国で 2005 年から 2006 年にかけて全国アンケート調査を実施したところ、日本での有病率は、筋萎縮性側索硬化症症例の２%という結果であった。

2. 原因

本疾患の診断基準では家族歴がないということになっており、この基準を満たすものの原因については全く不明という現状である。なお常染色体劣性遺伝を示す家族性筋萎縮性側索硬化症の原因遺伝子(ALS2)として同定された alsin が、その後若年型 PLS、家族性痙性対麻痺の原因遺伝子であるという報告もある。

3. 症状

通常 50 才以降に下肢の痙性対麻痺で発症する例が多いが、中には上肢、まれではあるが嚥下・構音障害等の仮性球麻痺症状で初発する例も報告されている。進行性だが、一般的に筋萎縮性側索硬化症に比べて進行は緩徐とされている。

筋萎縮や線維束性収縮は通常認められず、筋電図でも二次運動ニューロン障害を示す所見はないとされるが、罹病期間が長くなると軽度の二次運動ニューロン障害を示した症例も報告されている。

頭部画像では、萎縮が確認できない症例から中心前回に限局性した萎縮、前頭葉に広範な萎縮を認めた症例も報告されている。

4. 治療法

根治的な治療はないが、痙縮に対して内服治療やリハビリテーションが行われる。

5. 予後

筋萎縮性側索硬化症に比べて進行は緩徐といわれている。

○　要件の判定に必要な事項

1. 患者数

175 人（研究班による）

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立（根治的な治療はない）

4. 長期の療養

必要（進行性である）

5. 診断基準

あり（研究班による診断基準等あり）

6. 重症度分類

研究班による ALS 重症度分類で2以上を医療費助成の対象とする。

○　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

＜診断基準＞

「確実例」及び「ほぼ確実例」を対象とする。

A：臨床像

1. 痙性対麻痺、偽性球麻痺、上肢障害のいずれかで緩徐に発症緩徐に発症する痙性対麻痺．通常は下肢発症だが、偽性球麻痺や上肢発症もある。
2. 成人発症．通常は40歳代以降
3. 孤発性（注：血族婚のある症例は孤発例であっても原発性側索硬化症には含めない）
4. 緩徐進行性の経過
5. 3年以上の経過を有する。
6. 神経症候はほぼ左右対称性で、錐体路（皮質脊髄路と皮質延髄路）の障害で生じる症候（痙縮、腱反射亢進、Babinsiki 徴候、痙性構音障害＝偽性球麻痺）のみを呈する。

B：検査所見（他疾患の除外）

1. 血清生化学（含 vitamin B12）が正常
2. 血清梅毒反応と抗 HTLV-1 抗体陰性（流行地域では抗ボレリア・ブルグドルフェリ抗体（Lyme 病）も陰性であること）
3. 髄液所見が正常
4. 針筋電図で脱神経所見がないか、少数の筋で筋線維収縮や insertional activity の増大が時にみられる程度であること。
5. MRI で頸椎と大後頭孔領域で脊髄の圧迫性病変がみられない
6. MRI で脳脊髄の高信号病変がみられない

C：原発性側索硬化症を示唆する他の所見

1. 膀胱機能が保たれている
2. 末梢神経刺激による複合筋活動電位が正常で、かつ中枢運動伝導時間（CMCT）が測れないか高度に延長している。
3. MRI で中心前回に限局した萎縮がみられる
4. PET で中心溝近傍でのブドウ糖消費が減少している

D：次の疾患が否定できる（鑑別すべき疾患）

筋萎縮性側索硬化症

家族性痙性対麻痺

脊髄腫瘍

HAM

多発性硬化症

連合性脊髄変性症（ビタミンB12欠乏性脊髄障害）

その他（アルコール性ミエロパチー、肝性ミエロパチー、副腎白質ジストロフィー、fronto-temporal dementia with Parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP17)、

Gerstmann-Straussler-Scheinker 症候群、遺伝性成人発症アレキサンダー病等）

診断：

・臨床的にほぼ確実例（probable）：

臨床像として 1.痙性対麻痺、偽性球麻痺、上肢障害のいずれかで緩徐に発症、2.成人発症、3.孤発性、4.緩徐進行性の経過、5.3 年以上の経過、6.錐体路の障害で生じる症候のみを示し、B.検査所見の 1～6 が診断基準を満たし、鑑別すべき疾患を除外できる。

~~A：臨床像の 1～6 と、B：検査所見の 1～6 のすべてを満たし、Dの疾患が否定できること。~~

・確実例（definite）：

臨床的に「ほぼ確実例」の条件を満たし、かつ脳の病理学的検査で、中心前回にほぼ限局した変性を示すこと~~（Betz 巨細胞などの中心前回錐体細胞の高度脱落を呈し、下位運動ニューロンに変性を認めない）~~。

＜重症度分類＞
以下の重症度分類において、2以上を医療費助成の対象とする。

1. 家事･就労はおおむね可能。
2. 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. 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用。

※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。

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：corticobasal degeneration）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、神経細胞及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、及び (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 の臨床像は極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。神経細胞及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。~~

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。四肢~~局所~~のミオクローヌスおよび~~ヌもや~~ジストニアの出現頻度は半数以下である~~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、認知機能障害~~症~~、行動異常などがみられる。全般性認知機能障害は大脳皮質徴候の中で最も頻度が高い。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、全て対症療法である。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、言語訓練、嚥下訓練、高次機能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
6. 重症度分類
   modified Rankin Scale （mRS）、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが３以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経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

＜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 グラニュリン遺伝子変異ないし血漿プログラニュリン低下~~

~~⑨ TDP-43 及び 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：corticobasal degeneration）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、一側優位性の大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・頭頂葉に目立つ大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大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＞

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。

※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。

9 神経有棘赤血球症

○ 概要

1. 概要

神経有棘赤血球症には、数疾患が含まれている。代表は有棘赤血球舞踏病とMcLeod症候群である。その他、ハンチントン病類症型 Huntington disease-like2 や PKAN:Pahtothenate kinase associated neurodegeneration (Hallervorden Spatz syndrome)などもこの群に含まれる。いずれも末梢血に有棘赤血球を認め、神経学的には舞踏運動を中心とする不随意運動を認める。わが国での疫学調査では全国で約 100 人程度の患者が見出されているが、詳細は不明である。

2. 原因

神経有棘赤血球症のうち、代表疾患である有棘赤血球舞踏病およびMcLeod症候群に関しては、病気の原因となる遺伝子が明らかにされており、診断基準も明確なものとなっている。他方、その他様々なタイプについては、疾患概念等更なる調査を要する。

3. 症状

口の周りにみられる不随意運動が多い。舞踏運動(コレア)として、自分の意志とは無関係に生ずる顔面・四肢のすばやい動きを認め、ハンチントン病よりも口のまわり、特に舌の不随意運動が目立つ傾向があり、口の周りや舌を噛んでしまい、変形してしまうことが多い。手足の不随意運動としては、上肢では顔の周りをなでるような運動が多く、歩行の際には腰を折るような運動が加わることが多く見られる。認知障害は比較的軽く、むしろある事柄にこだわりを持つというような強迫症状や固執性を示すことが多い。

4. 治療法

原因遺伝子の機能に関しては、いまだ不明な点が多く、根治療法は開発されていない。対症療法として舞踏運動に対しては抗精神病薬が使用され、てんかんに対しては抗てんかん薬を用いる。

5. 予後

進行性疾患で予後不良である。本症の自然歴には不明な点が多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満(研究班による)

2. 発病の機構

不明(遺伝子の変異が示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし)

4. 長期の療養

必要(進行性である)

5. 診断基準

あり（学会関与の診断基準あり）

6. 重症度分類

以下のいずれかを用いる。

Barthel Indexを用いて、85 点以下を対象とする。

障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて精神症状評価2以上若しくは能力障害評価2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

＜診断基準＞

「有棘赤血球舞踏病」、「Mcleod 症候群」の確定診断例、または臨床診断例を対象とする。

1） 有棘赤血球舞踏病

A：臨床所見

1） 好発年齢は若年成人(平均 30 歳代)であるが、発症年齢の分布は思春期から老年期に及び、緩徐に増悪する。

2） 常染色体劣性遺伝が基本である。優性遺伝形式に見えることもある。

3） 口周囲（口、舌、顔面、頬部など）の~~不随意運動~~舞踏運動が目立ち、自傷行為による唇、舌の咬傷を見ることが多い。咬唇や咬舌は初期には目立たないこともある。

4） 口舌不随意運動により、構音障害、嚥下障害を来たす。

5） 体幹・四肢にみられる不随意運動は舞踏運動とジストニアを主体とする。

6） てんかんがみられることがある。

7） 脱抑制、強迫症状などの神経精神症状や認知障害がしばしば認められる。

8） 軸索障害を主体とする末梢神経障害があり、下肢遠位優位の筋萎縮、脱力、腱反射低下・消失をきたす。

B：検査所見

1） 末梢血で有棘赤血球の増加をみる。

2） βリポタンパクは正常である。

3） 血清 CK 値の上昇を認めることが多い。

4） 頭部 MRI や CT で尾状核の萎縮、大脳皮質の軽度の萎縮を認める。

C：~~確定診断~~遺伝学的検査

VPS13A 遺伝子に異常を認める。~~の遺伝子変異の検出による。~~

D：鑑別診断

次の疾患が除外できる。

症候性舞踏病　：小舞踏病，妊娠性舞踏病、脳血管障害

薬剤性舞踏病　：抗精神病薬による遅発性ジスキネジア、その他の薬剤性ジスキネジア

代謝性疾患　　：ウィルソン病、脂質症

他の神経変性疾患：歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、ハンチントン病

E：診断

確定診断例：VPS13A 遺伝子の遺伝子変異の検出による。

臨床診断例：以下の 4 項目を認める。

1） 常染色体劣性遺伝様式の遺伝歴がみられる。

2） 口周囲・体幹・四肢の舞踏運動を認める。

3） 有棘赤血球が陽性である。

4） 鑑別診断の全疾患が除外可能である。

2）Mcleod 症候群

A：臨床所見

1） 伴性劣性遺伝様式をとる。

2） 30-40 歳代に発症することが多い。

3） 舞踏運動を主とする不随意運動を~~口周囲、四肢~~体幹・四肢に認め、他にチック、ジストニア、パーキンソニズムを見ることもある。咬唇や咬舌はほとんど認めない。

4） 軸索型末梢神経障害を大多数の症例で認め、腱反射は消失する。

5） 筋障害（四肢筋）を認める。

6） てんかんがみられることがある。

7） 統合失調症様精神病症状などの神経精神症状や認知障害をしばしば認める。

8） 心筋症や溶血性貧血、肝脾腫をしばしば認める。

B：検査所見

1） 末梢血で有棘赤血球の増加をみる。

2） β リポタンパクの欠如がない。

3） 血清 CK 値の上昇を認める。

4） 針筋電図所見では筋原性、神経原性所見の双方を認めることがある。

5） 頭部 MRI や CT 像で尾状核の萎縮、大脳皮質の軽度の萎縮を認める。

6） 赤血球膜表面にある ~~Kx~~XK蛋白質の欠損と Kell 抗原の発現が著減している。

C：~~確定診断~~遺伝学的検査

XK 遺伝子に異常を認める。~~異常の検出による。~~

D：鑑別診断

次の疾患が除外できる。

症候性舞踏病　：小舞踏病，妊娠性舞踏病、脳血管障害

薬剤性舞踏病　：抗精神病薬による遅発性ジスキネジア、その他の薬剤性ジスキネジア

代謝性疾患　　：ウィルソン病、脂質症

他の神経変性疾患：歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、ハンチントン病

E：診断

確定診断例：XK 遺伝子異常の検出による。

臨床診断例：以下の 4 項目を認める。

1） 伴性劣性遺伝様式の遺伝歴がある.

2） 体幹・四肢の舞踏運動を認める。

3） 有棘赤血球が陽性である。

4） 鑑別診断の全疾患が除外可能である。

＜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（非歩行自立も含む）	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

障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて精神症状評価2以上若しくは能力障害評価2以上を対象とする。

1．精神症状・能力障害二軸評価

（1）精神症状評価

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

1	症状がまったくないか、あるいはいくつかの軽い症状が認められるが日常の生活の中ではほとんど目立たない程度である。
2	精神症状は認められるが、安定化している。意思の伝達や現実検討も可能であり、院内や施設等の保護的環境ではリハビリ活動等に参加し、身辺も自立している。通常の対人関係は保っている。
3	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達や現実検討にいくらかの欠陥がみられるが、概ね安定しつつあるか、または固定化されている。逸脱行動は認められない。または軽度から中等度の残遺症状がある。対人関係で困難を感じることがある。
4	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達か判断に欠陥がある。行動は幻覚や妄想に相当影響されているが逸脱行動は認められない。あるいは中等度から重度の残遺症状（欠陥状態、無関心、無為、自閉など）、慢性の幻覚妄想などの精神症状が遷延している。または中等度のうつ状態、そう状態を含む。
5	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達に粗大な欠陥（ひどい滅裂や無言症）がある。時に逸脱行動が見られることがある。または最低限の身辺の清潔維持が時に不可能であり、常に注意や見守りを必要とする。または重度のうつ状態、そう状態を含む。
6	活発な精神症状、人格水準の著しい低下、重度の認知症などにより著しい逸脱行動（自殺企図、暴力行為など）が認められ、または最低限の身辺の清潔維持が持続的に不可能であり、常時厳重な注意や見守りを要する。または重大な自傷他害行為が予測され、厳重かつ持続的な注意を要する。しばしば隔離なども必要となる。

（2）能力障害評価

○　判定に当たっては以下のことを考慮する。

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

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

11　重症筋無力症

○　概要

1.　概要

重症筋無力症（MG）は神経筋接合部のシナプス後膜上の分子に対する臓器特異的自己免疫疾患で、筋力低下を主症状とする。その標的分子の大部分はアセチルコリン受容体であるが、筋特異的受容体型チロシンキナーゼ（MuSK）やLDL受容体関連蛋白4（Lrp4）を標的とする自己抗体も明らかになってきている。臨床症状は骨格筋の筋力低下で、運動の反復により筋力が低下する(易疲労性)、夕方に症状が憎悪する(日内変動)を特徴とする。主な症状は眼瞼下垂、複視などの眼症状、四肢・頸筋の筋力低下、構音障害、嚥下障害、重症例では呼吸障害である。

2. 原因

神経筋接合部のシナプス後膜に存在する分子、特にニコチン性アセチルコリン受容体に対して患者体内で自己抗体が作られ、この抗体により神経筋伝達の安全域が低下することにより、筋力低下、易疲労性があらわれる。本症患者の 85%に血清中の抗アセチルコリン受容体抗体が陽性となるが、抗アセチルコリン受容体抗体価と重症度は患者間で必ずしも相関しない。同一患者内では、抗体価と臨床症状に一定の相関が見られる。軽症例や眼筋型では抗アセチルコリン受容体抗体が陰性のこともある。本疾患と胸腺異常（過形成、胸腺腫）との関連性については、まだ十分には解明されていない。

3. 症状

眼症状として眼瞼下垂や、眼球運動障害による複視がみられる。四肢の筋力低下は近位筋に強く、整髪時あるいは歯磨きにおける腕のだるさ、あるいは階段を昇る時の下肢のだるさを認める。四肢筋の筋力低下よりも、嚥下障害や構音障害が目立つこともある。これらは軟口蓋、咽喉頭筋、舌筋の障害による。多様な症状が認められるが、一般的に眼症状（眼瞼下垂、複視）が初発症状となることが多い。重症例では呼吸筋麻痺により、低換気状態となる。

4. 治療法

(1) 胸腺腫合併例は、原則、拡大胸腺摘除術を施行する。一方、胸腺腫や癌以外の胸腺組織（過形成胸腺、退縮胸腺）の場合は、胸腺摘除術は治療の第一選択にはならない。特にMuSK抗体陽性MGや高齢者では推奨されていない。胸腺摘除術は術式に関わらず、その適応を十分考慮し、患者への説明と同意の下に行われる治療である。

(2) 眼筋（外眼筋、外眼輪筋、眼瞼挙筋）に筋力低下・易疲労性が限局する眼筋型はコリンエステラーゼ阻害薬で経過を見る場合もあるが、非有効例にはステロイド療法が選択される。早期にステロイド薬を投与して治療することにより、全身型への進展を阻止できるとする意見があるが、全身型への移行を阻止する目的のみで、症状の程度に関係なくステロイドを使用することは推奨されていない。

(3) 症状が眼筋のみでなく四肢筋、体幹筋など全身の骨格筋に及ぶ全身型はステロイド療法や、免疫抑制薬の併用がなされる。ステロイド薬は初期に大量に使うことが一般的であるが、むやみに大量・長期間使うことは副作用発生の面から好ましくなく、患者の症状を見ながら減薬し、必要があれば増量するようにする。投与方法は、治療施設・医師の判断で隔日投与もしくは連日投与が選択される。免疫抑制

薬はステロイド薬に併用することで早期に寛解導入が可能となり、ステロイド投与量の減少、ステロイドの副作用軽減が期待できる。高齢者では、その身体的特徴を考慮しつつ、ステロイド薬や免疫抑制薬の投与方法を選択する。

(4) 難治例や急性増悪時には、血液浄化療法や免疫グロブリン大量療法、ステロイド・パルス療法が併用される。これらの治療方法は、病期を短縮する目的で病初期から使うことも行われている。

5. 予後

全身型の患者では、ADL、QOL の観点から十分な改善が得られず、社会生活に困難をきたすことも少なくない。眼症状のみの患者でも、日常生活に支障を来すことがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

19,670 人

2. 発病の機構

不明(自己免疫性の機序が示唆される)

3. 効果的な治療方法

未確立(薬物療法・手術療法が行われるが、根治は得られず、難治となる例も少なくない。)

4. 長期の療養

必要(慢性の経過をとる)

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研究班にて改訂)

6. 重症度分類

MGFA clinical classification を用いて Class Ⅰ以上を対象とする。

○ 情報提供元

エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立研究班

~~神経・筋疾患調査研究班(免疫性神経疾患)「免疫性神経疾患に関する調査研究班」~~

研究代表者 金沢医科大学医学部神経内科学 教授 松井 真

研究分担者 金沢大学保健管理センター 教授 吉川弘明~~近畿大学医学部神経内科 教授 楠進~~

＜診断基準＞

A、Bを対象とする。~~確実例を対象とする。~~

1. 症状

以下の自他覚的症状があり、易疲労性と日内変動を伴うこと

1） 眼瞼下垂

2） 眼球運動障害

3） 顔面筋筋力低下

4） 構音障害

5） 嚥下障害

6） 咀嚼障害

7） 頸筋筋力低下

8） 四肢・体幹筋力低下

9） 呼吸困難

~~自覚症状~~

~~(a) 眼瞼下垂　(b) 複視　(c) 四肢筋力低下　(d) 嚥下困難　(e) 言語障害~~

~~(f) 呼吸困難　(g) 易疲労性　(h) 症状の日内変動~~

2. 検査所見

~~2 理学所見~~

~~(a) 眼瞼下垂　(b) 眼球運動障害　(c) 顔面筋筋力低下　(d) 頸筋筋力低下~~

~~(e) 四肢・体幹筋力低下　(f) 嚥下障害　(g) 構音障害　(h) 呼吸困難~~

~~(i) 反復運動による症状増悪（易疲労性）、休息で一時的に回復~~

~~(j) 症状の日内変動（朝が夕方より軽い）~~

以下の自己抗体のいずれかが陽性であること

1） アセチルコリン受容体（AChR）抗体

2） 筋特異的受容体型チロシンキナーゼ（MuSK）抗体

3. 生理学的所見

以下の検査のいずれかにより神経筋接合部障害を示す生理学的所見があること

1） 低頻度反復刺激誘発筋電図

2） エドロフォニウム試験（眼球運動障害、低頻度反復刺激誘発筋電図などの客観的な指標を用いて評価すること）

3） 単線維筋電図

~~3 検査所見~~

~~(a) エドロホニウム（テンシロン）試験陽性（症状軽快）~~

~~(b) Harvey-Masland試験陽性（waning現象）~~

~~(e) 血中抗アセチルコリンレセプター抗体陽性~~

4. 鑑別診断

眼筋麻痺、四肢筋力低下、嚥下・呼吸障害をきたす疾患は全て鑑別の対象になる。

ランバート・イートン~~Eaton-Lambert~~筋無力症候群、筋ジストロフィー（Becker型、肢帯型、顔面・肩甲・上腕型）、多発性筋炎、周期性四肢麻痺、甲状腺機能亢進症、ミトコンドリア~~ミオパチー~~脳筋症、進行性外眼筋麻痺、ギラン・バレー症候群、多発性神経炎、動眼神経麻痺、Tolosa-Hunt 症候群、脳幹部腫瘍・血管障害、脳幹脳炎，単純ヘルペス・その他のウイルス性脳炎、脳底部髄膜炎、側頭動脈炎、ウェルニッケ脳症、リー脳症、糖尿病性外眼筋麻痺、血管炎、神経ベーチェット病、サルコイドーシス、多発性硬化症、急性播種性脳脊髄炎、フィッシャー症候群、先天性筋無力症候群、先天性ミオパチー、眼瞼皮膚弛緩症、ミオトニー、眼瞼痙攣、開眼失行、筋萎縮性側索硬化症、ボツリヌス症

5. 診断の判定

A： 1.症状の1項目以上と、2.検査所見のいずれかを満たす場合

B： 1.症状の1項目以上と3.生理学的所見のいずれかを満たす場合で~~しす場合で、~~4.鑑別診断~~(4)他の疾患~~が鑑別できる（2. 検査所見を満たさないことが前提条件）

~~確実例：1 自覚症状の1つ以上、2 理学所見(a)～(h)の1つ以上と(i)、(j)、3 検査所見(a)、(b)、(e)の1つ以上が陽性の場合~~

~~疑い例：1 自覚症状の1つ以上、2 理学所見(a)～(h)の1つ以上と(i)、(j)、3 検査所見(a)、(b)、(e)が陰性の場合~~

＜重症度分類＞

Class Ⅰ以上を対象とする。

＜MGFA clinical classification＞

Class Ⅰ　眼筋型、眼輪筋の筋力低下も含む
　　他の全ての筋力は正常

Class Ⅱ　眼以外の筋の軽度の筋力低下
　　眼の症状の程度は問わない
　Ⅱa　四肢・体軸＞口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下
　Ⅱb　四肢・体軸≦口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下

Class Ⅲ　眼以外の筋の中等度の筋力低下
　　眼の症状の程度は問わない
　Ⅲa　四肢・体軸＞口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下
　Ⅲb　四肢・体軸≦口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下

Class Ⅳ　眼以外の筋の高度の筋力低下
　　眼の症状の程度は問わない
　Ⅳa　四肢・体軸＞口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下
　Ⅳb　四肢・体軸≦口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下

Class Ⅴ　気管挿管されている者、人工呼吸器装着の有無は問わない。
　　眼の症状の程度は問わない
　　（通常の術後管理として、挿管されている場合は、この分類に入れない。気管挿管はなく、経管栄養チューブを挿入している場合は、class Ⅳbに分類する。）

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

14　慢性炎症性脱髄性多発神経炎/多巣性運動ニューロパチー

○　概要

1.　概要

慢性炎症性脱髄性多発神経炎/多巣性運動ニューロパチーは2ヶ月以上にわたる慢性進行性あるいは階段性、再発性の左右対称性の四肢の遠位、近位筋の筋力低下・感覚障害を主徴した原因不明の末梢神経疾患である。病因は末梢神経ミエリンの構成成分に対する免疫異常により生ずる自己免疫性疾患と考えられているが、詳細は不明である。

2. 原因

末梢神経ミエリン構成成分に対する自己免疫によって発症すると考えられている。多発性硬化症の合併がみられることもあり、末梢神経での類似の発症機序が想定されている。

3. 症状

臨床症候は四肢の運動障害（手足の脱力、筋力低下）、~~ときに~~感覚障害（手足のしびれ、痛み）を認め、~~時に~~まれに脳神経障害、自律神経も障害されることもある。明確な病型分類はないが、亜急性または慢性（2ヶ月から数ヶ月以上）に進行する型（慢性進行型）、再発と寛解を繰り返す型（再発寛解型）がある。四肢の腱反射は低下あるいは消失する。脳脊髄液検査では蛋白細胞解離を認める。またステロイド療法、血漿~~血液~~浄化療法、免疫グロブリン静注療法などの免疫療法後の臨床症状の改善は診断を支持するものである。

4. 治療法

ステロイド療法、血漿~~血液~~浄化療法、免疫グロブリン静注療法などの免疫療法。根治治療はない。

5. 予後

慢性進行性や再発性の経過をとることが多く、筋萎縮や重度の身体障害に陥ることが多い。呼吸障害や褥瘡よりの感染により死亡する例も見られる~~まれではない~~。自然寛解もときに見られる。

○　要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 26 年度医療受給者証保持者数）

~~3,423~~4,633 人

2. 発病の機構

不明（自己免疫性の機序が考えられる）

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（慢性進行性、再発性がある。）

5. 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

「免疫性神経疾患に関する調査研究班エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立研究班」

研究代表者 金沢医科大学医学部神経内科教授 松井 真近畿大学医学部神経内科 教授 楠進

＜診断基準＞

1．主要項目

（1）発症と経過

①2ヶ月以上の経過の、寛解・増悪を繰り返すか、慢性進行性の経過をとる多発ニューロパチーである。

②当該患者の多発ニューロパチーを説明できる明らかな基礎疾患、薬物使用、毒物への暴露がなく、類似疾患の遺伝歴がない。

（2）検査所見

①末梢神経伝導検査で、2本以上の運動神経において、脱髄を示唆する所見を示す。※注

②脳脊髄液検査で、蛋白増加をみとめ、細胞数は 10/mm^3 未満である。

③ステロイド療法、~~免疫グロブリン大量療法、副腎皮質ステロイド薬、~~血漿~~血液~~浄化療法、免疫グロブリン静注療法、その他の免疫療法などにより改善を示した病歴がある。

④MRI で神経根あるいは馬尾の肥厚または造影所見がある。

⑤末梢神経生検で脱髄を示唆する所見がある。

（3）支持的診断所見

a．慢性炎症性脱髄性多発神経炎

1．末梢神経伝導検査による感覚神経における異常所見

2．体性誘発電位における異常所見

3．免疫療法（~~副腎皮質~~ステロイド薬、血液浄化療法、免疫グロブリン静注~~大量療法、血液浄化療法~~）により改善を示した病歴

b．多巣性運動ニューロパチー

1．球麻痺を含む脳神経症状・上位運動ニューロン徴候がない

2．血清における抗 GM1 IgM 抗体が陽性

3．免疫療法（免疫グロブリン~~大量~~静注療法）により改善を示した病歴

2．鑑別診断

（1）末梢神経障害をきたしうる疾患~~全身性疾患等による末梢神経障害~~

糖尿病性ニューロパチー、アミロイドーシス、膠原病、血管炎、~~悪性腫瘍~~固形癌、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、POEMS 症候群~~中枢神経系脱髄疾患~~、HIV 感染症、サルコイドーシス

（2）末梢神経障害を起こす薬物への暴露

（3）末梢神経障害を起こす毒物への暴露

（4）末梢神経障害を起こす遺伝性疾患

3．診断の判定

1.主要項目の（1）①②並びに（2）①のすべてを認め~~満たし~~、（2）②から⑤のうちいずれか1つを満たし、（3）で疾患を区別できる。

注.2本以上の運動神経で、脱髄を示唆する所見（①伝導速度の低下、②伝導ブロックまたは時間的分散の存在、③遠位潜時の延長、④F 波欠如または最短潜時の延長の少なくともひとつ）がみられることを記載した神経伝導検査レポートまたはそれと同内容の文書の写し（判読医の氏名の記載されたもの）を添付すること。

＜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（非歩行自立も含む）	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。

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ーブ橋小脳萎縮症(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各々の原著に従い称されてきた。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、オリーブ核、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強剛、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が効きにくい~~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・ドレーガ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在る。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

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

＜診断基準＞

Definite、Probable、Possible 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症候、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小脳症候: 歩行失調（歩行障害）と声帯麻痺、構音障害、四肢の運動失調、もしくは小脳性眼球運動障害自律神経障害: 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パーキンソニズム: 筋強剛を伴う動作緩慢、姿勢反射障害（姿勢保持障害）が主で（安静時）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。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自律神経障害: 排尿障害、頻尿、尿失禁、頑固な便秘、勃起障害(男性の場合)、起立性低血圧、発汗低下、睡眠時障害（睡眠時喘鳴、睡眠時無呼吸、REM 睡眠行動異常(RBD)）など。

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、他人の手徴候／把握反射／反射性ミオクローヌス。

⑤認知機能・ 精神症状：幻覚（非薬剤性）、失語、失認、失行（肢節運動失行以外）、認知症・認知機能低下

3.画像検査所見

①MRI/CT:小脳・脳幹・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)。

②脳 PET/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）

オリーブ橋小脳萎縮症: 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(Gilman 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(筋強剛を伴う運動緩慢、振戦もしくは姿勢反射障害)または~~、~~小脳症候(歩行失調、小脳性構音障害、小脳性眼球運動障害、四肢運動失調)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、もしくは勃起不全)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~~で異常を認めるもの。

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、純粋自律神経不全症、自律神経ニューロパチーなど。

＜重症度分類＞

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。

※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。

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、運動失調あるいは~~もしくは~~痙性対麻痺を主症状とし、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。遺伝性と孤発性に大別される。

臨床的には小脳性の運動失調症候あるいは~~ないしは~~痙性対麻痺を主体とする。~~遺伝性と孤発性に大別され、~~いづ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。同じく、緩慢進行性の痙性対麻痺を主徴とする疾患群においては、臨床的に痙性対麻痺を主症候とする病型(純粋型)と、他の系統障害の症候を伴う病型(複合型)に区別される。

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。

遺伝性の場合は、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（脊髄小脳失調症 3 型、マシャド・ジョセフ病）、SCA6、SCA31、DRPLA（歯状核赤核淡蒼球萎縮症）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 RNA となっ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同定解明された。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患者では脊髄小脳変性症と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ごとに異なる。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である。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ヌ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（TRH）や TRH ~~甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン~~誘導体が使われる。

疾患ごと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

６. 重症度分類

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

○ 情報提供元

神経・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

＜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または痙性対麻痺を主要症候とする。
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、常染色体あるいはＸ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(振戦、筋強剛、無動)、自律神経症候(排尿困難、発汗障害、起立性低血圧)、末梢神経症候(しびれ感、表在感覚低下、深部覚低下)、高次脳機能障害(幻覚[非薬剤性]、失語、失認、失行[肢節運動失行以外])などを示すものがある。
⑤ 頭部 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、傍腫瘍性小脳炎、免疫介在性小脳炎（橋本脳症、シェーグレン症候群、グルテン失調症、抗 GAD 抗体小脳炎）]、甲状腺機能低下症、低セルロプラスミン血症、脳腱黄色腫症、ミトコンドリア病、二次性痙性対麻痺（脊柱疾患に伴うミエロパチー、脊髄の占拠性病変に伴うミエロパチー、多発性硬化症、視神経脊髄炎、脊髄炎、HTLV-I 関連ミエロパチー、アルコール性ミエロパチー、副腎ミエロニューロパチーなど。

診断確度の分類

- Definite：脊髄小脳変性症・痙性対麻痺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、または痙性対麻痺に合致する症候があり、主要項目①②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・痙性対麻痺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・痙性対麻痺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、または痙性対麻痺に合致する症候があり、主要項目①②を満たすが、⑥が除外できない場合。

＜重症度分類＞

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

	modified Rankin Scale	参考にすべき点
0_	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。**

※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。

24 亜急性硬化性全脳炎

○ 概要

1. 概要

亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis; SSPE)は変異麻疹ウイルスによる中枢神経系への遅発性ウイルス感染である。

なお、遅発性ウイルス感染とは、通常のウイルス感染症の感染様式とは異なり、ウイルスに罹患後数年の長い潜伏期間をもって発症し、特定の臓器に限定し、亜急性の進行性の経過をとる特異な感染症である。ヒトでは、麻疹ウイルスによる亜急性硬化性全脳炎と JC ウイルスによる進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy; PML)が知られている。

2. 原因

SSPE の発症に関連する麻疹ウイルスは、ウイルスの構成蛋白のひとつであるエンベロープを内側から裏打ちする M 蛋白に構造的または機能的異常を有することが明らかにされた。これらのウイルス側の要因と宿主側の要因が関連して発症すると考えられるが、持続感染の機構については、脳では免疫応答が起こりにくいなど、いくつかの機序が考えられているが明確にされていない。

3. 症状

麻疹感染後数年の潜伏期間を経て発症する。1歳以下の麻疹罹患であることが多い。ときに麻疹罹患の既往が明らかでない例、麻疹ワクチン接種後年単位の潜伏期間を経て発症する例が知られている。SSPE は比較的定型的な臨床的経過をとる。通常4期(Jabbour の分類)に分けられている。

I期

性格変化、周囲への無関心、意欲の低下、成績の低下、軽度の知的低下などで気づかれる。ときに痙攣発作、失立発作を呈することもある。

II期

周期的な四肢のミオクローヌスが認められるのが特徴的である。知的能力、精神活動は低下し、歩行障害など運動能力も低下する。

III期

知的退行は著明となる。運動障害は進行し、座位もむずかしくなり、進行し臥位となる。経口の食事摂取も次第に困難となってくる。自律神経症状として異常な発汗、不規則な発熱、口腔内の分泌亢進が著明となる。また、ミオクローヌスの動きも激しくなる。

IV 期

昏睡状態で、両上肢を屈曲し両下肢を進展した除皮質肢位、両上肢も伸展回内した除脳肢位をとる。ミオクローヌスは減弱ないしは消失する。

全経過は数年であるが、数ヶ月で4期にいたる急性型(約 10%)、数年以上の経過を示す慢性型(約 10%)が見られる。最近の治療により、改善を示す例、進行が遅くなる例が見られるようになった。

4．治療法

現在、決定的な治療法は確立されていないが、イノシンプラノベクス（イソプリノシン）の経口投与、インターフェロンαあるいはインターフェロンβの髄注あるいは脳室内投与が行われている。最近ではリバビリンの髄注も試みられている。

5．予後

上記の治療を行うことにより、症状の進行が抑えられたり、改善を示す例が見られるようになり、従来に比し死亡までの期間は平均6年くらいと著しく延長した。しかし、治癒することはまれであり、一般的には予後不良である。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

83人

2．発病の機構

不明（変異麻疹ウイルスが原因とされているが具体的な機序は不明である）

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（進行性で慢性の経過をとる）

5．診断基準

あり

6．重症度分類

Jabbour の臨床病期分類を用いて、I 期以上のものを対象とする。

○　情報提供元

「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」

研究代表者　金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（神経内科学）　教授　山田正仁

＜診断基準＞

「ほぼ確実」、「確実」であるものを対象とする。

1診断基準

大項目

1. 麻疹抗体　　脳脊髄液（CSF）中麻疹抗体高値
2. 臨床症状　　典―型：急速進行型，亜急性進行型，緩徐進行型，慢性再発-寛解型
　　非典型：症状がけいれんのみの例，Ⅰ期が遷延する例，
　　乳児あるいは成人例

小項目

3. 脳波　　周期性同期性放電（PSD）
4. 脳脊髄液検査　　脳脊髄液 IgG-index の上昇
5. 脳生検　　全脳炎の所見
6. 分子生物学的診断　変異麻疹ウイルスゲノム同定

確定実　　大項目 1+2（典型）に加え，小項目 3-6 の少なくとも 1 つ．
　　大項目 1+2（非典型）に加え，小項目 5，6 の少なくとも 1 つ．
ほぼ確実　大項目 1+2（典型）
疑い　　大項目 1+2（非典型）

~~(1) 性格変化、知的退行、ミオクローヌス、痙攣発作、失立発作の出現~~

~~(2) 進行性経過~~

~~(3) 血清麻疹抗体価の上昇~~

~~(4) 髄液中に麻疹抗体を検出~~

~~(5) 髄液 IgG-index の上昇~~

~~(6) 脳波に周期性群発を認める~~

~~上記(1)～(6)項目について、(1)、(2)を満たし、(3)、(4)、(5)、(6)のうち1項目を満たせばSSPEの疑いがあり、2項目を満たせばほぼ確実であり、3項目を満たせば診断は確実である。~~

~~ただし(6)項は、初期には周期が長いために、脳波判読に際して周期性が分かり難い。~~

2検査所見

（1）血清麻疹抗体価の上昇（赤血球凝集抑制反応だけでなく補体結合反応によっても上昇がみられること）

（2）脳脊髄液麻疹抗体の検出（赤血球凝集抑制反応だけでなく補体結合反応でも）

（3）脳脊髄液 IgG-index（＝[脳脊髄液 IgG 濃度÷血清 IgG 濃度]÷[脳脊髄液アルブミン濃度÷血清アルブミン濃度]）の上昇

（4）脳波の周期性群発同期性放電(PSD, periodic synchronous discharge~~(periodic burst)~~：数秒から十数秒の周期で出現する高振幅徐波群発で、Ⅱ期まで、病期の進行につれて周期が短縮

（5）X 線　CT、MRI で大脳白質の X 線低吸収域や MRI-T2　高信号域（Ⅱ期以後）、大脳皮質の萎縮（Ⅲ期以後）などの描出

以下、特殊な場合として、

（6）脳生検組織で炎症所見、細胞核内封入体、電顕による変異麻疹ウイルス ~~SSPE ウイルス~~ヌクレオカプシド、蛍光抗体法による変異麻疹ウイルス ~~SSPE ウイルス~~抗原の証明

（7）脳からの変異麻疹ウイルスの ~~SSPE ウイルスの~~分離

（8）ハイブリダイゼーション法による変異麻疹ウイルス ~~SSPE ウイルス~~・ゲノムの脳内における証明

（PCR 法では SSPE でない者の脳でもしばしば陽性となるので、SSPE の診断にはあまり役立たない。）

3鑑別診断

（1）早期には、てんかん、心因反応、精神病

（2）大脳灰白質変性症、特に広義の進行性ミオクローヌスてんかん

（3）大脳白質変性症、特に副腎白質ジストロフィー

（4）その他の亜急性及び慢性脳炎

4合併症

病期の進行とともに、重症心身障害に一般的にみられる合併症が加わる。

（1）筋緊張亢進、関節拘縮

（2）睡眠時閉塞性無呼吸及び分泌物過多による呼吸障害

（3）胃食道逆流現象（嘔吐、吐血）

＜重症度分類＞

I 期以上のものを対象とする。

Jabbour の臨床病期分類

I 期:　性格変化（無関心、反抗的など）、行動異常、睡眠障害、記名力低下、学力低下等の、比較的軽微な精神神経症状が緩徐に進行する。

II 期:　全身強直発作、失立発作、複雑部分発作などの痙攣発作や運動機能低下、不随意運動といった運動徴候が出現する。特徴的な不随意運動としては、ミオクローヌスが挙げられる。

III 期:　意識障害が進行し、徐々に反応不良となり昏睡に至る。臥床状態で後弓反張、除脳硬直などの異常肢位をとるようになる。呼吸、循環、体温など自律神経機能も侵される。

IV 期:　ミオクローヌスはほとんど消失し、驚愕発作、Moro 様反射などの原始反射が出現する。最終的に無動性無言となる。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

26 HTLV-1 関連脊髄症

○ 概要

1. 概要

HTLV-1 のキャリアにみられる慢性進行性の痙性脊髄麻痺を示す一群。

2. 原因

HTLV-1 感染が一義的に原因であるが、感染者のごく一部にのみ発症する機序はわかっていない。

3. 症状

初診時の主訴は下肢のつっぱり感による歩行障害（両下肢痙性不全麻痺）が多い。頻尿、排尿困難、尿失禁、あるいは慢性の便秘などの排尿排便障害を伴っていることが多い。感覚障害は運動障害に比して軽度にとどまる例が多く、しびれ感や痛みなど、自覚的なものが多い。その他、進行例では下半身の発汗障害や起立性低血圧によるめまい、インポテンツなど、自律神経症状もみられる。

通常、症状は緩徐進行性で慢性に経過するが、亜急性に進行し、数週間で歩行不能になる例もみられる。高齢での発症者で進行度が早い傾向があり、重症例では両下肢の完全麻痺と体幹部の筋力低下により座位が保てなくなり寝たきりとなる例もある。一方で、運動障害が軽度のまま長期にわたり症状の進行がみられない例も多い。上肢の完全麻痺や嚥下・発声障害などの球症状を来たす例はほとんどみられない。

4. 治療

炎症の活動期と判断される例では、過剰な免疫応答を調整する免疫療法や抗ウイルス療法が必要である。一方、炎症の活動性がほとんどないと考えられる例では、痙性や排尿障害に対する対症療法や、継続的なリハビリテーションが推奨される。

5. 予後

通常は緩徐進行性で慢性に経過するが、進行が早く数週間で歩行不能になる例もみられる。高齢での発症で進行度が早い傾向があり、重症例では両下肢の完全麻痺、体躯の筋力低下による座位障害で寝たきりとなる。一方で、運動障害が軽度のまま長期にわたり症状の進行がほとんどみられない患者も多い。上肢の完全麻痺や嚥下や発声障害などの球麻痺を来す例はほとんどなく、基本的に生命予後は良好である。

ただ、転倒による大腿骨頸部骨折、尿路感染の繰り返しや褥瘡は予後不良の因子として重要である。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

3,000 人 （研究班による）

2．発病の機構

不明（HTLV-1 感染が一義的に原因であるが、感染者の一部にのみ発症する機序はわかっていない。）

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法のみ）

4．長期の療養

必要（進行性である）

5．診断基準

あり（研究班作成）

6．重症度分類

Barthel Index を用いて、85 点以下、または Osame の運動機能障害重症度で Grade5 以上を対象とする。

○　情報提供元

「免疫性神経疾患に関する調査研究班」

研究代表者　近畿大学医学部神経内科　教授　楠進

＜診断基準＞

＜HTLV-1 関連脊髄症（HAM)の診断ガイドライン＞

主要項目(診断基準)

下記の1～3を全て満たすものを HAM と診断する。

1. ~~膀胱直腸障害を伴う~~両下肢の痙性麻痺
2. 抗 HTLV-1 抗体が血清および髄液で陽性
3. 他の脊髄疾患を除外できる

（遺伝性痙性脊髄麻痺、他の脊髄炎、圧迫性脊髄障害、脊髄腫瘍、多発性硬化症、視神経脊髄炎、亜急性連合性脊髄変性症、脊髄小脳変性症、スモンなど）

診断の参考となる事項

・通常、緩徐進行性の経過をとるが、数週間から数ヶ月で急速に進行する例がある。
・感覚障害は軽度で、しびれ感や痛みなど自覚的な症状が主体となる。
・膀胱直腸障害をしばしば伴い、初発症状のこともある。
・下半身の発汗障害、インポテンツなどの自律神経障害をしばしば伴う。
・神経症状・徴候は対称性で、左右差はあっても軽度にとどまる。
・上肢の障害は通常見られないか軽微にとどまるが、しばしば深部腱反射は亢進し、病的反射が陽性である。

＜重症度分類＞

Osame の運動機能障害重症度で Grade5 以上を対象とする。

運動機能障害の重症度（Osame Grade）	
Grade	Disability
0	歩行・走行ともに異常を認めない
1	走るスピードが遅い
2	歩行異常（つまずき・膝のこわばり）
3	かけ足不能
4	階段昇降に手すり必要
5	片手によるつたい歩き
6	片手によるつたい歩き不能・両手なら10m以上可
7	両手によるつたい歩き5m以上, 10m以内可
8	両手によるつたい歩き5m以内可
9	両手によるつたい歩き不能, 四つんばい移動可
10	四つんばい移動不能, いざり等移動可
11	自力では移動不能, 寝返り可
12	寝返り不能
13	足の指も動かせない

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（非歩行自立も含む）	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。

27 特発性基底核石灰化症

○ 概要

1. 概要

1930 年、ドイツの病理学者 Theodor Fahr（1877-1945）が病理学的な症例報告をして、その名前が病名につけられている。しかし、ファール（Fahr）病という病名は疾患概念として曖昧なところがあり、これまでも多くの名称が用いられてきたが、最近、海外では familial idiopathic basal ganglia calcification (FIBGC)、primary familial brain calcification (PFBC)など様々な名称が使われている。

~~当初孤発例と思われた症例もその後の臨床的検索から、家族例と判明した症例も存在し、下記の遺伝子異常が高頻度に見つかっている。今後さらなる原因遺伝子が判明していくものと思われる。~~

本疾患は、両側基底核に明らかな病的な石灰化を認め、下記の診断基準にある鑑別疾患がなされたものを特発性基底核石灰化症（Idiopathic basal ganglia calcification (IBGC)）と定義する。さらに、家族例（家系内に複数の同様の患者が存在する）と判明した症例や、後述の遺伝子異常が判明した症例は、家族性特発性基底核石灰化症（familial Idiopathic basal ganglia calcification (FIBGC)）に分類する。

当初、孤発例と思われた症例もその後の臨床的検索から、家族例と判明する症例も存在すると考えられ、今後、家族例を主にさらなる原因遺伝子が判明していくものと思われる。

2. 原因

FIBGC 症例において、リン酸トランスポーターの一つである type III sodium-dependent phosphate transporter 2 (PiT2)を code する遺伝子 *SLC20A2* の変異が報告された。日本人の症例においても、家族例で半数にこの遺伝子変異を認め、病態解明への大きな milestone となった。さらに血小板由来成長因子（platelet-derived growth factor(PDGF)）のレセプターの subunit β を code する遺伝子 *PDGFRB* の変異も報告された。続いて、PDGF 受容体の重要な ligand の一つである PDGF-B を code する遺伝子 *PDGFB* の変異についても報告された。最近、原因遺伝子として *XPR-1* 遺伝子の変異が報告されたが、本邦ではまだ確認されていない。

3. 症状

無症状からパーキンソン症状など錐体外路症状、小脳症状、精神症状（前頭葉症状等）、認知症症状をきたす症例まで極めて多様性がある。若い人で頭痛、てんかんを認めることも少なくない。本疾患は若年発症例もあり、緩徐進行性である。また偶発的に頭部 CT 所見から見つかることもある。発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ（paroxysmal kinesigenic choreoathetosis (PKC)）を症状とする場合もある。中には、中年以降に認知症を呈する DNTC（Diffuse neurofibrillary tangles with calcification＝小阪・柴山病）と鑑別に苦慮する症例も少なくない。DNTC は剖検では側頭葉、前頭葉に高度な脳葉萎縮をきたすが、典型的な idiopathic basal ganglia calcification (IBGC)でも前頭葉の血流低下を呈する症例が散見される。DNTC では頭部 CT 画像上の石灰化は点状から斑状のものまで報告されているが、IBGC で報告されているような際立った石灰化の報告、また家族例の報告はまだない。

4. 治療法

根本的な治療法はまだ見つかっていない。遺伝子変異を認めた患者の疾患特異的 iPS 細胞や PiT2、PDGF を軸に創薬の研究がなされている。対症療法ではあるが、不随意運動や精神症状に quetiapine など抗精神病薬が用いられている。また病理学的にもパーキンソン病を合併する症例があり、抗パーキンソン病薬、PKC では carbamazepine が効果を認めている。

5. 予後

アルコールを多飲する症例では、精神症状や脳萎縮をきたしやすい。原因遺伝子などによって、脳内石灰化の進行や予後は変わってくると予測される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

200 人（研究班による）

2. 発病の機構

不明（遺伝子異常が示唆されている）

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要（緩徐進行性である）

5. 診断基準

あり（研究班による診断基準）

6. 重症度分類

Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「特発性脳内石灰化症の遺伝子診断に基づいた分類と診療ガイドラインの確立に関する研究班」

研究代表者　岐阜薬科大学薬物治療学　教授　保住功

＜診断基準＞

下記 1～3を満たすものを特発性基底核石灰化症（Idiopathic basal ganglia calcification （IBGC）、さらに4を満たすものを家族性特発性基底核石灰化症（familial Idiopathic basal ganglia calcification (FIBGC)~~とに分類する。1～4の全ての項目を満たすものとする。~~

1. 頭部 CT 上、両側基底核に明らかに病的な石灰化を認める。

加齢に伴う生理的石灰化と思われるものを除く（高齢者における淡蒼球の点状の石灰化など）

小脳歯状核などの石灰化の有無は問わない。

注1　原因によらず、大脳基底核、特に淡蒼球内節は最も石灰化をきたしやすい部位であり、特発性の症例で、1症例を除いてすべて両側性に基底核に石灰化を認めている。

注2　下記の文献における調査のように、頭部 CT で淡蒼球の石灰化は、約 20%に点状、2～3%に斑状に認め、頻度も加齢とともに増加する傾向があり、年齢を考慮する必要がある。

2. 何らかの進行性の神経症状を呈する。

具体的には、頭痛、精神症状（脱抑制症状、アルコール依存症など）、てんかん、精神発達遅延、認知症、パーキンソニズム、不随意運動（PKC など）、小脳症状などがある。

注1　無症状と思われる若年者でも、問診により、しばしば頭痛を認めることがある。またスキップができないなど軽度の運動障害を認めることもある。

注2　脱抑制症状があり、時にアルコール多飲となり、頭部 CT で、脳萎縮が目立つ症例がある。

3. 下記に示すような脳内石灰化をきたす疾患が除外できる。

主なものとして、副甲状腺疾患（血清 Ca、P、iPTH が異常値）、偽性副甲状腺機能低下症（血清 Ca 低値）偽性偽性副甲状腺機能低下症（Albright 骨異栄養症）、Cockayne（コケイン）症候群、ミトコンドリア脳筋症、Aicardi-Goutières（アイカルディ・ゴーティエ）症候群、Down 症候群、膠原病、血管炎、感染（HIV 脳症など、EB ウイルス感染症など）、中毒・外傷・放射線治療などを除外する。

~~さらに文献上、まれなものとして、炭酸脱水酵素 II 欠損症、Hallervorden-Spats 病、oculodentodigital dysplasia(ODDD)、lipoid proteinosis、Nasu-Hakola 病、Moebius 症候群、Alexander 病などの報告がある。~~

4. 家族性特発性基底核石灰化症（familial Idiopathic basal ganglia calcification (FIBGC)

上記の 1～3を満たし、下記のどちらかを認める場合、FIBGC に分類する。

4-1. 家族例（家系内に複数の同様の患者が存在する）と判明した症例

4-2. *SLC20A2*、*PDGFRB, PDGFB* などの原因遺伝子異常が判明した症例

~~家族歴の有無は問わない。家族歴のある症例ないし *SLC20A2*、*PDGFRB, PDGFB* などの原因遺伝子異常が判明した症例は症状、画像所見を問わず FIBGC に分類する。~~

注1　上記診断基準においては、初老期に前頭・側頭型の認知症をきたす小阪・柴山病（diffuse neurofibrillary tangle with calcification (DNTC)）との鑑別が困難であるが、確定診断は病理診断に

基づくものであり、その原因遺伝子やバイオマーカーが確定しない現状においては、分類が困難な症例も多く、あえて区別しない。ただし、DNTC 疑いありの注釈を添える。

注2　家族例においては、近年、約5割で、リン酸トランスポーターである PiT-2 を code する遺伝子 *SLC20A2* の遺伝子異常が判明し、また PDGF の重要な ligand の一つである PDGF-B を code する遺伝子 *PDGFB* の遺伝子変異も認められた。国際的には FIBGC は 1～5 型に分類されている。他疾患の除外診断も考え、可能なかぎり、遺伝子検査が望まれる。

＜重症度基準＞

機能的評価：Barthel Index

85 点以下を医療費助成の対象とする。

	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（非歩行自立も含む）	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。

47　バージャー病

○　概要

1.　概要

閉塞性血栓血管炎とも呼ばれ、四肢の主幹動脈に閉塞性の血管全層炎をきたす疾患である。とくに下肢動脈に好発して、虚血症状として間欠性跛行や安静時疼痛、虚血性皮膚潰瘍、壊疽(特発性脱疽とも呼ばれる)をきたす。また、しばしば表在静脈にも炎症をきたし(遊走性静脈炎)、まれに大動脈や内臓動静脈にも病変をきたす。従前「ビュルガー病」と呼ばれていた。

2. 原因

特定のHLA(human leukocyte antigen)と本症発症の関連性が強く疑われており、ある遺伝性素因に何らかの刺激が加わると発症するとの説が有力であるが、原因はいまだ不明である。発症には喫煙が強く関与しており、喫煙による血管攣縮が誘因になると考えられている。最近の疫学調査では患者の 93%に明らかな喫煙歴を認め、受動喫煙を含めるとほぼ全例が喫煙と関係があると考えられるが、発症の機序は不明である。歯周病との関連が疑われ、検討が行われている。

3. 症状

四肢主幹動脈に多発性の分節的閉塞を来すため、動脈閉塞によって末梢の虚血の程度に応じた症状を認める。虚血が軽度の時は、冷感やしびれ感、寒冷暴露時のレイノー現象を認め、高度となるに従い間欠性跛行や安静時疼痛が出現し、虚血が最も高度となると、四肢に潰瘍や壊死を形成して特発性脱疽と呼ばれる状態となる。

また爪の発育不全や皮膚の硬化、胼胝を伴い、わずかな刺激で難治性の潰瘍を形成する。最近増加している閉塞性動脈硬化症と同様な症状であるため、鑑別診断に注意を要する。

4. 治療法

受動喫煙を含め、禁煙を厳守させることが最も大切であり、このために適切な禁煙指導を行う必要がある。また患肢の保温、保護に努めて靴ずれなどの外傷を避け、歩行訓練や運動療法を基本的な治療として行う。

薬物療法としては抗血小板製剤や抗凝固薬、プロスタグランジンE1 製剤の静注などが行われる。重症例に対しては末梢血管床が良好であれば、バイパス術などの血行再建を行う。

血行再建が適応外とされる症例では、交感神経節切除術やブロックが行われている。肝細胞増殖因子(HGF)を用いた治療について検討が進んでいる。~~の有用性が明らかになってきている。~~

5. 予後

生命予後に関しては閉塞性動脈硬化症と異なり、心、脳、大血管病変を合併することはないために良好であるが、四肢の切断を必要とすることもあり、就労年代の成年男性の QOL(quality of life)を著しく脅かすことも少なくない。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

7,109 人

2．発病の機構

不明

3．効果的な治療方法

未確立（根治療法なし）

4．長期の療養

必要（就労年代の成年男性の QOL(quality of life)を著しく脅かすことも少なくない）

5．診断基準

あり

6．重症度分類

バージャー病の重症度分類を用いて、3度以上を医療費助成の対象とする。

○　情報提供元

「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者　杏林大学第一内科学教室　腎臓・リウマチ膠原病内科　有村義宏

＜診断基準＞

確定：本症発症時、以下の（1）～（5）を満たし、鑑別診断で他疾患が除外できる

確定：本症発症時、以下の（1）・（5）と、（3）と（4）のいずれかの3項目以上を満たし鑑別診断で全て除外可であるもの

（1）50歳未満の発症

（2）喫煙歴を有する（間接喫煙を含む）

（3）膝窩動脈以下の閉塞がある

（4）上肢の動脈閉塞がある，又は遊走性静脈炎の既往がある

（5）高血圧症，高脂血症，糖尿病を合併しない

注釈：女性ならびに喫煙歴が明らかでない患者では、他疾患との鑑別をより厳密に行う

~~以上の5項目を満たし、膠原病の検査所見が陰性の場合、バージャー病と診断できるが、女性例、非喫煙者では鑑別診断を厳密に行う。~~

（鑑別診断）

1．閉塞性動脈硬化症

2．外傷性動脈血栓症

3．膝窩動脈補捉症候群

4．膝窩動脈外膜嚢腫

5．膠原病 ~~全身性エリテマトーデス~~

6．~~強皮症~~

~~7．~~血管ベーチェット病

7~~8~~．胸郭出口症候群

8~~9~~．心房細動

＜重症度分類＞

バージャー病の重症度分類

3度以上を対象とする。

1 度	患肢皮膚温の低下、しびれ、冷感、皮膚色調変化（蒼白、虚血性紅潮など）を呈する患者であるが、禁煙も含む日常のケア、 又は薬物療法などで社会生活・日常生活に支障のないもの。
2 度	上記の症状と同時に間欠性跛行（主として足底筋群、足部、 下腿筋） を有する患者で、薬物療法などにより、 社会生活・ 日常生活上の障害が許容範囲内にあるもの。
3 度	指趾の色調変化（蒼白、チアノーゼ） と限局性の小潰瘍や壊死又は ~~3~~ 重度~~以上~~の間欠性跛行を伴う患者。 通常の保存的療法のみでは、 社会生活に許容範囲を超える支障があり、 外科療法の相対的適応となる。
4 度	指趾の潰瘍形成により疼痛（安静時疼痛）が強く、社会生活・日常生活に著しく支障をきたす。 薬物療法は相対的適応となる。 したがって入院加療を要することもある。
5 度	激しい安静時疼痛とともに、壊死、潰瘍が増悪し、入院加療にて強力な内科的、外科的治療を必要とするもの。（入院加療：点滴、鎮痛、包帯交換、外科的処置など）

※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。

56　ベーチェット病

○　概要

1．概要

口腔粘膜のアフタ性潰瘍、皮膚症状、眼のぶどう膜炎、外陰部潰瘍を主症状とし、急性炎症性発作を繰り返すことを特徴とする。

2．原因

病因は未だ不明であるが、本病は特定の内的遺伝要因のもとに何らかの外的環境要因が作用して発症する多因子疾患と考えられている。本病は人種を超えて HLA-B51 抗原と顕著に相関することが知られており、本病の疾患感受性を規定している遺伝要因の少なくとも一つは、HLA-B51 対立遺伝子であると考えられる。

3．　症状

(1)主症状

ア　口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍

境界鮮明な浅い有痛性潰瘍で、口唇粘膜、頬粘膜、舌、さらに歯肉などの口腔粘膜に出現する。初発症状のことが多く、再発を繰り返し、ほぼ必発である。

イ　皮膚症状

下腿に好発する結節性紅斑、皮下の血栓性静脈炎、顔面、頚部、背部などにみられる毛嚢炎様皮疹又は痤瘡様皮疹など。

ウ　眼症状

両眼性に侵されるぶどう膜炎が主体。症状は発作性再発性、発作性に生じ、結膜充血、眼痛、視力低下、視野障害などをきたす。

エ　外陰部潰瘍

有痛性の境界鮮明なアフタ性潰瘍で、男性では陰嚢、陰茎、女性では大小陰唇に好発する。

(2)副症状

関節炎以外の副症状の出現頻度は多くないものの、特に腸管型、血管型、神経型ベーチェット病は生命に脅威をもたらしうる警戒すべきものであり、特殊病型に分類されている。関節炎、副睾丸炎、消化器病変、血管病変及び中枢神経病変がある。

消化器病変は典型的には回盲部潰瘍で、炎症性腸疾患との鑑別がしばしば問題になる。血管病変は動静脈系、肺血管系に分布し、動脈瘤や静脈血栓をきたす。中枢神経病変は、髄膜炎、脳幹脳炎を発症する急性型と、進行性の片麻痺、小脳症状や、錐体路症状など神経症状に認知症などの精神症状をきたす慢性進行型に大別される。

4．治療法

(1)生活指導

齲歯予防などの口腔内ケア。疲労、ストレスの回避。

(2)薬物治療

①眼症状：軽度の前眼部発作時は副腎皮質ステロイドと散瞳薬の点眼を用いる。重度の前眼部発作時には点眼治療に加え、副腎皮質ステロイドの結膜下注射を行う。網膜ぶどう膜炎型には水溶性ステロイド、もしくはステロイド懸濁液の後部テノン嚢下注射を行う。またステロイドの全身投与を行う場合もある。眼発作が頻発する症例では、通常はコルヒチンの内服から開始し、効果不十分であればシクロスポリンの内服への変更、またはインフリキシマブの点滴静注による治療導入を行う。副作用などのためシクロスポリンの導入が難しい症例や、視機能障害が懸念される重症例には、インフリキシマブ

の早期導入を行う。

②皮膚粘膜症状：口腔内アフタ性潰瘍、陰部潰瘍には副腎ステロイド局所軟膏、コルヒチンなどの内服。

③関節炎：コルヒチン、非ステロイド性消炎薬による対症療法。効果がない場合には、副腎皮質ステロイド投与。

④血管病変：副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬~~の併用~~を主体とするが、下半身の静脈血栓症を併発した場合にはワルファリンなどの抗凝固療法を併用する。難治性の場合はインフリキシマブを使用する。

⑤腸管病変：副腎皮質ステロイドとメサラジンなどを使用し、難治性の場合はアダリムマブやインフリキシマブなどの TNF 阻害薬を使用する。腸管穿孔、出血は手術適応。

⑥中枢神経病変：脳幹脳炎、髄膜炎などの急性期の炎症は副腎皮質ステロイド治療に反応し、改善することが多い。一方、精神症状、人格変化などを主体とした慢性進行型には、副腎皮質ステロイドは無効で、メトトレキサートが生命予後を改善するため、メトトレキサート（関節リウマチと同様の用法用量）を速やかに開始する。~~メトトレキセート週一回投与の有効性が報告されている。~~難治性の場合はインフリキシマブを使用する。

5. 予後

眼症状や特殊病型がない場合は、一般に予後は悪くない。眼病変は、かつては中途失明に至る主要な疾患のひとつ~~糖尿病眼症に次ぐ成人失明の原因~~であったが、インフリキシマブが使用されるようにより、大きく改善している。腸管型、血管型、神経型に対しても TNF 阻害薬が保険適用となり、今後、これらの難治性病態の治療成績の向上が期待される。~~腸管型に対しても TNF 阻害薬が使用されるほか、血管型、神経型においても TNF 阻害薬の治験が進行しており、有効性が期待されている。~~

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 26 年度医療受給者証保持者数）

20,035~~18,636~~ 人

2. 発病の機構

不明（遺伝素因と環境因子（外因）の関連が示唆されている）

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要（各種臓器合併症を有する）

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

ベーチェット病の重症度基準を用いて、Ⅱ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業~~臨床調査研究分野~~ 「ベーチェット病に関する調査研究」

研究代表者　横浜市立大学　教授　水木信久~~石ヶ坪良明~~

＜診断基準＞
厚生労働省ベーチェット病診断基準（2010年小改訂）
完全型、不全型及び特殊病変を対象とする。

---

1. 主要項目
(1) 主症状
① 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍
② 皮膚症状
(a) 結節性紅斑様皮疹
(b) 皮下の血栓性静脈炎
(c) 毛嚢炎様皮疹、痤瘡様皮疹
参考所見：皮膚の被刺激性亢進（針反応）
③眼症状
(a) 虹彩毛様体炎
(b) 網膜ぶどう膜炎（網脈絡膜炎）
(c) 以下の所見があれば(a)(b) に準じる
(a)(b) を経過したと思われる虹彩後癒着、水晶体上色素沈着、網脈絡膜萎縮、視神経萎縮、併発白内障、続発緑内障、眼球癆
④外陰部潰瘍

(2) 副症状
① 変形や硬直を伴わない関節炎
② 副睾丸炎
③ 回盲部潰瘍で代表される消化器病変
④ 血管病変
⑤ 中等度以上の中枢神経病変

(3) 病型診断の基準
① 完全型:経過中に(1)主症状のうち4項目が出現したもの
② 不全型:
(a) 経過中に(1)主症状のうち3項目、あるいは(1)主症状のうち2項目と(2)副症状のうち2項目が出現したもの
(b) 経過中に定型的眼症状とその他の(1)主症状のうち1項目、あるいは(2)副症状のうち2項目が出現したもの
③ 疑い:主症状の一部が出現するが、不全型の条件を満たさないもの、及び定型的な副症状が反復あるいは増悪するもの
④ 特殊型：完全型又は不全型の基準を満たし、下のいずれかの病変を伴う場合を特殊型と定義し、以下のように分類する。
(a) 腸管(型)ベーチェット病—内視鏡で病変部位を確認する。
(b) 血管(型)ベーチェット病—動脈瘤、動脈閉塞、深部静脈血栓症、肺塞栓のいずれかを確認する。
(c) 神経(型)ベーチェット病—髄膜炎、脳幹脳炎など急激な炎症性病態を呈する急性型と体幹失調、精神症状が緩徐に進行する慢性進行型のいずれかを確認する。

2. 検査所見

参考となる検査所見(必須ではない)
(1) 皮膚の針反応の陰・陽性
20～22G の比較的太い注射針を用いること
(2) 炎症反応
赤沈値の亢進、血清CRPの陽性化、末梢血白血球数の増加、補体価の上昇
(3) HLA-B51の陽性(約60%)、A26(約30%)。

(4) 病理所見

急性期の結節性紅斑様皮疹では、中隔性脂肪組織炎で、浸潤細胞は多核白血球と単核球である。初期に多核球が多いが、単核球の浸潤が中心で、いわゆるリンパ球性血管炎の像をとる。全身的血管炎の可能性を示唆する壊死性血管炎を伴うこともあるので、その有無をみる。

(5) 神経型の診断においては、髄液検査における細胞増多、IL-6増加、MRIの画像所見（フレア画像での高信号域や脳幹の萎縮像）を参考とする。

3. 参考事項

(1) 主症状、副症状とも、非典型例は取り上げない。

(2) 皮膚症状の(a) (b) (c) はいずれでも多発すれば1項目でもよく、眼症状も(a) (b) どちらでもよい。

(3) 眼症状について

虹彩毛様体炎、網膜ぶどう膜炎を経過したことが確実である虹彩後癒着、水晶体上色素沈着、網脈絡膜萎縮、視神経萎縮、併発白内障、続発緑内障、眼球癆は主症状として取り上げてよいが、病変の由来が不確実であれば参考所見とする。

(4) 副症状について

副症状には鑑別すべき対象疾患が非常に多いことに留意せねばならない（鑑別診断の項参照）。鑑別診断が不十分な場合は参考所見とする。

(5) 炎症反応の全くないものは、ベーチェット病として疑わしい。また、ベーチェット病では補体価の高値を伴うことが多いが、γグロブリンの著しい増量や、自己抗体陽性は、むしろ膠原病などを疑う。

(6) 主要鑑別対象疾患

(a) 粘膜、皮膚、眼を侵す疾患

多型滲出性紅斑、急性薬物中毒、Reiter~~ライター~~病

(b) ベーチェット病の主症状の1つをもつ疾患

口腔粘膜症状 ： 慢性再発性アフタ症、–Lipschutz陰部潰瘍

皮膚症状 ： 化膿性毛嚢炎、尋常性痤瘡、結節性紅斑、遊走性血栓性静脈炎、単発性血栓性静脈炎、Sweet~~スウィート~~病

眼症状 ：サルコイドーシス、細菌性および真菌性眼内炎、急性網膜壊死、サイトメガロウイルス網膜炎、HTLV-1関連ぶどう膜炎、トキソプラズマ網膜炎、結核性ぶどう膜炎、梅毒性ぶどう膜炎、ヘルペス性虹彩炎、糖尿病虹彩炎、HLA-B27関連ぶどう膜炎、仮面症候群

(c) ベーチェット病の主症状および副症状とまぎらわしい疾患

口腔粘膜症状：ヘルペス口唇・口内炎（単純ヘルペスウイルス1型感染症）

外陰部潰瘍 ：単純ヘルペスウイルス2 型感染症

結節性紅斑様皮疹：結節性紅斑、バザン硬結性紅斑、サルコイドーシス、Sweet~~スウィート~~病

関節炎症状 ：関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症などの膠原病、痛風、乾癬性関節症

消化器症状 ：急性虫垂炎、感染性腸炎、クローン病、薬剤性腸炎、腸結核

副睾丸炎 ：結核

血管系症状 ：高安動脈炎、Buerger~~バージャー~~病、動脈硬化性動脈瘤

中枢神経症状：感染症・アレルギー性の髄膜・脳・脊髄炎、全身性エリテマトーデス、脳・脊髄の腫瘍、血管障害、梅毒、多発性硬化症、精神疾患、サルコイドーシス

＜重症度分類＞

Ⅱ度以上を医療費助成の対象とする。

ベーチェット病の重症度基準

Stage	内 容
Ⅰ	眼症状以外の主症状（口腔粘膜のアフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍）のみられるもの
Ⅱ	Stage Ⅰの症状に眼症状として虹彩毛様体炎が加わったもの Stage Ⅰの症状に関節炎や副睾丸炎が加わったもの
Ⅲ	網脈絡膜炎がみられるもの
Ⅳ	失明の可能性があるか、失明に至った網脈絡膜炎およびその他の眼合併症を有するもの 活動性、ないし重度の後遺症を残す特殊病型（腸管ベーチェット病、血管ベーチェット病、神経ベーチェット病）である
Ⅴ	生命予後に危険のある特殊病型ベーチェット病である 慢性進行型~~中等度以上の知能低下を有す進行性~~神経ベーチェット病である
~~Ⅵ~~	~~死亡（a. ベーチェット病の症状に基づく原因 b.合併症によるものなど、原因を記載すること）~~

注 1 StageⅠ・Ⅱについては活動期（下記参照）病変が1年間以上みられなければ、固定期（寛解）と判定するが、判定基準に合わなくなった場合には固定期からはずす。

2 失明とは、両眼の視力の和が 0.12 以下もしくは両眼の視野がそれぞれ 10 度以内のものをいう。

3 ぶどう膜炎、皮下血栓性静脈炎、結節性紅斑様皮疹、外陰部潰瘍（女性の性周期に連動したものは除く）、関節炎症状、腸管潰瘍、進行性の中枢神経病変、進行性の血管病変、副睾丸炎のいずれかがみられ、理学所見（眼科的診察所見を含む）あるいは検査所見（血清 CRP、血清補体価、髄液所見、腸管内視鏡所見など）から炎症兆候が明らかなもの。

※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。

62 発作性夜間ヘモグロビン尿症

○ 概要

1. 概要

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

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

2. 原因

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

3. 症状

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

4. 治療法

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

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

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（研究班による）

約 400 人

2. 発病の機構

不明（造血幹細胞の *PIGA* 遺伝子変異が示唆されている）

3. 効果的な治療方法

未確立（骨髄移植以外に治療法がなく、対症療法にとどまる。）

4. 長期の療養

必要（進行性、溶血と汎血球減少に関連した症状が出現）

5. 診断基準

あり（研究班による診断基準）

6. 重症度分類

研究班による「溶血所見に基づいた重症度分類」を用い、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「特発性造血障害に関する調査研究班」

研究代表者　東京大学医学部附属病院　血液・腫瘍内科　教授　黒川峰夫

＜診断基準＞

1.　臨床所見として、貧血、黄疸のほか肉眼的ヘモグロビン尿（淡赤色尿～暗褐色尿）を認めることが多い。ときに静脈血栓、出血傾向、易感染性を認める。先天発症はないが、青壮年を中心に広い年齢層で発症する。

2.　以下の検査所見がしばしばみられる。

1）貧血および白血球、血小板の減少

2）血清間接ビリルビン値上昇、LDH 値上昇、ハプトグロビン値低下

3）尿上清のヘモグロビン陽性、尿沈渣のヘモジデリン陽性

4）好中球アルカリホスファターゼスコア低下、 赤血球アセチルコリンエステラーゼ低下

5）骨髄赤芽球増加（骨髄は過形成が多いが低形成もある）

6）Ham(酸性化血清溶血)試験陽性または砂糖水試験陽性

3.　上記臨床所見、検査所見より PNH を疑い、以下の検査所見により診断を確定する。

1）直接クームス試験が陰性

2）グリコシルホスファチヂルイノシトール（GPI）アンカー型膜蛋白の欠損血球（PNH タイプ赤血球）の検出と定量

4.　骨髄穿刺、骨髄生検、染色体検査等によって下記病型分類を行うが、必ずしもいずれかに分類する必要はない。

1）臨床的 PNH(溶血所見がみられる)

（1）古典的 PNH

（2）骨髄不全型 PNH

（3）混合型 PNH

2）溶血所見が明らかでない PNH タイプ血球陽性の骨髄不全症（臨床的 PNH とは区別し、医療費助成の対象としない。）

5.　参　考

確定診断のための溶血所見としては、血清 LDH 値上昇、網赤血球増加、間接ビリルビン値上昇、血清ハプトグロビン値低下が参考になる。PNH タイプ赤血球(III 型)が1%以上で、血清 LDH 値が正常上限の 1.5 倍以上であれば、臨床的 PNH と診断してよい。

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

溶血所見に基づいた重症度分類（平成 ~~25~~26 年度改訂）

軽　症	下記以外
中等症	以下の2項目を満たす ・ ヘモグロビン濃度：10 g/dl 未満 ・ 中等度溶血を認める 　または 時に溶血発作を認める
重　症	以下の2項目を満たす ・ ヘモグロビン濃度　7 g/dl 未満 　または 定期的な赤血球輸血を必要とする ・ 高度溶血を認める 　または 恒常的に肉眼的ヘモグロビン尿を認めたり 頻回に溶血発作を繰り返す

注1　中等度溶血の目安は、血清 LDH 値で正常上限の 4～5 倍~~(1000U/L)~~程度
　　高度溶血の目安は、血清 LDH 値で正常上限の 8～10 倍~~(2000U/L)~~程度

注2　定期的な赤血球輸血とは毎月2単位以上の輸血が必要なときを指す。
　　溶血発作とは、発作により輸血が必要となったり入院が必要となる状態を指す。
　　時にとは年に 1～2 回程度、頻回とはそれ以上を指す。

注3　血栓症は既往・合併があれば重症とする。

注4　重症ではエクリズマブの積極的適応、中等症では相対的適応と考えられるが、軽症にも適応となる症例が存在する。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

63　特発性血小板減少性紫斑病

○　概要

1．概要

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

2．原因

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

3．症状

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

4．治療法

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

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

その他の治療としては、ガンマグロブリン大量静注療法は一過性ではあるが高率に血小板数の増加が

期待され、外科的手術時、分娩時、重篤な出血時など緊急に血小板増加が必要時には有用である。重篤な出血が疑われる場合には血小板輸血も考慮される。

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

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 25 年度医療受給者証保持者数)

24,956~~100~~人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(多くはステロイド依存性)

4. 長期の療養

必要(多くは長期のステロイド治療が必要)

5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂)

6. 重症度分類

研究班の ITP の重症度分類を用いて StageⅡ以上を対象とする。

○ 情報提供元

「血液凝固異常症に関する調査研究」

研究代表者 慶應義塾大学医学部 教授 村田満

＜診断基準＞

1.　自覚症状・理学的所見

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

2.　検査所見

(1) 末梢血液

① 血小板減少

血小板100,000/μL以下。自動血球計数のときは偽血小板減少に留意する。

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

(2) 骨髄

① 骨髄巨核球数は正常ないし増加

巨核球は血小板付着像を欠くものが多い。

② 赤芽球及び顆粒球の両系統は数、形態ともに正常。

顆粒球／赤芽球比（M/E比）は正常で、全体として正形成を呈する。

(3) 免疫学的検査

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

3.　血小板減少をきたしうる各種疾患を否定できる。※

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

~~5. 病型鑑別の基準~~

~~① 急性型：推定発病又は診断から6カ月以内に治癒した場合~~

~~② 慢性型：推定発病又は診断から経過が6カ月以上遷延する場合~~

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

※ 血小板減少をきたす他の疾患

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

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

5. 参考事項

1. 症状及び所見

A. 出血症状

「出血症状あり、なし」、及び「出血症状」は認定基準判断材料とはしない。

B. 末梢血所見

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

C. その他、参考となる検査所見

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

どを認めるときは、認定できない。

2.　鑑別診断

鑑別診断の項で「鑑別できない」と記載されている時は、ITP と認定できない。

3.　現在までの治療

「治療の有無」、「実施した治療」は、ITP 認定の判断材料とはしない。

＜重症度分類＞

重症度基準または重症度区分で Stage Ⅱ 以上を対象とする。

（血小板）

特発性血小板減少性紫斑病重症度基準

血小板数（×10^4/μL）	臨床症状			
	無症状	皮下出血*1	粘膜出血*2	重症出血*3
5≦ ＜10	Ⅰ	Ⅰ	Ⅱ	Ⅳ
2≦ ＜5	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ
＜2	Ⅲ	Ⅳ	Ⅳ	Ⅴ

＊1 皮下出血：点状出血、紫斑、斑状出血

＊2 粘膜出血：歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、月経過多など

＊3 重症出血：生命を脅かす危険のある脳出血や重症消化管出血など

重症度区分(注 1)

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

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

（注 2） ただし、ステロイド初回投与時は入院治療を原則とする。

※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。

64 血栓性血小板減少性紫斑病

○ 概要

1. 概要

血栓性血小板減少性紫斑病(TTP : thrombotic thrombocytopenic purpura)は、1924 年米国の Eli Moschcowitz によって始めて報告された疾患で、歴史的には 1) 消耗性血小板減少、2)細血管障害性溶血性貧血、3) 腎機能障害、4)発熱、5)動揺性精神神経障害古典的5徴候で診断されていた。その後、1)2)のみの症例でも同様の病態であることが報告されてきたが、より最近では ADAMTS13 活性著減(10%未満)のみが TTP と診断されるようになった。1)2)を持つが ADAMTS13 活性が著減していない症例は、その病態が明らかではないため TTP 類縁疾患と考えられている。TTP の罹患年令は新生児から老人までと幅広く、日本国内では20－40歳と60才前後に発症ピークが認められる。男女比の罹患率は全体ではほぼ 1:1 であるが、 20～40 歳では女性に多く、高齢になれば男性の比率が高まる。

2. 原因

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

3. 症状

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

4. 治療法

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

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

インヒビター（自己抗体）陽性である。それ故、FFP のみの投与では不十分で、治療は血漿交換(PE)療法が第一選択となる。この際ステロイドもしくはステロイドパルス療法の併用が一般的である。
TTP の血小板減少に対して、血小板輸血を積極的に行う事は「火に油をそそぐ(fuel on the fire)」に例えられ、基本的には予防的血小板輸血は禁忌となる。また、難治・反復例に対してはビンクリスチン、エンドキサンなどの免疫抑制剤の使用や脾摘なども考慮される。最近では、抗 CD20 キメラ抗体であるリツキサンが PE に治療抵抗性を示し、且つ高力価 ADAMTS13 インヒビターを認める症例に極めて有用との報告が数多くなされている。

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（研究班による）

約 1,100 人

2. 発病の機構

不明（ADAMTS13 活性低下の機序が明らかではない。）

3. 効果的な治療方法

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

4. 長期の療養

必要（臓器機能障害を伴う）

5. 診断基準

あり（研究班が作成した診断基準）

6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用い、後天性 TTP、先天性 TTP ともに中等症以上を医療費助成の対象とする。

○ 情報提供元

「血液凝固異常症に関する調査研究班」

研究代表者　慶應義塾大学医学部臨床検査医学　教授　村田満

＜診断基準＞

他に原因を認めない血小板減少を認めた場合、ADAMTS13 活性を測定し 10%未満に著減している症例を TTP と診断する。抗 ADAMTS13 自己抗体が陽性であれば後天性 TTP と診断する。陰性であれば USS と診断する。~~TTP の可能性を考え、下記に従い診断し、確定例、疑い例を対象とする。~~

~~確定例:下記の1または2を満たす場合は、TTP と診断する。~~

~~1.ADAMTS13 活性が 5%未満に著減していること~~

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

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

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

(補足)

TTP を疑う 5 徴候を認めるが ADAMTS13 活性が著減していない症例も、従来 TTP と診断されてきたが、その病態が明らかでないため TTP 類縁疾患と考えられている。なお、TTP 類縁疾患の場合でもただちに血漿交換などの治療が必要な症例が存在する。

TTP を疑う徴候の目安

① 血小板減少

血小板数が 10 万/μL 未満。1-3 万/μL の症例が多い。

② ~~細血管障害性~~微小血管症性溶血性貧血~~(microangiopathic hemolytic anemia:MAHA)~~

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

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

③ 腎機能障害

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

④ 発熱

37℃ 以上の微熱から 39℃ 台の高熱まで認める。

⑤ 動揺性精神神経症状

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

~~加えて、~~

~~⑥ 心トロポニン上昇~~

~~⑦ 腹部症状~~
~~なども診断の参考となる。~~

除外すべき疾患

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

TTP 症例では、PT,APTT は正常で、フィブリノゲン、アンチトロンビンは低下しないことが多く、FDP,D-dimer は軽度の上昇にとどまることが多い。DIC の血栓は、フィブリン/フィブリノゲン主体の凝固血栓であり、APTT と PT が延長し、フィブリノゲンが減少する。

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

腸管出血性大腸菌(0157など)感染症による典型 HUS は、便培養検査・志賀毒素直接検出法(EIA)などの大腸菌の関与を確認する方法や抗 LPS(エンドトキシン)IgM 抗体などで診断する。

③ HELLP 症候群

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

診断は、Shibai らの診断基準(Shibai BM,et al.Am J Obstet Gynrcol 1993;169:1000)によって行われるが、この基準では TTP との鑑別が困難である。~~この基準を満たし、かつ、妊娠高血圧症候群を合併している症例は HELLP 症候群と診断し、それ以外を TTP 疑い例とするのが無難であるが、正常血圧でも HELLP 症候群を発症することがあるので注意する。~~ADAMTS13 活性が著減していれば TTP と診断する。

④ Evans 症候群

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

補足

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

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

なお、ADAMTS13 自己抗体は、中和抗体(インヒビター)を測定することが一般的であり、研究室レベルでのみ非中和抗体の検査が可能である。

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

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

後天性TTP重症度分類

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

＜判定＞ 有1点、無0点

重症 3点以上

中等症 1点～2点

軽症 0点

先天性TTP（Upshaw-Schulman症候群：USS）重症度分類

中等症以上を対象とする。

1） 重症

維持透析患者、脳梗塞などの後遺症残存患者

2） 中等症

定期的、または不定期に新鮮凍結血漿（FFP）輸注が必要な患者

3） 軽症

無治療で経過観察が可能な患者

※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。

65 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、持続性の鵞口瘡、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貪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。ドナーがみ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の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究~~原発性免役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~~ 原寿郎東京大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学防衛医科大学校小児科学 教授教授 ~~黒川峰夫~~野々山恵章

＜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. シュワッハマン・ダイアモンド（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

(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。

① 復性気道感染症(中耳炎、副鼻腔炎を含む)
② 症細菌感染症(肺炎、髄膜炎、敗血症など)
③ 気管支拡張症
④ 膿皮症
⑤ 化膿性リンパ節炎
⑥ 遷延性下痢
⑦ 難治性口腔カンジダ症
⑧ ニューモシスチス~~・カリニ~~肺炎
⑨ ウイルス感染の遷延・重症化(ことに水痘)

主に抗体産生不全

主に細胞性免疫不全

＜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~~l~~)、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 γ(γc) 鎖遺伝子の異常による。

γc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γc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CD8α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 uL、4歳～<600 uL PHA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. 舞踏病アテトーゼ（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、頭髪、血管の早老性変化

B. 重要な検査所見
1. αフェトプロテインの上昇(2 歳以降:95%で)
2. CEA の増加(認めることがある)
3. IgG(IgG2)、IgA、IgE の低下
4. T 細胞数の低下、CD4 陽性 T 細胞中 CD4+CD45RA+細胞の比率の低下
5. 電離放射線高感受性
リンパ球と線維芽細胞の染色体不安定性
確定診断には、ATM 蛋白発現低下と ATM 遺伝子変異を同定する。常染色体劣性遺伝形式をとる。
類縁疾患として、Ataxia-telagiectasia 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 症症候群＞
診断方法：
A. 主要臨床症状
1. 放射線高感受性
2. 免疫不全による易感染性
3. 特徴的顔貌
4. 学習障害

B. 重要な検査所見
DNA 二重鎖損傷に対する修復機構として、ATM や制御因子の凝集体形成が必要であるが、これらの DNA 損傷部位への凝集体リクルートが欠損している。
確定診断として、RING 型 E3 ユビキチンリガーゼをコードする RNF168 遺伝子異常を同定する。
常染色体劣性遺伝形式をとる。

＜Ⅷ シムケ（Schimke）症候群＞
診断方法：
A. 主要臨床症状
1. 骨格系異形成による低身長、子宮内発育不全
2. 不均衡体型
3. 顔貌異常
4. 腎障害
5. 細胞性免疫不全による易感染性
6. 造血不全

B. 重要な検査所見

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

＜XⅢ ネザートン（Netherton）症候群＞

診断方法：

A. 主要臨床症状

1. 先天性魚鱗癬

乳児期より発症する。

2. 毛髪異常

頭髪はまばらで短く、もろい。体毛も異常である。

3. アトピー体質

蕁麻疹、血管性浮腫、アトピー性皮膚炎、喘息

4. 発育不良
5. 易感染性
6. 一部で精神発達遅滞

B. 重要な検査所見

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

＜X 胸腺低形成（DiGeorge 症候群、22q11.2 欠失症候群）＞

診断方法：

A. 主要臨床症状

1. 副甲状腺低形成による低カルシウム血症による症状
2. 胸腺低形成による易感染性
3. 心流出路奇形

ファロー四徴症、円錐動脈管心奇形、大動脈弓離断、右大動脈弓、右鎖骨下動脈起始異常等の心奇形など

4. 特異的顔貌

口蓋裂、低位耳介、小耳介、瞼裂短縮を伴う眼角隔離症、短い人中、小さな口、小顎症など

5. 精神発達遅滞、言語発達遅滞

B. 重要な検査所見

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

＜XI 高 IgE 症候群＞

診断方法:

A. 主要臨床症状:

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

を 3 主徴とする。

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

B. 重要な検査所見

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

＜XII 肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症＞

診断方法:

A. 主要臨床症状

1. 肝中心静脈閉鎖
2. 肝脾腫
3. 反復する呼吸器感染
4. 血小板減少

B. 重要な検査所見

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

＜先天性角化不全症＞

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 Hoyeraal-Hreidarsson 症候群、Revesz 症候群の他、不全型である再生不良性貧血や家族性肺線維症などが存在する。

A. 主要臨床症状

狭義な意味での先天性角化不全症は、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、Igα、Igβ、λ5、BLNK がある。

＜Ⅱ　分類不能型免疫不全症＞

診断方法

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

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

＜Ⅲ　高 IgM 症候群＞

診断方法

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

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

＜Ⅳ　IgG サブクラス欠損症＞

診断方法

1. 反復性の重症感染症を呈する
2. ひとつまたはそれ以上の IgG サブクラス欠損

3. トータルの IgG は正常か正常に近い濃度である

＜Ⅴ　選択的 IgA 欠損症＞

診断方法

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

＜Ⅵ　特異抗体産生不全症＞

診断方法

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

＜Ⅶ　乳児一過性低ガンマグロブリン血症＞

診断方法

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

＜Ⅷ　そのほかの液性免疫不全を主とする疾患＞

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

④　免疫調節障害

＜Ⅰ　チェディアック・東（Chédiak-Higashi）症候群＞

【診断方法】

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

B. 検査所見
   1. 白血球内の巨大顆粒（ミエロペルオキシダーゼや酸フォスファターゼが陽性）
   2. NK 細胞活性の低下
   3. 細胞傷害性 T 細胞の機能障害
   4. *LYST* 遺伝子変異

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

＜Ⅱ　X連鎖リンパ増殖症候群＞

【診断方法】

A. 症状

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

B. 検査所見

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

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

＜Ⅲ　自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS)＞

【診断基準】

A. 必須項目

1. 6 ヶ月を超えて慢性に経過する非腫瘍性、非感染性のリンパ節腫脹または脾腫、もしくはその両方
2. $CD3^+$ TCR・・$^+$ $CD4^-$ $CD8^-$ 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200/mL未満）
3. 骨髄像で骨髄顆粒球系細胞の正形成～低形成と前骨髄球を認める
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/μL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髄像の変化（低形成～過形成）がみられるが、周期によって違うため骨髄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Ib型（G6PT1）などが挙げられる。責任遺伝子を括弧内に示す。

＜Ⅳ　白血球接着不全症＞

LADタイプI:b2インテグリンの欠損による接着障害

1．生後早期からの細菌感染症

2．非化膿性の皮膚感染症、臍帯脱落遅延、歯肉炎、歯周囲炎

3．白血球異常高値

4．粘着能、遊走能、貪食能の低下

5．フローサイトメトリーによるCD18、CD11の欠損にて診断される。

6．責任遺伝子はINTGB2である。

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

＜Ⅴ　シュワッハマン・ダイアモンド（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. 膵眼分泌異常

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. 難治性深部感染症（カタラーゼ陽性菌、真菌等）の罹患歴

2. 皮膚、リンパ節、肺~~気道~~、消化管、尿路系などのびまん性肉芽腫形成

~~2.~~3. 食細胞殺菌能低下がNBT還元能またはDHR-123法にて認められた場合

~~3. 発育不全、肝脾腫またはリンパ節腫脹を認める~~

上記臨床症状及び検査結果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、IKBKG、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. ⅠからⅣに掲げるもののほかの、自然免疫異常

診断方法

自然免疫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. Ⅰ及びⅡ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 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。

＜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。

※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。

99　慢性特発性偽性腸閉塞症

○　概要

1.　概要

慢性特発性偽性腸閉塞症（Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-Obstruction：CIIP）は、消化管運動機能障害のために、解剖学的な腸管の閉塞がないにもかかわらず、長期に腹部膨満、嘔気・嘔吐、腹痛等の、腸閉塞様症状を呈し、画像検査で腸管拡張や鏡面像を認める腸管拡張などの腸閉塞様症状をきたす原因不明の難治性疾患である。

消化管内容物の輸送を妨げる物理的閉塞がないにも関わらず、消化管運動機能障害のために腸閉塞様症状をきたす慢性偽性腸閉塞症（Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction: CIPO)には、消化管病変よる原発性(Primary)、全身疾患や薬剤に伴う続発性（Secondary)、原因不明の特発性（idiopathic）がある。

原発性には、Hirschsprung 病（腸管無神経節症）や CIIP を除いた Hirschsprung 病類縁疾患等があり、小児期の CIIP の診断においては鑑別が必要である。成人の CIIP の診断においては、続発性の偽性腸閉塞を鑑別することが重要である。

腸閉塞様症状を呈し画像検査で腸管拡張や鏡面像を認める偽性腸閉塞症には、Hirschsprung 病（腸管無神経節症）のように消化管病変よる原発性(Primary)のものと甲状腺機能低下症、膠原病、中枢神経疾患などの全身疾患や薬剤に伴う続発性（Secondary)のものとがある。小児期発症の慢性偽性腸閉塞症（Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction: CIPO)の多くは、特発性（idiopathic）である。

2. 原因

多くは散発性に発症すると考えられているためその多くはいまなお原因不明である。病理学的診断がなされたものにおいては神経節細胞に異常を認めないものが 82%、神経節細胞に異常を認めたものが 18%であった。消化管のペースメーカー細胞である Cajal 細胞の異常であるとする報告があるが一定の見解を得ていない。消化管の罹患部位も胃：20%、小腸：54%、結腸：49%、直腸：22%と広範囲である症例が多い。

3. 症状

腹部膨満、嘔吐、便秘、下痢で発症し、成人に特徴的なものとしては激しい腹痛をきたす症例がある。慢性の経過をたどるものが多いが、消化管の安静により症状が軽快する場合もある。しかし、多くの症例は増悪を繰り返しながら病状は進行する。消化管の減圧が奏功しない場合は、穿孔をきたしたり、腸炎から敗血症へと至り死亡する症例も存在する。

4. 治療法

新生児期や乳児期に腸閉塞症状で発症し診断や治療のために緊急手術が必要なものや、年長児になって徐々に症状が進行するものもある。いずれにおいても長期に治療や経過観察が必要な疾患である。重症例では消化管減圧のためのチューブ挿入や腸瘻造設、栄養や水分の補給のために埋め込み型の中心静脈カテーテルの留置が必要となる。腸瘻造設術や蠕動不全腸管切除術を行っても残存腸管にも機能異常が存在するため、術後も腸閉塞症状の軽快や増悪を繰り返すことが多い。このため試験開腹術、腸瘻造設術、腸管切除術、

腸瘻閉鎖術など多数回の手術が行われることもある。このような症例では繰り返し長期入院管理が必要になり、外来管理を行う場合でも経静脈栄養や経腸栄養、腸瘻管理などのために患者の日常生活は著しく制限される。2001-2010 年の全国調査 92 例では 52%に腸瘻造設術が、4%に小腸移植が行われていた。このように小腸移植単独あるいは多臓器移植を必要とする症例も存在する。

5. 予後

2001-2010 年の全国調査 92 例では 90%以上の症例は長期に生存しているものの病状の改善が得られたものは少なく、平均病悩期間は 14.6 年と長期に及んである。半数近い症例が、胃瘻・腸瘻や消化管留置カテーテル等による消化管減圧を必要としていた。また 30%以上の症例が、経静脈栄養や経腸栄養などの何らかの栄養療法を必要としていた。腸管の蠕動不全や異常拡張のため腸管内で細菌が異常増殖をきたし bacterial translocation による敗血症によるショックで突然死亡する症例や、長期にわたる静脈栄養の合併症としての敗血症や肝不全により死に至る。また常時静脈路を必要とするため静脈路が枯渇するという問題点がある。さらに長期的な栄養障害のため身体発育障害や二次性徴の発現遅延、経口摂取不能のための精神障害などをきたす場合もある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
   小児例 100 人、成人例 1,300 人
2. 発病の機構
   不明
3. 効果的な治療方法
   未確立（根本的治療法なし）
4. 長期の療養
   必要（突然死亡する症例や、長期にわたる静脈栄養が必要）
5. 診断基準
   あり（学会関与の診断基準等）
6. 重症度分類
   研究班による重症度分類を用いて、重症例を対象とする。

○ 情報提供元

「小児期からの消化器系希少難治性疾患の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成研究班」
研究代表者　九州大学医学研究院小児外科　教授　田口智章
「我が国における慢性特発性偽性腸閉塞の疫学、診断治療の実態調査研究班」
研究代表　横浜市立大学医学研究科肝胆膵消化器病学　主任教授　中島淳

＜診断基準＞

以下の7項目を全て満たすもの

1. 腹部膨満、嘔気・嘔吐、腹痛等の入院を要するような重篤な腸閉塞症状を長期に持続的または反復的に認める
2. 新生児期発症では2か月以上、乳児期以降の発症では6か月以上の病悩期間を有する
3. 画像診断では消化管の拡張と鏡面像を呈する注1）
4. 消化管を閉塞する器質的な病変を認めない
5. 腸管全層生検の HE 染色で神経叢に形態異常を認めない注2）
6. 小児では Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome(MMIHS)と Segmental Dilatation of intestine を除外する
7. 続発性 Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction(CIPO)を除外する注3）~~2）~~

注1）新生児期には、立位での腹部単純レントゲン写真による鏡面像は、必ずしも必要としない。

注2）腸管全層生検査が困難な場合は、シネ MRI または消化管内圧検査で小腸を中心とする明瞭な運動異常が証明される。

注3）~~注2）~~除外すべき続発性 CIPO を別表1に示す。

別表-1　続発性 CIPO

1）消化管平滑筋関連疾患

全身性硬化症

皮膚筋炎

多発性筋炎

全身性エリテマトーデス

MCTD (mixed connective tissue disease)

Ehlers-Danlos 症候群

筋ジストロフィー

アミロイド―シス

小腸主体の Lymphoid infiltration

Brown bowel 症候群（Ceroidosis）

ミトコンドリア脳筋症

2）消化管神経関連疾患

家族性自律神経障害

原発性自律神経障害

糖尿病性神経症

筋緊張性ジストロフィー

EB ウイルス、Herpes Zoster ウイルス、Rota ウイルスなどの感染後偽性腸閉塞

3）内分泌性疾患

甲状腺機能低下症

副甲状腺機能低下症

褐色細胞腫

4）代謝性疾患

尿毒症

ポルフィリン症

重篤な電解質異常（K+、Ca2+、Mg2+）

5）その他

セリアック病

川崎病

好酸球性腸炎

傍腫瘍症候群（Paraneoplastic pseudo-obstruction）

腸間膜静脈血栓症

放射線治療による副反応

血管浮腫

腸結核

クローン病

Chagas 病

外傷、消化管術後、腹腔内炎症等に起因する麻痺性イレウス

Ogilvie 症候群

6）薬剤性

抗うつ薬

抗不安薬

アントラキノン系下剤

フェノチアジン系

Vinca alkaloid

抗コリン薬

オピオイド

Ca チャンネル拮抗薬

ベラパミル

＜重症度分類＞
重症例を対象とする。

腹痛、腹部膨満、嘔気・嘔吐などの腸閉塞症状により、日常生活が著しく障害されており、かつ以下の 3 項目のうち、少なくとも 1 項目以上を満たすものを、重症例とする。

1.経静脈栄養を必要とする
2.経管栄養管理を必要とする
3.継続的な消化管減圧を必要とする　註1）

注 1）消化管減圧とは、腸瘻、胃瘻、経鼻胃管、イレウス管、経肛門管などによる腸内容のドレナージをさす。

※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。

102　ルビンシュタイン・テイビ症候群

○　概要

1.　概要

ルビンシュタインとテイビが、精神運動発達遅滞、特異顔貌、幅広い拇指趾をもつ7症例を報告したのが最初で、以後、同様の症例が報告され、 ルビンシュタイン・テイビ症候群と呼称される多発奇形症候群。

2. 原因

16p13.3 に座位する CREB -binding protein 遺伝子（CREBBP or CBP)が責任遺伝子と判明したが、ほとんどが散発例。原因遺伝子の CREBBP はヒストンアセチルトランスフェラーゼであり、ルビンシュタイン・テイビ症候群はヒストンアセチル化異常症と考えられる。

3. 症状

精神運動発達遅滞、特異顔貌、幅広い拇指趾

a.周産期

ときに羊水過多を認める。ほとんどが満期産で、出生時体格も標準のことが多い。

b.成長・発達

低身長を示す。平均最終身長は男性で約 152cm、女性で約 143cm。精神発達遅滞は必発である。通常 IQ は 40-50 台。

c.頭部・顔面

特異顔貌：小頭、大泉門開大、前頭部突出、太い眉毛、長い睫毛、眼険裂斜下、内眼角贅皮、眼間~~両眼~~開離、上顎低形成、幅広い鼻稜、鼻翼より下方に伸びた鼻中隔、小さい口、小顎、耳介変形、後頭部毛髪線低位

d.眼科

斜視、屈折異常、鼻涙管閉塞、白内障、緑内障

e.四肢・体幹

幅広い母指・母趾(ときに横側に偏位)、幅広い末節骨、第 5 指内彎、指尖の皮膚隆起、手掌単一屈曲線、扁平足、関節過伸展、頚椎後弯、脊椎側弯、停留睾丸、小陰茎、尿道下裂、膀胱尿管逆流症

f 皮 膚

多毛、前頭部の火焔状母斑、ケロイド形成、ときに石灰化上皮腫

g.神経学的所見

筋緊張低下、てんかん、脳波異常

h.ときにみられる症状

5-10%に良性・悪性腫瘍(特に脳、神経堤由来組織)、思春期早発、脳梁欠損、先天性心奇形、膝蓋骨(亜)脱臼

4. 治療法

現在のところ根本的治療法はない。早期の合併症に対応することで長期的予後の改善をはかる。

5. 予後

新生児・乳児期には反復性呼吸器感染、哺乳障害、嘔吐、誤嚥、便秘が問題となる。

学童期になると精神運動発達遅滞や肥満傾向がみられる。悪性腫瘍の合併以外は、一般に、生命予後は良好である。先天性であり、多臓器の障害は慢性かつ持続的であり、生活面での長期にわたる支障を来す。合併症の治療を積極的に行い、QOL の向上に努める。てんかんのコントロールも重要である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 200 人（研究班による）

2. 発病の機構

不明（遺伝子の異常などが示唆されている）

3. 効果的な治療方法

未確立（根本的治療法なし）

4. 長期の療養

必要（精神運動発達遅滞を伴う）

5. 診断基準

あり（学会関与の診断基準等あり）

6. 重症度分類

研究班による重症度分類を用い、基準を満たす場合を医療費助成の対象とする。

○ 情報提供元

「Rubinstein-Taybi 症候群の臨床診断基準の策定と新基準に基づく有病率の調査」

研究代表者　独立行政法人国立成育医療研究センター器官病態系内科部遺伝診療科　医長　小崎里華

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者　慶應義塾大学医学部・臨床遺伝学センター　教授　小崎健次郎

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者　慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター　教授　小崎健次郎

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者　国立成育医療研究センター　病院長　松井陽

＜診断基準＞

確定診断例および臨床診断例を対象とする。

必発症状：精神発達遅滞

主要症状：①幅広の拇指・幅広の母趾

②コルメラの延長

③濃い眉毛・長い睫毛

~~発達遅滞を伴い、①・②・③を満たす場合に Rubinstein-Taybi 症候群と診断。~~

確定診断：主要症状のいずれかから本症を疑い、原因遺伝子（CREBBP遺伝子・EP300遺伝子等）に変異を認める。

確定診断：主要症状のいずれかから本症を疑い、CREBBP遺伝子を含む16番染色体短腕に欠失を認める。

臨床診断：精神発達遅滞を伴い、主要症状①～③の症状を満たす。

＜重症度分類＞

※下記の基準（ア）又は、基準（イ）又は基準（ウ）を満たす場合を対象とする。

基準（ア）：症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折または脱臼のうちいずれか一つ以上続く場合

基準（イ）：現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、βブロッカーのいずれかが投与されている場合

基準（ウ）：治療で、呼吸管理（人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの）、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち一つ以上を行う場合

※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。

105 チャージ症候群

○ 概要

1. 概要

CHD7 遺伝子のヘテロ変異により発症する多発奇形症候群である。発症頻度は、出生児 20,000 人に1人程度に発症する希少疾患である。 C-網膜の部分欠損(コロボーマ)、H-心奇形、A-後鼻孔閉鎖、R-成長障害・発達遅滞、G-外陰部低形成、E-耳奇形・難聴を主症状とし、これらの徴候の頭文字の組み合わせにより命名されている。

2. 原因

チャージ症候群の原因遺伝子は、8 番染色体 8q12.1 に存在する Chromodomain helicase DNA binding protein-7(CHD7)であるが、多系統にわたり障害が発症する機序は不明である。

3. 症状

① 成長障害や精神発達遅滞はほぼ必発である。成長障害は出生後に顕著となる。一部の症例に成長ホルモン分泌不全を伴う。

② 70%程度に先天性心疾患を認める。

③ 顔面の非対称性(顔面神経麻痺症状)を認める。左右の耳介の形態も異なることが多い。眼険下垂、上額低形成、下顎低形成(PierreRobin シークエンス)、口唇口蓋裂などの合併あり。これらの奇形に加えて、咽頭・喉頭の協調運動の低下により、 哺乳障害・嚥下障害をきたす。

④ 片側ないし両側性の虹彩・網膜・脈絡膜・乳頭のコロボーマ(欠損)はほぼ必発である。

⑤ 耳垂の無または低形成などの耳奇形に加え、感音性・伝音性または混合性難聴を認める。

⑥ 膜性・骨性の後鼻孔閉鎖(狭窄)を認める。口蓋裂の合併例も多く、その場合には後鼻孔閉鎖を認めない。

⑦ 停留精巣・尿道下裂,陰唇の低形成・二次性徴の欠如など性器低形成(～70%)。

4. 治療法

多臓器に合併症をきたすため、多面的な医療管理を必要とする。乳幼児期早期の生命予後を決めるのは先天性心疾患と呼吸器障害である。すみやかに気道(後鼻孔・口蓋・喉頭・気管)、心臓の評価と治療を進める。必要に応じて、後鼻孔閉鎖・狭窄に対する外科的治療をおこなう。喉頭の構造異常等により上気道閉塞を生じる場合には気管切開をおこなう場合もある。多くの患者では嚥下機能が低下しており、周術期には誤嚥に注意する。成長障害・発達遅滞を合併することから栄養・成長・療育等の問題について、早期介入・継続的なフォローを必要とする。哺乳障害・摂食障害が続く場合には経管栄養・胃瘻造設をおこなう。

5. 予後

成長障害・発達遅滞に加えて視力障害、心不全・チアノーゼ、呼吸障害、性腺機能不全、難聴などを合併する。循環器・呼吸器という生命維持に必須の臓器の障害に感覚器の二重障害(聴覚障害・視覚障害)を

伴う、慢性的かつ持続的な疾患であり、生活面での長期にわたる支障を来たす。

○　要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 5,000 人（研究班による）

2. 発病の機構

不明（多系統にわたり障害が発症する機序は不明）

3. 効果的な治療方法

なし（根治療法なし）

4. 長期の療養

必要（生活面での長期にわたる支障を来たす）

5. 診断基準

あり（学会関与の診断基準等あり）

6. 重症度分類

研究班による重症度分類を用い、基準をみたすものを対象とする。

○　情報提供元

「CHARGE症候群の成人期の病像の解明と遺伝子診断の臨床応用・iPS細胞の確立」

研究代表者　慶應義塾大学医学部・小児科学教室　准教授　小崎健次郎

「先天性異常の疾患群の診療指針と治療法開発をめざした情報・検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者　慶應義塾大学医学部・臨床遺伝学センター　教授　小崎健次郎

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者　慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター　教授　小崎健次郎

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者　国立成育医療研究センター　病院長　松井陽

＜診断基準＞

確定診断例と臨床診断例を対象とする。

（1）確定診断

症状のいずれかから本症を疑い、原因遺伝子（*CHD7* 遺伝子）に変異を認める。

（2）臨床診断

必発症状を有し、大症状2つ以上有する。

または必発症状を有し、大症状1つと小症状2つを有する。

必発症状：

①耳介奇形を伴う両側性難聴

②低身長

③精神発達遅滞

~~を有する症例のうち、~~

大症状：

①眼コロボーマ（種類を問わない）

②~~「~~後鼻孔閉鎖または口蓋裂~~」~~

③顔面神経麻痺または非対称な顔

小症状：

①心奇形

②食道気管奇形

③矮小陰茎または停留精巣（男児）または小陰唇低形成（女児）

~~→大症状2つ以上または大症状1つ＋小症状2つを有する症例を CHARGE 症候群と診断。~~

＜重症度分類＞

※下記の基準（ア）又は、基準（イ）又は基準（ウ）のいずれかを満たす場合

基準（ア）：症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折または脱臼のうちいずれか一つ以上続く場合

基準（イ）：現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、βブロッカーのいずれかが投与されている場合

基準（ウ）：治療で、呼吸管理（人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの）、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち一つ以上を行う場合

※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。

109　非典型溶血性尿毒症症候群

○　概要

1.　概要

溶血性尿毒症症候群(hemolytic =uremic syndrome; HUS)は、微小血管症性溶血性貧血、血小板減少、急性腎障害を3徴候とする、~~5歳未満の~~小児に多く見られる疾患である。HUS の約 90%は下痢を伴い、O157 等の病原性大腸菌に感染することで発症する。一方で、病原性大腸菌感染によらない HUS が約 10%存在し、それらは血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy; TMA)の中でも、~~から~~病原性大腸菌感染による HUS、ADAMTS13 活性低下(<10%)による血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP)、薬剤・移植などによる2次性 TMA を除外したものとして、非典型(atypical,a)HUS と呼ばれている。病原性大腸菌による HUS は比較的予後が良いのに対し、aHUS では致死率が約 25%と予後が非常に悪い。海外では、毎年 100 万人あたり成人で~~に~~2人発症、小児では 100 万人に7人発症と報告がある。日本腎臓学会／日本小児科学会合同委員会による 2013 年の aHUS の診断基準では、aHUS を「血栓性微小血管症(TMA)から志賀毒素による HUS および ADAMTS13 活性著減による TTP を除いたもの」とし、その中の一部に先天性と後天性の「補体制御異常による aHUS」が含まれている。日本腎臓学会／日本小児科学会による「非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド 2015」における診断基準の改訂版では、先天性と後天性の補体制御異常による aHUS のみが新たに aHUS(補体関連 HUS)と定義された。TMA のうち、STEC-HUS、TTP、二次性 TMA を鑑別しえた患者で臨床的に aHUS と診断される。臨床的 aHUS 患者において、~~ているが、医療費助成の対象とすべき疾病の範囲は、補体制御異常による aHUS のみに対してであり、注意を要する。~~さらに aHUS の特異的な検査を行い、既知補体関連の病的遺伝子変異例、抗 H 因子抗体陽性例が aHUS 確定診断例である。医療費助成の対象とすべき疾病の範囲は、2015 年の基準による臨床的 aHUS 診断例、または aHUS 確定診断例のみに対してであり、注意を要する。

2. 原因~~-~~

aHUS は TMA を来す多彩な疾患を含み、そのうちの一部が補体活性化制御因子の遺伝子異常によることが分かってきた。これらの遺伝子異常は aHUS 患者の約 6~~7~~0%で見つかっている。これまでに先天性の例とし CFH、CFI、CD46(MCP)、C3、CFB、THBD、 diacylglycerol kinase ε (DGKE)の病的遺伝子変異、後天性の例として抗 H 因子抗体陽性例が aHUS を起こすと~~おり、欧米では H 因子(FH)の異常が高頻度で見られるが、本邦では C3 の異常が多い。また、最近では血管内皮細胞上で抗血栓作用を持つトロンボモジュリン(TM)の遺伝子異常も原因の１つとして~~報告されている。ただし原因の特定できない aHUS もある。

3. 症状

aHUS で見られる主な症状としては、血小板数の減少による出血斑(紫斑)などの出血症状や溶血性貧血による全身倦怠感、息切れなどである。また、高度の腎不全によって浮腫、乏尿が認められることもある。時に、発熱や精神神経症状などを認める場合がある。消化器症状を呈することもあり、注意を要する。

4. 治療法

現時点での有効な治療法としては、血漿交換や血漿輸注などの血漿療法と、ヒト化抗 C5 モノクローナル抗体製剤がある。~~これらの~~血漿療法は 1970 年代後半から導入され、aHUS 患者の死亡率は 50%から 25%にまで低下した。aHUS（~~補体活性化制御因子の異常によるもの~~補体関連 HUS）に対しては、ヒト化抗 C5 モノクローナル抗体が有効であるが、ヒト化抗 C5 モノクローナル抗体を用いるにあたっては付属の鑑別~~のための検査~~疾患を参考に、~~診断基準の病因分類にある２～８を除外~~正しく診断することが重要である。

5. 予後

aHUS では、その約半数が血液透析を必要とする高度の腎不全に至ると言われており、致死率が 25%と高い理由は腎不全によるものである。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

2~~1~~00 人未満（研究班による）

2. 発病の機構

不明（遺伝子異常などが示唆されている）

3. 効果的な治療方法

未確立（血漿交換や血漿輸注などの血漿療法、ヒト化抗 C5 モノクローナル抗体製剤があるが根本的治療法なし）

4. 長期の療養

必要（約半数が長期的に透析が必要な高度の腎不全に至る）

5. 診断基準

あり（日本腎臓学会および小児科学会関与の診断基準あり）

6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

非典型溶血性尿毒症症候群（~~←~~aHUS~~-~~）の全国調査研究班

研究代表者　東京大学　腎臓・内分泌内科　教授　南学正臣

~~「非定型溶血性尿毒症症候群の診断法と治療法の確立研究班」~~

~~研究代表者　奈良県立医科大学　輸血部　教授　藤村吉博~~

~~「日本腎臓学会／日本小児科学会合同非典型溶血性尿毒症症候群診断基準作成委員会」~~

~~委員長　徳島大学　小児科　教授　香美祥二~~

＜診断基準＞

下記の aHUS 確定診断による~~病因分類における（1）補体制御異常によるもののうち、~~Definite、または臨床的診断による Definite~~、Probable~~を対象とする。

aHUS 確定診断による Definite:

（1）先天性の補体関連遺伝子異常として、2015 年現在で判明している CFH、CFI、CD46（MCP）、C3、CFB、THBD、 diacylglycerol kinase ε（DGKE）の 7 遺伝子の病的変異例

（2）後天性の aHUS として抗 H 因子抗体陽性例

臨床的診断による Definite:

下記の三徴候を認める TMA のうち、STEC-HUS、TTP、二次性 TMA（代謝異常症、感染症、薬剤性、自己免疫性疾患、悪性腫瘍、HELLP 症候群、移植後などによる TMA）を除いたものが臨床的 aHUS である。

（1）微小血管症性溶血性貧血；ヘモグロビン（Hb） 10g/dL 未満

血中 Hb 値のみで判断するのではなく、血清 LDH の上昇、血清ハプトグロビンの著減、末梢血塗沫標本での破砕赤血球の存在をもとに微小血管症性溶血の有無を確認する。なお、破砕赤血球を検出しない場合もある。

（2）血小板減少；血小板（platelets、PLT） 15 万/μL 未満

（3）急性腎障害(acute kidney injury、AKI)；小児例では年齢・性別による血清クレアチニン基準値の 1.5 倍以上（血清クレアチニンは、日本小児腎臓病学会の基準値を用いる）。成人例では AKI の診断基準を用いる。

~~Definite:~~

~~三主徴がそろい、志賀毒素に関連するものでないこと。血栓性血小板減少性紫斑病でないこと。~~

~~微小血管症性溶血性貧血；Hb10g/dl 未満~~

~~血中 Hb 値のみで判断するのではなく、血清 LDH の上昇、血清ハプトグロビンの著減、末梢血スメアでの破砕赤血球の存在をもとに微小血管症性溶血の有無を確認する~~

~~血小板減少；PLT 15 万/μl 未満~~

~~急性腎障害(AKI)；~~

~~小児例：年齢・性別による血清クレアチニン基準値の 1.5 倍~~

~~（血清クレアチニンは、小児腎臓病学会の基準値を用いる。）成人例：AKI の診断基準を用いる~~

~~Probable:~~

~~急性腎障害(AKI)、微小血管症性溶血性貧血、血小板減少の3項目のうち2項目を呈し、かつ志賀毒素に関連するものでも、血栓性血小板減少性紫斑病でもないこと。~~

~~付則事項~~

~~① 志賀毒素産生性大腸菌感染症の除外診断：~~

~~大腸菌の関与を確認する方法：培養検査・志賀毒素直接検出法（EIA）・~~

~~抗 LPS-IgM 抗体など~~

~~② 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の除外診断：~~

~~従来、TTP は古典的5徴候で診断されてきた。しかし ADAMTS13 の発見により、TTP 症例は人種にかかわらず、~~

~~その 60～90%は ADAMTS13 活性が<5%と著減している事が判明した。従って aHUS の診断において ADAMTS13 活性著減例(<5%)は TTP と診断し、これを除外する必要がある。しかしながら、TTP の古典的5徴候は今も臨床現場で用いられており、この中には ADAMTS13 活性が正常ないし軽度低下に留まるものもある。従って、ADAMTS13 活性5%以上を示す患者についてはその他の臨床症状も加味して aHUS であるか TTP であるかを判断する。~~

~~③ 明確な他の原因による TMA の除外診断：~~

~~DIC、強皮症腎、悪性高血圧、抗リン脂質抗体症候群など、TMA の病態を生じることが明らかな疾患を除外する。~~

~~④ Probable に該当すれば、aHUS の可能性を念頭に置き、~~

~~各種鑑別診断に必要な検査検体の採取に努める。~~

~~aHUS の診療に精通した施設にコンサルトし治療方針を決定する。~~

~~④⑤ HUS の病態を呈し、以下の状況にある場合には、下痢の有無にとらわれず aHUS を考慮する。~~

~~・生後6か月未満の症例~~

~~・発症時期が明確でない症例（潜在性発症例）~~

~~・HUS の既往がある症例(再発症例)~~

~~・原因不明の貧血の既往~~

~~・腎移植後 HUS の再発~~

~~・HUS の家族歴（食中毒事例は除外する）~~

~~・下痢や血便を伴わない症例~~

~~必ずしも三徴候を認めない場合は、少なくとも二徴候を認め、鑑別疾患を除外できるときも対象とする。~~

~~aHUS（ADAMTS13 *1 欠損による TTP を除外）の病因分類~~

~~(1)補体制御異常：~~

~~(ア) 先天性~~

~~補体蛋白の遺伝子変異：H 因子、I 因子、membrane cofactor protein(MCP, CD46)、C3、B 因子、トロンボモジュリン *2~~

~~(イ) 後天性~~

~~抗 H 因子抗体などの自己抗体産生 *3~~

~~(2)コバラミン代謝異常症 *4~~

~~(3)感染症*5~~

~~(ア) 肺炎球菌~~

~~(イ) HIV~~

~~(ウ) 百日咳~~

~~(エ) インフルエンザ~~

~~(オ) 水痘~~

~~(4)薬剤性*6~~

~~(ア) 抗悪性腫瘍薬~~
~~(イ) 免疫抑制薬~~
~~(ウ) 抗血小板薬~~
~~(5)妊娠関連~~
~~(ア) HELLP 症候群~~
~~(イ) 子癇~~
~~(6)自己免疫疾患・膠原病 *7~~
~~(ア) SLE~~
~~(イ) 抗リン脂質抗体症候群~~
~~(7)骨髄移植・臓器移植関連~~
~~(8)その他~~

~~*1 ADAMTS13、フォンビルブランド因子(von Willebrand factor, VWF) の特異的切断酵素~~
~~*2 溶血試験、補体蛋白・制御因子の蛋白量定量、遺伝子解析。ただし、補体蛋白や補体制御因子の蛋白量が正常範囲内であっても、補体関連の aHUS を否定する根拠にはならない。~~
~~*3 ELISA、ウェスタンブロット法による抗 H 因子抗体などの検出~~
~~*4 発症年齢で考慮:生後6か月未満、血漿アミノ酸分析で高ホモシステイン血症、低メチオニン血症~~
~~*5 病原微生物の同定、血清学的検査による確定診断~~
~~*6 原因薬剤の同定~~
~~*7 自己抗体検査、抗リン脂質抗体検査、血清学的検査による確定診断~~

~~注:以下の鑑別のための検査を参考に、診断基準の病因分類にある(2)～(8)を除外すること。~~

＜鑑別疾患~~のための~~検査＞

１．TMA の診断と TMA 類似疾患の鑑別

・溶血性貧血の確認と他疾患の鑑別：LDH の上昇、血液像で破砕赤血球の有無、ハプトグロビン著減の確認、またクームス試験により自己免疫性溶血性貧血を鑑別する。

・急性腎障害を来す他の疾患の鑑別

・播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation、DIC）の鑑別：PT、APTT、FDP、D ダイマー、フィブリノーゲンなどを測定し、DIC の診断基準などを用いて鑑別する。通常、DIC は敗血症、悪性腫瘍、血液疾患、外傷などの基礎疾患のもとで発症する。

・悪性貧血の鑑別：悪性貧血はまれに TMA の様な所見を呈することが報告されており、ビタミン B12、葉酸を測定する。一般的に、悪性貧血では網状赤血球は減少していることが多い。

・ヘパリン起因性血小板減少症（heparin-induced thrombocytopenia 、HIT）の鑑別

２．STEC-HUS の鑑別

便培養検査、便中の志賀毒素直接検出法、抗 lipopolysaccharide（LPS）-IgM 抗体などが、STEC 感染を証明するのに有用である。STEC-HUS では血便を約 8 割で認め、血液成分が多い重度の血便を伴

い、超音波検査では上行結腸壁の著明な肥厚とエコー輝度の上昇が特徴的で、回盲部から肛門側まで肥厚し、重症例では大腸全体に及ぶことも多い。小児では、STEC-HUS が TMA 全体の約 90%を占めることから、生後 6 か月以降で、重度の血便を主体とした典型的な消化器症状を伴う症例では、最初に考えるべきである。

３．TTP の鑑別

ADAMTS13 活性が 10%未満で ADAMTS13 に対する中和抗体（インヒビター）が陽性であれば、後天性 TTP と診断する。ADAMTS13 活性が 10%未満で同インヒビターが陰性の場合、先天性 TTP を疑う。先天性 TTP の確定診断には、ADAMTS13 遺伝子解析が必要となる。TTP 以外の aHUS、HUS、二次性 TMA などでも ADAMTS13 活性の軽度低下が認められることがあるが、一般的に活性は 20%以上である。

４．二次性 TMA の鑑別

・コバラミン代謝異常症（特に生後 6 か月未満で考慮）：生後 1 年以内に、哺乳不良、嘔吐、成長発育不良、活気低下、筋緊張低下、痙攣などを契機に発見される例が多いが、近年、成人例の発症例も報告されている。血漿ホモシスチン、血漿メチルマロン酸、尿中メチルマロン酸などを測定する。

・自己免疫疾患・膠原病：全身性エリテマトーデス、強皮症クリーゼ、抗リン脂質抗体症候群、多発性筋炎/皮膚筋炎、血管炎：これらの疾患は TMA を呈することがあるため、必要に応じて以下の検査を提出する。

抗核抗体、抗リン脂質抗体、抗 DNA 抗体、抗セントロメア抗体、抗 Scl-70 抗体、C3、C4、CH50、IgG、IgA、IgM、Anti-neutrophil cytoplasmic antibody（ANCA、抗好中球細胞質抗体）など。

・加速型ー悪性高血圧：ただし、aHUS でも高血圧を呈することが多いので鑑別には注意が必要である。

・悪性腫瘍：進行性の悪性腫瘍により TMA を来すことがある。症例報告をまとめたレビューでは、消化器系癌、乳癌、前立腺癌、肺癌などが多く、9 割以上で転移を認める進行性の悪性腫瘍であったとの報告がある。

・感染症：肺炎球菌感染症の中でも、特に侵襲性肺炎球菌感染症が TMA を呈することがあり、小児に認められる。侵襲性肺炎球菌感染症とは、重症肺炎、髄膜炎、菌血症、敗血症、膿胸等を生じる重症肺炎球菌感染症と定義される。国立感染症研究所の報告では 5 歳未満では本邦で年間 300 例程度の報告がある。TMA 発症は乳幼児が主であり、0.6%程度が TMA を発症するとされる。肺炎球菌が産生するニューラミニダーゼによって露出する Thomsen-Friedenreich（T）抗原に対する抗 T-IgM 抗体が血漿中に存在するため、血漿投与により病状が悪化する可能性がある。直接 Coombs 試験が約 90%の症例で陽性を示す。新鮮凍結血漿を用いた血漿交換療法や血漿輸注等の血漿治療や非洗浄血液製剤の投与は行わない。

その他、HIV、インフルエンザ A ウイルス H1N1 亜系、C 型肝炎ウイルス、サイトメガロウイルス感染症、百日咳、水痘、重症溶連菌感染症などが TMA を起こすことが報告されている。ただし、インフルエンザウイルスなどの感染を契機として aHUS が発症する例もあるので注意が必要である。

・妊娠関連の HELLP 症候群、子癇：HELLP 症候群（妊娠高血圧症に合併する溶血性貧血、肝障害、血小板減少）、子癇（妊娠中の高血圧症とけいれん）は、分娩により速やかに軽快する。ただし、TTP

や aHUS でも妊娠を契機に発症する例が報告されており、特に aHUS 患者では分娩後の発症も多いと報告されるが HELLP 症候群においての割合は不明であり、今後の検討課題である。

・薬剤性 TMA：抗悪性腫瘍薬、抗血小板剤、免疫抑制剤などが原因となり、TMA を発症することがある。

・急性膵炎:急性膵炎の経過中に TMA を呈することがある。

・造血幹細胞・臓器移植後 TMA：造血幹細胞移植後の TMA が特によく知られている。ADAMTS13 活性は 10%未満には著減せず、血漿交換の有効性は低い。腎移植後に発症する TMA は、原疾患が aHUS で腎不全に陥った症例の aHUS の再発、腎移植後に新規で発症した aHUS、臓器移植に伴う移植後 TMA が疑われる。aHUS 患者に腎移植を行った場合、TMA の再発と移植腎の廃絶率が高いことから、aHUS が疑われる腎不全患者に腎移植を検討する場合は、移植前に遺伝子検査を行うことが推奨される。その他、肝、心、肺、小腸移植後の TMA の発症も報告されている。

自己免疫疾患・膠原病、造血幹細胞移植後、腎移植後などの二次性 TMA でも、補体関連遺伝子異常が認められるとする報告や、抗 H 因子抗体が陽性である例が報告されている。しかし、二次性 TMA の原因としてどこまで補体系の活性化異常が関与しているのか、二次性 TMA の中で遺伝子変異のある患者の割合に関しては、今後の検討課題である。~~コバラミン代謝異常症：血漿ホモシステイン、血漿メチルマロン酸、尿中メチルマロン酸~~

~~感染症：培養、抗体~~

~~自己免疫疾患・膠原病:抗核抗体、抗リン脂質抗体、抗 dsDNA 抗体、抗セントロメア抗体、抗 Scl-70 抗体~~

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

aHUS 重症度分類

1. 溶血性貧血（Hb 10.0 g/dL未満）
2. 血小板減少（Plt 15万/μL未満）
3. 急性腎障害（成人は AKI 病期２以上、小児については添付表の年齢・性別ごとの血清クレアチニン中央値の 2 倍値以上）
4. 慢性腎臓病（小児または大人の CKD ステージ G４以上）
5~~4~~. 精神神経症状
6~~5~~. 心臓障害（虚血性心疾患、心不全等）
7~~6~~. 呼吸障害
8~~7~~. 虚血性腸炎
9~~8~~. 高血圧緊急症（多くは収縮期血圧180mmHg以上、拡張期血圧は120mmHg以上を示し、そのほかに高血圧に起因する標的臓器症状を有する）
10~~9~~. 血漿治療抵抗性
11~~10~~. 再発例
12~~11~~. 血漿治療または抗補体抗体治療依存性

軽症　下記以外
中等症　１と２を満たす
重症　１あるいは２を満たし、３～１２~~１１~~のいずれかを満たす

AKI 病期（KDIGO 2013）

文献　KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury **Kidney International Supplements** (2012) 2,1-138

	血清クレアチニン	尿量
病期１	基礎値の 1.5-1.9 倍	6 から 12 時間で<0.5mL~~l~~/kg/時
病期２	基礎値の 2.0-2.9 倍	12 時間以上で<0.5mL~~l~~/kg/時
病期３	基礎値の3 倍 または血清クレアチニン≧ 4.0mg/dL~~l~~ の増加 または腎代替療法の開始 または、18 歳未満の患者では eGFR<35mL~~l~~/min/1.73m^2 の低下	24 時間以上で<0.3mL~~l~~/kg/時 または 12 時間以上の無尿

基礎値の実測値がない場合は予測される基礎値で判定

日本人小児の年齢・性別ごとの血清 Cr 基準

日本人小児の年齢・性別ごとの血清 Cr 基準値

年齢	50%タイル値（中央値）
3-5 か月	0.2
6-8 か月	0.22
9-11 か月	0.22
1 歳	0.23
2 歳	0.24
3 歳	0.27
4 歳	0.3
5 歳	0.34
6 歳	0.34
7 歳	0.37
8 歳	0.4
9 歳	0.41
10 歳	0.41
11 歳	0.45
12 歳　男	0.53
12 歳　女	0.52
13 歳　男	0.59
13 歳　女	0.53
14 歳　男	0.65
14 歳　女	0.58
15 歳　男	0.68
15 歳　女	0.59
16 歳　男	0.73
16 歳　女	0.59

※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。

138　神経細胞移動異常症

○　概要

1．概要

大脳皮質の形成過程における神経細胞移動（後）の障害によって生じた皮質形成異常である。狭義には無脳回と厚脳回の古典型滑脳症を指すが、広義には異所性灰白質（皮質下帯状異所性灰白質と脳室周囲結節状異所性灰白質）、多小脳回、敷石様皮質異形成、裂脳症、孔脳症を含む。

2．原因

古典型滑脳症は *LIS1*、*DCX*、*TUBA1A* などの遺伝子変異が原因である。Miller-Dieker 症候群は *LIS1* から *YWHAE* までを含む染色体領域の微細欠失による隣接遺伝子症候群である。多小脳回は *GPR56* などの遺伝子変異の他に、先天性サイトメガロウイルス感染症、染色体微細欠失などが原因となる。敷石様異形成は先天性筋ジストロフィー、国内では特に福山型先天性筋ジストロフィーに伴ってみられる。裂脳症や孔脳症では炎症性疾患、脳循環障害が想定されており、*COL4A1* 遺伝子異常も報告されている。

3．症状

脳形成異常の程度により重症度が異なる。古典型滑脳症ではてんかん発作、特に点頭てんかんと低緊張性の脳性麻痺、知的障害を併発することが多い。Miller-Dieker 症候群では、顔貌異常（小頭だが広い額、側頭部の陥凹、四角い顔、短く小さい鼻、上向きの鼻孔、薄い上口唇、小顎、耳介低位）を認め、他の内臓奇形を伴うこともある。皮質下帯状異所性灰白質ではてんかん発作と知的障害が主体で、運動障害は少ない。脳室周囲異所性灰白質ではてんかん発作が主体であり、無症状の症例もみられる。多小脳回は、シルビウス裂を主体とする病変が半数以上の症例に認められ、構語障害、嚥下障害などの偽性球麻痺症状の併発および知能や他の運動機能に比べて偽性球麻痺症状が強い（傍シルビウス裂症候群）。裂脳症や孔脳症は、さまざまな程度の運動機能障害、精神発達遅延、てんかんを主症状とする。

4．治療法

てんかんに対する薬物治療、発達障害に対するリハビリテーション、呼吸・栄養などの全身管理、遺伝相談が基本となる。てんかん発作は難治であることが多く、薬剤が多剤多量になりやすいので、日常生活に影響を与えず、生活の質を下げないことを目標とする。

5．予後

病変は非進行性である。外性器異常を伴うX 連鎖性滑脳症とMiller-Dieker 症候群の神経症状は特に重度で全身状態も悪化しやすく、生命予後は不良である。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 1,000 人

2．発病の機構

多様（遺伝子変異、胎内感染、など。）

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法のみ。）

4．長期の療養

必要（先天異常で生涯持続。）

5．診断基準

あり

6．重症度分類

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

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

○　情報提供元

「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究 」

研究代表者　国立病院機構　静岡てんかん・神経医療センター　院長　井上有史

研究分担者　山形大学医学部小児科学講座　講師　加藤光広

＜診断基準＞

神経細胞移動異常症は、大脳皮質の形成過程における神経細胞移動（後）の障害によって生じた皮質形成異常である。無脳回と厚脳回の古典型滑脳症、異所性灰白質（皮質下帯状異所性灰白質と脳室周囲結節状異所性灰白質）、多小脳回、敷石様皮質異形成、裂脳症、孔脳症を含む。

A 症状

てんかん発作、知的障害、顔貌異常、内臓奇形、外性器異常、構語障害や嚥下障害などの偽性球麻痺症状、筋症状など種々である。

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：特異的所見なし。
2. 画像検査所見：必須の所見で、各病型別に注）に示した特徴的な脳構造異常を認める。
3. 生理学的所見：脳波はてんかん性異常所見を呈することが多い。

C 鑑別診断

画像所見上、無脳回は水頭症に伴う脳室拡大による脳溝の消失との鑑別~~、厚脳回は皮質の肥厚を伴う皮質異形成との鑑別~~、異所性灰白質は白質病変を主体とする変性疾患や結節性硬化症の脳室壁在結節との鑑別、多小脳回・裂脳症は出産時や以後の循環障害による萎縮性脳回の集合との鑑別、孔脳症は後天的な脳出血や外傷後の脳欠損などとの鑑別が必要である。

D 遺伝学的検査

LIS1、*DCX*、*TUBA1A*、*LIS1* から *YWHAE* までを含む染色体領域の微細欠失、~~*GPR56*、~~*COL4A1* などの遺伝子変異を検索する。

注）画像所見のポイント

CT/MRI による検査を行い下記の病型別の特徴をとらえて診断する。微細な形態および信号異常の検出には MRI 検査が推奨される。

①無脳回：前頭葉・後頭葉などほぼ脳葉全体にわたって脳溝が認められず、表面からみた脳回の幅が広い場合で、皮質層の厚さは1cm 以上である。

②厚脳回：無脳回と正常の中間であり、皮質層の厚さは4−9mm である。

③異所性灰白質（ヘテロトピア）：灰白質すなわち神経細胞（核と胞体・樹状突起）の集まりが、本来神経細胞の存在しない白質または脳表・脳室に本来の灰白質と離れて存在する状態である。異所性灰白質の存在部位により、主に皮質下帯状異所性灰白質と脳室周囲結節状異所性灰白質に分けられる。

④多小脳回：浅い脳溝で小さな脳回が入り組んで多数集簇する外観を示し、特に乳児早期の T2 強調画像で検出しやすい。その後、成長に伴い MRI 上は一塊の肥厚した皮質として厚脳回様の外観を呈するが、脳回の幅や皮質の厚さが不規則で脳表は細かく隆起していることが多く、古典型滑脳症の厚脳回との鑑別点となる。多小脳回の約 60%はシルビウス裂を中心に病変が広がり傍シルビウス裂多小

脳回とよばれる。組織学的には大脳皮質表層の分子層が2層以下に細かく陥入した状態であり、特に浅い層の陥入は MRI で検出できない場合もある。

⑤敷石様皮質異形成：神経細胞およびグリア細胞が過剰な移動（遊走）を生じてグリア境界膜を突き破り、くも膜下腔に突出した脳回を生じ、脳表が丸石をしきつめたような結節性の外観を示す。

⑥裂脳症：脳軟膜から側脳室上衣細胞層にまで達する cleft(裂溝)の形成。

⑦孔脳症：脳室との交通を有する嚢胞または空洞がみられる。

その他の画像所見

①単純脳回：小頭に伴い脳回の数が減少する。皮質層の厚さは正常である。

②脳梁欠損：脳梁の一部または全部の欠損。

③脳幹・小脳の形成異常：脳幹もしくは小脳の低形成、形態異常。

＜診断のカテゴリー＞

てんかん発作や知的障害などの症状から脳構造異常を疑い、画像検査でそれぞれの病型のいずれかを確定することで診断する。

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

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

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

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

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

精神症状・能力障害二軸評価　（2）能力障害評価
○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。
① 日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
② 保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

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

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

167 マルファン症候群

○ 概要

1. 概要

大動脈、骨格、眼、肺、皮膚、硬膜などの全身の結合組織が脆弱になる遺伝性疾患。結合組織が脆弱になることにより、大動脈瘤や大動脈解離、高身長、側弯等の骨格変異、水晶体亜脱臼、自然気胸などを来す。

2. 原因

常染色体優性遺伝病であり、約 75%は両親のいずれかが罹患し、約 25%は突然変異で起こる。原因遺伝子は、フィブリリン1、TGFβ受容体1、2が判明しているが、それら以外の未解明の原因遺伝子の存在も疑われている。細胞骨格の構成物質であるフィブリリン1の異常により、全身の結合組織が脆弱になるとともに、TGFβシグナル伝達の過剰活性化が脆弱化に関与していることも指摘されている。

3. 症状

大動脈瘤破裂や大動脈解離により突然死を来すことがある。突然死を来さなくても、大動脈弁閉鎖不全により心不全や呼吸困難を呈したり、大動脈解離ではショックに陥ることがある。骨格病変としては高身長、長指、側弯、漏斗胸などの胸郭形成不全等を呈する。その他、水晶体亜脱臼により視力の低下、自然気胸により呼吸困難などを呈する。

4. 治療法

大動脈瘤、大動脈解離に対しては、人工血管置換術を行う。水晶体亜脱臼、重度の側弯、漏斗胸などに対しても手術が行われる。大動脈瘤、解離に対しては、降圧ならびに心拍数減少の目的にて、βブロッカーによる薬物療法が行われてきたが、最近のTGFβの過剰活性化の知見から、TGFβを抑制する作用を有するアンジオテンシン受容体拮抗薬の投与が行われることもある。

5. 予後

主に心血管系の合併症により生命予後が左右される。

・解離性大動脈瘤は致死的となりうる。

・マルファン症候群における動脈の拡張は年齢とともに進行する。

・動脈瘤が拡大するにつれて、二次的な大動脈弁閉鎖不全を引き起こす場合がある。

・二次的に左心室の拡張や心不全を招く。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 15,000～20,000 人

2．発病の機構

不明（原因不明または病態が未解明。）

3．効果的な治療方法

未確立（本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。）

4．長期の療養

必要（発症後生涯継続または潜在する。）

5．診断基準

あり（学会承認の診断基準有り。）

6．重症度分類

1．小児例（18 才未満）

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2．成人例

1）～2）のいずれかに該当する者を対象とする。

1）先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

2）大動脈基部病変（Z≧2）が認められる場合。

○　情報提供元

「マルファン症候群の診断基準に関する調査研究班」研究班

研究代表者　東京大学医学部附属病院・循環器内科　特任准教授　平田恭信

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者　慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター　教授　小崎健次郎

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者　慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター　教授　小崎健次郎

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者　国立成育医療研究センター　病院長　松井陽

＜診断基準＞

確定診断例、臨床診断例を対象とする。

下記の主要臨床症状のうちいずれか１つを認め、原因遺伝子（*FBN1*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *SMAD3*, *TGFB2* 遺伝子等）に変異を認めればマルファン症候群と診断が確定する。遺伝子診断が未実施ないし遺伝子変異を認めない場合もあり、下記の主要臨床症状のうち２項目を満たすか、マルファン症候群の家族歴を有して主要臨床症状 1 つを満たせば臨床診断される。

主要臨床症状

1. 過伸展を伴う長い指、側弯、胸部変形等を含む身体所見
2. 水晶体亜脱臼・水晶体偏位等を含む特徴的眼科所見
3. 大動脈基部病変（20 歳以上では大動脈基部径（バルサルバ洞径）の拡大が Z スコア≧2.0、20 歳未満では Z スコア≧3.0）

＜重症度分類＞

1．小児例（18 才未満）

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2．成人例

1）～2）のいずれかに該当する者を対象とする。

1）先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

Ⅰ度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは 狭心痛（胸痛）を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作（例えば、階段上昇、坂道歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる 。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作（例えば、平地歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる 。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛（胸痛）が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 （Specific Activity Scale; SAS）	最大酸素摂取量 （peakVO_2）
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおおよその目安として分類した。

2）大動脈基部病変（Z≧2）が認められる場合*）。

注釈*） 大動脈基部病変：大動脈基部径（バルサルバ洞径）の拡大（Z スコアで判定）、または大動脈基部解離

※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。

168 エーラス・ダンロス症候群

○ 概要

1. 概要

エーラス・ダンロス症候群（EDS：Ehlers-Danlos syndrome）は、皮膚、関節、血管など全身的な結合組織の脆弱性に基づく遺伝性疾患である。その原因と症状から、6つの主病型（古典型、関節型、血管型、後側彎型、多発関節弛緩型、皮膚脆弱型）に分類されており、全病型を合わせた推定頻度は約1/5,000 人とされている。さらに、最近、難治性疾患克服研究事業研究班において見出し、疾患概念を確立した「D4ST1 欠損に基づくEDS（DDEDS）」を含め、新たな病型が発見されている。

2. 原因

コラーゲン分子またはコラーゲン成熟過程に関与する酵素の遺伝子変異に基づく。古典型はⅤ型コラーゲン（*COL5A1*、*COL5A2*）遺伝子変異により、血管型 EDS はⅢ型コラーゲン（*COL3A1*）遺伝子変異より、後側彎型 EDS はコラーゲン修飾酵素リジルヒドロキシラーゼ（*PLOD*）遺伝子変異により、多発関節弛緩型 EDS はⅠ型コラーゲン（*COL1A1*、*COL1A2*）遺伝子変異により、皮膚脆弱型はプロコラーゲンⅠN-プロテイナーゼ（*ADAMTS2*）遺伝子変異により、DDEDS は *CHST14* 遺伝子変異により発症する。しかし、それぞれの遺伝子変異がどのような機序で多系統の合併症を引き起こすのか、治療につながる詳細な病態は不明である。

3. 症状

古典型においては、皮膚の脆弱性（容易に裂ける、萎縮性瘢痕をきたす）、関節の脆弱性（柔軟、脱臼しやすい）、血管の脆弱性（内出血しやすい）、心臓弁の逸脱・逆流、上行大動脈拡張を呈する。関節型 EDS においては、関節の脆弱性が中心（脱臼・亜脱臼、慢性疼痛）である。血管型 EDS においては、動脈解離・瘤・破裂、腸管破裂、子宮破裂といった重篤な合併症を呈するとともに、小関節の弛緩、特徴的顔貌、皮下静脈の透見などの身体的特徴がある。DDEDS では、進行性結合組織脆弱性（皮膚過伸展・脆弱性、全身関節弛緩・慢性脱臼・変形、巨大皮下血腫、心臓弁の逸脱・逆流、難治性便秘、膀胱拡張、眼合併症など）および発生異常（顔貌の特徴、先天性多発関節拘縮など）を伴う特徴的な症状を呈する。

4. 治療法

古典型 EDS における皮膚、関節のトラブルに対しては、激しい運動を控えることやサポーターを装着するなどの予防が有用である。皮膚裂傷に対しては、慎重な縫合を要する。関節型 EDS においては、関節を保護するリハビリテーションや補装具の使用、また疼痛緩和のための鎮痛薬の投与を行う。血管型 EDS の動脈病変については、定期的な画像検査・発症時の慎重な評価と治療を行う（できる限り保存的に、進行性の場合には血管内治療を考慮。）。最近、β遮断薬セリプロロールの動脈病変予防効果が期待されている。腸管破裂の発症時には、迅速な手術が必要である。DDEDS においては、定期的な骨格系（側彎、脱臼）の評価、心臓血管の評価、泌尿器系、眼科の評価、必要に応じた整腸剤・緩下剤内服などが考慮される。

5. 予後

患者は、小児期・若年成人期から生涯にわたり、進行性の結合組織脆弱性関連症状（皮膚・関節・血管・内臓の脆弱性、疼痛など）を有し、QOL の低下を伴う。古典型 EDS では、反復性皮膚裂傷、全身関節脱臼、疼痛により QOL が低下する。関節型 EDS では、時に進行性の全身関節弛緩による運動機能障害、反復性脱臼、難治性疼痛、自律神経失調症、過敏性腸炎症状、慢性呼吸不全により、著しい QOL の低下を伴う（車椅子、寝たきり）。血管型 EDS では、動脈解離・瘤・破裂を中心に、腸破裂、妊娠中の子宮破裂など臓器破裂による若年成人死亡の危険性が高い。欧米の大規模調査では、20 歳までに 25%が、40 歳までに 80%が生命に関わる重大な合併症を生じ、死亡年齢の中央値は 48 歳である。DDEDS では、進行性全身骨格変形による運動機能障害・反復性巨大皮下血腫により著しい QOL の低下を伴う。（車椅子、寝たきり）

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 20,000 人

2. 発病の機構

不明（コラーゲン分子・修飾酵素の遺伝子変異によるが全貌は不明、関節型では原因遺伝子も不明。）

3. 効果的な治療方法

未確立（対症療法が中心である。）

4. 長期の療養

必要（全病型において進行性である。）

5. 診断基準

あり（国際専門者会議による診断基準及び研究班作成の診断基準あり。）

6. 重症度分類

1. 小児例（18 才未満）

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1）～3）のいずれかに該当する者を対象とする。

1）先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

2）（当該疾病が原因となる解離や梗塞などの）動脈合併症や消化管を含む臓器破裂を1回以上発症した場合。

3）患者の手掌大以上の皮下血腫が年間5回以上出現した場合。

○ 情報提供元

「エーラス・ダンロス症候群（主に血管型および新型）の実態把握および診療指針の確立」（EDS 班）

研究代表者　信州大学医学部附属病院遺伝子診療部　准教授　古庄知己

「デルマタン 4-*O*-硫酸基転移酵素-1 欠損に基づくエーラス・ダンロス症候群の病態解明と治療法の開発」

研究代表者　信州大学医学部附属病院遺伝子診療部　准教授　古庄知己

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者　慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター　教授　小崎健次郎

＜診断基準＞
以下のいずれかの病型として確定診断された場合と古典型エーラス・ダンロス症候群については臨床診断された場合を対象とする。

1. 古典型エーラス・ダンロス症候群の診断基準
A. 症状の大基準を全て認める場合、古典型エーラス・ダンロス症候群と臨床診断する。A. 症状の大基準のうち2項目を有することより古典型エーラス・ダンロス症候群を疑い、B に該当する場合も、古典型エーラス・ダンロス症候群と診断が確定する。

A. 症状
＜大基準＞皮膚過伸展性（※別表1参照）、萎縮性瘢痕（※別表1参照）、関節過動性（※別表 2 参照）
＜参考所見：小基準＞スムーズでベルベット様の皮膚、軟属腫様偽腫瘍、皮下球状物、関節過動性による合併症（捻挫、脱臼、亜脱臼、扁平足）、筋緊張低下・運動発達遅滞、内出血しやすい、組織過伸展・脆弱性による合併症（裂孔ヘルニア、脱肛、頸椎不安定性）、外科的合併症（術後ヘルニア）、家族歴

B遺伝学的検査
COL5A1、*COL5A2* 遺伝子等の変異（古典型 EDS）

2. 関節型エーラス・ダンロス症候群の診断基準
A. 症状を複数認めることにより関節型エーラス・ダンロス症候群を疑い、Bに該当する場合、関節型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

A. 症状
＜大基準＞全身性関節過動性、柔らかい皮膚、皮膚・関節・血管・内臓脆弱性なし
＜小基準＞家族歴、反復性関節（亜）脱臼、慢性疼痛（関節、四肢、背部）、内出血しやすい、機能性腸疾患（機能性胃炎、過敏性腸炎）、神経因性低血圧・起立性頻脈、高く狭い口蓋、歯芽密生

B遺伝学的検査
TNXB 遺伝子等の変異（関節型 EDS の少数例）

3. 血管型エーラス・ダンロス症候群の診断基準
A. 症状を複数認めることにより血管型エーラス・ダンロス症候群を疑い、BもしくはCに該当する場合、血管型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。
A. 症状
＜大基準＞動脈破裂、腸管破裂、妊娠中の子宮破裂、家族歴
＜小基準＞薄く透けた皮膚、内出血しやすい、顔貌上の特徴、小関節過動性、腱・筋肉破裂、若年発症静脈瘤、内頚動脈海綿静脈洞ろう、（血）気胸、慢性関節（亜）脱臼、先天性内反足、歯肉後退

B. 検査所見
生化学所見：培養皮膚線維芽細胞中のⅢ型プロコラーゲン産生異常

C遺伝学的検査
COL3A1 遺伝子等の変異

4. 後側彎型エーラス・ダンロス症候群の診断基準
A. 症状を複数認めることにより後側弯型エーラス・ダンロス症候群を疑い、BもしくはCに該当する場合、後側弯型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

A. 症状
後側彎型 EDS：
＜大基準＞皮膚脆弱性・皮膚過伸展性（※別表1参照）、全身関節弛緩、筋緊張低下、進行性側彎、眼球破裂（強膜脆弱性）
＜小基準＞萎縮性瘢痕（※別表1参照）、マルファン症候群様の体型、中等度サイズ動脈の破裂、運動発達遅滞

B. 検査所見
生化学所見：①尿中リジルピリジノリン/ヒドロキシリジルピリジノリン比上昇

C. 遺伝学的検査
PLOD 遺伝子等の変異

5. 多発関節弛緩型エーラス・ダンロス症候群の診断基準
A. 症状を複数認めることにより多発関節弛緩型エーラス・ダンロス症候群を疑い、BもしくはCに該当する場合、多発関節弛緩型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

A. 症状
＜大基準＞反復性亜脱臼を伴う重度全身性関節過動性（※別表 2 参照）、先天性両側股関節脱臼
＜小基準＞皮膚過伸展性（※別表1参照）、組織脆弱性（萎縮性瘢痕（※別表1参照）を含む）、内出血しやすい、筋緊張低下、後側彎、骨密度低下

B. 検査所見
生化学所見：Ⅰ型プロコラーゲンプロセッシングの異常

C. 遺伝学的検査
COL1A1、*COL1A2* 遺伝子等の変異

6. 皮膚脆弱型エーラス・ダンロス症候群の診断基準

A. 症状を複数認めることにより皮膚脆弱型エーラス・ダンロス症候群を疑い、BもしくはCに該当する場合、皮膚脆弱型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

A. 症状

＜大基準＞重度の皮膚脆弱性、垂れ下がりゆるんだ皮膚

＜小基準＞内出血しやすい、前期破水、大きいヘルニア（臍、そけい）

B. 検査所見

生化学所見：Ⅰ型プロコラーゲンプロセッシングの異常

C. 遺伝学的検査

ADAMTS2 遺伝子等の変異

7. デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損型エーラス・ダンロス症候群の診断基準

A. 症状を複数認めることによりデルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損型エーラス・ダンロス症候群を疑い、BもしくはCに該当する場合、デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

A. 症状

D4ST1 欠損に基づくEDS：

＜大基準＞顔貌上の特徴（大きい大泉門、眼間開離、眼瞼裂斜下、青色強膜、短い鼻、低形成の鼻柱、低位かつ後傾した耳介、高口蓋、長い人柱、薄い上口唇、小さい口、小さく後退した下顎）、骨格症状（内転母指、内反足を含む多発関節拘縮）

B. 検査所見

生化学所見：尿中デルマタン硫酸欠乏

病理所見：電顕にてコラーゲン細線維のパッキング不全

C. 遺伝学的検査

CHST14 遺伝子等の変異

別表1：皮膚過伸展評価

１）皮膚過伸展L (cm)

0点　3.0cm未満
1点　3.0以上-4.0cm未満
2点　4.0以上-5.0cm未満
3点　5.0cm以上

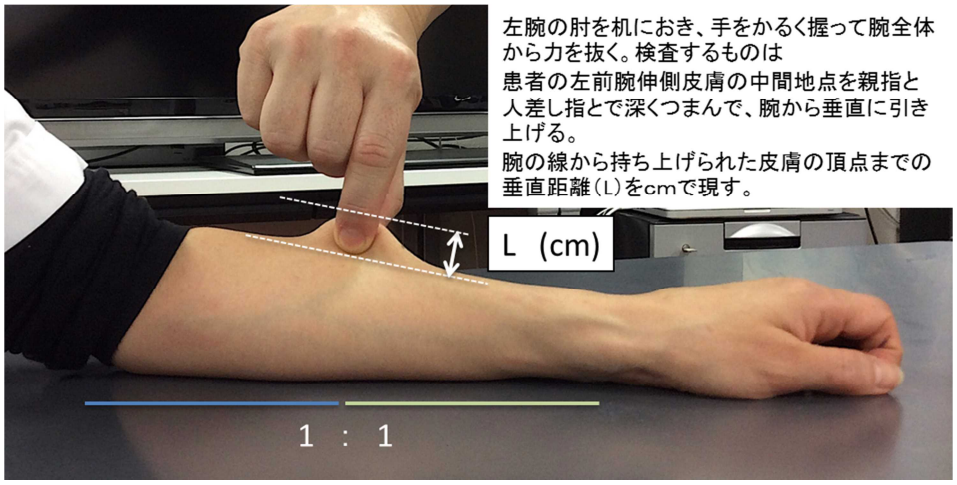
2）萎縮性瘢痕
（外傷を受けやすい四肢、顔面前額の隆起しない
長径1cm以上の白色萎縮性瘢痕）

0点　なし
1点　1-2個
2点　3-5個
3点　6個以上

診断基準：

皮膚過伸展 と萎縮性瘢痕を合計して4点以上を陽性とする。

なお、前腕皮膚過伸展テストを行う際は、下記の通り実施する。



別表 2：関節過動性（Beighton による関節可動性亢進　判定基準）

関節/所見	陰性	片側	両側
手関節の過伸展により手指と前腕が平行になる	0	1	2
拇指の過屈曲による前腕との接触	0	1	2
肘関節の 10 度以上の過伸展	0	1	2
膝関節の 10 度以上の過伸展	0	1	2
膝伸展位で脊柱を前屈させ手掌が床につく	0	1	

5 点以上で関節可動性亢進とみなされる。

＜重症度分類＞

1．小児例（18 才未満）

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2．成人例

1）～3）のいずれかに該当する者を対象とする。

1）先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

Ⅰ度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは 狭心痛（胸痛）を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作（例えば、階段上昇、坂道歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる 。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作（例えば、平地歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる 。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛（胸痛）が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 （Specific Activity Scale; SAS）	最大酸素摂取量 （peakVO_2）
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおおよその目安として分類した。

2）（当該疾病が原因となる解離や梗塞などの）動脈合併症や消化管を含む臓器破裂を1回以上発症した場合。

3）患者の手掌大以上の皮下血腫が年間5回以上出現した場合（ただし、同じ場所に出現した皮下血腫は一旦消失しないものについては 1 回と数えることとする。また、異所性に出現した場合に同時発症の際は2回まではカウント可とする。）。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

171　ウィルソン病

○　概要

1.　概要

ウィルソン病は常染色体劣性遺伝で遺伝する胆汁中への銅排泄障害による先天性銅過剰症である。

2. 原因

*ATP7B*遺伝子の変異により銅の胆汁中への排泄が阻害され全身臓器に銅が沈着して組織障害を引き起こす。

3. 症状

銅の組織沈着により肝機能障害、様々な神経症状、精神症状、腎障害等全身の臓器障害をきたしうる。

4. 治療法

D-ペニシラミン、トリエンチンや酢酸亜鉛の内服を生涯続ける必要がある。肝不全となった場合は肝移植の対象となる。

5. 予後

早期に診断され、適切な治療を続けた場合は予後良好なことが多い。治療の中断は致死的である。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 3,000 人

2．発病の機構

未解明（*ATP7B* の遺伝子変異）

3．効果的な治療方法

未確立（生涯の治療が必要である。）

4．長期の療養

必要（生涯にわたる治療が必要である。）

5．診断基準

あり（欧州肝臓病学会承認の診断基準あり。）

6．重症度分類

1）～3）のいずれかを満たす場合を対象とする。

1）肝障害を認める場合

2）神経障害等を認める場合

3）腎機能障害を認める場合

○　情報提供元

「日本肝臓学会」

研究代表者　産業医科大学 ~~（~~教授~~）~~ 原田大

＜診断基準＞

Definite を対象とする。

ウィルソン病の診断基準

A 症状

1. Kayser-Fleisher 角膜輪　2 点
2. 精神神経症状　軽症　1 点、重症　2 点

（参考）軽症：軽度の手指の振戦やうつ症状等

重症：日常生活に支障をきたすような歩行障害、構音障害、流涎や統合失調症様の精神症状等。

B 検査所見

1. 血清セルロプラスミン　10 mg/dL~~0.1 g/L~~未満　2 点、10~~0.1~~以上 20 mg/dL~~0.2 g/L~~未満　1 点
2. クームス陰性溶血性貧血　1 点
3. 尿中銅排泄量　40 以上 80 μg/日未満　1点、80 ~~-~~μg/日以上　2 点
4. 肝銅含量　50 μg/g乾肝重量以上 250 μg/g乾肝重量未満　1 点、250 μg/g乾肝重量以上　2 点

~~4.~~　肝銅含量を測っていない場合、肝生検組織で銅染色　陽性 1 点

5. 精神神経症状がない場合に頭部 MRI で銅沈着の所見　1 点

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

肝疾患としては慢性ウイルス性肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患、アルコール性肝疾患、薬物性肝疾患、自己免疫性肝疾患、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、ヘモクロマトーシス、α1-アンチトリプシン欠乏症等を鑑別する。

神経疾患としては不随意運動、姿勢異常やけいれんを呈する疾患を鑑別する。

精神疾患としてはうつ症状、不安神経症、双極性障害、妄想性障害、統合失調症、ヒステリーの症状を呈する疾患を鑑別する。

D 遺伝学的検査

1. *ATP7B* 遺伝子の変異　ひとつの染色体　1 点、両方の染色体　4 点

＜診断のカテゴリー＞

Definite：上記の点数の合計が 4 以上

Possible：上記の点数の合計が 3 以上

＜重症度分類＞
以下1）～3）のいずれかを満たす場合を対象とする。

1）肝障害を認める場合

〇Child-Pugh分類を用いて、B、Cを対象とする。

Child-Pugh分類

ポイント 項目	1点	2点	3点
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
腹水	ない	少量	中等量
血清ビリルビン値(mg/dL)	2.0 未満	2.0～3.0	3.0 超
血清アルブミン値(g/dL)	3.5 超	2.8～3.5	2.8 未満
プロトロンビン活性値(%)	70 超	40～70	40 未満

分類	点数
A	5～6点
B	7～9点
C	10～15点

2）神経障害等を認める場合

〇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）腎機能障害を認める場合

腎：CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 （g/日） 尿蛋白/Cr 比 （g/gCr）		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR 区分 （mL/分 /1.73 ㎡）	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

※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。

229　肺胞蛋白症（自己免疫性又は先天性）

○　概要

1．　概要

肺胞蛋白症(PAP)は 1958 年 Rosen らにより記載され、我が国では 1960 年岡らによって紹介された稀少肺疾患である。肺胞蛋白症はサーファクタントの生成または分解過程に障害により肺胞腔内を主として末梢気腔内にサーファクタント由来物質である好酸性の顆粒状の蛋白様物質の異常貯留を来す疾患の総称である。このうち、指定難病は、自己免疫性 PAP と先天性 PAP である。

2．原因

自己免疫性 PAP では、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)に対する中和自己抗体が存在し、肺胞マクロファージ、好中球の機能障害が病態に関与する。先天性 PAP としては surfactant protein (SP)-B、SP-C、ATP-binding cassette A3 (ABCA3)遺伝子の異常や GM-CSF レセプターの遺伝子変異が報告されているが（遺伝性 PAP）、遺伝子異常の証明されていないものも少なくない。続発性 PAP は骨髄異形成症候群などの血液疾患、粉塵やガスの吸入、感染症、リジン尿性蛋白不耐症、ベーチェット病等で認められる。

3．症状

自己免疫性 PAP の男女比は 2:1、診断時年齢の中央値は男女ともに 51 歳であった。症状は労作時呼吸困難(40%)、咳(10%)、喀痰、体重減少、発熱など。約 30%の患者は無症状である。画像所見の割に症状が比較的軽微であることが本疾患の特徴である。先天性は重篤な場合が多い。続発性では PAP の呼吸器症状に加えて原疾患の症状が加わる。

4．治療法

自己免疫性 PAP には、洗浄療法（全肺洗浄あるいは区域洗浄）が行われる。試験的治療法として GM-CSF の吸入療法が試みられる。先天性 PAP は、対症療法等行うも予後は不良である。続発性 PAP では基礎疾患の治療、洗浄療法が行われるが効果は現時点では未確定である。肺移植が実施され移植肺に PAP が再発した報告がある。ステロイドの効果は一般に期待されない。

5．予後

自己免疫性肺胞蛋白症の5年生存率は96%、10年生存率は88%であるが、患者はこの間繰り返し全肺洗浄等の治療を要する場合が多い。先天性肺胞蛋白症の予後は極めて悪い。また続発性肺胞蛋白症は自己免疫性肺胞蛋白症に比べて予後は悪い。

○　要件の判定に必要な事項

1．　患者数

約 ~~800~~900 人（自己免疫性 PAP および先天性 PAP）

2. 発病の機構

不明（自己抗体が関与しているとされるが、発病機構の詳細は不明の点が多い。）

3. 効果的な治療方法

未確立（根治させる治療は未確立である。）

4. 長期の療養

必要（大多数の患者は繰り返し治療が必要である。）

5. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり）

6. 重症度分類

重症度表を用いて管理区分重症度Ⅲ以上を対象とする。

○ 情報提供元

「肺胞蛋白症、遺伝性間質性肺疾患に関する研究：重症難治化要因とその克服」

研究代表者　国立病院機構近畿中央胸部疾患センター、臨床研究センター長　井上義一

＜診断基準＞

肺胞蛋白症（PAP）（自己免疫性、先天性）の診断基準

A 症状

症状は労作時呼吸困難(40%)、咳(10%)、喀痰、体重減少、発熱など。約 30%の患者は無症状である。画像所見の割に症状が比較的軽微であることが本疾患の特徴である。続発性では PAP の呼吸器症状に加えて原疾患の症状が加わる。先天性は重篤な場合が多い。

B 検査所見（以下の所見は診断の参考になる）

1. 血液・生化学的検査所見

血清 KL-6、サーファクタントプロテイン（SP）-A、SP-D、LDH 高値

2. 画像検査所見

高分解能 CT（HRCT）にて、以下の所見を認める。

主要所見

1. すりガラス様陰影、通常両側性
2. 小葉内間質肥厚像および小葉間隔壁肥厚像
3. Crazy-paving pattern： 所見1と2の重なり合い
4. Consolidation
5. 地図状分布 geographic distribution
6. Subpleural sparing

その他の所見

1. ~~1.~~ 牽引性気管支拡張像
2. ~~2.~~ 嚢胞
3. ~~3.~~ 蜂巣窩肺

（PAP ほぼ確実） Crazy-paving pattern（3.）が主体でこれに地図状分布(5.)、subpleural sparing(6.)が認められれば HRCT 診断で PAP がほぼ確実。

（PAP 疑い） Crazy-paving pattern のみを認めれば PAP 疑い。

（PAP を支持する所見） PAP ほぼ確実と PAP 疑いを「PAP を支持する所見」とする。

（鑑別を要する HRCT で Crazy-paving pattern を呈する疾患）

ニューモシスチス肺炎、リポイド肺炎、ARDS、急性間質性肺炎、薬剤性肺炎、肺胞出血、細気管支肺胞上皮癌、非特異的間質性肺炎、器質化肺炎、サルコイドーシス、放射線肺炎、過敏性肺炎、肺静脈閉塞症、肺水腫、ウイルス性肺炎、レプトスピラ症、吸引性肺炎、肺胞微石症、菌状息肉症、カポシ肉腫など。

3. 生理学的所見

自己免疫性 PAP 患者は必ずしも呼吸機能上、換気障害を呈するわけではなく、画像的範囲、低酸素血症を加味した重症度を反映して、拘束性障害を呈してくる。肺活量の低下に比べ、低酸素血症や拡散能の低下をより生じやすい。

4. 病理組織学的所見

PAP の基本的な所見：左右肺に肺病変を来たした症例で

---

(1) 末梢気腔内に 0.2 microns 大の弱好酸性細顆粒状物質が充満する。細顆粒状物質に数十 microns 大の好酸性顆粒状物質が混在する。数 microns 大の lipid clefts が混在する

(2) 末梢気腔内の細顆粒状物質は PAS 染色で陽性所見を示す。

(3) 末梢気腔内の細顆粒状物質は免疫染色で Surfactant apoprotein A (SpA)に陽性所見を示す。

PAP に伴うことがある所見：

(4) 末梢気腔内に大型泡沫細胞が集積する。細胞質の崩壊過程を示す泡沫細胞を含む。

(5) 肺胞領域の間質にリンパ球系細胞浸潤を見る。多くは軽度まで。

(6) 間質性線維化病変が存在することがある。稀に線維化病変が著明な症例がある。

PAP の肺病変自体では陰性の所見（他疾患を鑑別すべき所見）：

(1) 腫瘍性病変

(2) 肉芽腫性病変

(3) 好中球あるいは好酸球の浸潤

(4) 壊死病変

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。まれに合併する事もある。

ニューモシスチス肺炎、リポイド肺炎、ARDS、急性間質性肺炎、薬剤性肺炎、肺胞出血、細気管支肺胞上皮癌、~~非特異的間質性肺炎、~~器質化肺炎、サルコイドーシス、放射線肺炎、過敏性肺炎、肺水腫、吸引性肺炎、細菌性肺炎

骨髄異形成症候群などの血液疾患、粉塵やガスの吸入、感染症、リジン尿性蛋白不耐症、ベーチェット病等では続発性 PAP を認める事がある。自己免疫性と続発性との鑑別のために必ず抗 GM-CSF 自己抗体の測定をすべきである。

＜診断の流れ＞

以下の表の基準で PAP の診断をまず行い、次に図に示すアルゴリズムに従い PAP の分類診断を行う。

表　PAP の診断基準

原則、以下の 2 項目を満たすこと

1. 画像所見：胸部 CT（原則、高分解能 CT）撮影で，肺胞蛋白症を支持する所見を有する。
2. 病理・細胞学的所見：下の a 項または b 項を満たす。
   a. 気管支肺胞洗浄（BAL）液で白濁の外観を呈し、放置すると沈殿する。光顕で，パパニコロー染色でライトグリーンに染まる顆粒状の無構造物質の沈着と，泡沫状マクロファージ（foamy macrophage）がみられる。
   b. 病理組織（経気管支肺生検、外科的肺生検、剖検）で肺胞蛋白症を支持する所見がみられる。

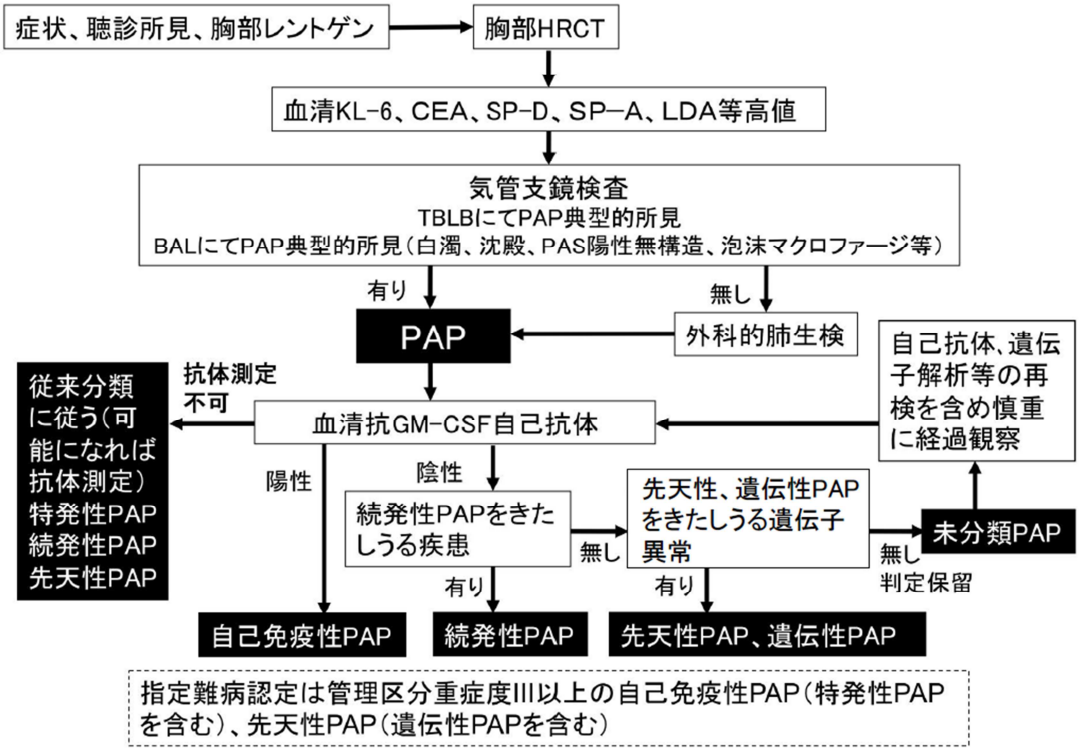
注 1）胸部高分解能 CT にて、びまん性すりガラス様陰影(GGO）が見られる。GGO の分布は、自己免疫性肺胞蛋白症では地図状（辺縁が鮮明）であり、続発性肺胞蛋白症では均一（辺縁が不鮮明）であることが多い。上記画像所見参照。

注 2）自己免疫性肺胞蛋白症の診断には血清中の抗 GM-CSF 自己抗体が陽性であることを必要とする。抗 GM-CSF 自己抗体の測定がなされていない場合はこれまでの分類に従い特発性肺胞蛋白症と呼ぶに留める。

肺胞蛋白症の分類診断のアルゴリズム

以下のアルゴリズムに従って自己免疫性 PAP、続発性 PAP、先天性 PAP(遺伝子解析がなされた場合遺伝性 PAP と呼び先天性 PAP に含める)、未分類 PAP を診断し、自己免疫性 PAP 及び先天性 PAP（遺伝性 PAP）を指定難病の対象とする。

図　肺胞蛋白症診断のアルゴリズム



注: 続発性 PAP をきたしうる疾患の一覧。尚、じん肺等に伴う PAP は歴史的に続発性と呼ばれていたが、多くは抗 GM-CSF 抗体陽性である。抗 GM-CSF 抗体による診断が推奨される。

疾患名		研究班成績（n=56）	過去の文献から（n=57）
Hematological disorders		49 (88%)	43 (76%)
	Myelodysplastic syndrome	49 (88%)	43 (76%)
	Chronic myeloid leukemia	37 (66%)	6 (14%)
	Myelofibrosis	3 (5%)	16 (37%)
	Acute myeloid leukemia	2 (4%)	1
	Acute lymphoid leukemia	2 (4%)	8 (14%)
	Adult T cell leukemia	2 (4%)	3 (5%)
	Aplastic anemia	1	0
	Lymphoma	1	1
	Multiple myeloma	1	3 (5%)
	Plasmacytoma	0	1
	Alymphoplasia	0	1
	Essential thrombocytosis	0	1
Infectious diseases		2 (3%)	3 (5%)
Autoimmune diseases		5 (9%)	4 (7%)
Post organ transplantation		0	4 (7%)
Non hematological malignancy		0	3 (5%)

＜重症度分類＞

【肺胞蛋白症の重症度と管理区分重症度】

PAP 重症度に難治例等を考慮し管理区分重症度を計算する。管理区分重症度Ⅲ以上を対象とする。

【PAP 重症度】

重症度(DSS)	症状	PaO_2
1	無し	PaO_2≧70 Torr
2	有り	PaO_2≧70 Torr
3	不問	70 Torr＞PaO_2≧60 Torr
4	不問	60 Torr＞PaO_2≧50 Torr
5	不問	50 Torr＞PaO_2

【管理区分重症度】

以下の場合、難治例として、重症度を 1 度加えて管理区分重症度とする（Ⅰ～Ⅵで表記）。その場合、管理区分重症度の後に（　　）を附記し詳細を記入。　例　管理区分重症度：　Ⅲ（肺線維症合併）

(1)明らかな肺線維症の合併

(2)反復、継続する感染症合併

(3)CPAP の場合

(4) 6 分間歩行試験で、SpO_2 90%未満を認める場合。

※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。

230 肺胞低換気症候群

○ 概要

1. 概要

肺胞低換気は様々な病態で起こり得るので、二次性肺胞低換気症候群（secondary alveolar hypoventilation syndromes: SAHS）の鑑別をして、肺胞低換気症候群（alveolar hypoventilation syndrome: AHS）を診断することは重要である。難治性稀少性疾患であり、発症機序は不明であるが、Phenotype AとBでは、睡眠時の呼吸動態に違いがあることが判明している。

AHS は、呼吸器・胸郭・神経・筋肉系に異常がなく、肺機能検査上明らかな異常が認められないにもかかわらず、日中に肺胞低換気（高度の高二酸化炭素血症と低酸素血症）を呈する病態である。肺胞低換気は覚醒中よりも睡眠中に悪化する。原因としては呼吸の化学（代謝）調節系を構成する化学受容体の異常（不全）が一部関与していると推定されている。Phenotype A は従来、原発性肺胞低換気症候群（primary alveolar hypoventilation syndrome: PAH）と考えられていた病型である。

2. 原因

呼吸の自動調節（化学、代謝呼吸調節）系の異常（不全）と考えられている。一部の症例で *PHOX-2B*遺伝子の変異が報告されているが、病態との関係は不明である。

3. 症状

症状としては、不眠傾向や中途覚醒などの重度の睡眠障害、それにもとづく日中の眠気（過眠）などが現れることがある。病状が進行すれば II 型呼吸不全が進行し、右心不全の徴候（呼吸困難、全身の浮腫など）が出現してくる。それ以外に日中活動性低下に伴う諸症状を伴う。

4. 治療法

難治性稀少性疾患であり、根治的治療法は確立されていない。特に非侵襲的陽圧換気療法がほとんどの例で有効であるが、対症療法である。外国では横隔膜神経刺激も行われることがあるが、日本ではまれである。酸素投与、プロゲステロンやアセタゾラマイドなどの呼吸刺激剤も軽症例には使用されることがあるが、有効性は確立されていない。phenotype A 患者は鎮静剤投与により、肺胞低換気が急激に進行して、急性呼吸不全を誘導することがあり、注意が必要である。Phenotype B 患者も同様の傾向があり、注意が必要である。

5. 予後

難治性稀少疾患のため、正確な統計はとられていないが、非侵襲的換気療法の継続治療が施行されていない場合、夜間の突然死が多いことが報告されている。 長期予後は不良と推定される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

3,000 人程度と推定される（呼吸不全に関する調査研究班による推定。）

2. 発病の機構

不明（機序不明の呼吸調節異常。）

3. 効果的な治療方法

未確立（非侵襲的陽圧換気療法。）

4. 長期の療養

必要（病態を改善させる治療法なし、対症療法のみ。）

5. 診断基準

あり（呼吸不全に関する調査研究班作成の診断基準。）

6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて重症度3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「呼吸不全に関する調査研究」

研究代表者　千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学　教授　巽浩一郎

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

肺胞低換気症候群の診断基準

A. 症状

1. 不眠傾向や中途覚醒などの重度の睡眠障害、それにもとづく日中の過眠。
2. 右心不全の徴候（安静時ないしは労作時の息切れ、全身の浮腫など。）
3. 日中活動性低下に伴う諸症状。

B. 検査所見

1. 動脈血液ガス分析にて、慢性の高度の高二酸化炭素血症（$PaCO_2$ >45Torr）を認める。

   ~~Phenotype A：夜間睡眠中に主に低換気/低酸素血症を呈する。~~

   ~~Phenotype B：夜間睡眠中に主に無呼吸を呈する。~~

2. 動脈血液ガス分析：PaO_2 60 Torr以下の慢性呼吸不全を呈する場合はHOTの併用を考慮。

3. Phenotype A, B の判定は終夜睡眠検査（ポリソムノグラフィー）にて行う。

   Phenotype A：夜間睡眠中に主に低換気/低酸素血症を呈する。

   Phenotype B：夜間睡眠中に主に無呼吸を呈する。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. 肺の器質的疾患：COPD（単独），特発性間質性肺炎、気管支拡張症など

   COPD（単独）は閉塞性換気障害（FEV_1/FVC < 70%）で診断される疾患である。

   COPD（単独）で夜間睡眠中に無呼吸、低換気を呈することも経験される。 軽症～中等症 COPD（単独）（%FEV_1 ≥ 50%）で $PaCO_2$ > 50Torr の場合は、肺胞低換気症候群の合併を考慮する。 診断には、呼吸機能検査が必須である。

2. 睡眠時無呼吸症候群（SAS）（単独）

   睡眠検査で無呼吸低呼吸指数（AHI） ≥ 5 は睡眠呼吸障害と診断する。 AHI ≥ 5 で覚醒時の自他覚所見を伴う場合、あるいは症状の有無に係らず AHI ≥ 15 の場合、睡眠時無呼吸症候群（SAS）（単独）の診断となる。 SAS（単独）で覚醒時に $PaCO_2$ >52.5 Torr（重症度 2 以上）を呈する場合は、肺胞低換気症候群の合併を考慮する。 診断には、睡眠検査および覚醒時の動脈血液ガス分析が必須である。

3. 神経筋疾患：重症筋無力症など

   薬剤などによる呼吸中枢抑制や呼吸筋麻痺が否定され、かつ神経筋疾患などの病態が否定される。

   画像診断および神経学的所見により、呼吸中枢の異常に関連する中枢神経系の器質的病変が否定される。

4. 胸郭拘束性疾患（後側弯症、胸郭変形など）（単独）

5. 薬剤によるもの（呼吸中枢抑制，呼吸筋麻痺）

D. 遺伝学的検査

1. *PHOX－2B*遺伝子の変異

Phenotype A に*PHOX－2B*の変異が報告されているが、特に成人例では検査の意義は未確定。

Phenotype B は不明

＜診断のカテゴリー＞

Definite：Aのうち2項目以上＋Bの1を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外可能であるが、
Bの3にてphenotype A, Bが明らかのもの。

Probable：Aのうち1項目＋Bの１を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外可能であるが、
Bの3にてPhenotype AまたはBが判定困難なもの。

Possible：Bの１を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外可能であるが、
Phenotype AまたはBが判定困難なもの（ポリソムノグラフィー未施行な場合。）。

＜重症度分類＞

以下の重症度分類を用いて重症度3以上を対象とする。

息切れを評価する修正 MRC（mMRC）分類グレード
0：激しい運動をした時だけ息切れがある。
1：平坦な道を早足で歩く、あるいは緩やかな上り坂を歩く時に息切れがある。
2：息切れがあるので、同年代の人よりも平坦な道を歩くのが遅い、あるいは平坦な道を自分のペースで歩いている時、息切れのために立ち止まることがある。
3：平坦な道を約 100m、あるいは数分歩くと息切れのために立ち止まる。
4：息切れがひどく家から出られない、あるいは衣服の着替えをする時にも息切れがある。

<table>
<tr><td>重症度</td><td>自覚症状</td><td colspan="2">動脈血液ガス分析</td><td>治療状況</td></tr>
<tr><td></td><td>息切れの程度</td><td>$PaCO_2$</td><td>PaO_2</td><td>NPPV/HOT 治療</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>1</td><td>mMRC ≧ 1</td><td>$PaCO_2$ ＞ 45 Torr</td><td rowspan="2">問わず</td><td>問わず</td></tr>
<tr><td>2</td><td rowspan="3">mMRC ≧ 2</td><td rowspan="2">A: $PaCO_2$ ＞ 50 Torr,
B: ＞ 52.5 Torr</td><td>CPAP/NPPV 継続治療必要</td></tr>
<tr><td>3</td><td>PaO_2 ≦ 70 Torr</td><td>CPAP/NPPV/HOT 継続治療必要</td></tr>
<tr><td>4</td><td>A, B: $PaCO_2$ ＞ 55 Torr</td><td rowspan="2">PaO_2 ≦ 60 Torr</td><td rowspan="2">NPPV/HOT 継続治療必要</td></tr>
<tr><td>5</td><td>mMRC ≧ 3</td><td>A, B: $PaCO_2$ ＞ 60 Torr</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td colspan="4">自覚症状、動脈血液ガス分析、治療状況の項目すべてを満たす最も高い重症度を選択、複数の重症度にまたがる項目については他の項目で判定する。
HOT に関しては治療後、夜間を含めて改善すれば中止は可能。
$PaCO_2$ の項目の A, B は Phenotype A, B を示す。</td></tr>
</table>

※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。

238 ビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症

○ 概要

1. 概要

別名、低リン血症性くる病・骨軟化症と呼ばれる疾患である。このうち、成長軟骨帯閉鎖以前に発症するものを、くる病と呼んでいる。くる病・骨軟化症は、骨石灰化障害を特徴とする疾患で、下記の症状により、罹患患者の QOL を重度に障害しうる。ビタミン D 欠乏性くる病・骨軟化症とは異なり、天然型ビタミン D により完治しない。

2. 原因

近年の研究により、ビタミン D 抵抗性くる病・骨軟化症の多くは、繊維芽細胞増殖因子 23(fibroblast growth factor 23: FGF23)の過剰産生によるものであることが明らかにされてきた。FGF23 は、腎尿細管リン再吸収と、血中 1,25-水酸化ビタミン D 濃度の低下を介する腸管リン吸収の抑制により、血中リン濃度を低下させるホルモンである。FGF23 は、生理的には骨で産生されるものと考えられている。遺伝性のビタミン D 抵抗性くる病では、いくつかの遺伝子異常により骨での FGF23 産生が亢進するものと考えられている。ただし、これらの原因遺伝子変異がどのような機序により FGF23 を促進しているかは不明である。また、後天性ビタミン D 抵抗性骨軟化症の代表的疾患である腫瘍性骨軟化症では、PMTMCT(Phosphaturic mesenchymal tumor, mixed connective tissue variant)などの良性の腫瘍より FGF23 が過剰産生される。この場合にも、腫瘍による FGF23 過剰産生の機序は不明である。

3. 症状

ビタミン D 抵抗性くる病では、O 脚や X 脚などの骨変形、成長障害、脊柱の湾曲、頭蓋癆、大泉門の開離、肋骨念珠、関節腫脹が生じうる。ビタミン D 抵抗性骨軟化症では、筋力低下や骨痛が主徴となる。適切な治療が行われないと、著明な筋力低下から、ビタミン D 抵抗性骨軟化症患者は完全に寝たきりとなってしまう場合もある。

4. 治療法

リン製剤と活性型ビタミン D_3 製剤が、使用されている。ただし、これらは病因に基づく治療ではなく、また下痢や高カルシウム血症などによる腎機能障害、二次性副甲状腺機能亢進症などの有害事象が問題となる場合がある。

5. 予後

現在の治療により、ビタミン D 抵抗性くる病患者の成長障害はある程度改善するものの、成人後も平均身長を下回る場合が多い、また、特に下肢の骨変形の完全な防止は困難である。ビタミン D 抵抗性骨軟化症患者は、治療により筋力低下や骨痛が改善する場合が多いものの、服薬を中止できない場合が殆どである。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

厚生労働省ホルモン受容機構異常に関する研究班の全国調査から、本邦での年間発症症例数 117 例(95% CI 75-160)と推定されている。

2. 発病の機構

不明(上述のように、FGF23 過剰産生の機序は不明である。)

3. 効果的な治療方法

未確立(リン製剤と活性型ビタミン D_3 製剤が使用されているものの、病因基づく治療法ではない。)

4. 長期の療養

必要(遺伝性のくる病では、低リン血症は生涯継続する。ビタミンD抵抗性骨軟化症でも、服薬を中止できない場合が多い。)

5. 診断基準

あり(厚生労働省ホルモン受容機構異常に関する研究班、日本内分泌学会、日本骨代謝学会の合同で作成。)

6. 重症度分類

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

「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」

研究代表者　和歌山県立医科大学　教授　赤水尚史

＜診断基準＞

下記の疑いを含め、①血清リン低値、②FGF23 高値を満たす、図では別名の FGF23 関連低リン血症と記載されているビタミン D 抵抗性くる病･骨軟化症を対象とする。

【診断指針】

●くる病

大項目

a) 単純 X 線像でのくる病変化(骨幹端の杯状陥凹、または骨端線の拡大や毛ばだち)

b) 高アルカリホスファターゼ血症*

小項目

c) *低リン血症~~*、または低カルシウム血症~~

d) 臨床症状

O 脚･X 脚などの骨変形、脊柱の弯曲、頭蓋癆、大泉門の開離、肋骨念珠、関節腫脹のいずれか。

*年齢に応じた基準値を用いて判断する。

~~低カルシウム血症　血清カルシウム補正値　8.4 mg/dl　以下~~

~~イオン化カルシウム　2.1 mmol/l　以下~~

低リン血症と判定するための年齢別の基準値を示す(施設間での差を考慮していないので、参考値である)。

血清リン値(示した値以下を低リン血症と判定する。)

1 歳未満	4.5 mg/dL~~l~~
1 歳から小児期	4.0 mg/dL~~l~~
思春期以降成人まで	3.5 mg/dL~~l~~

高アルカリホスファターゼ血症

血清 ALP	1 歳未満	1200 IU/L 以上
	1 歳から小児期	1000 IU/L 以上
	思春期の成長加速期	1200 IU/L 以上

1) くる病

大項目 2 つと小項目の 2 つをみたすもの。

2) くる病の疑い

大項目 2 つと小項目の 2 つのうち 1 つをみたすもの。

ただし、下記の除外診断を考慮すること。

ビタミン D 欠乏症、ビタミン D 依存症 1 型、2 型、低ホスファターゼ症、骨幹端骨異形成症、Blount 病、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症

●骨軟化症**

大項目

a)　低リン血症~~、または低カルシウム血症~~

b)　高骨型アルカリホスファターゼ血症

小項目

c) 臨床症状

筋力低下、または骨痛

（筋力低下の程度:しゃがんだ位置から立ち上がれない、階段昇降不可など）

d) 骨密度

若年成人平均値(YAM)の 80%未満

e) 画像所見

骨シンチグラフィーでの肋軟骨などへの多発取り込み、または単純 X 線像での

Looser's zone

1) 骨軟化症

大項目 2 つと小項目の 3 つをみたすもの。

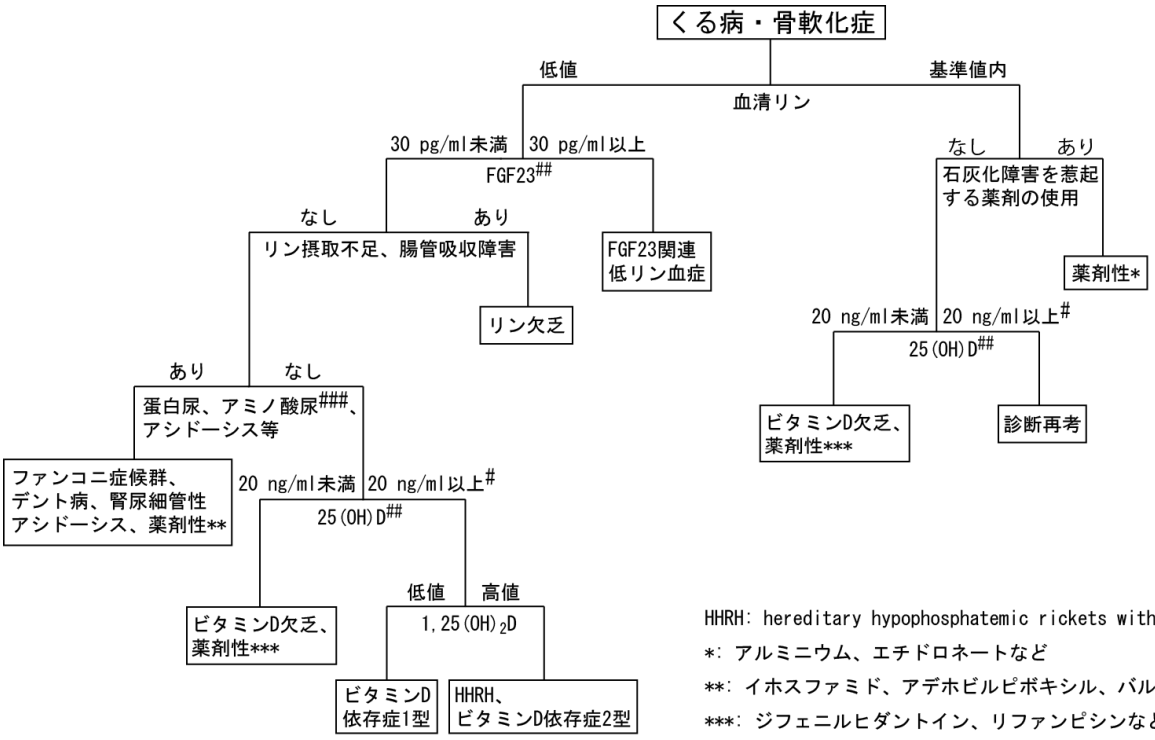
2) 骨軟化症の疑い

大項目 2 つと小項目の 2 つをみたすもの。

除外すべき疾患

骨粗鬆症、癌の多発骨転移、多発性骨髄腫、腎性骨異栄養症、原発性副甲状腺機能亢進症、ビタミンD欠乏症

**くる病として発症した症例は、くる病の診断指針に準じる。



HHRH: hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria

*: アルミニウム、エチドロネートなど

**: イホスファミド、アデホビルピボキシル、バルプロ酸など

***: ジフェニルヒダントイン、リファンピシンなど

小児では、より高値であってもくる病の原因となることがある。

保険適用外検査。

ビタミンD代謝物作用障害でも認められる場合がある。

＜重症度分類＞
下記を用いて中等症以上を対象とする。

主要徴候により、分類される。 軽症:　生化学異常を認めるものの、骨変形や成長障害、筋力低下などを認めず、日常生活に支障がない。 中等症:　骨変形や成長障害(−2.5SD から−2SD の間)、筋力低下（歩行困難）、骨痛（鎮痛剤の使用）などにより、日常生活に支障がある。~~低カルシウム血症による筋肉攣縮や全身けいれん、骨 X 線による骨折像、2 次性の副甲状腺機能亢進症~~ 重症:　骨変形（四肢の機能障害を伴う）や成長障害(−2.5SD 以下)、筋力低下（立ち上がれない）、骨痛（運動制限）などにより、日常生活に著しい支障がある。3次性の副甲状腺機能亢進症

※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。

254　ポルフィリン症

○　概要

1．概要

ヘム代謝系に関わる8つの酵素のいずれかの活性低下により、ポルフィリン体あるいはその前駆体が蓄積することによって発症する、まれな遺伝性疾患である。現在、9つの病型に分けられる。病態の大部分が不明であり、根治療法がない。各病型間で症状にオーバーラップがあり、診断が非常に難しく、確定診断には遺伝子診断が必要である。

2．原因

遺伝子変異の関与は確実であるが、病態についてはかなりの部分が未解明である。

3．症状

光線過敏（日焼け、熱傷様症状）、消化器症状（激烈な腹痛、下痢、便秘、嘔吐、肝不全）、神経症状（痙攣、麻痺、意識障害）が主である。一度発症すれば、これらの症状は生涯続く。

4．治療法

光線防御、ヘミン投与など対症療法のみである。

5．予後

全身熱傷様症状、消化器症状、神経症状を起こすと予後不良である。肝不全例では肝移植が必要になる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 200 人

2. 発病の機構

不明（遺伝子変異の関与が示唆される。）

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6. 重症度分類

臨床症状のいずれか 1 項目以上を有するものを重症とし対象とする。

①患者の手掌大以上の大きさの水疱・びらんを伴う日光皮膚炎がある場合。

②手指の機能全廃またはそれに準じる障害。

③直近 1 年間で 2 回以上入院加療を要する程度の腹部疝痛発作がある場合。

④直近 1 年間で 2 回以上入院加療を要する程度の脱水症状を伴う下痢を認める場合。

⑤直近 1 年間で 2 回以上入院加療を要する程度の腸閉塞症状を呈する便秘を認める場合。

⑥CHILD 分類で ClassB 以上の肝機能障害を認める場合。

⑦血中ヘモグロビン濃度が 10.0g/dL 未満となる溶血性貧血。

⑧急性間欠性ポルフィリン症、遺伝性コプロポルフィリン症、異型ポルフィリン症については、脱力、意識障害、球麻痺症状、低ナトリウム血症を認める場合。

○ 情報提供元

「平成 26 年度遺伝性ポルフィリン症：新しいガイドラインの確立の研究班」

研究代表者　弘前大学皮膚科　准教授　中野創

＜診断基準＞

以下の急性間欠性ポルフィリン症、遺伝性コプロポルフィリン症、異型ポルフィリン症、赤芽球性（骨髄性）プロトポルフィリン症、先天性骨髄性ポルフィリン症、晩発性皮膚ポルフィリン症、X 連鎖優性プロトポルフィリン症、肝性骨髄性ポルフィリン症と診断されたものを対象とする。

Ⅰ．急性ポルフィリン症の診断基準

1．急性間欠性ポルフィリン症 （ Acute Intermittent Porphyria: AIP ）

1）臨床所見

①思春期以降に発症する。発症は急性のことが多い。

②種々の程度の腹痛、嘔吐、便秘（消化器症状）

③四肢脱力、けいれん、精神異常（精神神経症状）

④高血圧、頻脈、発熱など（自律神経症状）

⑤他のポルフィリン症とは異なり皮膚症状（光線過敏症）はみられない。

2）検査所見（発作時）

①尿中δ-アミノレブリン酸（ALA）の著明な増加：正常値平均値の 3 倍以上~~（平均約 20 倍）~~

②尿中ポルホビリノゲン（PBG）の著明な増加：正常値平均値の 10 倍以上~~（平均約 90 倍）~~

（緩解期には ALA、PBG が高値（正常上限の 2 倍以上）を示す。）

3）遺伝子検査

ポルフォビリノーゲン脱アミノ酵素遺伝子の異常を認める。

4）除外診断

①器質的病変を基盤とする急性腹症、②イレウス、③虫垂炎、④解離性障害~~ヒステリー~~、⑤鉛中毒症、⑥他のポルフィリン症

5）参考事項

①家族歴がある.

②上記症状の既往がある。

③発作の誘因（ある種の薬物★、生理前や妊娠、出産など性ホルモンのアンバランス、タバコ、アルコール、感染症、カロリー摂取不足、各種ストレス）がある。

★代表的な発作誘発薬剤としてバルビツール系薬剤、サルファ剤、抗けいれん薬、経口避妊薬、エストロゲン製剤などが知られている。

〈診断の判定〉

以下のいずれかを満たすもの急性間欠性ポルフィリン症とする。

A. 1）の臨床所見のいずれか、および2）の①、②双方を満たし、4）の除外診断を否定できるもの。

B. 1）の臨床所見のいずれか、および3）を満たし、4）の除外診断を否定できるもの。

2. 遺伝性コプロポルフィリン症（ Hereditary Coproporphyria: HCP ）

1）臨床所見

①思春期以降に発症する. 発症は急性のことが多い。

②種々の程度の腹痛、嘔吐、便秘（消化器症状）

③四肢脱力、けいれん、精神異常（精神神経症状）

④高血圧、頻脈、発熱など（自律神経症状）

⑤皮膚症状（光線過敏症）がみられることがある。

2）検査所見（発作時）

①尿中δ-アミノレブリン酸（ALA）の著明な増加：正常値平均値の 1.5 倍以上~~（平均約 8 倍）~~

ポルホビリノゲン（PBG）の著明な増加：正常値平均値の 2 倍以上~~（平均約 25 倍）~~

②尿中ウロポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の 2 倍以上~~（平均約 40 倍）~~

コプロポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の 3 倍以上~~（平均約 160 倍）~~

③赤血球中プロトポルフィリンは正常

（ただし、緩解期には尿中 ALA、PBG は正常範囲内を示す）

3）遺伝子検査

コプロポルフィリノーゲン酸化酵素遺伝子の異常を認める

4）除外診断

①器質的病変を基盤とする急性腹症（胆石発作、尿路結石など）、②イレウス、③虫垂炎

④解離性障害~~ヒステリー~~、⑤鉛中毒症、⑥他のポルフィリン症

5）参考事項

①家族歴がある。

②上記症状の既往がある。

③発作の誘因（ある種の薬物、生理前や妊娠、出産など性ホルモンのアンバランス、タバコ、アルコール、感染症、カロリー摂取不足、各種ストレス）がある。

④糞便中コプロポルフィリンの増加：正常値平均値の約 360 倍

〈診断の判定〉

以下のいずれかを満たすもの遺伝性コプロポルフィリン症とする。

A. 1）の臨床所見のいずれか、および2）の①から③を全て満たし、4）の除外診断を否定できるもの。

B. 1）の臨床所見のいずれか、および3）を満たし、4）の除外診断を否定できるもの。

3. 異型ポルフィリン症（ Variegate Porphyria: VP ）

1）臨床所見

①思春期以降に発症する。発症は急性のことが多い。

②種々の程度の腹痛、嘔吐、便秘（消化器症状）

③四肢脱力、けいれん、精神異常（精神神経症状）

④高血圧、頻脈、発熱など（自律神経症状）

⑤皮膚症状（光線過敏症）

2）検査所見（発作時）

①尿中δ-アミノレブリン酸（ALA）の著明な増加：正常値平均値の 1.5 倍以上~~（平均約 5 倍）~~
ポルホビリノゲン（PBG）の著明な増加：正常値平均値の 1.5 倍以上~~（平均約 10 倍）~~

②尿中ウロポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の 2 倍以上~~（平均約 80 倍）~~
コプロポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の 4 倍以上~~（平均約 25 倍）~~

③赤血球中プロトポルフィリンは正常
（ただし、緩解期には尿中 ALA、PBG は正常範囲内を示す）

3）遺伝子検査

プロトポルフィリノーゲン酸化酵素遺伝子の異常を認める。

4）除外診断

①器質的病変を基盤とする急性腹症（胆石発作、尿路結石など）、②イレウス、③虫垂炎、④解離性障害~~ヒステリー~~、⑤鉛中毒症、⑥他のポルフィリン症

5）参考事項

①家族歴がある。
②上記症状の既往がある。
③発作の誘因（ある種の薬物、生理前や妊娠、出産など性ホルモンのアンバランス、タバコ、アルコール、感染症、カロリー摂取不足、各種ストレス）がある。
④糞便中コプロポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の約 80 倍

〈診断の判定〉

以下のいずれかを満たすもの異型ポルフィリン症とする。

A. 1）の臨床所見のいずれか、および2）の①から③を全て満たし、4）の除外診断を否定できるもの。
B. 1）の臨床所見のいずれか、および3）を満たし、4）の除外診断を否定できるもの。

表１　急性ポルフィリン症３型の生化学異常

	尿						糞便			
	PBG、ALA		UP		CPⅢ		CPⅢ		PP	
	急性期	寛解期	急性期	寛解期	急性期	寛解期	急性期	寛解期	急性期	寛解期
AIP	著増	軽度～中程度増	軽度～中程度増加	正常	軽度～中程度増加	正常	正常	正常	正常	正常
VP	著増	正常	軽度～中程度増加	正常	著増	軽度～中程度増加	著増	軽度～中程度増加	著増	軽度～中程度増加
HCP	著増	正常	著増	正常	著増	軽度～中程度増加	著増	軽度～中程度増加	正常	正常

PBG：ポルフォビリノーゲン、ALA：δ-アミノレブリン酸、UP：ウロポルフィリン CPⅢ：コプロポルフィリンⅢ、PP：プロトポルフィリン

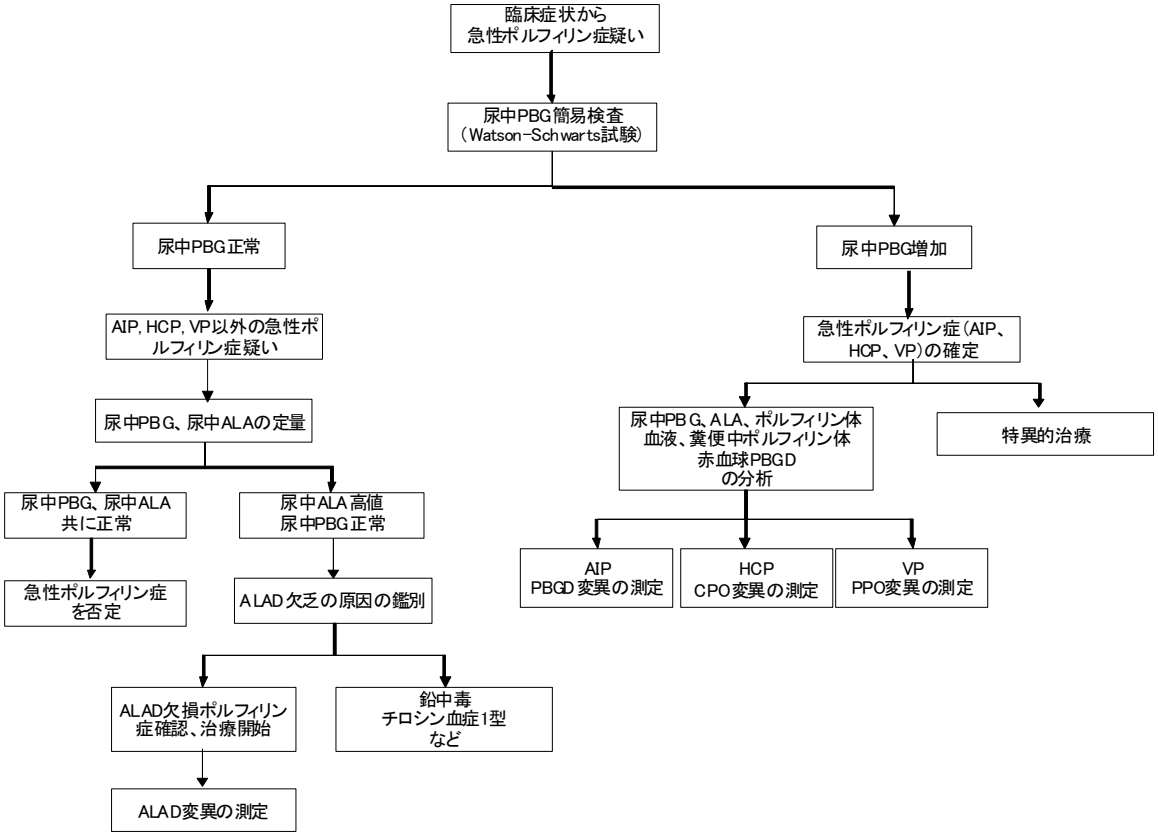


図１　急性ポルフィリン症診断フロー

Ⅱ. 皮膚型ポルフィリン症の診断基準

1. 赤芽球性(骨髄性)プロトポルフィリン症(Erythropoietic Protoporphyria, EPP)

1)臨床症状

光線過敏症状:日光曝露後に露光部に疼痛を伴った発赤、腫脹を示す。症状が強い場合は水疱・びらんを呈する。

2)臨床所見

①皮膚症状:露光部の発赤、腫脹、顔面の虫食い状小瘢痕、色素沈着、手指関節背の苔癬化、多毛

②肝機能障害

3)検査所見

①赤血球中プロトポルフィリンの著明な増加:正常値平均値の 15 倍以上~~(平均約 370 倍)~~

②尿中ポルフィリン前駆体及びポルフィリン体は正常範囲

③赤血球蛍光が陽性

④光溶血現象が陽性

⑤露光部皮膚の血管周囲における PAS 陽性物質の沈着

4)遺伝子検査

フェロケラターゼ遺伝子の異常を認める。

5)除外診断

①鉄芽球性貧血症、②鉄欠乏性貧血、③溶血性貧血、④他のポルフィリン症、⑤他の光線過敏性疾患(種痘様水疱症、多形日光疹、慢性光線過敏性皮膚炎など。)

(診断の判定)

以下のいずれかを満たすもの赤芽球性(骨髄性)プロトポルフィリン症とする。

A. 1)の臨床症状、および3)の①、④の双方を満たし、5)の除外診断を否定できるもの。

B. 2)の臨床所見のいずれか、および4)を満たし、5)の除外診断を否定できるもの。

2. 晩発性皮膚ポルフィリン症(Porphyria Cutanea Tarda, PCT)

1)臨床症状

光線過敏症状:日光曝露後に露光部に痒みを伴った発赤、腫脹を示す。

2)臨床所見

①皮膚症状:露光部の発赤、水疱、びらん、露光部の瘢痕、色素沈着、多毛

②肝機能障害

3)検査所見

①尿中ウロポルフィリンの著明な増加:正常値平均値の 6 倍以上~~(平均約 180 倍)~~

ヘプタカルボキシルポルフィリンの著明な増加:正常値平均値の 10 倍以上~~(平均約 300 倍)~~

②尿中ポルホビリノゲン・δ-アミノレブリン酸は正常範囲

③赤血球中プロトポルフィリン・コプロポルフィリンは正常範囲

④露光部皮膚の血管周囲における PAS 陽性物質の沈着

4）遺伝子検査

ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素遺伝子の異常を認める。

5）除外診断

①他の光線過敏性疾患（多形日光疹、慢性光線過敏性皮膚炎、光線過敏型薬疹など）

②他のポルフィリン症

③偽ポルフィリン症（臨床症状、病理所見は晩発性皮膚ポルフィリン症と類似するが、ポルフィリンの代謝異常を伴わない。）

④多ハロゲン芳香族化合物（ダイオキシン、PCB、ヘキサクロルベンゼンなど）によるもの

6）参考事項

① 誘発の原因（飲酒、鉄剤、エストロゲン製剤、経口避妊薬など）

（診断の判定）

以下のいずれかを満たすもの晩発性皮膚ポルフィリン症とする。

A. 1）の臨床症状、および3）の①から③の全てを満たし、5）の除外診断を否定できるもの。

B. 2）の臨床所見のいずれか、および4）を満たし、5）の除外診断を否定できるもの。

3. 先天性骨髄性ポルフィリン症（Congenital Erythropoietic Porphyria, CEP）

1）臨床症状

光線過敏症状：出生後まもなくからみられ、短時間の日光曝露により、露光部に紅斑、水疱、びらん、潰瘍などを生じる。

2）臨床所見

①皮膚症状：露光部の紅斑、水疱、びらん、露光部の色素沈着、色素脱失、鼻、耳朶、手指の脱落、多毛

②赤色歯牙

③脾腫

3）検査所見

①尿中のウロポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の 35 倍以上~~（平均約 4200 倍）~~

コプロポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の 60 倍以上~~（平均約 700 倍）~~

②血液中のコプロポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の約 30 倍

③溶血性貧血

④赤血球蛍光が陽性

4）遺伝子検査

ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素遺伝子の異常を認める。

5）除外診断

①光線過敏性皮膚疾患：色素性乾皮症、種痘様水疱症など

②他のポルフィリン症

（診断の判定）

以下のいずれかを満たすものを先天性骨髄性ポルフィリン症とする。

A. 1）の臨床症状、および3）の①、③の双方を満たし、5）の除外診断を否定できるもの。

B. 2）の臨床所見のいずれか、および4）を満たし、5）の除外診断を否定できるもの。

4. X 連鎖優性プロトポルフィリン症（X-linked dominant protoporphyria, XLDP）

1）臨床症状

光線過敏症状：日光曝露後に露光部に疼痛を伴った発赤、腫脹を示す。症状が強い場合は水疱・びらんを呈する。

2）臨床所見

①皮膚症状：露光部の発赤、腫脹、顔面の虫食い状小瘢痕、色素沈着、手指関節背の苔癬化、多毛

②肝機能障害

3）検査所見

①赤血球中プロトポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の 15 倍以上

②尿中ポルフィリン前駆体及びポルフィリン体は正常範囲

③赤血球蛍光が陽性

④光溶血現象が陽性

⑤露光部皮膚の血管周囲における PAS 陽性物質の沈着

4）遺伝子検査

デルタアミノレブリン酸合成酵素2型遺伝子の異常を認める。

5）除外診断

①鉄芽球性貧血症、②鉄欠乏性貧血、③溶血性貧血、④他のポルフィリン症、⑤他の光線過敏性疾患（種痘様水疱症、多形日光疹、慢性光線過敏性皮膚炎など）

（診断の判定）

以下のいずれかを満たすものを X 連鎖優性プロトポルフィリン症とする。

A. 1）の臨床症状、および3）の①、④の双方を満たし、5）の除外診断を否定できるもの。

B. 2）の臨床所見のいずれか、および4）を満たし、5）の除外診断を否定できるもの。

5. 肝性骨髄性ポルフィリン症（hepatoerythropoietic porphyria, HEP）

1）臨床症状

光線過敏症状：日光曝露後に露光部に痒みを伴った発赤、腫脹を示す。

2）臨床所見

①皮膚症状：露光部の発赤、水疱、びらん、露光部の瘢痕、色素沈着、多毛

②肝機能障害

3）検査所見

①尿中ウロポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の6倍以上

ヘプタカルボキシルポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の 10 倍以上
②尿中ポルフォビリノーゲン・δ-アミノレブリン酸は正常範囲
③赤血球中プロトポルフィリン・コプロポルフィリンは正常範囲
④露光部皮膚の血管周囲における PAS 陽性物質の沈着

4）遺伝子検査
ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素遺伝子の病的変異をホモ接合性に認める。

5）除外診断
①他の光線過敏性疾患（多形日光疹、慢性光線過敏性皮膚炎、光線過敏型薬疹など）
②他のポルフィリン症
③偽ポルフィリン症
④多ハロゲン芳香族化合物（ダイオキシン、PCB、ヘキサクロルベンゼンなど）

6）参考事項
① 誘発の原因（飲酒、鉄剤、エストロゲン製剤、経口避妊薬など）

（診断の判定）
以下のいずれかを満たすものを肝性骨髄性ポルフィリン症とする。
A．1）の臨床症状、および3）の①から③の全てを満たし、5）の除外診断を否定できるもの。
B．2）の臨床所見のいずれか、および4）を満たし、5）の除外診断を否定できるもの。

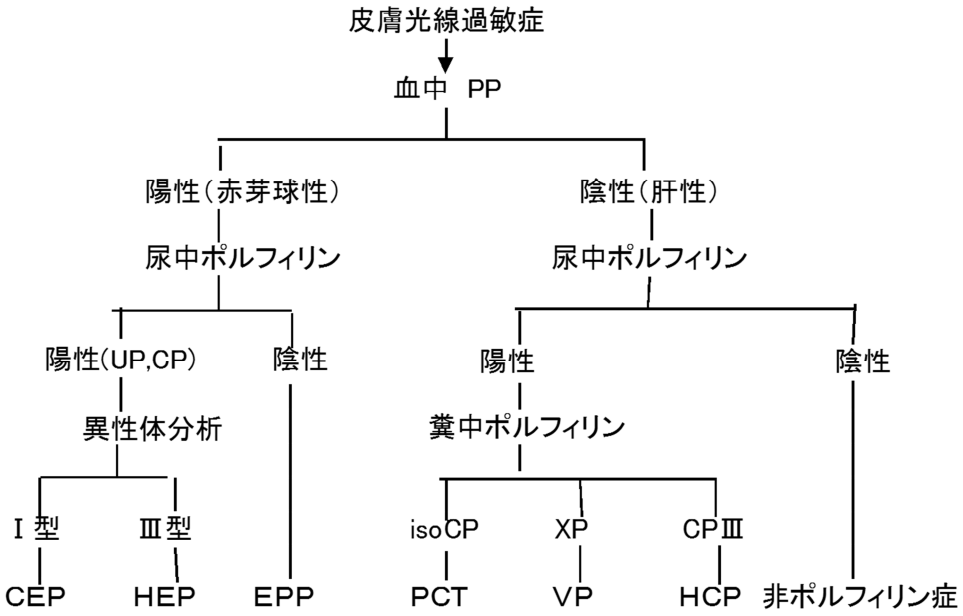


図2 皮膚型ポルフィリン症の鑑別診断

表 2. ポルフィリン症の分類と特徴的な生化学的所見

XP:X-porphyrin peptide, FP:free protoporphyrin, ZP:zinc-protoporphyrin

分類		ポルフィリン症病型	障害酵素	尿中ポルフィリンおよびその前駆体	赤血球中ポルフィリン	糞便中ポルフィリン	血漿中ポルフィリン
急性	肝臓型	AIP	PBDD	ALA,PBG	正常範囲内	正常範囲内	ALA、PBG
		ADH	ALAD	ALA,UP,CP Ⅲ	PP	CP,PP	ALA,CPⅢ,PP
		VP	PPO	CPⅢ,UPⅢ,ALA,PBG	正常範囲内	PP>CP, XP	CPⅢ,PP
		HCP	CPO	CPⅢ,ALA,PBG	正常範囲内	CPⅢ	CPⅢ
皮膚型	肝臓型	PCT	UROD	UP,7P	正常範囲内	CP>PP,isoCP	UP,7P
		HEP	UROD	UP,7P	PP(FP,ZP)	isoCP	UP,PP(FP)
	骨髄型	CEP	UROS	UPⅠ>CPⅠ	CP,PP(ZP)	CPⅠ	UPⅠ,CPⅠ
		EPP	FeC	肝障害によりCPⅠ	PP(FP)	PP	PP(FP)

＜重症度分類＞

以下の臨床症状のいずれか1項目以上を有するものを重症とする。

① 患者の手掌大以上の大きさの水疱・びらんを伴う日光皮膚炎がある場合。

② 手指の機能全廃またはそれに準じる障害。

③ 直近1年間で2回以上入院加療を要する程度の腹部疝痛発作がある場合。

④ 直近1年間で2回以上入院加療を要する程度の脱水症状を伴う下痢を認める場合。

⑤ 直近1年間で2回以上入院加療を要する程度の腸閉塞症状を呈する便秘を認める場合。

⑥ CHILD 分類で ClassB 以上の肝機能障害を認める場合。

⑦ 血中ヘモグロビン濃度が 10.0g/dL 未満となる溶血性貧血。

⑧ 急性間欠性ポルフィリン症、遺伝性コプロポルフィリン症、異型ポルフィリン症については、脱力、意識障害、球麻痺症状、低ナトリウム血症を認める場合。

※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。

255　複合カルボキシラーゼ欠損症

○ 概要

1. 概要

ビオチンを補酵素とする4種類のカルボキシラーゼとして、プロピオニル CoA カルボキシラーゼ(PCC)、メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ(MCC)、ピルビン酸カルボキシラーゼ(PC)、アセチル CoA カルボキシラーゼ(ACC)がある。先天性ビオチン代謝異常ではこれらの活性が同時に低下する複合カルボキシラーゼ欠損症となる。先天性ビオチン代謝異常症はホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症とビオチニダーゼ欠損症の 2 種類に大別される。臨床像はホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症では一般に新生児期～乳児期早期に嘔吐、筋緊張低下で発症し、やがて難治性湿疹、痙攣をきたす。ビオチニダーゼ欠損症では乳児期以降に、筋緊張低下、難治性湿疹様皮膚病変をきたす。ともに薬理量のビオチン（10-100 mg/ 日）の経口投与により臨床的、生化学的にも軽快する。

2. 原因

複合カルボキシラーゼ欠損症はホロカルボキシラーゼ合成酵素（HCS）欠損症とビオチニダーゼ欠損症の 2 種類の原因に大別される。

3. 症状

臨床像はホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症では一般に新生児期～乳児期早期に嘔吐、筋緊張低下で発症し、やがて難治性湿疹、痙攣をきたす。ビオチニダーゼ欠損症では乳児期以降に、筋緊張低下、難治性湿疹様皮膚病変をきたす。

4. 治療法

HCS 欠損症、ビオチニダーゼ欠損症とも薬理量のビオチン（10-100mg/日）の経口投与により臨床的、生化学的にも軽快する。本邦の HCS 欠損症では重症型が多く、コントロールのため 100mg に及ぶ超大量のビオチンを要する場合がある。L-カルニチンカルニチン内服を血中遊離カルニチン濃度 50μmol/L 以上に保つように実施する。

5. 予後

治療は生涯継続する必要があり、ビオチン内服を怠ると成人でもアシドーシス発作（急性増悪）をきたす可能性がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

本邦での HCS 欠損症の発症頻度は 1/100 万である。ビオチニダーゼ欠損症は数例の報告である。

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要（治療は生涯継続する必要があり。）

5. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6. 重症度分類

先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

日本先天代謝異常学会

＜診断基準＞
確定診断例を対象とする。

1) タンデムマス検査：3-ヒドロキシイソバレリルカルニチン（C5-OH）の高値
2) 尿中有機酸分析：複合カルボキシラーゼ欠損症に特徴的なパターン(3-ヒドロキシプロピオン酸、メチルクエン酸、3-ヒドロキシイソ吉草酸、3-メチルクロトニルグリシンの排出)。
3)遺伝子検査：本邦の HCS 欠損症において、~~は~~ *HCS* 遺伝子変異には高頻度変異(p.L237P、 c. 780delG)が存在するため、~~この検出~~遺伝子変異解析が診断に有用である。ビオチニダーゼ欠損症では *BTD* 遺伝子変異の検出も有用である。
4)酵素活性測定: ビオチニダーゼ活性測定を実施

複合カルボキシラーゼ欠損症は 2)および栄養性ビオチン欠乏症を否定することで確定診断される。
さらに HCS 欠損症、ビオチニダーゼ欠損症の確定診断には~~それぞれ~~ 3)~~、~~もしくは 4)を要す。

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価（日本先天代謝異常学会）

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

d　肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である　4
（目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの）

Ⅵ　**生活の自立・介助などの状況（以下の中からいずれか1つを選択する）**

a　自立した生活が可能　0
b　何らかの介助が必要　1
c　日常生活の多くで介助が必要　2
d　生命維持医療が必要　4

総合評価

ⅠかⅥまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

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

注意

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６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。

256　筋型糖原病

○　概要

1．概要

糖原病は、先天的なグリコーゲンの代謝異常症で、大きく肝型、筋型の病型に大別できる。しかし酵素発現の臓器特異性から、肝臓、筋肉以外の他臓器の障害が臨床症状として並存していることもある。

肝型では低血糖、肝機能障害、成人期に肝硬変、肝腫瘍を呈するものもある。筋型では急性症状として横紋筋融解症、ミオグロビン尿症などをきたし、腎不全に陥る症例もある。また老年期では筋力低下（進行性）を示すものもある。

筋型糖原病の好発病型はII、III、V、VII型で、全体の90%を占めている。その他の希な筋型病型として0型、IV型、IX型、ホスホグリセリン酸キナーゼ（PGK）欠損症、X型、XI型、XII型、XIII型、XIV型、XV型がある（筋型糖原病対応表参照）。

2．原因

先天性のグリコーゲン代謝に関わる酵素異常症で、それぞれの酵素蛋白をコードする遺伝子異常が~~示~~同定されている。

3．症状

筋症状：運動時筋痛、筋硬直、横紋筋融解症、ミオグロビン尿症、筋力低下、筋萎縮、心筋障害など

合併症状（一部の病型において）：知的障害、てんかん、小奇形、黄疸、肝腫大、不整脈、突然死など

4．治療法

現在では根本的な治療法はない。病態に応じた対症療法として、II型（Pompe病）では酵素補充療法が可能となり、生命予後が飛躍的に改善した。V型（McArdle病）でビタミンB6療法が日本人で2例有効な報告がある。その他経験的にアラニン、カルニチン、ATP、ショ糖、コーンスターチなどの投与がされているがエビデンスはない。

5．予後

好発病型：

II型（Pompe病）では生命予後は改善したが、症例によっては筋力低下が著明で、呼吸器装着の症例も多い。III型（Cori病）では心筋障害を伴う例では予後が不良で死にいたる。V型は一部進行性の筋力低下、あるいは乳児期に死亡する致死型もある。

稀な病型：

0型では突然死、IV型では致死型が、PGK欠損症では知的障害、てんかん、進行性筋力低下、報告されている。X～XV型は筋症状が主体であり、比較的予後は良好である。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

推定約 3,000～6,000 人

2．発病の機構

不明(遺伝子異常による。)

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法が主体で根本的な治療法の開発ができていない。）

4．長期の療養

必要（進行性、致死的、重大な合併症をもつものがある。）

5．診断基準

あり（日本先天代謝異常学会作成の診断基準あり）

6．重症度分類

先天性代謝異常症の重症度評価（一部修正）を用いて、中等症以上を対象とする。

○　情報提供元

研究代表者　常葉大学保健医療学部　教授　杉江秀夫

＜診断基準＞
確定診断例を対象とする。

1．臨床病型（対応表参照）
①発作性に筋症状を示す型
（V型，VII型，IXd型，PGK欠損症、XIV型、XI型）
②固定性筋症状を示す型（0型、II型，III型，IV型、XII型）

2．主要症状
①発作性に筋症状を示す型では運動不耐、運動時有痛性筋けいれん、ミオグロビン尿症。強い短時間の等尺性運動で運動不耐、筋痛、有痛性筋けいれんが生じる。
②固定性筋症状を示す型では持続するあるいは進行する筋力低下を認める。

3．その他の特徴的症状または随伴症状
①V型では運動を続けるうちに、突然筋痛や有痛性筋けいれんが軽快し再び運動の持続が可能となる“セカンドウィンド現象”を高率に認める。
②VII型では溶血を認めることがある。
③PGK欠損症では溶血を認める。精神遅滞を伴う場合がある。
④XII型では溶血、精神遅滞を伴う場合がある。

4．参考となる検査所見
血清CK値高値。発作性筋症状出現時には血清CK値は著明に上昇する。ミオグロビン、血清尿酸、BUN，クレアチニンの上昇。
溶血所見、高ビリルビン血症、網状赤血球の増加（VII型、PGK欠損症、XII型）

5．診断の根拠となる特殊検査
阻血下前腕運動負荷試験または非阻血下前腕運動負荷試験で、乳酸・ピルビン酸が上昇しない。（前値の1.5倍未満の乳酸上昇を異常とするが、アンモニアを同時に測定し、アンモニアが上昇しない場合には、負荷が十分にかかっていないと判断する必要がある。）
組織化学検査：生検筋組織化学では筋漿膜下にグリコーゲンの蓄積を認める。V型ではホスホリラーゼ染色が陰性である。
参考
前腕運動負荷試験で、II型とIXd型では乳酸の反応は正常である。XI型ではピルビン酸の著明な上昇に関わらず、乳酸の上昇がない。

6．確定診断のための検査
①遺伝子検査：V型の日本人好発変異708/709 del TTC)を同定した場合にはV型と診断する。
②酵素活性測定：生検筋の解糖系酵素測定で低下を証明する。PGK欠損症では赤血球でも測定可能である。

③日本人好発変異以外の遺伝子検査

7. 鑑別診断

脂肪酸代謝異常症、ミトコンドリア異常症

8. 診断基準

疑診　主要症状及び臨床所見の項目のうち、運動不耐、運動時有痛性筋痙攣が存在し、阻血下（非阻血下）前腕運動負荷試験で乳酸が上昇しない例を筋型糖原病疑診とする。

確定診断

酵素診断または遺伝子診断をしたものを確定診断とする。

筋型糖原病対応表

病型	Synonym	症状	低下酵素活性	原因遺伝子
0型		運動時失神、 運動不耐	グリコーゲン合成酵素	*GYS1*
II 型	Pompe 病	筋力低下、心筋障害、肝腫大	酸αグルコシダーゼ	*GAA*
III 型	Cori 病	筋力低下、運動不耐、肝腫大。低血糖、心筋障害、心不全	脱分枝酵素	*AGL*
IV 型	Andersen 病	新生児死亡、呼吸障害、筋力低下、	分枝酵素	*GBE1*
V 型	McArdle 病	運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症筋力低下	筋ホスホリラーゼ	*PYGM*
VII 型	Tarui 病	運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症	ホスホフルクトキナーゼ	*PFKM*
IXd型		運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症	ホスホリラーゼキナーゼ	*PHKB*
PGK 欠損症		運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症、知的障害、てんかん、進行性筋力低下	ホスホグリセリン酸キナーゼ	*PGK1*
X 型		運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症	ホスホグリセリン酸ムターゼ	*PGAM2*
XI 型	Kanno 病	運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症	乳酸脱水素酵素	*LDHA*
XII 型		運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症、黄疸、発達遅滞	アルドラーゼ	*ALDOA*
XIII 型		運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症	エノラーゼ	*ENO3*
XIV 型		運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症、糖鎖修飾異常	ホスホグルコムターゼ	*PGM1*
XV 型		筋力低下、不整脈	グリコゲニン1	*GYG1*

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価（日本先天代謝異常学会）を一部修正

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

d　肝臓、腎臓、心臓、筋肉などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である　4
（目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの）

Ⅵ　**生活の自立・介助などの状況（以下の中からいずれか1つを選択する）**

a	自立した生活が可能	0
b	何らかの介助が必要	1
c	日常生活の多くで介助が必要	2
d	生命維持医療が必要	4

総合評価

ⅠかⅥまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

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

注意

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

附則

「発作性ミオグロビン尿症／横紋筋融解症」発症例の扱い：

過去1年間における頻度および症状により下記のように分類し、ⅠからⅥまでに加え、当該附則の各評価及び当該附則の点数も加えた総合点をもとに最終評価を決定する。

a	発症はない	0
b	発症は 1 回	2
c	2 回以上再発、又は腎透析を要する発作を 1 回以上	4

※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。

271 強直性脊椎炎

○ 概要

1. 概要

主に脊椎・骨盤（仙腸関節）および四肢の大関節を侵す慢性進行性の自己免疫性疾患である。多くが 30 歳前の若年者に発症し、頸～背～腰殿部、胸部、さらには股、膝、肩関節など全身広範囲に炎症性疼痛が拡がり、次第に各部位の拘縮（運動制限）や強直（運動性消失）を生じる。このため、身体的のみならず心理的・社会的にもQOLの著しい低下を招き、特に若年者では就学・就労の大きな障壁となる。重症例では、頸椎から腰椎（骨盤）まで全脊椎が後弯（前屈）位で骨性に強直して運動性が消失し、前方を注視できない、上方を見上げられない、後ろを振り向けない、周囲を見回せない、長時間同じ姿勢（立位・座位・臥位）を維持するのが困難になるなど、多彩かつ独特の体幹機能障害が生じる。さらには、このような日常生活上の不便にとどまらず、脊椎骨折やこれに伴う脊髄損傷（麻痺）など外傷発生の危険性も高まる。

遺伝的背景により、我が国の患者数は欧米に比べ極めて少なく、医師の間でも十分に周知されていないため診断が遅れがちとなり、初発から診断までに平均 9.3 年を要している。

2. 原因

原因は不明であるが、HLA-B27 遺伝子との強い関連性がみられ、そのような遺伝的要因を背景に細菌感染などの後天的要因による免疫異常が生じた結果、発症すると推測されているが、未だ研究段階である。

3. 症状

仙腸関節炎や脊椎炎による腰背部痛や殿部痛が初発症状となることが多い。疼痛が運動により軽快し、安静や就寝により増悪するのが特徴である。アキレス腱の付着部である踵部を初め身体各所の靭帯付着部（関節周辺の骨性突出部など）の炎症徴候（疼痛、腫脹）がしばしば見られ、時に股、膝、肩など四肢の大関節の疼痛や運動制限も生じる。進行に伴い脊椎や関節の可動域が減少し、重症例では運動性が完全に消失する。一方、胸郭の拡張制限も徐々に進み、拘束性換気障害を生じて肺合併症の危険性も高まる。さらに、視力低下、稀に失明を招くぶどう膜炎（虹彩炎）が約 1/3 に併発し、その他、消化器（炎症性腸疾患）、循環器（弁閉鎖不全症、伝導障害）、呼吸器（肺線維症）などの病変を合併することがある。

4. 治療法

根治療法はなく、治療は、薬物療法および各種物理療法・運動療法などの対症療法に終始する。症状軽減には非ステロイド性抗炎症薬が有効であるが、関節リウマチに汎用される抗リウマチ薬（メトトレキサート、サラゾスルファピリジンなど）の本疾患の主たる病態である脊椎炎・仙腸関節炎に対する有効性は証明されていない。このように治療薬の選択肢は少ないが、近年、生物学的製剤（TNFα阻害剤）の適応が承認され、約 60%の患者でその有効性が証明されている。高度の脊柱後弯変形に対しては広範囲の脊椎矯正固定術、また関節の破壊・強直に対しては人工関節置換術が施行される。

5. 予後

病状は数十年にわたり徐々に進行し、広範囲の激しい疼痛に加え、脊椎や四肢関節の運動制限により日常生活動作は著しく制限されるようになる。約 1/3 の患者が全脊椎の強直（竹様脊椎.bamboo spine.1本の棒のようになる）に進展する。併発する臓器病変や長期の薬物治療の影響も加わって、一般人より平均余命は短い。強直した脊椎では炎症性骨粗鬆症とあいまって軽微な外力により容易に骨折を起こし、その際には一般人に比べて脊髄麻痺の発生が数倍であることも余命短縮の一因となっている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 4,500 人

2. 発病の機構

不明（HLA-B27 遺伝子との関連性が高く、これが遺伝的要因として関与していると推測される。）

3. 効果的な治療方法

未確立（対症療法のみである。）

4. 長期の療養

必要（慢性進行性で完治は不可能である。）

5. 診断基準

あり（世界中の主要学会で汎用されているニューヨーク改訂基準。）

6. 重症度分類

下記のいずれかを満たす場合を対象とする。

・BASDAI スコアが4以上　かつ CRP が 1.5 mg/dL以上。

・BASMI スコアが5以上。

・脊椎 X-P 上、2椎間以上に強直（竹様脊椎）が認められる。

・内科的治療が無効の高度な破壊や変形を伴う末梢関節炎がある。

・治療抵抗性・反復性の前部ぶどう膜炎がある。

○ 情報提供元

「HLA 多型が寄与する自己免疫疾患の発症機序の解明」班

研究代表者 （国立国際医療研究センター（研究所） 分子炎症制御プロジェクト 反町典子

＜診断基準＞

鑑別診断を除外した確実例を対象とする。

1. 臨床症状

a)腰背部の疼痛、こわばり(3ヶ月以上持続. 運動により改善し、安静により改善しない。)

b)腰椎可動域制限(Schober 試験で5cm以下)

c)胸郭拡張制限(第4肋骨レベルで最大呼気時と最大吸気時の胸囲の差が 2.5 cm以下。)

2. X 線所見(仙腸関節)

両側の 2度以上の仙腸関節炎、あるいは一側の3度以上の仙腸関節炎所見。

0度:正常

1度:疑い(骨縁の不鮮明化。)

2度:軽度(小さな限局性の骨のびらん、硬化、関節裂隙は正常。)

3度:明らかな変化(骨びらん・硬化の進展と関節裂隙の拡大、狭小化または部分的な強直。)

4度:関節裂隙全体の強直

新規申請の場合、腰椎と仙腸関節の X 線画像(撮影されていれば MRI 画像)が有用である。(仙腸関節の斜位像も撮影して確認することが望ましい)

確実例

臨床症状の a)、b)、c)のうちの1項目以上 + X 線所見

疑い例

a)臨床症状 3 項目

b)臨床症状なし + X 線所見

<鑑別診断>

・強直性脊椎炎以外の脊椎関節炎(乾癬性関節炎、反応性関節炎、炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎など)

・SAPHO 症候群・掌蹠膿疱症性骨関節炎

~~・線維筋痛症・慢性疼痛~~

・関節リウマチ

・ﾘｳﾏﾁ性多発筋痛症

・強直性脊椎骨増殖症

・硬化性腸骨骨炎

・変形性脊椎症・変形性仙腸関節症

＜重症度基準＞

（重症例判断基準）

下記のいずれかを満たす場合を重症例として対象とする。

・BASDAI スコアが4以上　かつ CRP　が1.5　mg/dL以上。

・BASMI スコアが5以上。

・脊椎 X-P 上、連続する2椎間以上に強直（bamboo spine）が認められる。

・薬物治療が無効の高度な破壊や変形を伴う末梢関節炎がある。

・局所治療抵抗性・反復性もしくは視力障害を伴う急性前部ぶどう膜炎がある。

［参考］

1）　BASDAI（Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index）スコア

以下の A）～F）について VAS（10cm スケール）により評価し、以下の計算式で算出した値（0～10）とする。

BASDAI＝0.2（A+B+C+D+0.5（E+F））

A）疲労感の程度

B）頚部や背部～腰部または臀部の疼痛の程度

C）上記 B 以外の関節の疼痛・腫脹の程度

D）触れたり押したりした時に感じる疼痛の程度

E）朝のこわばりの程度

F）朝のこわばりの継続時間（0～120 分）

2）BASMI　（Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index）

下記5つの計測指標を実測値により点数化し、その合計点数にて脊椎・股関節の可動性と肢位を評価する。

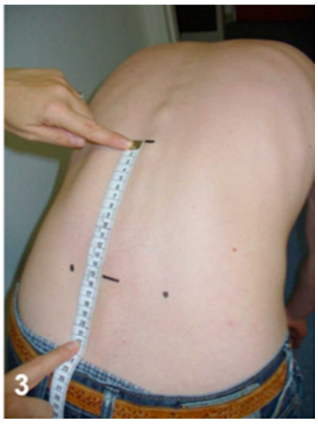
	0点	1点	2点
A、耳珠―壁距離	<15cm	15～30cm	>30cm
B、腰椎前屈	>4cm	2～4cm	<2cm
C、頚椎旋回	>70°	20～70°	<20°
D、腰椎側屈	>10cm	5～10cm	<5cm
E、内顆間距離	>120cm	70～100cm	<70cm

A、耳珠―壁距離

踵部（かかと）と背中を壁に付け、顎を引いてできるだけ後頭部を壁に近づける。壁と耳珠部（耳の前のでっぱり）との間の距離を測定する（2回測定し、少ない方の距離で、左右の平均を cm で記録する）。

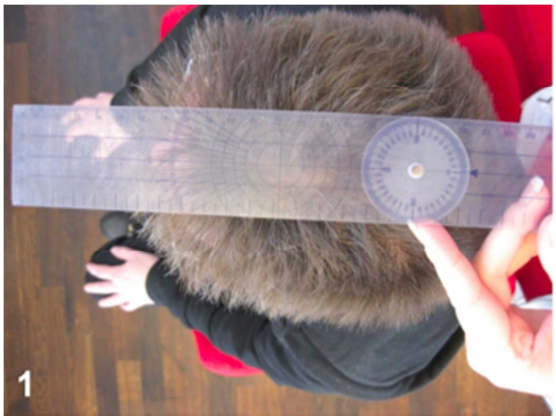
B、腰椎前屈

患者は直立し上部腸骨棘の高さとその 10cm上の部分に印をつける。前屈後 2 つの印の間の距離を測定し 10cm からの増加分を cm で記録する（Schober 試験）。



C、頚椎旋回

患者は椅子に座り、検者は角度計を鼻のラインに合わせる。首を左に回し、初めのラインと新しいラインの角度を測定する。右も同様に行い左右の回旋角度の平均値を° で記録する。

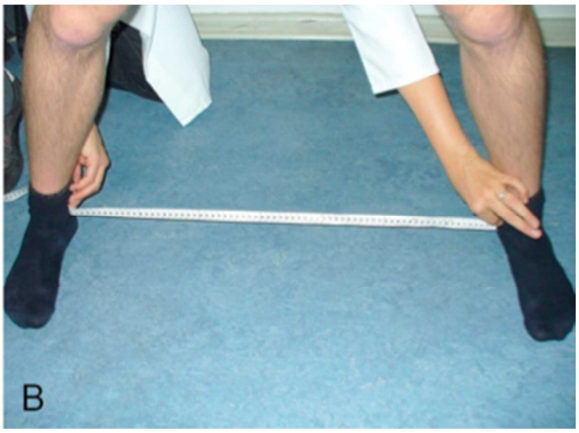


D、腰椎側屈

踵部（かかと）と背中を壁に付けて立ち、直立の状態での床から指先までの距離と左に体を曲げた時の床から指先までの距離の差を測定する。その際に膝を曲げたり踵を浮かせたり、肩や殿部を動かしたりしないこと。右でも同様に測定し、左右の平均値を cm で記録する。

E、内顆間距離

患者は横になり（A）、または立った状態で（B）、膝を伸ばしたまま足をできるだけ広げ、左右の内果（内くるぶし）の間の距離を測定し cm で記録する。



※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

301　黄斑ジストロフィー

○ 概要

１．概要

黄斑ジストロフィー（macular dystrophy）は眼底の黄斑部に両眼性、進行性の病変を呈する遺伝性疾患の総称である。一般にジストロフィー（dystrophy）とは、非炎症性、進行性の栄養上あるいは代謝上の異常を意味する。すなわち、黄斑ジストロフィーとは、何らかの遺伝子異常によって黄斑部の機能障害を来す一群の疾患であると考えられている。黄斑ジストロフィーの診断には、（１）基本的に両眼性である。（２）家族性、遺伝性の疾患である。（３）なんら外因が加わることなしに発生する。（４）他覚的検査所見、自覚的機能検査所見、いずれからみても徐々に進行する。これらの４つの項目を満たす（厚生省特性疾患網膜脈絡膜萎縮症調査研究班　黄斑ジストロフィー診断の手引きを参照）。なお黄斑ジストロフィーとは狭義には病変が黄斑部に限局した状態を指すが、多くの病型において病変は黄斑部から後極部に広がり、ときに周辺部網膜まで及ぶことがある。

２．原因

黄斑ジストロフィーのいくつかの病型については原因遺伝子が報告されているが、原因遺伝子が不明のものもある（表１）。各黄斑ジストロフィーの詳細な発症原因は不明のものも多い。

３．症状

徐々に進行する両眼の視力低下、色覚異常、中心視野異常、羞明。自覚症状の出現時期は、幼児期から中高年期までと幅広い。

４．治療法

治療法はない。

５．予後

次第に視力低下が進行し、矯正視力が 0.1 以下となることも多い。このため、特に書字・識字において著しい困難を生じるが、周辺視野は保たれるため完全な失明には至らない*。

＊錐体-杆体ジストロフィーでは進行期には著明な周辺視野狭窄がみられることがある。

○　要件の判定に必要な事項

１．　患者数

1,000 名

２．　発病の機構

不明

３．　効果的な治療方法

未確立

４．　長期の療養

必要（進行性に視力低下を認める。）

５．　診断基準

あり（日本眼科学会で承認予定の診断基準あり。）

６．　重症度分類

良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満の者を対象とする。

○　情報提供元

日本眼科学会

＜診断基準＞

Definite を対象とする。

A 症状

両眼視力低下（急性の視力低下は除外する。）尚、視力低下の程度は問わない。

B 検査所見

① 眼底写真：両眼黄斑部の対称性の萎縮性病変、黄斑分離、あるいは沈着物。

② 蛍光眼底造影（FA）または眼底自発蛍光：病巣に一致した異常蛍光。

③ 電気生理学的検討：

・全視野 ERG（とくに錐体系）の反応減弱

・多局所および黄斑局所 ERG の反応減弱

・EOG の L/D 比の低下

④光干渉断層計（OCT）：病巣部における網膜の形態異常

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

- 薬物による視力低下
  クロロキン、ハイドロオキシクロロキン、ティオリダジン、タモキシフェン等
- 外傷性（あるいは近視性）網脈絡膜萎縮
- 後天性網脈絡膜疾患 （CSC、AZOOR、MEWDS 等）
- 先天性コロボーマ、先天性黄斑低形成
- 加齢黄斑変性萎縮型：年齢 50 歳以上の症例において黄斑に地図状萎縮がみられる。地図状萎縮は、1）直径 250μm 以上、2）円形、卵円形、房状または地図状の形態、3）境界鮮明、4）網膜色素上皮の低色素または脱色素変化、5）脈絡膜中大血管が明瞭に透見可能の全てを満たし、軟性ドルーゼン、reticular pseudodrusen、色素沈着を伴うことがある。
- 続発性黄斑変性：黄斑疾患の既往がある。萎縮病変は両眼非対称性。

D 家族歴

＜診断のカテゴリー＞

Definite：

- A項目＋B項目のうち3項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外する。
- B項目の4項目をすべて満たしCの鑑別すべき疾患を除外する、かつ現在視力が良好でも、黄斑部萎縮の進行により将来視力が低下する可能性が高い。
- 検査所見の特徴からそれぞれの病型の診断の要件を満たせば Definite とする。
- Probable の項目を満たし、明らかな家族歴を満たせば Definite とする。

Probable：

- B項目のうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの。
- A 項目あるいは B 項目の1項目以上があり、C 項目の鑑別すべきものを除外したもの。

＜特異的な所見から診断が可能なもの＞

（検査所見の特徴からそれぞれ以下の要件を満たした場合に Definite とする）

1. 卵黄様黄斑ジストロフィー（ベスト病）

B-① 眼底写真（必須）：卵黄様病巣（図 1A）、偽蓄膿様病巣（図 2A）、いり卵様病巣（図 3A）を認める。
それぞれ図を参照。卵黄様物質が吸収すると非典型的な萎縮病巣になる（図 4）。

B-② 眼底自発蛍光：卵黄様物質は過蛍光（図 1B、図 2B、図 3B）を示す。
蛍光眼底造影（FA）：卵黄様物質はブロックによる低蛍光（図 1C）を示す。

B-③ 電気生理学的検討（必須）：EOG は L/D 比が低下する。

B-④ OCT：卵黄様黄斑物質は網膜下に貯留している（図 1D、図 2C、図 3C）。

●診断の要件

診断は B-①眼底写真と B-②眼底自発蛍光あるいは FA と B-③電気生理学的検査で双方ともに上記の特徴を満たす場合に診断する。

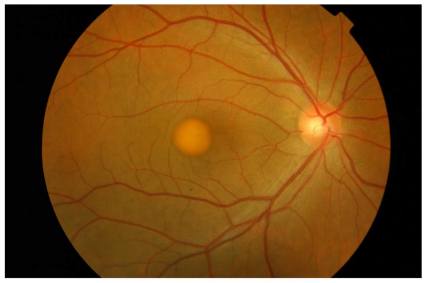


図1A 卵黄様黄斑ジストロフィ：卵黄期
黄斑部に目玉焼の卵黄様の円形病巣がみられる。

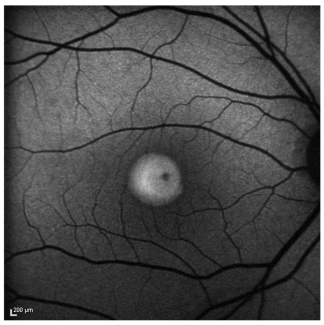


図1B 図1Aの眼底自発蛍光
卵黄様病巣は過蛍光を示す

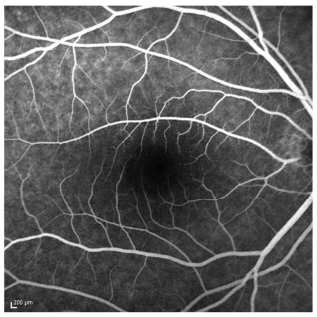


図1C 図1AのFA
卵黄様病巣は背景蛍光をブロックして低蛍光を示す。

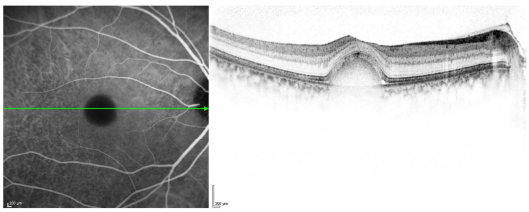


図1D 図1AのOCT
卵黄様病変は網膜下に高反射として認められる。

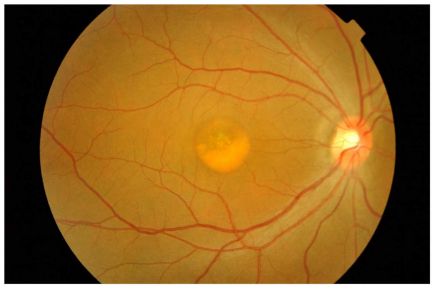


図2A 卵黄様黄斑ジストロフィ：偽蓄膿期
卵黄様病巣がくずれて、偽蓄膿様に下方に黄色物質が蓄積している。

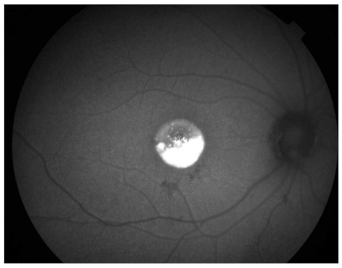


図2B　図2Aの眼底自発蛍光
下方の黄色物質が蓄積している部は過蛍光を示す。

図2C　図2AのOCT
卵黄様物質は下方に蓄積しているようにみえる。
上方は漿液となり低反射を示すが、網膜下面には高反射物質が付着している。

図3A　卵黄様黄斑ジストロフィ；炒り卵期
まだらに蓄積した卵黄様物質がみられる。

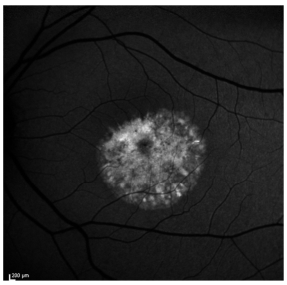


図3B　図3Aの眼底自発蛍光
卵黄様物質は過蛍光を示すが、卵黄様物質が消失した部は網膜色素上皮の萎縮のため低蛍光を示す。

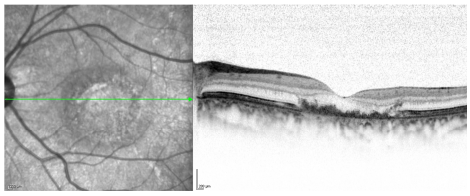


図3C　図3AのOCT
ドーム状隆起は平坦化し、卵黄様物質の沈着がみられる。
一部外顆粒層に迷入している。

図4　卵黄様黄斑ジストロフィ；萎縮期（図3の1年後）
網膜色素上皮の萎縮が進行してきている。

2.　Stargardt 病

B-①　眼底写真（必須）：黄斑の萎縮病巣（典型的萎縮病巣は正常の中心窩領域を取り囲んで輪状の脱色素帯、いわゆる標的黄斑病巣を示すもの（図 5）、金属様反射を有する萎縮病巣（beaten-metal atrophy））。典型的な症例では、黄斑周囲あるいは後極部に黄色斑を伴う（図 6A）。

B-②　眼底自発蛍光：背景蛍光全体が増強する。黄斑の萎縮病巣は低蛍光、黄色斑は過蛍光を示す（図 6B）。また、perpapillary sparing（視神経乳頭周囲の網膜および色素上皮が温存される所見）も診断に有用である。

蛍光眼底造影（FA　必須）：dark choroid（背景蛍光が暗くみえる）がみられる（図 6C）。

B-③　電気生理学的検討：全視野 ERG、EOG はさまざまである。黄斑部のERGでは反応減弱が見られる。

B-④　OCT：黄斑部は視細胞内節外節接合部（IS/OS）の消失と網膜の菲薄化がみられる。黄色斑は網膜色素上皮の瘤状隆起を示す（図 6D）。

●診断の要件

診断は B-①眼底写真と B-②蛍光眼底造影、眼底自発蛍光で双方ともに上記の特徴を満たす場合に診断する。

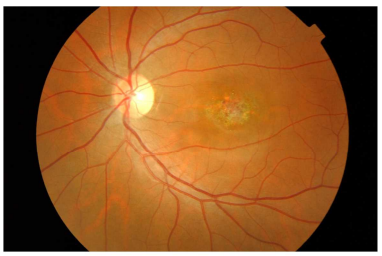


図5　Stargardt病
黄色斑を伴わず、黄斑変性のみがみられる。

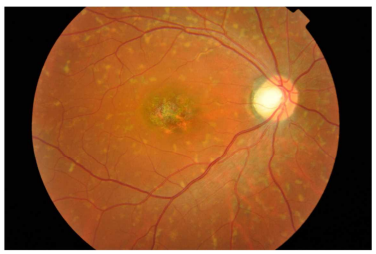


図6A Stargardt 病
黄斑萎縮病巣と多数の黄色斑を認める。

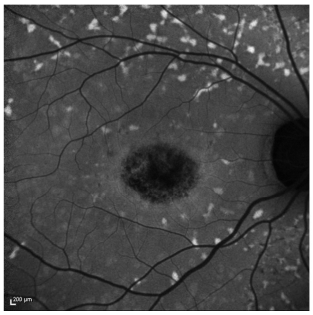


図6B　図6Aの眼底自発蛍光
黄斑萎縮部は低蛍光、その周囲は淡い過蛍光を示す。
黄色斑を過蛍光を示す。

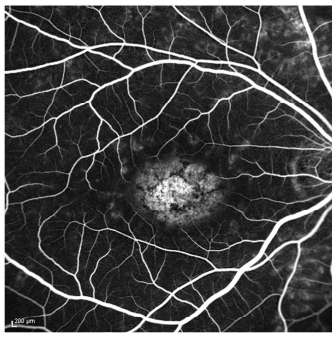


図6C　図6AのFA
背景蛍光は暗く、dark choroid を示している。
黄色斑は淡い過蛍光を示している。

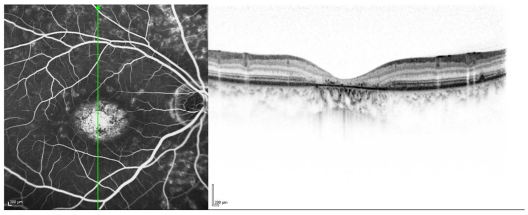


図6D　図6AのOCT
IS/OSの消失と網膜の菲薄化がみられる。

3.　オカルト黄斑ジストロフィー

B-①　眼底写真（必須）：黄斑部に視力低下を説明できる検眼鏡的な異常がない。

B-②　蛍光眼底造影（FA）：黄斑部に視力低下を説明できる異常がない*1。

B-③　電気生理学的検討（必須）：錐体と杆体を分離した全視野網膜電図は正常＊2。黄斑局所的 ERG の反応が減弱、または多局所 ERG で中心部の反応が減弱。

B-④　OCT：錐体外節先端（COST）の消失、IS/OS の不明瞭化がみられる。進行すると IS/OS ラインの分断がみられるようになり、外顆粒層も菲薄化する。

●診断の要件

診断は B-①眼底写真、Ｂ－②の蛍光眼底造影、および B-③電気生理学的検討のうち全ての特徴を満たす場合に診断する。

＊1　蛍光眼底造影がアレルギーなどで施行困難な場合、眼底自発蛍光で代用することも可能である。眼底自発蛍光は、正常か、もしくは中心窩にわずかな過蛍光が見られる程度の、ごく軽度の異常である。

＊2　錐体応答や 30-Hz フリッカ ERG は軽度低下することもある。

4.　錐体ジストロフィー、および錐体杆体ジストロフィー

B-①　眼底写真（必須）：ほとんど異常がないもの、黄斑部に萎縮病巣（典型病巣は標的黄斑病巣、網膜色素上皮のびまん性萎縮（色素沈着を伴うことあり）（図 7A））などさまざまである。

B-②　蛍光眼底造影（FA）、眼底自発蛍光（AF）：FAでは萎縮に一致して window defect による過蛍光、脈絡毛細血管板萎縮による低蛍光など。AFでは萎縮部位に一致して低蛍光が見られる。病変の境界部に輪状過蛍光が見られることがある。

B-③　電気生理学的検討（必須）：ERG で錐体系 ERG の反応減弱（図 7B）。杆体系 ERG の振幅低下がみられることがある（錐体-杆体ジストロフィー）が、錐体系 ERG の異常のほうが高度である。

B-④　OCT：　COST は消失する。IS/OS の反射は減弱する。網膜外層の菲薄化がみられる（図 7C）。

●診断の要件

診断はＢ－①眼底あるいは B-④OCT と B-③電気生理学的検討のうち ERG で双方ともに上記の特徴を満たす場合に診断する。

図7A　錐体ジストロフィ
黄斑部に萎縮病巣と色素斑が認められる。

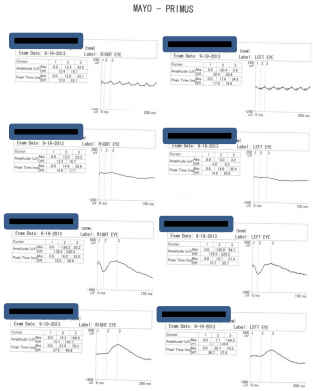


図7B　図7A症例のERG
Flicker　ERG、photopicERG　の振り幅の低下を認め

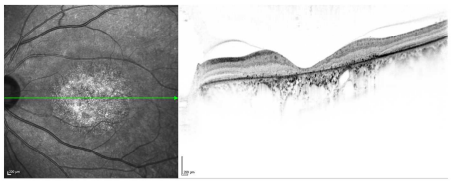


図7C　図7AのOCT
黄斑部の IS/OS ラインの消失があり、その周囲では IS/OS ラインは保たれている。
また、網膜外層の菲薄化と網膜色素上皮の萎縮による脈絡膜の反射亢進がみられる。

5.　X 連鎖性（X 染色体）若年網膜分離症

（視力：屈折値は遠視であることが多く、眼底変化が目立たない症例では屈折性弱視と誤診されることもある。）

B-①　眼底写真（必須）：黄斑に中心窩分離を呈する。進行例では網膜色素上皮の萎縮を伴う非定型的な変性病巣になる（図8）。約半数では周辺部網膜に網膜分離症や網膜反射の異常などを伴う。

B-②　眼底自発蛍光：中心窩の嚢胞に一致し、過蛍光がみられる。
蛍光眼底造影（FA）：黄斑分離は蛍光漏出を示さない。

B-③　電気生理学的検討（必須）：フラッシュ ERG ではb波は著しく減弱し、一般に negative type を示す（図9）が、若年例では正常型を示すこともある。

B-④　OCT（必須）：中心窩周囲の網膜内層、多くは内顆粒層と外網状層に網膜分離所見が認められる（図10）。

●診断の要件

診断は B-①眼底写真あるいは B-④OCT と B-③電気生理学的検討の ERG でいずれも上記の特徴を満たす場合に診断する。男性のみに発症することも診断の一助になる。

図8　X連鎖性（X染色体）若年網膜分離症の進行例
黄斑部に網膜色素上皮の萎縮を認める。

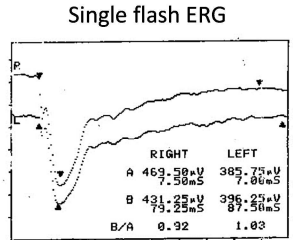


図9　X連鎖性（X染色体）若年網膜分離症　フラッシュERG
b波は著しく減弱し、陰性波の波形を示す。

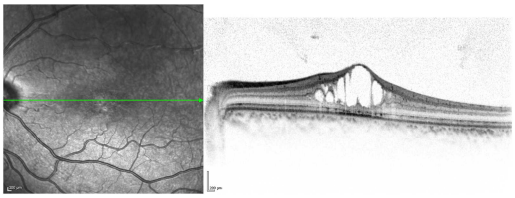


図10　X連鎖性（X染色体）若年網膜分離症のOCT
中心窩に大きな嚢胞様網膜分離があり、その周囲の網膜には内顆粒層と外網状層に小さい嚢胞様網膜分離がみられる。

6.　中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィー

B-①　眼底写真（必須）：地図状萎縮病巣内には脈絡膜中大血管が透見される典型病巣を認める。

初期には黄斑あるいは傍黄斑に顆粒状に網膜色素上皮の萎縮病巣が出現する。進行すると網膜色素上皮萎縮病巣内に地図状萎縮病巣が出現し、拡大し、やがて地図状萎縮病巣内には脈絡膜中大血管が透見される典型病巣になる（図 11A、図 11B）。

B-②　眼底自発蛍光（必須）：黄斑部は脈絡膜萎縮により境界鮮明な低蛍光、その辺縁にはリング状の過蛍光がみられる（図 11C）。

蛍光眼底造影（FA）：初期には病変に一致して window defect、進行期には境界鮮明な低蛍光の中に脈絡膜中大血管像がみられる。

B-③　電気生理学的検討：ERG、EOG は多くの場合正常である。

B-④　OCT：網膜外層、網膜色素上皮の菲薄化がみられる（図 11D）。

●診断の要件

診断は B-①眼底写真と B-②蛍光眼底造影で双方ともに上記の特徴を満たす場合に診断する。

図11A　中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィ
黄斑部に萎縮病巣がみられ、脈絡膜中大血管が透見される。

図11B　中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィ（図 11Aの左眼）
右眼と同様に萎縮病巣がみられる。

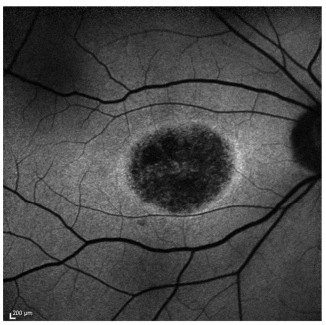


図11C　図11Aの眼底自発蛍光
黄斑部は脈絡膜萎縮により低蛍光、その周囲はリング状の過蛍光がみられる。

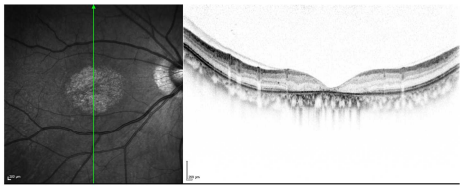


図11D　図11AのOCT
萎縮病巣では網膜外層、網膜色素上皮の菲薄化がみられる。
また、萎縮病巣では脈絡膜が高反射に観察される。

＜重症度分類＞

良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満の者を対象とする。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、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。