

指定難病として検討する疾患  
(個票)

「1 - 1 先天性ミオパチー」から

「1 - 4 1 スタージー・ウェーバー症候群」まで

## 1-1 先天性ミオパチー

### ○ 概要

#### 1. 概要

先天性ミオパチーは骨格筋の先天的な構造異常により、新生児期ないし乳児期から筋力、筋緊張低下を示し、また筋症状以外にも呼吸障害、心合併症、関節拘縮、側彎、発育・発達の遅れ等を認める疾患群である。経過は緩徐ながら進行性の経過をたどる。検査所見は血清 Creatine kinase 値の正常から軽度上昇を、筋電図では正常ないし筋原性変化を示し、骨格筋画像では萎縮、脂肪変性を認める。しかしこれら所見のみでは、先天性筋ジストロフィー、先天性筋強直性ジストロフィーならびに代謝性ミオパチーの一部との区別がつかない。そのため、確定診断には筋生検による筋病理検査が行われる。

骨格筋の筋病理像に基づき、特徴的な所見からネマリンミオパチー、セントラルコア病、マルチミニコア病、ミオチューブラーミオパチー、中心核病、先天性筋線維タイプ不均等症といった病型分類がなされる。しかし、なかには特徴的の病理所見を示さず、非特異的筋原性変化を示すのみで分類不能な非特異的な先天性ミオパチーも存在する。各病型で複数の遺伝子の関与が認められているが、重症度と病理像、遺伝子変異とに必ずしも相関があるわけではない。

#### 2. 原因

骨格筋の筋病理に基づいた先天性ミオパチーの病型分類と現在知られている遺伝子を下記(参考)に示す。各病型で複数の遺伝子が認められているが、その多くは骨格筋蛋白の欠損や機能異常に関連している。病態の詳細については全てが明らかになっているわけではなく未解明な点も多い。

病型のなかではネマリンミオパチーとセントラルコア病の頻度が高いが、前者では *ACTA1*, *NEB*, *KLHL40* などの複数の遺伝子が原因となるものもあれば、後者のように *RYR1* の遺伝子変異が 90%を占める病型もある。病理像で典型的な病型であっても遺伝子変異が認められないこともあり、先天性ミオパチー全体では、少なくとも半数以上の例で遺伝子変異が確定できていない。

(参考) 代表的な先天性ミオパチーの病型と現在知られている遺伝子変異

ネマリンミオパチー: *ACTA1*, *NEB*, *KLHL40*, *KLHL41*, *TPM3*, *TPM2*, *TNNT1*, *CFL2*, *KBTBD13*, *LMOD3*

セントラルコア病, ミニコア病: *RYR1*, *SEPN1*

ミオチューブラーミオパチー, 中心核ミオパチー: *MTM1*, *DNM2*, *BIN1*, *RYR1*, *CCDC78*, *MYF6*, *SPEDG*

先天性筋線維タイプ不均等症: *TPM3*, *RYR1*, *ACTA1*

#### 3. 症状

①新生児期ないし乳児期からの筋力、筋緊張低下(フロッピーインファント)、または発育、発達の最中に認める運動発達の遅れと筋力低下、②深部腱反射の減弱または消失、といった筋症状を主とした先天性ミオパチーに共通の症状のほか、③顔面筋罹患、高口蓋、④呼吸障害、⑤心筋症、不整脈等の心合併症、⑥関節拘縮、脊椎変形(側彎等)、⑦哺乳障害、摂食障害等の症状を認める。③~⑦に関しては、各病型により認めやすいものとそうでないものがある。さらに、⑧知的障害やてんかんを合併する病型もある。

また重症度も、出生時から呼吸障害のため、気管切開、人工呼吸器管理を余儀なくされ、また哺乳障害のため経管栄養や胃瘻造設を要する重症例から、乳幼児期以降、小児から思春期頃に極端な運動能力の低下から気づかれ診断に至るような軽症例まで幅が広い。しかし、これら症状は生涯にわたり継続または緩徐ながら進行し各症状に対する対症療法を長期にわたり必要とする。

#### 4. 治療法

特異的な根治的治療は存在しない。筋力・筋緊張低下、関節拘縮、側彎等の脊柱変形に対するリハビリテーションや手術、また呼吸障害に対しての人工呼吸器管理、心筋症や不整脈に対して内科的治療、その他には栄養管理といった全身管理が必要となる。各症状をいかに早くに見出し対症療法を導入するかが、各個人の ADL 拡充、QOL を高めるために重要である。

#### 5. 予後

合併する症状の重症度により異なる。出生直後から呼吸不全を呈し、気管切開、人工呼吸器を常時使用する重症例では、これらの適切な治療介入が無ければ予後不良となる。一方、明らかな筋症状が乳幼児期には目立たず、運動発達の遅れ、運動能力の低下を自覚することから診断に至り、重度合併症を伴わない例では、生命的な予後のみ見れば良好である。

### ○ 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

不明（病型毎に複数の遺伝子変異を認める遺伝性疾患であるが、全例で確定しているわけではない。）

#### 3. 効果的な治療方法

未確立（対症療法）

#### 4. 長期の療養

必要（緩徐進行性の経過をたどる）

#### 5. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準）

#### 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

「難治性疾患克服研究事業」

研究代表者 東北大学神経内科 教授 青木正志

## <診断基準>

### I 臨床症状

#### 1. 筋力低下

新生児期: 自発運動の低下

乳幼児: 運動発達の遅れ

学童～成人: 徒手筋力テストで複数筋が 4 以下

#### 2. 筋緊張低下

筋の硬さ低下、関節の過伸展、被動性増大を認める

#### 3. 腱反射の低下または消失

### II 検査所見

#### 1. 筋生検で特徴的な病理所見を認める

#### 2. 先天性ミオパチーで既報の原因遺伝子に変異が同定されている

(家族で同症を呈し遺伝子が確定している例も可)

(参考) 代表的な先天性ミオパチーの病型と現在知られている遺伝子変異

ネマリンミオパチー: *ACTA1*, *NEB*, *KLHL40*, *KLHL41*, *TPM3*, *TPM2*, *TNNT1*, *CFL2*, *KBTBD13*, *LMOD3*

セントラルコア病, ミニコア病: *RYR1*, *SEPN1*

ミオチューブラーミオパチー, 中心核ミオパチー: *MTM1*, *DNM2*, *BIN1*, *RYR1*, *CCDC78*, *MYF6*, *SPEDG*

先天性筋線維タイプ不均等症: *TPM3*, *RYR1*, *ACTA1*

### III その他の所見

#### 1. 骨格筋画像(CT または MRI)で萎縮・異常信号輝度を認める

#### 2. 呼吸機能障害があり人工呼吸器を要する

#### 3. 経鼻胃管または胃瘻による経管栄養を要する

#### 4. 側彎または関節拘縮を認める

#### 5. 顔面筋罹患または高口蓋、眼瞼下垂、外眼筋麻痺を認める

#### 6. 家族歴あり

### 【診断基準】

1) I のいずれかを満たし、かつ II のいずれかの検査で所見を認めるもの

2) I のいずれかを満たし、II は未実施または所見なしだが、III を 3 つ以上認める

※ 2) の場合は、20 歳以下で診断したもので、①中枢神経病変の否定、②骨格筋画像、針筋電図または遺伝子検査で筋炎や神経原性疾患の除外、③染色体異常の否定、④CK 値低下～軽度上昇、が必須

## <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。

※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。

## 1-2 マリネスコ・シェーグレン症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

マリネスコ・シェーグレン症候群は、小脳失調、精神発達遅滞、先天性白内障、ミオパチーを特徴とする乳幼児期発症の難治性疾患である。

#### 2. 原因

*SIL1* 遺伝子変異によるものが多いが、変異の認められない例もある。

#### 3. 症状

白内障は学齢期前に発症し、かつ急激に増悪する。斜視も半数以上に認められる。

小脳症状は筋緊張低下の他、体幹失調を含めた運動失調が多い。精神発達面では軽度から重度の精神発達遅滞が認められる。有意語は全例獲得しているが、独語を獲得する時期が1~3才と乳児期からの発達の遅れが認めらる。

筋力低下は近位筋優位あるいは全身性で、顎定4~18か月、座位10~36か月と運動発達の遅れが認められる。独歩獲得は約35%で獲得年齢は平均7才である。

#### 4. 治療法

白内障に対して手術が必要となる。その他の症状に対しては対症療法のみ。

#### 5. 予後

成人期以降も呼吸機能、心機能、嚥下機能は保たれ、生命予後は比較的良好と考えられるが各種合併症に対する長期療養が必要となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(SIL1 遺伝子変異によることが多い)
3. 効果的な治療方法  
未確立(先天性白内障に対し早期手術。その他の症状には対症療法)
4. 長期の療養  
必要(進行性である)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準)
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

「希少難治性筋疾患に関する調査研究班」  
研究代表者 東北大学神経内科 教授 青木正志

## マリネスコ・シェーグレン症候群の診断基準

確実例、疑い例を対象とする。

常染色体劣性遺伝形式あるいは孤発性

遺伝子座:5q31 原因遺伝子 *SIL1* (Gene ID:64374)

### A. 臨床症状

#### 【主要項目】

1. 乳幼児期発症
2. 白内障: 幼児期に発症, 両側性, 急速進行性
3. 精神運動発達遅滞
4. 筋緊張低下
5. 小脳症状: 運動失調が目立つ
6. 全身性あるいは近位筋優位の筋力低下

#### 【補助項目】

1. 低身長
2. 骨格異常(脊柱変形, 外反扁平足, 短趾症)
3. 斜視
4. 性腺機能低下

### B. 頭部画像所見: 小脳萎縮

### C. 筋生検: 乳幼児期より縁取り空胞の存在

### D. 遺伝子検査

*SIL1* にホモ接合性または複合ヘテロ接合性変異  
(ただし *SIL1* 変異の認められない例もある)

### 診断カテゴリー

確実例 A(主要項目のうち1. を含む4項目以上)+Dをみたすもの

疑い例 A(主要項目のうち1. を含む4項目以上)+Bをみたすもの

A(主要項目のうち1. を含む4項目以上)+Cをみたすもの

### 鑑別疾患

- Congenital cataracts, facial dysmorphism, and neuropathy (CCFDN)
- Ataxia-microcephaly-cataract syndrome
- Cataract-ataxia-deafness-retardation syndrome
- VLDLR-associated cerebellar hypoplasia
- Familial Danish dementia

## <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。

※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。

## 1-3 筋ジストロフィー

### ○ 概要

#### 1. 概要

骨格筋の壊死・再生を主病変とする遺伝性筋疾患で、50以上の原因遺伝子が解明されてきている。骨格筋障害に伴う運動機能障害を主症状とするが、関節拘縮・変形、呼吸機能障害、心筋障害、嚥下機能障害、消化管症状、骨代謝異常、内分泌代謝異常、眼症状、難聴、中枢神経障害等を合併することも多い。すなわち筋ジストロフィーは骨格筋以外にも多臓器が侵され、集学的な管理を要する全身性疾患である。代表的な病型としてはジストロフィン異常症(デュシェンヌ型/ベッカー型筋ジストロフィー)、肢帯型筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、エメリー・ドレイフス型筋ジストロフィー、眼咽頭筋型筋ジストロフィー、福山型先天性筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィーなどがある。

#### 2. 原因

骨格筋に発現する遺伝子の変異・発現調節異常により、蛋白の喪失・機能異常が生じ、筋細胞の正常な機能が破綻して変性・壊死に至る。分子遺伝学の進歩とともに責任遺伝子・蛋白の同定が進んでいるが、発病に至る分子機構については十分に解明されていない。また、責任遺伝子が未同定なもの、詳細な発症メカニズムが不明なものも多数存在する。

#### 3. 症状

運動機能低下を主症状とするが、病型により発症時期や臨床像、進行速度には多様性がある。ジストロフィン異常症や肢帯型は動揺性歩行などの歩容異常、階段昇降困難、易転倒性といった歩行障害で発症する。顔面肩甲上腕型では上肢挙上困難、筋強直性ジストロフィーはミオトニア現象や握力低下などで発症する。先天性筋ジストロフィーでは出生早期からフロッピーインファントや運動発達遅滞を呈するが、殊に福山型では知的発達障害、けいれん発作、網膜剥離などの眼合併症を認める。病型によっては眼筋障害による眼瞼下垂や眼球運動障害、顔面筋・咽頭筋障害による摂食・嚥下機能障害、運動後の筋痛などの症状を呈する。筋強直性ジストロフィーでは消化管症状、インスリン耐性、白内障、前頭部禿頭などの多彩な症状がみられる。

一般に病気の進行に伴い傍脊柱筋障害による脊柱変形や姿勢異常、関節拘縮や変形を伴うことが多い。歩行機能の喪失、呼吸筋障害や心筋障害による呼吸不全・心伝導障害・心不全の合併はADL、QOLや生命予後に大きく影響する。

#### 4. 治療法

いずれの病型においても根本的な治療法はない。デュシェンヌ型に対する副腎皮質ステロイド薬の限定的効果、リハビリテーションによる機能維持、補助呼吸管理や心臓ペースメーカーなどの対症療法にとどまる。

## 5. 予後

病型により予後は異なる。生命予後に強い影響を及ぼすのは呼吸不全、心不全、不整脈、嚥下障害等である。定期的な機能評価・合併症検索と適切な介入が生命予後を左右する。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数:  
約 25400 人(推定)
2. 発病の機構:  
不明(骨格筋関連蛋白質の機能異常とされているが詳細は未解明)
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(対症療法のみである)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準有り)
6. 重症度分類  
研究班により作成された重症度分類で A-C のいずれかに該当する症例を対象とする。

### ○ 情報提供元

厚生労働科学研究委託費 障害者対策総合研究事業「筋強直性ジストロフィー治験推進のための臨床基盤整備の研究」

研究代表者 国立病院機構刀根山病院 神経内科部長 松村 剛

## <診断基準>

### A. 症状

#### 1. 慢性進行性の筋力低下

注意: 幼小児期発症の筋ジストロフィーでは一定の年齢まで運動機能発達を認めるが、健常者に比べその獲得速度が遅く獲得機能の程度も低い。

#### 2. 当該疾患特有の症状・合併症の存在

例: ジストロフィン異常症における偽性肥大、心筋症、発達障害

FSHD における翼状肩甲、滲出性網膜炎

DM における筋強直現象、心伝導障害、耐糖能障害、白内障、禿頭等

EDMD における心伝導障害、心筋症、関節拘縮

OPMD における構音嚥下障害、眼球運動異常・眼瞼下垂

ラミン異常症におけるリポジストロフィー、Charcot-Marie-Tooth 病、早老症

カベオリン異常症における rippling

デスミン異常症における心伝導障害、心筋症

サルコグリカン異常症における偽性肥大、心筋症

$\alpha$ ジストログリカン異常症における心筋症

### B. 家族歴(遺伝学的情報)

1. 同一家系内に遺伝学的または免疫学的検索で診断の確定した類症者が存在し、遺伝形式が当該疾患と矛盾しない

2. 同一家系内に一般病理学的所見で診断された類症者が存在し、遺伝形式が当該疾患と矛盾しない

### C. 検査所見

#### 1. 血清 CK 値高値(既往を含むが一過性の上昇は除く)

注意: CK 値上昇の程度は疾患によって異なる。進行例では筋萎縮に伴い血清 CK 値が低下するため、血清 CK 値が正常でも筋ジストロフィーを否定できない。

#### 2. 電気生理学的検査(筋電図等)による筋原性変化、疾患特異的所見

例: DM におけるミオトニア放電

### D. 一般病理学的所見(凍結筋病理検体による検索)

ジストロフィー変化(骨格筋の壊死・再生像等)や当該疾患に特徴的な病理所見(例: LGMD2A における筋原線維の乱れ、OPMD における縁取り空胞等)など当該疾患(病型)を示唆する所見

### E. 責任遺伝子の変異、蛋白の発現異常の確認

#### 1. 遺伝学的検索による責任遺伝子の遺伝子変異

遺伝子座の確認(遺伝子座のみ確定している疾患)も含む

#### 2. 免疫学的検索による責任蛋白質の欠損・異常タンパク質発現の確認

### F. 他の類縁疾患(下記鑑別疾患参照)が明らかな場合は除く

○ 遺伝学的診断・免疫学的診断がつかない場合に考慮すべき疾患

代謝性筋疾患(ミトコンドリア病、糖原病、脂質代謝異常)

炎症性筋疾患(多発筋炎/皮膚筋炎、封入体筋炎、サルコイドミオパチー等)

筋チャンネル病(周期性四肢麻痺、ミオトニー症候群)

筋無力症候群(重症筋無力症、先天性筋無力症候群)

内分泌性ミオパチー(甲状腺中毒ミオパチー、粘液水腫、副甲状腺機能異常、低カリウム性ミオパチー等)

薬剤性ミオパチー(悪性症候群、悪性高熱、ステロイドミオパチー等)

先天性ミオパチー(ネマリンミオパチー、中心コア病、マルチニコア病、中心核ミオパチー、筋線維型不均等症、その他)

筋原線維ミオパチー

遠位型ミオパチー(GNE ミオパチー、三好型ミオパチー、その他)

神経原性疾患(脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、その他)

※責任遺伝子の変異、蛋白発現異常が確認できない時は、上記疾患の鑑別のため一般病理検査、電気生理検査、自己抗体測定、代謝スクリーニング検査、内分泌機能検査、運動負荷試験、画像検査、薬剤使用歴聴取等を適宜実施すること

診断レベル: 確実例(Definite)と疑い例(Probable)を対象とする

確実例(Definite)

1. A のどれかと、E の 1, 2 どちらかと F を満たす(責任遺伝子・蛋白同定)

常染色体劣性遺伝形式の疾患で片側アレルのみで変異が検出され、対側アレルの変異が確認できない場合は「疑い例」として扱う

2. A のどれかと、D と F を満たす(一般病理学的診断)

疑い例(Probable)

3. A の 1 と、B の 1、F を満たす

4. A の 1、および B の 2 と C のいずれか、F を満たす

可能例(Possible)

5. A の 1 と B の 2 または C のどれかを満たす

6. A の 2 と B および C のどれかを満たす

7. A の 1 と 2 をともに満たす

8. B のどれかと E1 を満たす

9. C の 1 と B のどれかを満たす

10. C の 1 と D または E の 2 を満たす

## <重症度分類(基準)>

○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。

※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。

## 1-4 非ジストロフィー性ミオトニー症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

筋線維の興奮性異常による筋強直(ミオトニー)現象を主徴とし、筋の変性(ジストロフィー変化)を伴わない遺伝性疾患である。臨床症状や原因遺伝子から先天性ミオトニー、先天性パラミオトニー、ナトリウムチャンネルミオトニーなどに分類される。筋強直性ジストロフィーは同様に筋強直現象を示す関連疾患ではあるが、非ジストロフィー性ミオトニー症候群には含めない。

#### 2. 原因

先天性ミオトニーは塩化物イオンチャンネル(*CLCN1*)の遺伝子変異による。優性遺伝をとるトムゼン病と劣性遺伝をとるベッカー病がある。いっぽう先天性パラミオトニー、ナトリウムチャンネルミオトニーはともに優性遺伝性で、骨格筋型ナトリウムチャンネル $\alpha$ サブユニット(*SCN4A*)の遺伝子異常による。

#### 3. 症状

外眼筋・顔面筋・舌筋を含む全身の骨格筋にみられる筋のこわばり(筋強直)が主症状である。手を強く握ったあと開きにくい(把握ミオトニー)、診察用ハンマーで筋肉を叩くと筋が収縮する(叩打ミオトニー)などが観察される。筋強直は痛みを伴うこともある。運動開始時に見られることが多く、先天性ミオトニーなどでは筋を繰り返し収縮させることにより筋強直が軽減するウォームアップ現象が見られることが多い。逆に悪化するパラミオトニー(paradoxical myotonia)は先天性パラミオトニーで見られる。筋強直は寒冷で増悪することが多く、先天性パラミオトニーでは一過性の麻痺をきたすこともしばしばである。筋肥大を伴いヘラクレス様体型となることもあるが、一方で進行性に筋萎縮・筋力低下をきたす例もある。また、幼少期からの筋強直により関節拘縮、脊柱側弯などの骨格変形を伴うことがある。

#### 4. 治療法

対症療法のみである。メキシレチンなど抗不整脈薬、カルバマゼピンなど抗てんかん薬などが筋強直症状を緩和する。

#### 5. 予後

非進行性と一般にされているものの、筋力低下、筋萎縮を呈する例が少なからず存在する。乳幼児期に強度の筋強直によりチアノーゼなどの呼吸不全や哺乳困難をきたすタイプもある。

### ○ 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

不明(骨格筋型ナトリウムチャンネルあるいは塩化物イオンチャンネル遺伝子の異常による事が多いが発病

機構は不明)

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(症状は生涯持続する)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

6. 重症度分類

Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

情報提供元

「希少難治性筋疾患に関する調査研究班」

研究代表者 東北大学 教授 青木正志

## <診断基準>

確実例を対象とする。

### 非ジストロフィー性ミオトニー症候群の診断基準

先天性ミオトニー、先天性パラミオトニー、カリウム惹起性ミオトニー(Na チャネルミオトニー)などが含まれる。先天性パラミオトニー、カリウム惹起性ミオトニー(Na チャネルミオトニー)などは高カリウム性周期性四肢麻痺とオーバーラップする疾患である。各病型を分けるのに有用な特徴などについては別表を参考にする。

#### 確実

①②③に加え、④あるいは⑤を認めた上で除外診断を行い診断する。

#### ほぼ確実

①②③を認めた上で除外診断を行い診断する。

#### ① ミオトニーを認める 1)あるいは2)

1)臨床的にミオトニー現象(筋強直現象)を認める

(具体例)

眼瞼の強収縮後に弛緩遅延がみられる(lid lag)

手指を強く握った後に弛緩遅延が認められる(把握ミオトニー)

診察用ハンマーで母指球や舌などを叩くと筋収縮が見られる(叩打ミオトニー)

なお、ミオトニーの程度は、痛みや呼吸障害をきたすような重篤なものから、軽い筋のこわばり程度で気づきにくいものまでさまざまである

繰り返しの増悪(パラミオトニー)、寒冷での悪化を認めることがある(特に先天性パラミオトニー)

繰り返しの改善することがある(warm up 現象)

2)針筋電図でミオトニー放電を認める

② 発症は10歳以下

③ 病初期には筋力低下・筋萎縮を認めない。

④ 常染色体性優性あるいは劣性遺伝の家族歴がある

⑤ 骨格筋型 Na チャネルの  $\alpha$  サブユニットあるいは Cl チャネル遺伝子に本疾患特異的な変異を認める(注1)

#### 除外診断

筋強直性ジストロフィー

シュワルツ・ヤンペル 症候群

アイザックス症候群(neuromyotonia)

糖原病2型(Pompe 病)

#### 参考事項

- ・ 特に、先天性パラミオトニーは高カリウム性周期性四肢麻痺とオーバーラップする疾患であり、一過性の麻痺発作を呈することがある
- ・ 筋肥大(ヘラクレス様体型)を認めることがある。
- ・ カリウム惹起性ミオトニー(Na チャネルミオトニー)は、非常に強いミオトニーを呈する myotonia permanens、症状の変動する myotonia fluctans などに細分されることがある
- ・ 一部に進行性に軽度の筋力低下を示すことがある
- ・ Short exercise test は原因遺伝子が Na か Cl チャネルかの推定に有用とされる(注2)

#### 注1 本疾患特異的な変異

骨格筋型 Na チャネル  $\alpha$  サブユニットの遺伝子の変異によっては、高カリウム性周期性四肢麻痺、低カリウム性周期性四肢麻痺、先天性筋無力症候群などの原因ともなる。

#### 注2 short exercise test

short exercise test は短時間運動負荷(5-12 秒)後に1分間にわたって10秒ごとに複合筋活動電位(CMAP)を記録する。これを続けて3回施行するのが通常である(repeated short exercise test)。さらにcooling 下でのshort exercise test や臨床症状を加えることで原因遺伝子の候補推定がある程度可能と報告されている。

(臨床神経生理学 2001; 29: 221-7、Ann Neurol 2006; 60: 356-365、Ann Neurol 2011; 69: 328-40 など参照)

骨格筋チャネル病の各病型比較

		先天性ミオトニー		カリウム惹起性ミオトニー (Naチャンネルミオトニー) PAM	先天性パラミオトニー PMC	高カリウム性周期性四肢麻痺 HyperPP	低カリウム性周期性四肢麻痺 HypoPP
		Thomsen	Becker				
原因遺伝子		<i>CLCN1</i>		<i>SCN4A</i>			<i>CACNA1S</i> <i>SCN4A</i>
遺伝様式		AD	AR	AD			AD
発症年齢		数～10歳	数～20歳	0～10歳	数～10歳	数～10歳	5～20歳
麻痺発作	有無	なし	±	なし	あり	あり	あり
	発作時間		一過性		数十分～数時間	数十分～数時間	数時間～数日
臨床的ミオトニー	程度	軽度～中等度	中等度～重度	動揺性～重度までさまざま	軽度～中等度	中等度	なし
	眼瞼	あり		あり	あり	あり～±	なし
麻痺またはミオトニーの誘因		安静		運動、カリウム摂取	運動、寒冷	運動、寒冷、カリウム摂取	炭水化物、運動後の安静、ストレス
ミオトニーに対する影響	くりかえし運動	改善 (warm-up 現象)		なし	悪化 (paramyotonia)	?	
	寒冷	なし		はっきりしない	増悪	増悪	
筋肥大		軽度	中等度	軽度～中等度	±	±	なし

<重症度分類>

Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

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

※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。

## 1-5 遺伝性周期性四肢麻痺

### ○ 概要

#### 1. 概要

発作性の骨格筋の脱力・麻痺をきたす遺伝性疾患で、血清カリウム値の異常を伴うことが多い。発作時の血清カリウム値により低カリウム性周期性四肢麻痺と高カリウム性周期性四肢麻痺に分類される。

#### 2. 原因

骨格筋型カルシウムチャンネル $\alpha$ サブユニット(*CACNA1S*)や骨格筋型ナトリウムチャンネル $\alpha$ サブユニット(*SCN4A*)の遺伝子異常が原因となる。周期性四肢麻痺に不整脈(QT(QU)延長)と骨格奇形を伴う Andersen-Tawil 症候群では、カリウムチャンネル(*KCNJ2*, *KCNJ5*)の遺伝子異常が原因となる。変異が見出せない例もあることから他にも原因遺伝子が存在すると考えられる。

#### 3. 症状

脱力発作の持続は1時間から数日まで、程度も下肢のみといった限局性筋力低下から完全四肢麻痺までである。発作頻度も毎日から生涯に数回までとかなり幅がある。顔面・嚥下・呼吸筋の麻痺はあまり見られず、感覚や膀胱直腸障害はない。高カリウム性は低カリウム性より程度も軽く持続も短い。いっぽう、初回発作は低カリウム性が思春期ごろであるのに対し、高カリウム性は小児期と早い。発作の誘発因子として、低カリウム性では高炭水化物食、運動後の安静など、高カリウム性であれば寒冷、運動後の安静などがある。特殊なタイプとして周期性四肢麻痺に不整脈(QT(U)延長)と骨格奇形を合併する Andersen-Tawil 症候群がある。

高カリウム性では筋強直現象を臨床的にあるいは電気生理学的にしばしば認める。発作間欠期には筋力低下を認めないことが多いが、とくに低カリウム性において進行性・持続性の筋力低下を示す例が存在する。

#### 4. 治療法

根本治療は無く、麻痺発作急性期の対症療法、間欠期の麻痺予防治療に分けられるが、十分な効果が得られないこともしばしばである。

麻痺発作時の急性期治療としては、低カリウム性ではカリウムの経口あるいは経静脈投与が中心となる。重度の麻痺発作では投与にも関わらず、カリウム値の上昇が投与開始直後はなかなか見られないことが多い。高カリウム性では麻痺は軽度で持続も短いことが多いが、高カリウムによる不整脈、心停止に注意する必要がある。

麻痺の予防として低カリウム性および高カリウム性の両方にアセタゾラミドが有効な例があるが、逆に無効や増悪例もある。その他に、低カリウム性では徐放性のカリウム製剤、カリウム保持性利尿薬、高カリウム性ではカリウム喪失性利尿薬なども用いられる。

## 5. 予後

小児期から中年期まで麻痺発作を繰り返すが、初老期以降回数が減ることが多い。進行性・持続性の筋力低下を示す症例が少なからずあり、低カリウム性の約 1/4 に認められるとされる。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 1000 人

#### 2. 発病の機構

不明(骨格筋型カルシウムあるいはナトリウムチャネル遺伝子異常による事が多いが発病機構は不明)

#### 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(幼少期から長期にわたり発作を繰り返す。一部は進行性の筋力低下を示す)

#### 5. 診断基準

あり(研究班作成)

#### 6. 重症度分類

持続性筋力低下については Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。持続性筋力低下を示さない症例は研究班作成の麻痺発作重症度において重症を満たす場合に対象とする。

### ○ 情報提供元

「希少難治性筋疾患に関する調査研究班」

研究代表者 東北大学 教授 青木正志

## <重症度分類>

1)または、2)の確実例、ほぼ確実例を対象とする。

### 1) 遺伝性低カリウム性周期性四肢麻痺

#### 確実例

①②③に加え⑥あるいは⑦を認め、除外診断を除外できること(①の項目を一部しか満たさない場合、④⑤を認めること)

#### ほぼ確実例

①②③④を認め、除外診断を除外できること(①の項目を一部しか満たさない場合、⑤を認めること)

- ① 以下のすべての特徴を持つ麻痺(筋力低下)発作を呈する
  - 意識は清明
  - 発作時血清カリウム濃度が著明な低値を示す
  - 呼吸筋・嚥下筋は侵されない
  - 発作持続は数時間から1日程度
  - 発作は夜間から早朝に出現することが多い
  - 激しい運動後の休息、高炭水化物食あるいはストレスが誘因となった発作がある
- ② 発症は5歳から20歳
- ③ 発作間欠期には、筋力低下やCK上昇を認めない
- ④ 針筋電図でミオトニー放電を認めない
- ⑤ 発作間欠期にProlonged exercise test(運動試験)で振幅の漸減現象を認める(注1)  
(麻痺発作時の臨床的観察ができていない場合には有用)
- ⑥ 常染色体性優性遺伝の家族歴がある
- ⑦ 骨格筋型CaあるいはNaチャンネル $\alpha$ サブユニットの遺伝子に本疾患特異的な変異を認める(注2)

除外診断 二次性低カリウム性周期性四肢麻痺の原因となる下記疾患の鑑別が必須

甲状腺機能亢進症

アルコール多飲

K排泄性の利尿剤 カンゾウ(甘草)の服用

原発性アルドステロン症、Bartter症候群、腎細尿管性アシドーシス

慢性下痢・嘔吐

#### 参考事項

- 女性は男性に比べ症状が軽いことが多く、遺伝歴が見逃されることがある
- 発作からの回復期にはむしろ血清カリウム値が一時的に高値を示すことがある
- 高カリウム性周期性四肢麻痺に比べ麻痺発作の程度は重く、持続も長い
- 発作間欠期には筋力低下を認めないが一部に進行性に軽度の筋力低下を示すことがある
- 筋生検は診断のために必要ではないが、空胞、tubular aggregateを認めることがある
- 特殊なタイプとして低カリウム性周期性四肢麻痺に不整脈、骨格変形を合併するAndersen-Tawil症候群がある(原因遺伝子は、内向き整流カリウムチャンネル)

#### 注1 Prolonged exercise test について

典型的な麻痺発作が確認出来ない症例では、Prolonged exercise testによる麻痺の再現が有用である。長時間運動負荷(15-45秒ごとに3-4秒の短い休息を入れながら、2-5分間の負荷)後に最初は1-2分毎、その後は5分毎に、30-45分にわたってCMAPを記録する。一般に40%以上のCMAP振幅・面積の低下がある場合異常と判定されるが、人種差が指摘されており注意を要する。(臨床神経生理学 2001; 29: 221-7、Ann

Neurol 2004; 56: 650-661 など参照)

注2 本疾患特異的な変異

骨格筋型 Na チャネル  $\alpha$  サブユニットの遺伝子の変異によっては、低カリウム性周期性四肢麻痺のみならず高カリウム性周期性四肢麻痺、先天性筋無力症候群などの原因ともなる。

## 2) 遺伝性高カリウム(正カリウム)性周期性四肢麻痺

確定

- ①②③に加え⑥あるいは⑦を認め、除外診断を除外できること(①の項目を一部しか満たさない場合、⑤を認めること)

ほぼ確定

- ①②③④を認め、除外診断を除外できる(①の項目を一部しか満たさない場合、⑤を認めること)

- ① 以下のすべての特徴を持つ麻痺(筋力低下)発作を呈する
  - 意識は清明
  - 発作時血清カリウム濃度が高値あるいは正常を示す
  - 呼吸筋・嚥下筋は侵されない
  - 発作持続は数 10 分から数時間程度
  - 寒冷、果物など高カリウム食の摂取、空腹あるいは安静(不動)が誘因となった発作がある
- ② 発症は 15 歳まで
- ③ 発作間欠期には通常筋力低下を認めない
- ④ ミオトニーを認める 1)あるいは2)
  - 1) 臨床的にミオトニー現象(筋強直現象)を認める(具体例)
    - 眼瞼の強収縮後に弛緩遅延がみられる(lid lag)
    - 手指を強く握った後に弛緩遅延が認められる(把握ミオトニー)
    - 診察用ハンマーで母指球や舌などを叩くと筋収縮が見られる(叩打ミオトニー)
    - なお、ミオトニーの程度は、軽い筋のこわばり程度で気づきにくいものもある
    - 繰り返しの増悪(パラミオトニー)、寒冷での悪化を認めることがある
  - 2) 針筋電図でミオトニー放電を認める
- ⑤ 発作間欠期に Prolonged exercise test(運動試験)で振幅の漸減現象を認める(注1)  
(麻痺発作時の臨床的観察ができていない場合には有用)
- ⑥ 常染色体性優性遺伝の家族歴がある
- ⑦ 骨格筋型 Na チャネルの  $\alpha$  サブユニットの遺伝子に本疾患特異的な変異を認める(注2)

除外診断 二次性高カリウム性周期性四肢麻痺の原因(K保持性の利尿薬、アジソン病、腎不全など)および他のミオトニーを呈する疾患(筋強直性ジストロフィーや先天性ミオトニーなど)

参考事項

- 先天性パラミオトニー、カリウム惹起性ミオトニー(Na チャネルミオトニー)と症状がオーバーラップする疾患である。それぞれの特徴・鑑別などについては別紙参考。
- 発作時に筋痛を伴うことがある
- 発作からの回復期にはむしろ血清カリウム値が一時的に低値を示すことがある
- 低カリウム性周期性四肢麻痺に比べ麻痺発作の程度は軽く、持続も短い
- 発作間欠期には筋力低下を認めないが CK 上昇は認めることがある。一部に進行性に軽度の筋力低下を示すことがある
- 筋生検は診断のために必要ではないが、空胞、tubular aggregate を認めることがある

注1 Prolonged exercise test について

典型的な麻痺発作が確認出来ない症例では、Prolonged exercise test による麻痺の再現が有用である。長時間運動負荷(15-45 秒ごとに 3-4 秒の短い休息を入れながら、2-5 分間の負荷)後に最初は 1-2 分毎、その後は 5 分毎に、30-45 分にわたって CMAP を記録する。一般に 40%以上の CMAP 振幅・面積の低下がある場合異常と判定されるが、人種差が指摘されており注意を要する。(臨床神経生理学 2001; 29: 221-7、Ann Neurol 2004; 56: 650-661 など参照)

注2 本疾患特異的な変異

骨格筋型 Na チャネル  $\alpha$  サブユニットの遺伝子の変異によっては、高カリウム性周期性四肢麻痺のみならず低カリウム性周期性四肢麻痺、先天性筋無力症候群などの原因ともなる。

## <重症度分類>

持続性筋力低下については Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。持続性筋力低下を示さない症例や Barthel Index で 85 点以上の症例は研究班作成の麻痺発作重症度において重症を満たす場合に対象とする。

麻痺発作重症度 （最低 6 カ月の診療観察期間の後に判定する）

軽症

歩行に介助を要する状態が 1 時間以上続く麻痺発作のあった日が、平均で月に 1 日未満

中等症

歩行に介助を要する状態が 1 時間以上続く麻痺発作のあった日が、平均で月に 1 日以上

重症

歩行に介助を要する状態が 1 時間以上続く麻痺発作のあった日が、平均して月に 4 日以上

○機能的評価:Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

※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。

## 1-6 アトピー性脊髄炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

アトピー性脊髄炎とは、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎などのアトピー素因を有する患者で見られる脊髄炎である。1997年に吉良らが4例の高IgE血症とアトピー性皮膚炎を伴った、四肢の異常感覚(じんじん感)を呈し頸髄後索を主病変とする脊髄炎を報告し、アトピー性脊髄炎と命名した。

#### 2. 原因

本疾患の発症メカニズムは不明である。疾患の定義であるアトピー素因の存在や高IgE血症から考えると、ヘルパーT細胞のThバランスは末梢において主にTh2に偏っていると思われる。すなわち、Th2細胞のシグナルは形質細胞からのIgE産生を促進。これにより肥満細胞からヒスタミンなどが遊離し、血管透過性の亢進をきたす。また、Th2は末梢血好酸球も活性化・増殖させる。末梢組織で増殖したTh2細胞は脳脊髄液腔へ侵入し、準備状態となる。実際の患者髄液中ではIL-9とCCL11(eotaxin)の増加が見られる。CCL11は好酸球上のCCR3およびCCR5と結合し細胞遊走因子として働き、IL-9はTh2からTh9への分化を誘導すると考えられている。

#### 3. 症状

アトピー性脊髄炎は、基礎となるアトピー性疾患の増悪後に発症する傾向がある。発症様式は急性、亜急性、慢性それぞれ3割で、単相性経過は3割、あとの7割は動揺性に慢性の経過をたどる。初発症状は7割で四肢遠位部の異常感覚(じんじん感)や感覚鈍麻で、運動障害も6割に見られるが軽症である事が多い。深部反射は8割で亢進し、排尿障害を伴う事もある。

#### 4. 治療法

村井らによるアトピー脊髄炎患者26例の治療効果の検討では、ステロイド(CS)治療のみ、もしくは免疫グロブリン静注療法(IVIg)のみではそれぞれ72%、60%の患者で臨床症状の改善が見られた。一方血漿交換(PE)は単独でも9割の患者で臨床症状の改善が見られ、他の治療と比較し有意に効果的であった。第2回全国調査では6割でCS治療が行なわれており、PEは25%で施行されたに過ぎなかったが、そのうち8割で有効であった。PEは本疾患の治療としてまだ一般的ではないが、CS治療に反応しない症例にはPEを積極的に施行すべきである。

#### 5. 予後

本疾患の障害度は罹病期間と正の相関を示し、罹病期間が長くなるほど総合障害度評価尺度(EDSS)スコア(10段階評価で10点が最重症)が高くなり、中でも感覚機能障害度は強い正の相関を示す。このように本症患者は進行性の異常感覚や神経障害性疼痛に長期間苦しめられる。本疾患の予後は、全体としてみると発症から6.6年後のEDSSスコアで平均2.3点程度の障害であるが、7年以上長期に経過観察した患者の約4割がEDSSスコアで重症度基準の4.5以上であったとする報告がある。

○ 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  
不明(アレルギー性疾患と同様の機序による可能性があるが詳細は不明)
3. 効果的な治療方法  
未確立(ステロイド治療や免疫グロブリンよりも血漿交換が有効と考えられるが、症例が少なく確証なし)
4. 長期の療養  
必要(一般的に歩行不能になるまで悪化する症例はまれであるが、再発するので免疫治療が繰り返し必要となる症例が多い)
5. 診断基準  
あり(磯部ら、Neurology 2012)
6. 重症度分類  
多発性硬化症で広く一般的に用いられる Kurtzke の総合障害度スケールを重症度分類に用いて、4.5 以上を対象とする。  
Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS)

○ 情報提供元

「臨床疫学調査結果・新規免疫検査結果に基づくアトピー性脊髄炎の新規診断基準作成とその国内外での臨床応用」

研究代表者 九州大学 教授 吉良 潤一

### <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

絶対基準: 以下をすべて満たす

- (1) 原因不明の脊髄炎(下記の除外すべき疾患が除外されていること)
- (2) 抗原特異的 IgE 陽性
- (3) Barkhof の MS らしい脳 MRI 基準(1Gd, 9JCx, 1Infratent, 3 periventricular)を満たさない

病理基準:

脊髄生検組織で、血管周囲リンパ球浸潤や好酸球の浸潤をみとめ、肉芽腫を伴う事もある

相対基準:

- (1) 現在または過去のアトピー性疾患歴
- (2) 高 IgE 血症(>240 U/ml)
- (3) 髄液中 IL9 (>14.0 pg/ml) もしくは CCL11 (>2.2 pg/ml)を認める
- (4) オリゴクローナルバンドなし

除外すべき疾患: 寄生虫性脊髄炎、多発性硬化症、膠原病・血管炎、HTLV-1 関連脊髄症、サルコイドーシス、視神経脊髄炎、神経梅毒、頸椎症性脊髄症、脊髄腫瘍、脊髄血管奇形・動静脈瘻

### <診断のカテゴリー>

Definite: A: 絶対基準+病理基準

B:絶対基準+2 個以上の相対基準(1-3)のうち 2 個以上)+相対基準(4)

Probable: A:絶対基準+相対基準(1-3)のうち 1 個+相対基準(4)

B:絶対基準+相対基準(1-3)のうち 1 個

<重症度分類>

Kurtzke の総合障害度スケールを用いて 4.5 以上を対象とする。

<参考；総合障害度（EDSS）の評価基準>

EDSS	0	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	9.5	10																																																																																																																																																																																			
<table border="1"> <tr> <td colspan="10">歩行可能（補助なし歩行）</td> <td colspan="2">補助具歩行</td> <td colspan="2">車イス生活</td> <td colspan="2">ベッド生活</td> <td colspan="1">Death (MS のため)</td> </tr> <tr> <td colspan="10">神経学的所見</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> <td colspan="1"></td> </tr> <tr> <td colspan="2">正常</td> <td colspan="2">ごく軽い徴候</td> <td colspan="2">軽度障害</td> <td colspan="2">中等度障害</td> <td colspan="2">比較的高度障害</td> <td colspan="2">高度障害</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> <td colspan="1"></td> </tr> <tr> <td colspan="10">歩行可能域（約）</td> <td colspan="2">補助具必要</td> <td colspan="2">非イスへの乗降</td> <td colspan="2">一日の大半</td> <td colspan="2">体の自由が</td> <td colspan="1"></td> </tr> <tr> <td colspan="10">補助なし・休まず</td> <td colspan="2">補助具必要</td> <td colspan="2">一人で出来る</td> <td colspan="2">ベッド外</td> <td colspan="2">ベッド内</td> <td colspan="1">きかずベッドで寝たり</td> </tr> <tr> <td colspan="2">&gt;500m</td> <td colspan="2">500m</td> <td colspan="2">300m</td> <td colspan="2">200m</td> <td colspan="2">100m</td> <td colspan="2">100m (片側)</td> <td colspan="2">100m (両側)</td> <td colspan="2">助け必要な時あり</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> <td colspan="1"></td> </tr> <tr> <td colspan="10">終日の十分な活動</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2">補助あっても5m以上歩けず</td> <td colspan="2">2, 3歩以上歩けず</td> <td colspan="2">身の回りのこと</td> <td colspan="2">意思伝達・飲食</td> <td colspan="1"></td> </tr> <tr> <td colspan="10">出来る</td> <td colspan="2">出来ない</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2">多くの事が出来る</td> <td colspan="2">ある程度出来る</td> <td colspan="2">出来る</td> <td colspan="1">出来ない</td> </tr> <tr> <td colspan="2">自分で出来る</td> <td colspan="2">最小限の補助が必要</td> <td colspan="2">特別な設備が必要</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="1"></td> </tr> </table>																					歩行可能（補助なし歩行）										補助具歩行		車イス生活		ベッド生活		Death (MS のため)	神経学的所見																	正常		ごく軽い徴候		軽度障害		中等度障害		比較的高度障害		高度障害											歩行可能域（約）										補助具必要		非イスへの乗降		一日の大半		体の自由が			補助なし・休まず										補助具必要		一人で出来る		ベッド外		ベッド内		きかずベッドで寝たり	>500m		500m		300m		200m		100m		100m (片側)		100m (両側)		助け必要な時あり							終日の十分な活動												補助あっても5m以上歩けず		2, 3歩以上歩けず		身の回りのこと		意思伝達・飲食			出来る										出来ない						多くの事が出来る		ある程度出来る		出来る		出来ない	自分で出来る		最小限の補助が必要		特別な設備が必要																
歩行可能（補助なし歩行）										補助具歩行		車イス生活		ベッド生活		Death (MS のため)																																																																																																																																																																																							
神経学的所見																																																																																																																																																																																																							
正常		ごく軽い徴候		軽度障害		中等度障害		比較的高度障害		高度障害																																																																																																																																																																																													
歩行可能域（約）										補助具必要		非イスへの乗降		一日の大半		体の自由が																																																																																																																																																																																							
補助なし・休まず										補助具必要		一人で出来る		ベッド外		ベッド内		きかずベッドで寝たり																																																																																																																																																																																					
>500m		500m		300m		200m		100m		100m (片側)		100m (両側)		助け必要な時あり																																																																																																																																																																																									
終日の十分な活動												補助あっても5m以上歩けず		2, 3歩以上歩けず		身の回りのこと		意思伝達・飲食																																																																																																																																																																																					
出来る										出来ない						多くの事が出来る		ある程度出来る		出来る		出来ない																																																																																																																																																																																	
自分で出来る		最小限の補助が必要		特別な設備が必要																																																																																																																																																																																																			
E D S S と F S 組 合 わ せ	FS0	8	7	6		4	5	6	3	7	8	7	8	7	8	7					FS0																																																																																																																																																																																		
	FS1	*	1	2	7	6	7	5	6	7	8	7	8	7	8	7						FS1																																																																																																																																																																																	
	FS2				1	2	3	1	2	5	8	7	8	7	8	7						FS2																																																																																																																																																																																	
	FS3						1	1	2													FS3																																																																																																																																																																																	
	FS4									1												FS4																																																																																																																																																																																	
	FS5												1									FS5																																																																																																																																																																																	
FS6																					FS6																																																																																																																																																																																		

\*他に精神機能は1 (FS) でもよい \*\*非常に希であるが躯体路機能5 (FS) のみ

<EDSS 評価上の留意点>

○EDSS は、多発性硬化症により障害された患者個々の最大機能を、神経学的検査成績をもとに評価する。

○EDSS 評価に先立って、機能別障害度 (FS) を下段の表により評価する。

○EDSS の各グレードに該当する FS グレードの一般的な組み合わせは中段の表に示す。歩行障害がない (あっても >500m 歩行可能) 段階の EDSS (≦3.5) は、FS グレードの組み合わせによって規定される。

また EDSS ≧4.0 では、ADL のみによって規定される。しかし前者の EDSS (≦3.5) 評価上、とくに視覚機能 (FS) のグレードのみは、次のように実際のグレードを 1/2 にして算定する。

実際に 7 段階に判定された視覚機能 (FS) グレード	0	1.2	3.4	5.6
EDSS 評価上算定する視覚機能 (FS) グレード	0	1.1	2.2	3.3

○FS および EDSS の各グレードにびつたりのカテゴリーがない場合は、一番近い適当なグレードを採用する。

### <参考、機能別障害度 (FS : Functional system) の評価基準>

FS	錐体路機能	小脳機能	脳幹機能	感覚機能	膀胱直腸機能	視覚機能	精神機能	その他
0	⑧ 正常	⑧ 正常	⑧ 正常	⑧ 正常	⑧ 正常	⑧ 正常	⑧ 正常	⑧ なし
1	① 異常所見あるが障害なし	① 異常所見あるが障害なし	① 異常所見のみ	① 1~2 肢 振動覚または描字覚の低下	① 軽度の遅延・切迫・尿閉	① 暗点があり、矯正視力 0.7 以上	① 情動の変化のみ	① あり
2	② ごく軽い障害	② 軽度の失調	② 中等度の眼振 軽度の他の脳幹機能障害	② 1~2 肢 軽度の触・痛・位置覚の低下 中等度の振動覚の低下 振動覚のみ低下 3~4 肢	② 中等度の遅延・切迫・尿閉 希な尿失禁	② 悪い方の眼に暗点あり、矯正視力 0.7~0.3	② 軽度の知能低下	
3	③ 軽度~中等度の対麻痺・片麻痺 高度の単麻痺	③ 中等度の脳幹または四肢の失調	③ 高度の眼振 高度の外眼筋麻痺 中等度の他の脳幹機能障害	③ 1~2 肢 中等度の触・痛・位置覚の低下 完全な振動覚の低下 軽度の触・痛覚の低下 中等度の固有覚の低下 3~4 肢	③ 頻繁な失禁	③ 悪い方の眼に大きな暗点 中等度の視野障害 矯正視力 0.3~0.2	③ 中等度の知能低下	
4	④ 高度の対麻痺・片麻痺 中等度の四肢麻痺 完全な単麻痺	④ 高度の四肢全部の失調	④ 高度の構音障害 高度の他の脳幹機能障害	④ 1~2 肢 高度の触・痛覚の低下 固有覚の消失 (単独 or 合併) 2 肢以上 中等度の触・痛覚の低下 3 肢以上 高度の固有覚の消失	④ ほとんど導尿を要するが、直腸機能は保たれている	④ 悪い方の眼に高度視野障害 矯正視力 0.2~0.1 悪い方の眼は [grade 3] で 良眼の視力 0.3 以下	④ 高度の知能低下 (中等度の慢性脳虚脱)	
5	⑤ 完全な対麻痺・片麻痺 高度の四肢麻痺	⑤ 失調のため協調運動全く不能	⑤ 嚥下または構音全く不能	⑤ 1~2 肢 頭以下 全感覚の消失 中等度の触・痛覚の低下 ほとんどの固有覚の消失	⑤ 膀胱機能消失	⑤ 悪い方の眼の矯正視力 0.1 以下 悪い方の眼は [grade 4] で 良眼の視力 0.3 以下	⑤ 高度の痴呆 高度の慢性脳虚脱	
6	⑥ 完全な四肢麻痺			⑥ 頭以下 全感覚消失	⑥ 膀胱・直腸機能消失	⑥ 悪い方の眼は [grade 5] で 良眼の視力 0.3 以下		
?	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明
X	小脳機能: 脱力 (錐体路機能 [grade 3] 以上) により判定困難な場合、grade とともにチェックする。					視覚機能: 耳鏡着白がある場合、grade とともにチェックする。		

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

## 1-7 脊髄空洞症

### ○ 概要

#### 1. 概要

脊髄内に空洞(syrinx)が形成され、小脳症状、下位脳神経症状、上下肢の筋力低下、温痛覚障害、自律神経障害、側弯症など多彩な神経症状、全身症状を呈する疾患であり、種々の原因で発症する。

#### 2. 原因

Chiari I 型奇形、種々の dysraphism(脊椎ひれつ)を伴うもの、繫留脊髄、頭蓋頸椎移行部の骨奇形など、外傷後の脊髄空洞症、癒着性脊髄くも膜炎に続発するものなどがある。なお髄内腫瘍に伴うものは、腫瘍組織に伴う嚢胞として、脳脊髄液の循環動態の異常を基盤とする空洞症と区別されて論じられることが多い。

#### 3. 症状

空洞のある脊髄領域の温痛覚を含めた表在感覚障害がある一方、振動覚や関節位置覚が保持され(解離性感覚障害)、左右差があるのが特徴である。その他に自律神経症状、空洞が拡大すると錐体路徴候、後索の障害もみられるようになる。

#### 4. 治療法

内科的薬物療法、理学療法、外科的に大孔部減圧術、空洞—くも膜下腔短絡術などの手術が行われる。対症的治療としての手術療法は確立しており、手術療法により臨床症状が寛解する症例もある。しかし、根治療法ではないので、脊髄内の空洞は完全には消失せず残存する例がある。手術療法後も後遺症により継続的な治療を必要とする症例も存在する。

#### 5. 予後

治療により寛解が得られる場合もあるが、継続的な治療が必要な場合もある。

### ○ 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

不明

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(対症的治療は確立しているが、根治療法はない)

#### 4. 長期の療養

必要(治療により寛解が得られた場合には不要であるが、継続的な療養な場合もある。)

5. 診断基準

あり(神経変性疾患に関する調査研究班)

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>

脊髄空洞症の診断基準において、無症候性脊髄空洞症及び続発性脊髄空洞症を除く

### I. 診察所見

緩徐に発病し、以下の症候から少なくとも1項目を認める。

- 1) 片側または両側上肢もしくは頸部や体幹の感覚障害
- 2) 片側または両側上肢の筋力低下および萎縮
- 3) 足底反射異常を伴う痙性または弛緩性対麻痺
- 4) Horner 症候、瞳孔不同、発汗障害、爪の発育障害、起立性低血圧、神経原性関節症、患側の手足の肥大などの自律神経障害
- 5) Horner 症候、瞳孔不同、眼振、顔面感覚の低下、舌の萎縮および線維束性収縮、嚥下困難、嘔声、胸鎖乳突筋萎縮などの脳神経症候
- 6) 側弯症

### II. 神経放射線所見

空洞の証明は必須事項とする。

- 1) MRI で脊髄内に偏在性あるいは中心性の空洞を認める(隔壁様構造物はあってもよい)。体内金属等によって MRI 検査が施行できない場合には、水溶性造影剤による CT ミエログラフィーにより空洞を確認できる。
- 2) Chiari 奇形、頭蓋頸椎移行部の骨奇形、脊柱側弯などを伴うことが多い。

#### 注 1) 空洞症の MRI 所見

T<sub>1</sub> 強調画像で辺縁が明瞭な髄液と同じ信号強度を示す髄内占拠病変が上下数節にわたり存在することをもって、

脊髄空洞症と診断する。この際、胎生期中心管遺残は除外する。

#### 注 2) Chiari 奇形の定義

- 1 型: 小脳扁桃が大後頭孔より 3mm 以上下垂し、原則として小脳扁桃の変形を生じているもの。延髄の下垂を伴ってもよい。
- 2 型: 小脳下部(主に虫部)と延髄が大後頭孔より下垂し、第 4 脳室も下垂する。原則として腰仙部に脊髄瘤または脊髄髄膜瘤を伴う。

### III. 鑑別診断

以下の疾患が除外されていること。

- 1) 脳幹部・高位脊髄腫瘍
- 2) 環軸椎脱臼
- 3) 頸椎椎間板ヘルニア
- 4) 加齢に伴う変形性脊椎症や靭帯骨化症による脊髄症及び脊髄根症
- 5) 運動ニューロン疾患

- 6) 若年性一側性上肢筋萎縮症(平山病)
- 7) 特発性側弯症

#### IV. 参考所見

- 1) 空洞形成の急激な進行に先立って、脊髄の腫大と浮腫を伴う presyrinx state と称される状態がある。
- 2) 既往に難産あるいは分娩時外傷がみられることがある。
- 3) 一部に家族歴をみることがある。
- 4) 時に進行停止例や自然緩解例がある。
- 5) 外傷や癒着性くも膜炎などに続発する場合がある。
- 6) 髄内腫瘍に伴うものは腫瘍嚢胞(Tumor cyst)とし、空洞とはしない

#### V. 診断と分類

##### A) 症候による分類

###### 1) 症候性脊髄空洞症

上記 I、II-1)、IIIの全てを満たす脊髄空洞症。

###### 2) 無症候性脊髄空洞症

検査で偶然に見つかった脊髄空洞症で、II-1)とIIIを満たすもの。

##### B) 成因による分類

###### 1) Chiari 奇形 1 型を伴う脊髄空洞症

###### 2) Chiari 奇形 2 型に伴う脊髄空洞症

a) 開放性二分脊椎(脊髄髄膜瘤または脊髄破裂)

b) 潜在性二分脊椎(脊髄脂肪腫、緊張性終糸、割髄症、皮膚洞、髄膜瘤、脊髄嚢胞瘤などを含む)

###### c) 上記二分脊椎を伴わないもの

###### 3) 頭蓋頸椎移行部病変や脊椎において骨・脊髄の奇形を伴い、Chiari 奇形を欠く脊髄空洞症

###### 4) 癒着性くも膜炎に続発した脊髄空洞症

###### 5) 外傷に続発した脊髄空洞症

###### 6) そのほかの続発性脊髄空洞症

###### 7) 上記のいずれにも該当しない特発性脊髄空洞症

4) 5) 6)を続発性脊髄空洞症とする。

## <重症度分類>

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

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

## 食事・栄養 (N)

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

## 呼吸 (R)

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

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

## 1-8 顕在性二分脊椎

### ○ 概要

#### 1. 概要

神経管の閉鎖障害により発症する疾病は、二分脊椎、無脳症、脳留などがある。無脳症と脳留は過半数が自然流産するか、妊娠中絶をうけるか、出生しても24時間以内に死亡する。また、二分脊椎は通常顕在性二分脊椎(spina bifida aperta)と潜在性二分脊椎(spina bifida occulta)の2つの病態を包括することが多いが、発生学的にこの両者は相違するので、同一の分類に区分し、画一的に議論することは適切でないと思われる。神経管閉鎖障害は、妊娠6週(受精4週後)頃に発症する。妊娠前から葉酸を摂取すると神経管閉鎖障害の50-70%を防止できることが判明した。病態は水頭症、歩行障害、膀胱機能障害、排便障害などが主要な臨床症状であり、脳神経外科、整形外科、泌尿器科、リハビリテーション科などの包括的な治療を必要とする。

#### 2. 原因

栄養因子、環境因子、遺伝因子が3つのリスク因子とされている。特に血清中の葉酸(ビタミンB9)が不足して、ホモシステイン濃度が上昇し、DNAの合成が障害されて、上記の奇形が発症する。

#### 3. 症状

水頭症、Chiari II奇形、歩行障害、褥瘡、尿失禁、膀胱機能障害、排便機能障害、知能障害などが発症する。

#### 4. 治療法

顕在性二分脊椎の予防法は、妊娠前から葉酸を摂取することであり、発生率は50-70%減少する。しかしながら、全例を予防することは困難である。発症後は先天性奇形に基づく病態に対する対症療法が必要である。例えば、脳室腹腔シャント術、下肢の腱切り術、下肢のリハビリテーション、清潔間欠導尿法、膀胱碎石術、膀胱拡大術、膀胱尿管逆流根治術、尿道スリング手術、人工尿道括約筋埋め込み術、順行性浣腸法などである。

#### 5. 予後

近年の医学水準の向上により、平均寿命は延長し、患者のQOLは大きく改善している。されど生涯にわたる身体機能のリハビリテーションが必要となる。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

分娩10,000件あたり5.0-6.0件の発生率。年間500-600名の患児が出生している。

#### 2. 発病の機構

不明(発生時の異常と考えられている。葉酸摂取不足の関与する症例が多い)。

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(継続した治療、リハビリテーションが必要)
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

「二分脊椎の予防指針作成:二分脊椎の病因探索と葉酸情報の伝達システムの研究班」  
研究代表者 津島リハビリテーション病院院長 近藤厚生

## <診断基準>

### 顕在性二分脊椎の診断基準

#### A 外表所見

生下時に胸腰椎、仙骨部の異常な嚢胞性腫瘤(以下のいずれか)を認める。

1. 脊髄髄膜瘤(myelomeningocele): 嚢胞内に神経線維を含む腫瘤で、外表所見は腫瘤中心の皮膚が欠損し、脊髄組織が露出している。
2. 脊髄披裂(myeloschisis): 開放された脊髄が露出した状態になっており、脊髄中心管その正中部に認められる。
3. 脊髄瘤(myelocele) : 内容物は脳脊髄液と硬膜で形成されていて、嚢胞状になっている。
4. 脊髄嚢瘤(myelocystocele) : 脊髄中心管が嚢胞状になっている。別名、脊髄嚢空洞症(syringomyelocele)と呼ぶ。

#### B 神経症状(病変部位以下で1~3の神経脱落症状をすべて認める)

1. 運動障害
2. 知覚障害
3. 膀胱直腸障害
4. てんかん、水頭症

#### C 画像検査所見

1. 水頭症: CT や超音波検査で脳室の著明な拡大
2. Chiari II 型奇形: MRI にて延髄・第4脳室・小脳が大後頭蓋窩へ陥没している。
3. 膀胱尿道造影: 膀胱頸部の弛緩像、膀胱尿管逆流、膀胱壁の肉柱変形、膀胱容量の減少などを認める
4. 四肢の単純XP: 股関節の脱臼、足関節の変形、脊椎の側弯、脊椎の後弯などを認める
5. 腹部の単純XP: 宿便、結腸ガス、巨大結腸などを認める

#### D 鑑別診断

以下の疾患を除外する。

##### 1. 潜在性二分脊椎

神経管閉鎖障害により発生するが、外表に神経組織の露出がなく、ほぼ正常な皮膚に覆われている。多くは腰仙部に位置し、皮下腫瘤(subcutaneous tumor)、小陥凹(dimble)、血管腫(hemangioma)、多毛症(hypertrichosis)、母斑(nevus)などの表皮の異常所見を併発する。典型的な病態は脂肪脊髄髄膜瘤(lipomyelomeningocele)、先天性皮膚洞(congenital dermal sinus)、割髄症(diastematomyelia)、仙骨欠損症(sacral agenesis)などである。

## <診断のカテゴリー>

A+Bを満たしDの鑑別すべき疾患を除外したものを、顕在性二分脊椎と診断する

〈重症度分類〉

機能的評価 Barthel Index: 85 点以下を対象とする

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

※なお、症状の程度が上記の重要度分類などで一定以上に該当しないものであるが、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。

## 1-9 アイザックス症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

アイザックス症候群は持続性の四肢・躯幹の筋けいれん、ミオキミア、ニューロミオトニアを主徴とする疾患である。電位依存性カリウムチャネルに対する自己抗体（抗 VGKC 複合体抗体）が関連する。より重症型のモルバン症候群は、上記に加え、不整脈、尿失禁などの多彩な自律神経系の症状と重度の不眠、夜間行動異常、幻覚、記憶力障害などの中枢神経症状を呈する。また健忘、失見当識障害、てんかん発作など中枢神経症状のみを呈する抗 VGKC 複合体抗体関連脳炎という疾患単位もある。

#### 2. 原因

発症機構については不明である。一部の症例に胸腺腫が関連している。免疫介在性に末梢神経終末部の電位依存性カリウムチャネル(VGKC)の機能障害が起こるとされている。抗 VGKC 複合体抗体の陽性率は、約 3 割程度である。

#### 3. 症状

アイザックス症候群の中心となる症候は末梢運動神経の過剰興奮性によるものであり、四肢、躯幹に見られる筋けいれん、筋硬直、ニューロミオトニア(叩打性ミオトニアを認めない神経由来の筋弛緩遅延)と、ミオキミア、線維束れん縮などの不随意運動を特徴とする。持続性の筋けいれん・筋硬直は筋肥大を起こすこともあり、さらに強くなると筋力低下が見られることもある。運動症状のみならず、疼痛、しびれ感などの感覚異常もしばしば見られる。時に複合性局所疼痛症候群様の激しい痛みで日常生活動作が制限される。その他に自律神経の興奮性異常によると思われる発汗過多、皮膚色調の変化、高体温を示す場合もある。筋けいれん・筋硬直が高度となり、疼痛とともに、歩行や体動が困難となり日常生活に重大な支障を生じる。一方、モルバン症候群は、アイザックス症候群の典型的な症状に、大脳辺縁系の異常を示唆する空間的・時間的記憶力障害、幻覚、近時記憶障害、不眠、複雑な夜間行動障害や、不整脈、便秘、尿失禁などの多彩な自律神経症状を伴う。

#### 4. 治療法

根治治療は確立していない。アイザックス症候群関連疾患はいずれも希な疾患で、RCT 等のエビデンスはない。もし胸腺腫や肺癌を合併している場合は、その切除により臨床症状の改善が見られる。しかし切除後もある程度症状が持続することがあり、その際には後療法として免疫療法や対症療法が必要なことがある。

基本的な治療方針は、日常生活にさほど影響がなければ、まずは、末梢神経の Na チャネルを抑制することで過剰興奮性を抑える抗てんかん薬などによる対症療法を行う。

抗 VGKC 複合体抗体陽性で、自己免疫関連と考えられる症例、難治症例や、日常生活に著しい支障を来す場合は、血漿交換による抗 VGKC 複合体抗体の除去が有効である。重症筋無力症合併例では、血漿交

換後のステロイドとアザチオプリンの併用での後療法が推奨されている。また一部の症例でリツキシマブ投与が有効である。

## 5. 予後

発症要因は不明で、発症すると症状は持続し自然寛解は稀である。症状は寒冷などの自然環境や運動、日常生活の負荷により変動する。治療によって症状の改善を見るが、完治までは至らないことが多く、長期にわたる治療を要する。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 100人
2. 発病の機構  
不明(自己抗体などによる末梢神経終末部での電位依存性カリウムチャネルの機能異常と関連)
3. 効果的な治療方法  
未確立(抗てんかん薬による対症療法、ステロイド、血漿交換療法)
4. 長期の療養  
必要(再発性の疾患である)
5. 診断基準  
あり(免疫性神経疾患に関する調査研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
機能的評価: Barthel Index 85 点以下を対象とする。

### ○ 情報提供元

「Isaacs 症候群の診断、疫学および病態解明に関する研究」

研究代表者 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学 講師 渡邊 修

### <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### アイザックス症候群の診断基準

#### A 主要症状・所見

1. 睡眠時も持続する四肢・躯幹の持続性筋けいれんまたは筋硬直(必須)
2. Myokymic discharges、neuromyotonic discharges など筋電図で末梢神経の過剰興奮を示す所見
3. 抗 VGKC 複合体抗体が陽性(72pM 以上)
4. ステロイド療法やその他の免疫療法、血漿交換などで症状の軽減が認められる

#### B 支持症状・所見

1. 発汗過多
2. 四肢の痛み・異常感覚
3. 胸腺腫の存在
4. 皮膚色調の変化
5. その他の自己抗体の存在(抗アセチルコリン受容体抗体、抗核抗体、抗甲状腺抗体)

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

Stiff-man 症候群や筋原性のミオトニア症候群、McArdle 病などを筋電図で除外する

### <診断のカテゴリー>

Definite: Aのうちすべてを満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: Aのうち1に加えてその他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

Possible: Aのうち1を満たし、Bのうち1項目以上

### <診断のポイント>

自己免疫的機序で、末梢神経の過剰興奮による運動単位電位(MUP)の自動反復発火がおこり、持続性筋収縮に起因する筋けいれんや筋硬直が起こる。末梢神経起源なので叩打ミオトニアは生じないが、把握ミオトニア様に見える手指の開排制限は起こりうる

<重症度分類>

機能的評価:Barthel Index 85 点以下を対象とする。

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

※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。

## 1-10 遺伝性ジストニア

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

遺伝性ジストニアは OMIM に登録されている DYT シリーズに属する群と金属代謝に関連する NBIA シリーズに属する疾患が多くを占める。

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

#### 2. 原因

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

#### 3. 症状

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

#### 4. 検査所見:

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

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

#### 5. 治療

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

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

## 6. 予後

通常、治療により症状は一定程度改善しても根治せず持続する。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 500 人
2. 発病の機構  
未解明
3. 効果的な治療方法  
未確立(対照的治療は存在するが、根治療法は未確立)
4. 長期の療養  
継続的な長期療養が必要
5. 診断基準  
あり(平成 15 年度、20 年度ジストニア研究班:研究代表者長谷川一子)
6. 重症度分類  
Barthel-Index を用いて 85 点以下を対象とする。

### ○ 情報提供元

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」  
研究代表者 鳥取大学脳神経内科 教授 中島健二

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

## ＜診断基準＞

いずれかの病型で確定診断されたものを対象とする。

### 遺伝性ジストニアの診断基準

#### A 症状

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

#### B 特徴とされる所見

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

#### C 検査所見

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

#### D 診断、鑑別診断

(1)以下の疾患を鑑別する。

Wilson 病、遺伝性神経変性疾患: SCA1,2,3,17, PARK2,6,15, 家族性痙性対麻痺, Huntington 病, 有棘赤血球症, GM2 ガングリオシドーシス, GM1 ガングリオシドーシス, Niemann-Pick 病, Rett 症候群、Parkinson 病、Parkinson 症候群、脳血管障害など。抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニアでは、薬歴聴取が重要である。

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

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

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

図. 長谷川班による遺伝性ジストニアの診断フローチャート

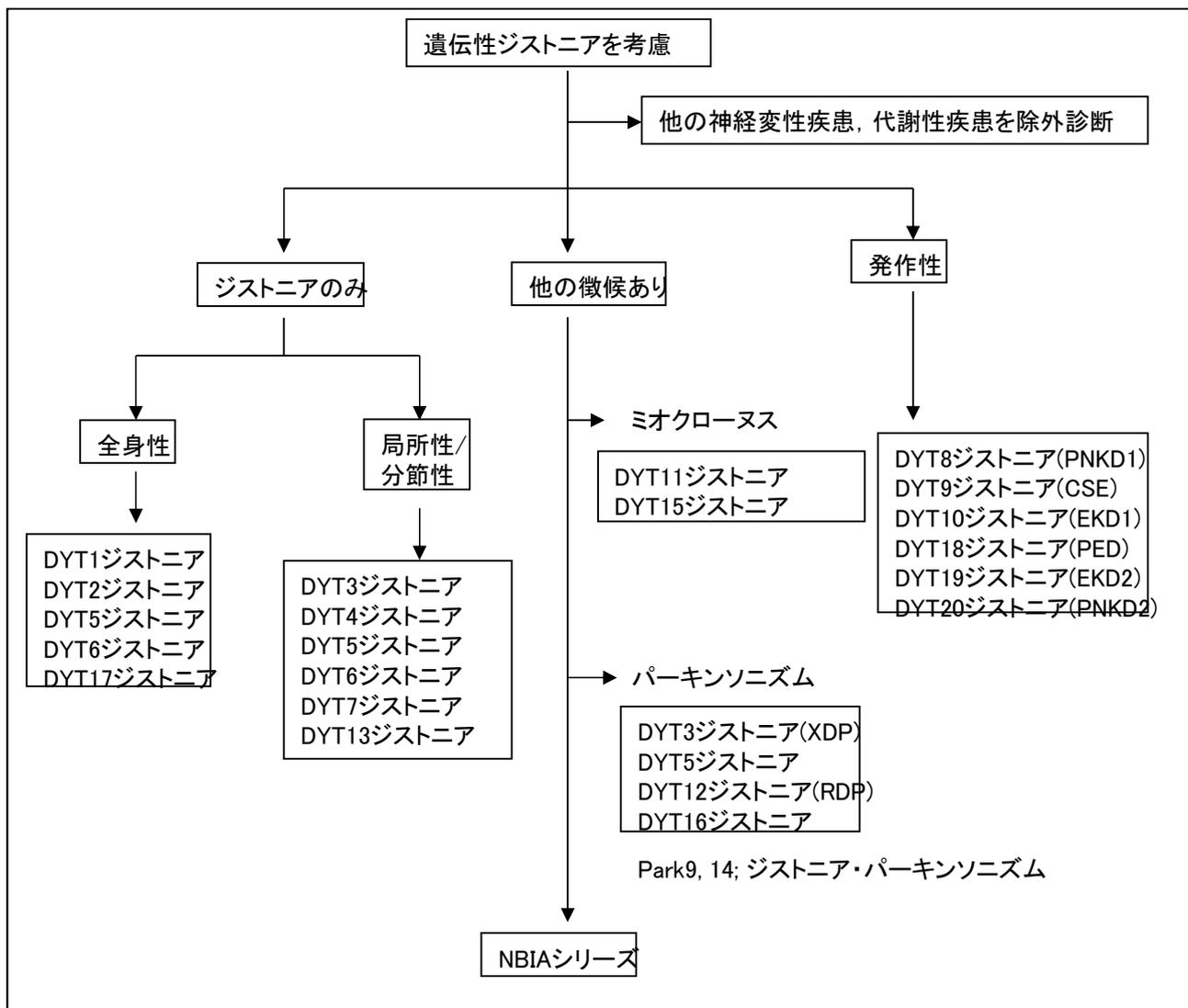


表1 遺伝性ジストニア (DYT シリーズ)

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

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

CSE : Paroxysmal choreoathetosis and episodic ataxia and spasticity

EKD : Episodic kinesigenic dyskinesia

GCH1 : GTP cyclohydrolase 1

GLUT1 : Glucose transporter 1

MR-1: Myofibrillogenesis regulator 1

PED : Paroxysmal exercise-induced dyskinesia

PNKD : Paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia

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

RDP : Rapid-onset dystonia parkinsonism

SGCE : ε-sarcoglycan

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

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

XDP : X-linked dystonia-parkinsonism

表2 NBIA の特徴

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

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

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

CP: ceruloplasmin, FAHN: fatty acid hydroxylase associated neurodegeneration

## DYT1 ジストニア

### 診断指針

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

ii) 発症年齢 小児期. 20歳以上はまれである.

iii) 神経所見：全身性ジストニアが多い.

上肢あるいは下肢に始まり，下肢発症型の方が全身性に進行しやすい.

局所性ジストニアにとどまり，全身性とならないこともある.

iv) 臨床検査所見：画像検査では異常を認めない.

v) 鑑別診断：ジストニアを示す他の一次性，二次性ジストニア

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

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

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

疫学；我が国の疫学調査の結果から全国で100人未満と推定できる.

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

病型； 上肢型：書痙などで始まり，周辺に広がる. 反対側にも生じ，やがて上半身，頸部にひろがる. 下肢型：歩行異常で始まり，内反尖足など異常肢位をとる. 体幹にひろがって屈曲，捻転を生じる.

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

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

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

遺伝子変異； *DYT1* 遺伝子変異は第5エクソンのGAG3塩基の欠失である. 浸透率が30%であることに対して，対立アレルに保護的な変異が想定されている. 216番のアミノ酸はアスパラギン酸であるが，これが対立アレルでヒスチジンに変わっていると非発症保因者になることがわかった. また，同一アレルに，そして，同一ペプチド鎖上にグルタミン酸欠失と216番アスパラギン酸の両者があることによって*DYT1*が浸透し病変を生じることも示唆された. これらのことで，浸透率が60%程度までの減

少が説明される。

## DYT 5 ジストニア, 瀬川病, ドパ反応性ジストニア

### 診断指針

- i) 遺伝様式：常染色体優性（遺伝子座 14q22.1-22.2, 遺伝子 *GCH1* 遺伝子産物 GCH1)
- ii) 発症年齢：10 歳以下に多い。
- iii) 神経所見：下肢ジストニアにより歩行障害をきたす。尖足, 内反尖足が多い。日内変動があり, 昼から夕方にかけて症状が悪化し, 睡眠によって改善する。固縮, 姿勢時振戦がある。レボドパにより著明に改善する。
- iv) 臨床検査所見：画像所見に異常はない。  
髄液中ホモバニリン酸の低下。
- v) 鑑別診断  他のレボドパ反応性ジストニア  
常染色体劣性若年発症パーキンソニズムなど
- vi) 確定診断：日内変動を伴う下肢ジストニアでレボドパによく反応し, GTP cyclohydrolase 1 (GCH1) 活性の低下か GCH1 の変異がみられることによる。  
参考事項； 不完全浸透で, 女性優位 (4:1 またはそれ以上) に発症する。成人発症例もある。年齢とともに日内変動の程度は減少する。髄液中ピオプテリン, ネオプテリンの低下は DYT5 を強く示唆する。GCH-1 の変異の検出はやや困難である。

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

疫学；我が国の疫学調査では 100~200 人の症例が推定されている。

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

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

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

類似疾患(他のドパ反応性ジストニア)：GCH1 以外のピオプテリン代謝酵素、チロシン水酸化酵素 (TH) の変異も明らかになった。TH 変異は常染色体劣性の瀬川病で Q381K<sup>12</sup> ついで L205P<sup>13</sup> のホモ変異として見いだされた。乳児期発症で不随意運動と筋強剛が少量レボドパによく反応した。ヘテロ複合変異もみられる。ピオプテリン代謝酵素の 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase (6-PTS)、sepiapterin reductase、carbinolamine-4a-dehydratase<sup>1</sup>、dihydropteridine reductase の変異も報告されている。乳児発症で高フェニルアラニン血症を伴い重症形である。

## DYT6 ジストニア

### 診断指針

- i) 遺伝様式：常染色体優性（遺伝子座 8q21-22, 遺伝子 *THAP1*, 遺伝子産物 THAP1)
- ii) 発症年齢：5-38 歳, 平均 16 歳
- iii) 神経所見：上肢発症と頭頸部発症が半数ずつである。  
30%は全身性に進展する。  
ADL を阻害するのは頭頸部のジストニアと発声困難である。
- iv) 鑑別診断：他の優性遺伝を示すジストニア。特に DYT1 を否定する必要がある。
- v) 確定診断：常染色体優性遺伝で四肢のジストニアで発症し, *THAP1* に変異が見られる。

参考事項； 限局性で発症しても次第に四肢に広がることが多い。成人発症では限局性のまま経過することもある。米国のメノナイト(Amish-Mennonite)の 2 家系 (M, C) で報告され, その後 1 家系 (R) が追加された。浸透率は 35 歳までに 60%。

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

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

DYT1 との鑑別は DYT1 が下肢から発症することが多いのに比較して, 頭頸部から発症することが多いこと, 構語障害が多いことである。DYT13 は 1 p に連鎖するが, 発症年齢, 症状の分布ともによく似ている<sup>2</sup>。

## DYT8 ジストニア, 発作性非運動誘発性ジスキネジア 1 : PNKD1

### 診断指針

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

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

疾患の概要； 乳児期に始まる発作で, 大きな発作と小さな発作があり, 疲労感と胸部, 咽喉部の締め付け感の後, 両手の持ち上がる発作が起こる。足にも広がり歩行障害が起こり, 複視と霧視をきたす。数分続いておさまるのが小さい発作で, これより長いものが大きい発作であるが, 後者では眼球上転発

作を伴う。昼食時、夕食時に多く、意識消失は伴わない。アルコールの摂取、コーヒー・お茶・ココロ摂取、疲労、(過度の)集中が誘引となる。1日に2回の小さな発作と1回の大きな発作をきたすことが多い。睡眠による軽快が指摘された。発作は生命予後には影響しない。

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

表 3 発作性ジスキネジアの分類

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

EKD : Episodic kinesigenic dyskinesia

CSE : Paroxysmal choreoathetosis and episodic ataxia and spasticity

### DYT9 ジストニア, 発作性舞踏アテトーシス・痙性対麻痺 : CSE

診断指針

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

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

診断指針

- i) 遺伝様式 : 常染色体優性 (遺伝子座 16p11-q21)
- ii) 発症年齢 : 小児・成人
- iii) 神経所見 : 急激な随意運動に伴って発作性のジストニアを生じ、転倒する。10-30 秒で 5 分を越えない発作を 1 日に数十回~数日に 1 回繰り返す。予期しない随意運動で誘発されやすく、時に驚愕も誘因になる。日本では運動静止・脱力発作で転倒しないことも多い。

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

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

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

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

## DYT11 ジストニア, ミオクローヌス・ジストニア症候群：MDS

### 診断指針

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

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

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

臨床症状はミオクローヌスとジストニアが主要症状である。軽症では本態性ミオクローヌスとなる。ミオクローヌスが主症状で動作を阻害する。上肢と体幹筋に多く、大半はアルコールで改善する。静止時に生じ動作で増強する<sup>2</sup>。ジストニアは通常軽度にとどまり頸部ジストニア（痙性斜頸）、上肢ジストニア（書痙）となる。典型的には 20 歳までに発症する。ときにジストニア単独、一過性ジストニアとなることもある。精神障害多発(OCD、パニック発作など)、アルコール依存となる家系もある。てんかんと脳波異常（発作性、非発作性）の報告もあり、てんかんは DYT11 を否定する根拠にはならないとされた。

治療ではレボドパは無効、クロナゼパム、バルプロ酸はやや有効、アルコールは著効であった。アル

コール反応性にはリバウンドもあり飲酒後悪化することもある。

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

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

## **DYT12** ジストニア，急性発症ジストニア・パーキンソニズム：RDP

### 診断指針

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

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

疾患の概要； 優性遺伝のジストニア・パーキンソン症候群を示し，特徴的な急性発症経過をとる。**Brashear** らは 36 例の *ATP1A3* 変異の見られる症例を解析した<sup>2</sup>。9 家系で 7 種の変異があり 4 家系は同一変異である。5 家系では発症者は 1 名で，**T613M** では *de novo* 変異も見られ，ハプロタイプ解析からは互いに関連がないとされた。発症年齢は 8 歳から 55 歳で 10 代 20 代に多い。平均 22 歳。急激な発症前には手と腕の軽いジストニアを見ることもある。発症は常に急激で，2-3 分から 30 日で完成し，肉体的なあるいは心理的なストレスの後におこることが多い。多くは進行も回復もしないが，2 回目の増悪を経験することもある。球症状は特徴的で構語障害と小声になり，嚥下障害を伴う。ジストニアは全身性，分節性で顔面>上肢>下肢の勾配がある。パーキンソン症状は無動と姿勢保持障害である。抗パーキンソン病薬には反応しない。うつ状態，統合失調症的性格，てんかん発作もみられる。

## **DYT18** ジストニア，発作性労作誘発性ジスキネジア：PED

### 診断指針

- i) 遺伝様式：常染色体優性（遺伝子座 1p35-p31.3, 遺伝子 *SLC2A1*, 遺伝子産物 *GLUT1*）
- ii) 発症年齢：小児期

- iii) 神経所見：運動練習，持続的な運動，特に歩行の後で不随意運動がおこる．ジストニア，コレオアテトーシス，バリズムなどを生じる．5分から30分の発作を1日に1回～1月に1回繰り返す．
  - iv) その他の症状：てんかん発作を伴うものが多い．
  - v) 臨床検査所見：MR Iで多系統萎縮症様の被殻尾側の異常所見．FDG-PETで異常側視床の取り込み低下．
  - vi) 鑑別診断：発作性ジスキネジアとして鑑別する．DYT8-10, 18-20の遺伝子座が確定している．
  - vii) 確定診断：運動練習誘発性のジスキネジアでSLC2A1にヘテロの変異が見られる．
- 参考事項；誘発要因としては運動練習のほか，長い書字，空腹，ストレスなどがある．GLUT1欠乏症候群は対立遺伝子疾患でPEDと同じくSLC2A1のヘテロ変異があり，乳児発症の痙攣発作と精神運動発達遅滞をきたす重症型である．

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

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

## DYT19 ジストニア，反復発作性運動誘発性ジスキネジア2：EKD2

### 診断指針

- i) 遺伝様式：常染色体優性(遺伝子座16p13-q22.1)
  - ii) 発症年齢：7-13歳
  - iii) 神経所見：急激な随意運動に伴って発作性のジストニアと舞踏運動を生じる．2分以内の発作を1日に1-20回繰り返す．自然軽快が多い．
  - iv) その他の症状：てんかんをきたすものがある．
  - v) 臨床検査所見：脳画像(CT, MRI)は異常がない．
  - vi) 鑑別診断他の発作性ジストニア．とくにEKD1(DYT10)．
  - vii) 確定診断：急激な随意運動に伴って発作性のジストニアを生じる．：
- 参考事項；症状はEKD1(DYT10)と大差がない．確実なのはインドの1家系のみ．

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

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

## Pantothenate kinase-associated neurodegeneration : NBIA 1

(旧名 Hallervorden-Spatz syndrome)

遺伝様式 常染色体劣性

遺伝子座 22q13.1

遺伝子 *PKAN2*

遺伝子産物 PKAN (Pantothenate kinase 2)

MIM ID \*606157

Gene map locus: 22q13.1

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

頻度 : 1-3/1,000,000

### 臨床症状

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

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

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

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

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

### 検査所見

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

網膜電図で網膜障害パターンを示す.

8%の症例で有棘赤血球症を示す.

## 診断

Pantothenate kinase 2 遺伝子に変異を認める.

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

## 鑑別診断

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

## 遺伝子変異と病態生理

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

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

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

## 治療

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

## Infantile neuroaxonal dystrophy : INAD, NBIA 2

遺伝様式 常染色体劣性

遺伝子座 22q13.1

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

INAD の 79%の症例で同定された

MIM ID #256600

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

頻度 1/1,000,000

### 臨床症状

進行性の精神症状, 低緊張, 深部反射亢進, 四肢麻痺を示す。

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

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

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

### 検査所見

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

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

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

### 遺伝子変異と病態生理

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

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

神経病理学的検討は少ないが, 全般的な大脳皮質, 小脳の萎縮と淡蒼球と黒質の茶褐色色素沈着を認める。組織学的には神経細胞脱落とグリオーシスを全般に認め, 小脳では Purkinje cell と granule cell

との双方の細胞脱落をみる。軸索腫大とスフェロイド大脳皮質、基底核、小脳、脳幹、脊髄全般にみられる。スフェロイドはエオジン好性の円形の腫大で直径 30-100  $\mu\text{m}$  であり、ニューロフィラメントを含んでいる。淡蒼球と黒質では血管周囲に褐色顆粒状の鉄の沈着を認める。Alzheimer 病変および PD 病変もみられ、黒質では典型的な Lewy 小体を、大脳皮質や基底核では  $\alpha$  シヌクレイン陽性の Lewy 小体をみ、また、リン酸化  $\tau$  陽性の神経原性線維を前頭葉や側頭葉に認める。

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

#### 治療

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

### Neuroferritinopathy : NBIA 3

遺伝様式 常染色体優性

遺伝子座 19q13.3-q13.4

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

遺伝子産物 *FTL* : ferritin light chain

MIM ID #606159

発症年齢 平均 39 歳 (13-63 歳)

頻度 世界で 100 例以下

#### 臨床症状

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

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

フランス系カナダ人家系は 498-499insTC 変異で、20 歳代に手指の位置性振戦で発症し、症状の増悪により 40 歳代には上肢運動障害が著明となり、小脳症状、錐体外路障害、顔面の不随意運動、認知障害を認める。460insA 遺伝子変異とは小脳症状、認知障害を認める点で異なる。646insC 変異もフランス

系カナダ人／オランダ人家系で見られ、60歳代で小脳症状、仮性球麻痺、舞踏運動、加速歩行、感情失禁、口下顎-頸部ジストニア、軽度であるが下肢の筋力低下を示す。パーキンソニズム、認知障害はない。474G>A 変異がスペイン-ポルトガル家系で見られ、10代に失調性歩行で発症、次いで精神症状を示す。パーキンソニズムもみられる。

#### 検査所見

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

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

#### 遺伝子変異と病態生理

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

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

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

現時点でexon4に6、exon3に1つ遺伝子変異が報告されている。

頻度の高い変異：

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

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

Neuroferritinopathyでは鉄の沈着が酸化ストレスを生じ、heme-oxygenase-1(酸化ストレスで誘導される)を発現し、脂質酸化物(4-hydroxy-nonenal)の集積をもたらす。組織学的に被殻ではcaspase-3

と p53 の発現増強がみられ、アポトーシスによる神経細胞死が誘導されていることが示されている。同時にミトコンドリアの枯渇も見られるため、ミトコンドリアでの酸化ストレスによる鉄沈着、次いでミトコンドリア障害、これによりアポトーシスが生じると考えられる。

#### 治療

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

#### 鑑別診断

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

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

遺伝様式 常染色体劣性

遺伝子座 3q23-q24

原因遺伝子 CP

遺伝子産物 セルロプラスミン ceruloplasmin

変異はホモ接合体とヘテロ接合体があり、ほとんどが複合ヘテロ接合体

MIM ID #604290)

発症年齢成人発症 平均 51 歳 (16-72 歳)

頻度 5000 人, 1/2,000,000 人 (日本)

#### 臨床症状

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

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

## 検査所見

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

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

ヘテロ接合体では血清セルロプラスミンレベルは正常の約 $1/2$ である。

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

## 遺伝子変異と病態生理

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

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

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

## 鑑別診断

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

## 治療

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

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

遺伝様式 常染色体性劣性

遺伝子座 16q21-q23.1

原因遺伝子 *FA2H*

遺伝子産物 FAHN

MIM ID #612319

発症年齢： 3-11 歳

頻度 1/1,000,000 以下

#### 臨床症状

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

#### 検査所見

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

骨髄で granular histiocyte を認める

図 FAHN (A) と PKAN (B)

大脳萎縮は FAHN に強い。

#### 治療

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

<重症度分類>

Barthel Index85 点以下を対象とする。

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

※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。

## 1-11 神経フェリチン症

### ○ 概要

#### 1. 概要

神経フェリチン症(NF)は、フェリチン軽鎖遺伝子変異に関連する多彩な神経症候を数十年にわたり認める疾患である。頭部MRIでは基底核病変を反映してT2延長と短縮が混在する所見を呈するとされ、病理学的には変異フェリチン軽鎖、正常フェリチン軽鎖および重鎖が、神経細胞体および核内、グリア細胞核内に蓄積する。

#### 2. 原因

フェリチン軽鎖遺伝子変異により発症する遺伝性疾患とされている。脳内神経細胞、グリア細胞に変異したフェリチンだけでなく、変異フェリチン軽鎖、正常フェリチン軽鎖および重鎖が蓄積する。

フェリチン蓄積に伴う神経細胞死やあるいは神経症候との関わり、なぜ極めて長期間にわたり緩徐に進行するのかなど、不明な点が多い。

#### 3. 症状

振戦、小脳失調、錐体路徴候、錐体外路徴候、認知障害などが、極めて長期間にわたり様々な程度で出現することが特徴

#### 4. 治療法

現在のところ、特異的な治療法がない。

#### 5. 予後

緩徐進行性であり、長期的には日常生活動作が高度に障害される。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

100人未満。

#### 2. 発病の機構

不明(遺伝子変異による)

#### 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(進行性である)

#### 5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準)

6. 重症度分類

Barthel index 85 点以下を対象とする。

情報提供元

「神経フェリチン症の診断基準の構築と調査に関する研究班」

研究代表者 地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター 研究部長 高尾昌樹

## <診断基準>

確定診断例を対象とする。

### 概念

神経フェリチン症は、フェリチン軽鎖遺伝子変異により、変異フェリチンと正常フェリチンからなる封入体が、神経細胞やグリア細胞を中心に蓄積し、不随意運動などの錐体外路症候、小脳失調、錐体路徴候、認知機能障害を長期にわたり認める疾患である。頭部 MRI で両側大脳基底核の変性所見(特に嚢胞性変化)が特徴的である。

### 臨床症候

1. ジストニーおよび不随意運動(コレア、振戦、アテトーゼ)などの錐体外路症候を主体とする。
  2. 小脳失調、錐体路徴候、認知機能障害、精神症状や、時に自律神経症候を認めることがある。
  3. 10歳代から60歳代で発症する。(10歳未満で発症の報告はない)
  4. 症状は数十年にわたり緩徐に進行し、様々な程度で出現する。
  5. 一般に常染色体優性遺伝形式をとるが、家族歴が明らかでない場合がある。
- (参考)血清フェリチン値の低下を指摘する報告もある。

### 画像診断

1. 頭部 MRI の T2 強調画像や T2\*強調画像において鉄沈着を反映する低信号が淡蒼球、被殻、視床、歯状核、黒質、赤核、大脳皮質などに広範に認められる。
2. 両側大脳基底核に認められる脳脊髄液にほぼ等しい信号強度を示す空洞形成(嚢胞性変化)は、本症にかなり特徴的である。
3. T2 強調画像や T2\*強調画像において、淡蒼球の低信号の内部に高信号をみるいわゆる eye-of-the-tiger 徴候を認めることもあるが、パントテン酸キナーゼ関連神経変性症など他の鉄沈着を伴う神経変性疾患にも認められ、また正常加齢においても類似の所見が見られることがあるので慎重な評価が必要である。
4. 鉄沈着による低信号は、T2 強調画像よりも T2\*強調画像、磁化率強調画像の方が明瞭となることが多く、本症を疑う場合は積極的に撮影することが推奨される。

### 病理診断

基底核において神経細胞、グリア細胞の細胞質や核内にフェリチンの沈着による封入体を認める。それ以外に、大脳や小脳の皮質、白質にも同様の所見を認める。

### 遺伝子診断

フェリチン軽鎖遺伝子変異を確認することで確定診断とする。

<重症度分類>

Barthel index 85 点以下を対象とする。

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

※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。

## 1-12 脳表ヘモシデリン沈着症

### ○ 概要

#### 1. 概要

脳表ヘモシデリン沈着症は、鉄(ヘモシデリン)が脳表、脳実質に沈着し、神経障害を来す疾患である。小脳、脳幹など後頭蓋窩や脊髄を中心に中枢神経系にびまん性・対称性に病変が生じるタイプ(古典型)と、限局性(例;一側の前頭葉など)に生じるタイプ(限局型)の2種類があり、通常は前者をさす。古典型の臨床症候として感音性難聴、小脳失調を高度に認める。一部には、脳動脈瘤、脳動静脈瘻、アミロイド血管症、腫瘍、外傷、脳脊髄液減少症、脊柱管内の嚢胞性疾患・硬膜異常症などの合併を認め、原因疾患と考えられることもあるが、明らかな関連疾患を見いだせない場合が多い。

#### 2. 原因

脳動脈瘤、脳動静脈瘻、アミロイド血管症、腫瘍、外傷、脳脊髄液減少症、脊柱管内の嚢胞性疾患・硬膜異常症などの合併を認め、原因疾患と考えられることもあるが、明らかな関連疾患を見いだせない場合が多い。鉄沈着、ヘモシデリン沈着、フェリチン沈着と神経変性へ繋がる機序の解明が必要で、タウやシヌクレインの異常凝集を惹起する可能性もある。

#### 3. 症状

古典型臨床症候(古典型)

1. 感音性難聴、2. 小脳失調、3. 脊髄症(歩行障害、排尿障害、しびれなど様々)
4. 認知機能障害

注:1か2が初発症状(あるいは1か2で気付かれる)であることが圧倒的に多い。

MRIを満たすが神経症候がない場合あるいは1から4以外の症候だけの場合は非典型例として別に記載する。限局型に特徴的な症候は明らかでない。

#### 4. 治療法

現在のところ、特異的な治療法がないが、上記の原因と考えられる疾患が存在するときは、それに対する治療を考慮する。ただし、神経症候が改善するかどうか不明。キレート剤、ステロイド剤の効果があるとする報告もあるが確立されていない。難聴に対して人工内耳埋め込み術の可能性も検討される。

#### 5. 予後

緩徐進行性で、日常生活動作の障害は著しく障害される。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

100人未満

2. 発病の機構  
不明(持続性出血と神経変性)
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(緩徐進行性である)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準)
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**

「脳表ヘモンデリン沈着症の診断基準の構築と調査に関する研究班」

研究代表者 地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター 研究部長 高尾昌樹

## <診断基準>

**古典型を対象とする。(非典型例及び限局型は対象外とする。)**

古典型の診断には臨床症候の1から4のいずれかを認め、画像診断の1を満たすことが必須条件である。

### 臨床症候(古典型)

1. 感音性難聴
2. 小脳失調
3. 脊髄症(歩行障害, 排尿障害, しびれなど様々)
4. 認知機能障害

注:1か2が初発症状(あるいは1か2で気付かれる)であることが圧倒的に多い。画像診断の1を満たすが神経症候がない場合あるいは1から4以外の症候だけの場合は非典型例とする。

限局型に特徴的な症候は明らかでない。

### 画像診断

現在臨床的に診断を行うためには、MRIによる診断に依拠する以外なくMRIで発見されることも多い。

1. MRIのT2強調画像、T2\*強調画像において脳や脊髄の表面を縁取る明瞭な低信号をびまん性、対称性に認める。特に小脳、脳幹など後頭蓋窩に優位に分布する。脳神経や脊髄にも認められ、脳、脊髄には限局性萎縮を伴うことが多い。
2. 原因疾患として脳動脈瘤、脳動静脈瘻、アミロイド血管症、脳及び脊髄腫瘍、外傷、脳脊髄液減少症、脊柱管内の嚢胞性疾患、硬膜異常症などの合併が報告されていることから、それらを検索する撮像方法を適宜考慮する。
3. ただし、2にあげた疾患を原因とする限局性のヘモシデリン沈着症(例えば一側前頭葉のみなど)がみられることがあるが、1でいうところの対称性、びまん性のヘモシデリン沈着症とは区別する。

注: MRIの撮像方法

1. ヘモシデリン沈着症を描出するため頭部、脊髄のT2強調画像、T2\*強調画像あるいは可能であればSWIが必要。
2. 随伴病変(原因疾患)の検索のため、頭部の造影T1強調画像、MRA、脊髄の(脂肪抑制)T2強調画像、造影T1強調画像、MRもしくはCTミエログラフィー、脊髄血管造影:脊髄血管病変、硬膜異常の評価なども重要(脊柱管内およびその周辺に、硬膜の先天性、後天性病変を検索する。病態は様々であるが、脊髄クモ膜下腔あるいはこれに連続する硬膜外腔の異常な限局性拡張が特徴である)。

### 脳脊髄液検査

赤血球数の上昇、総蛋白上昇、鉄上昇、フェリチン上昇が報告されているので検討を要する。

## <重症度分類>

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

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

## 日本脳卒中学会版

### 食事・栄養 (N)

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

## 呼吸 (R)

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

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

## 1-13 禿頭と変形性脊椎症を伴う劣性遺伝性白質脳症

### ○ 概要

#### 1. 概要

禿頭と変形性脊椎症を伴う劣性遺伝性白質脳症(CARASIL)は、青年期から若年成人期に、進行性の大脳白質病変、多発性ラクナ梗塞、禿頭、変形性脊椎症を発症する常染色体劣性遺伝形式の疾患である。これまでに本邦で7家系8例、本邦以外で5例5家系の遺伝子診断確定例が報告されている。

#### 2. 原因

HTRA1 遺伝子の異常によっておこる。遺伝子異常によって産生されるHTRA1 蛋白はプロテアーゼ活性を喪失する。しかし、プロテアーゼ活性の喪失がなぜ CARASIL でみられる病変を引き起こすかはわかっていない。HTRA1 蛋白は血管恒常性、毛周期、骨代謝に重要な役割を持つTGF-beta superfamily signalを調節している。そのため、TGF-beta superfamily signal の調整障害が CARASIL の病態に関与している可能性が想定されている。

#### 3. 症状

遺伝子診断によって確定された13例の解析では、禿頭は平均16.7歳(0-27歳)、変形性脊椎症は平均30.4歳(21-39歳)、歩行障害は平均30.7歳(23-39歳)、初発の脳卒中は平均31.0歳(24-38歳)、認知症は35.1歳(24-50歳)で発症する。禿頭を伴わない症例も報告されており、禿頭の合併頻度は69.2%である。歩行障害と認知症は脳卒中によって悪化するが、明確な脳卒中がみられなくても緩徐進行性の経過をたどる。進行すると構音障害や嚥下障害を呈する。

#### 4. 治療法

確立された治療法はない。

#### 5. 予後

認知症と運動障害が生涯にわたって進行し、平均40歳で車椅子を使用するようになる。症状は非可逆的であり、進行期には全ての日常生活動作に介助が必要になる。生命予後についてはデータが少なく不明である。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

100人未満

#### 2. 発病の機構

不明 (TGF-beta superfamily signal の調節障害が病態に関与している可能性がある)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立 (高血圧・糖尿病の管理が必要となるが、根治的治療はない)

4. 長期の療養

必要(進行性である)

5. 診断基準

あり(研究班作成)

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

「遺伝性脳小血管病の病態機序の解明と治療法の開発班」

研究代表者 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター分子神経疾患解析学分野

教授 小野寺 理

### <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 禿頭と変形性脊椎症を伴う劣性遺伝性白質脳症(CARASIL)の診断基準

1. 55 歳以下の発症(大脳白質病変もしくは中枢神経病変に由呈する臨床症候)
2. 下記のうち、二つ以上の臨床症候ないし検査所見
  - a. 皮質下性認知症, 錐体路障害, 偽性球麻痺の 1 つ以上
  - b. 禿頭(アジア系人種 40 歳以下)
  - c. 変形性脊椎症もしくは急性腰痛
3. 常染色体劣性遺伝形式もしくは孤発例
4. MRI/CT で, 広汎な大脳白質病変(側頭極を含むことがある)
5. 白質ジストロフィーを除外できる(副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィー等)

### <診断のカテゴリー>

Definite: 3、4を満たし、HTRA1 遺伝子変異を認める

Probable: 5項目を全て満たすが、HTRA1 遺伝子の変異検索が行われていない

Possible: 3、4を満たし、1もしくは2-b、2-c のいずれかを伴うもの

### 除外項目

優性遺伝形式

10 歳未満での神経症状の発症

### <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。

※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。

## 1-14 皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体性優性脳動脈症 (CADASIL)

### ○ 概要

#### 1. 概要

常染色体優性遺伝形式を示し、若年期から前兆を伴う片頭痛が先行、CT・MRI で同定される大脳白質病変が徐々に進行、中年期から脳卒中危険因子がなくても皮質下白質にラクナ梗塞を繰り返し発症し、うつ症状、脳血管性認知症に至る。*NOTCH3* 遺伝子変異を認め、病理学的に脳小血管の平滑筋の変性と、電顕でオスミウムに濃染する顆粒 (GOM) の蓄積を特徴とし、遺伝子診断または病理診断で確定診断する。

#### 2. 原因

*Notch3* 遺伝子に、主としてシステイン残基に関連する 180 種類近くの点変異、欠失を認める。

#### 3. 症状

初発症状は前兆を伴う片頭痛発作で 20 から 30 歳頃に発症することが多い。脳卒中発作は純粋運動型、運動失調片麻痺型、純粋感覚型または感覚運動型の典型的なラクナ症候群の頻度が高く、一過性脳虚血発作の場合もある。反復する脳卒中発作により、錐体路徴候、仮性球麻痺、歩行障害、尿失禁など血管性パーキンソン症候群を示す。それと共に鬱状態や、無気力などの精神症状が進行し、階段状に皮質下性認知症が悪化する。10%では認知症は単独で進行すること、双極性気分障害と診断されることもある。局所性または全身性痙攣発作、末梢神経障害、難聴、めまい発作を生じることもある。

#### 4. 治療法

従来脳卒中の再発予防として用いられる抗血小板剤の効果はなく、抗認知症効果を認める薬剤もないため、治療法が確立していない

#### 5. 予後

脳梗塞を繰り返すと 60 歳前後で寝たきりとなり、男性は 65 歳前後、女性 70 歳前後で死亡する。

### ○ 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 (繰り返し発症する脳梗塞の発症機序は不明)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立 (通常脳梗塞に対する治療では再発予防は難しく、根本的な治療法は未確立である)

#### 4. 長期の療養

必要 (麻痺症状および認知症のため)

5. 診断基準

あり(遺伝性脳小血管病の病態機序の解明と治療法の開発班)

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

「遺伝性脳小血管病の病態機序の解明と治療法の開発班」

研究分担者 京都府立医科大学 教授 水野敏樹

<皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体性優性脳動脈症（CADASIL）診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

1. 55 歳以下の発症（大脳白質病変もしくは 2 の臨床症状）
2. 下記のうち、二つ以上の臨床症状
  - a. 皮質下性認知症、錐体路徴候もしくは偽性球麻痺
  - b. 神経症状を伴う脳卒中様発作
  - c. うつ症状
  - d. 片頭痛
3. 常染色体優性遺伝形式
4. MRI/CT で、側頭極を含む大脳白質病変
5. 白質ジストロフィーを除外できる（ALD、MLD 等）

Definite

3、4 を満たし、*NOTCH3* 遺伝子の変異、または皮膚等の組織で電子顕微鏡で GOM を認める。

注：

- 1) *NOTCH3* 遺伝子の変異は EGF 様リピートの Cysteine のアミノ酸置換を伴う変異。その他の変異に関しては、原因とするためには、家系内での解析をふまえて判断する。
- 2) 凍結切片を用いた、抗 Notch3 抗体による免疫染色法では、血管壁内に陽性の凝集体を認める。本方法は、熟練した施設では有用な方法であり、今後 GOM に代わる可能性もある。

Probable

上記の 5 項目をすべて満たすが、*NOTCH3* 遺伝子の変異の解析、または電子顕微鏡で GOM の検索が行われていない。

Possible

4 を満たし（側頭極病変の有無は問わない）、1 もしくは 2 の臨床症状の最低 1 つを満たし、3 が否定できないもの（両親の病歴が不明等）

## <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。

※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。

## 1-15 神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症

### ○ 概要

#### 1. 概要

神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症 (hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroid) は大脳白質を病変の主座とする神経変性疾患である。常染色体優性遺伝形式をとるが、孤発例が数多く存在する。1984年にスウェーデン家系で最初に報告されたが、世界各地に発症を認める。HDLSは、脳生検もしくは剖検による神経病理学的検査により従来診断されていたが、2012年にHDLSの原因遺伝子が同定されて以降は、遺伝子検査により確定診断が可能になっている。

#### 2. 原因

HDLSの原因遺伝子として colony stimulating factor-1 receptor (CSF-1R) が同定されている。HDLS患者に同定された既報の遺伝子変異は、すべてチロシンキナーゼ領域に位置している。変異の種類はミスセンス変異、スプライスサイト変異、微小欠失、ナンセンス変異、フレームシフト変異がある。ナンセンス変異、フレームシフト変異例では片側のアレルのCSF-1Rが発現しないことから、HDLSの原因のひとつはCSF-1Rのハプロ不全と考えられる。CSF-1Rは中枢神経ではミクログリアに強く発現しており、HDLSの病態にミクログリアの機能不全が関与していることが想定されている。しかしながら、CSF-1R変異がミクログリアの機能異常を介してHDLSを引き起こす詳細な機序は不明である。

#### 3. 症状

発症年齢は平均45歳(18~78歳に分布)であり、40歳・50歳代の発症が多い。発症前の社会生活は正常であることが多い。初発症状は認知機能障害が最も多いが、うつ、性格変化や歩行障害、失語と思われる言語障害で発症する例もある。主症状である認知機能障害は、前頭葉機能を反映した意思発動性の低下、注意障害、無関心、遂行機能障害などの性格変化や行動異常を特徴とする。動作緩慢や姿勢反射障害を主体とするパーキンソン症状、錐体路徴候などの運動徴候も頻度が高い。けいれん発作も約半数の症例で認める。

#### 4. 治療法

発症の機序や病態が不明であり、根本的な治療法はない。症状に応じた対症療法が行われる。

#### 5. 予後

進行性の経過であり、発症後の進行は速い。通常5年以内に臥床状態となる。発症から死亡までの年数は平均6年(2~29年に分布)、死亡時年齢は平均52歳(36から84歳に分布)である。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

100人未満

2. 発症の機構  
不明(CSF-1R 遺伝子変異による機序が想定される)
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(進行性であり, 通常5年以内に臥床状態となる)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類  
Barthel Index を用いて 85 点以下を対象とする

**○ 情報提供元**

「遺伝性脳小血管病の病態機序の解明と治療法の開発班」  
研究代表者 新潟大学 脳研究所 教授 小野寺理

## 〈診断基準〉

Definite, Probable 基準を満たす患者を対象とする

## 神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症(HDLS)の診断基準

### 主要項目

1. 60 歳以下の発症(大脳白質病変もしくは 2.の臨床症状)<sup>注1</sup>
2. 下記のうち二つ以上の臨床症状<sup>注2</sup>
  - a. 進行性認知機能障害, または性格変化・行動異常
  - b. 錐体路徴候
  - c. パーキンソン症状
  - d. けいれん発作
3. 常染色体優性遺伝形式もしくは孤発例<sup>注3</sup>
4. 頭部 CT/MRI で下記の所見を認める<sup>注4</sup>
  - a. 両側性の大脳白質病変
  - b. 脳梁の菲薄化
5. 血管性認知症, 多発性硬化症, 白質ジストロフィー(ALD, MLD 等)など他疾患を除外できる

### 支持項目

1. 臨床徴候や Frontal Assessment Battery (FAB) 検査等で前頭葉障害を示唆する所見を認める
2. 2 回以上の stroke-like episodes(脳血管障害様エピソード)は認めないただし, けいれん発作は除く
3. 進行が早く, 発症後 5 年以内に臥床状態となることが多い
4. 頭部 CT で大脳白質に点状の石灰化病変を認める<sup>注4</sup>

### 除外項目

1. 10 歳未満の発症
2. 高度な末梢神経障害の合併

### 判定

**【definite】** 主要項目 2, 3, 4a を満たし, CSF-1R 遺伝子の変異または HDLS に特徴的な神経病理学的所見を認める<sup>注5</sup>

**【probable】** 主要項目 5 項目全てを満たすが, CSF-1R 遺伝子変異の検索または神経病理学的検索が行われていない

**【possible】** 主要項目 2-a, 3, および 4a を満たすが, CSF-1R 遺伝子変異の検索または神経病理学的検索が行われていない

## 補足事項

### 注1. 発症年齢に関連して

30 歳代から 50 歳代の発症が多い。ただし、遺伝子変異が確認された例では 18～78 歳と幅が広い。発症前は通常の社会生活が可能であることが多い

### 注2. 臨床症状に関連して

a(進行性認知症, または病初期における性格変化・行動異常)は中核症状であり, ほぼ必発である。認知症は皮質性が目立つ場合も少なくない。前頭葉機能障害を反映して, 意思発動性低下, 注意障害, 無関心・無頓着, 遂行機能障害などの性格変化や行動異常が前景に立つ。パーキンソン症状は発語・思考・動作の緩慢さが目立つ。

### 注3. 家族歴に関連して

de novo 変異による孤発例が存在する。また, 家系内でも症状が多彩で家族歴を見落とす可能性がある。

### 注4. 頭部画像に関連して

(a)白質病変は初期には散在性のことがあるが, やがて融合性, びまん性となる。前頭葉・頭頂葉優位で, かつ脳室周囲の深部白質に目立つ。(b)MRI では, 病初期から脳梁の菲薄化と信号異常を認めることが多く, 検出には矢状断像を推奨する。内包などの投射線維に信号異常を認めることがある。MRI 拡散強調画像で白質病変の一部に, 持続する高信号病変を呈する例が存在する。ガドリニウム増強効果は通常認めない。脳小血管病で認められる側頭極病変や穿通枝領域の多発性ラクナ梗塞, 多発性の微小出血は認めない。石灰化病変は, 側脳室前角近傍や頭頂葉皮質下白質に両側性に認めることが多い。微小なものも少なくないため, 検出には thin-slice CT を推奨する。

### 注5. 神経病理所見に関連して

広範な白質変性(髄鞘・軸索の崩壊), 軸索腫大(スフェロイド), マクロファージの浸潤を特徴とする。

<重症度分類>

Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする

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

※なお、症状の程度が上記の重要度分類などで一定以上に該当しないものであるが、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。

## 1-16 前頭側頭葉変性症

### ○ 概要

#### 1. 概要

前頭側頭葉変性症は主として初老期に発症し、大脳の前頭葉や側頭葉を中心に神経変性を来たすため、人格変化や行動障害、失語症、認知機能障害、運動障害などが緩徐に進行する神経変性疾患である。

#### 2. 原因

前頭葉や側頭葉に限局した神経細胞の脱落がみられ、残存神経細胞にはタウ蛋白や TDP-43、FUS などの異常蛋白が蓄積していることが知られているが、なぜこのような変化が起こるかは解っていない。家族性の場合には、タウ遺伝子、TDP-43 遺伝子、プログラニューリン遺伝子などに変異が見つかったりしている。

#### 3. 症状

##### 行動障害

- ・常同行動: 毎日決まったコースを散歩する常同的周遊(周回)や同じ時間に同じ行為を毎日行う時刻表的な生活が認められる。
- ・脱抑制・反社会的行動: 礼節や社会通念が欠如し、他の人からどう思われるかを気にしなくなり、自己本位的な行動(我が道を行く行動)や万引きや盗食などの反社会的行動を呈する。
- ・注意の転導性の亢進: 一つの行為を持続して続けることができない注意障害がみられる。
- ・被影響性の亢進: 外的刺激に対して反射的に反応し、模倣行動や強迫的言語応答がみられる。
- ・食行動変化: 過食となり、濃厚な味付けや甘い物を好むような嗜好の変化がみられる。
- ・自発性の低下: 自己や周囲に対しても無関心になり、自発性が低下する。
- ・共感や感情移入が困難となる。

##### 言語障害、意味記憶障害

- ・意味記憶障害: 相貌や物品などの同定障害がみられる。
- ・意味性失語: 言葉の意味の理解や物の名前などの知識が選択的に失われる語義失語が出現する。語義失語では、単語レベルでは復唱も良好であるが、物の名前が言えない語想起障害や複数の物品から指示された物を指すことができない再認障害がみられる。
- ・発語量が減少し、失文法や失構音、失名辞などの運動性失語が潜行性に出現し、発話が努力様で発話開始が困難となり、会話のリズムとアクセントが障害される言語障害は進行性非流暢性失語にて見られる症状であるが、(行動異常型)前頭側頭型認知症においても認められることがある。

##### その他

- ・筋萎縮や筋力低下を呈する運動ニューロン疾患を示すことがある。
- ・認知機能障害、運動障害なども認めることがある。
- ・進行性核上性麻痺や大脳皮質基底核症候群の臨床症状を示すことがある。

#### 4. 合併症

嚥下性肺炎、喀痰や食物誤嚥による窒息、転倒による外傷など。

## 5. 治療法

選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)などの抗うつ薬が行動異常の緩和に有効であるという報告があるが、根本的治療薬はいまだ確立していない。

## 6. 予後

根治療法は確立されておらず、緩徐進行性の経過をたどる。発症からの平均寿命は、行動障害型では平均約6～9年、意味性失語型では約12年と報告されている。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約12,000人未満

#### 2. 発病の機構

不明(タウ、TDP-43、プロテグリンなどの遺伝子変異の関連が示唆されている)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(対症的治療は存在するが、根治療法は未確立)

#### 4. 長期の療養

必要(進行性である)。

#### 5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

#### 6. 重症度分類

重症度分類を用いて“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 鳥取大学医学部脳神経内科教授 中島健二)

《 前頭側頭葉変性症の診断基準 》

(行動異常型)前頭側頭型認知症及び意味性認知症と臨床診断された例を対象とする。

1. (行動異常型)前頭側頭型認知症

(1) 必須項目: 進行性の異常行動や認知機能障害を認め、それらにより日常生活が阻害されている。

(2) 次の A-F の症状のうちの 3 項目以上を満たす。これらの症状は発症初期からみられることが多い。

A. 脱抑制行動<sup>a)</sup>: 以下の3つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす。

- 1) 社会的に不適切な行動
- 2) 礼儀やマナーの欠如
- 3) 衝動的で無分別や無頓着な行動

B. 無関心または無気力<sup>b)</sup>

C. 共感や感情移入の欠如<sup>c)</sup>: 以下の2つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす。

- 1) 他者の要求や感情に対する反応欠如
- 2) 社会的な興味や他者との交流、または人間的な温かさの低下や喪失

D. 固執・常同性<sup>d)</sup>: 以下の3つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす。

- 1) 単純動作の反復
- 2) 強迫的または儀式的な行動
- 3) 常同言語

E. 口唇傾向と食習慣の変化<sup>e)</sup>: 以下の3つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす。

- 1) 食事嗜好の変化
- 2) 過食, 飲酒, 喫煙行動の増加
- 3) 口唇的探求または異食症

F. 神経心理学的検査において、記憶や視空間認知能力は比較的保持されているにも関わらず、遂行機能障害がみられる。

(3) 高齢で発症する例も存在するが、70 歳以上で発症する例は稀である<sup>注1)</sup>。

(4) 画像検査所見:

前頭葉や側頭葉前部に MRI/CT での萎縮か PET/SPECT での代謝や血流の低下がみられる<sup>注2)</sup>。

(5) 除外診断: 以下の疾患を全て鑑別できる。

- 1) アルツハイマー病
- 2) レヴィ小体型認知症
- 3) 血管性認知症
- 4) 進行性核上性麻痺
- 5) 大脳皮質基底核変性症

- 6) 統合失調症、うつ病などの精神疾患
- 7) 発達障害

(6) 臨床診断:(1)(2)(3)(4)(5)の総てを満たすもの。

注1) 高齢での発症が少ないところから、発症年齢 65 歳以下を対象とする。

注 2) 画像読影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。  
なお、画像所見については、別表を参考に鑑別を行う。

#### <参考>

注 3) 行動障害は目立っても、幻覚や妄想を呈する例は稀であることに留意する。

注 4) 神経心理学的検査の評価に当たっては、真面目に取り組んでいるかなど受検態度も考慮する。また、心理検査中に答えがわからなくても、取り繕ったり言い訳をしたりしないことにも留意する。

- a) 例: 万引きや交通違反を繰り返し、指摘されても悪びれることなくあつけらかんとしている。  
例: 葬儀の場で食事を先に食べ始めたり、通夜で先に寝てしまうなど、周囲への配慮がみられず、場にそぐわない失礼な行動が見られる。  
なお、アルツハイマー病等でみられる易怒性を脱抑制と混同しないように注意する。
- b) 発症初期には、A、D、E などの他の行動障害と併存している。
- c) 例: 風邪で寝込んでいる妻に対して、いつも通りに平然と食事を要求する。
- d) 例: 同じコースを散歩する、同じ食事のメニューに固執する、時刻表的な生活パターンを過ごすなど
- e) 例: アイスクリームや饅頭を何個も食べる、ご飯に醤油や塩をかける、珈琲に何杯も砂糖を入れるなど

## 2. 意味性認知症

(1) 必須項目<sup>a)</sup>: 次の2つの中核症状の両者を満たし、それらにより日常生活が阻害されている。

- A. 物品呼称の障害
- B. 単語理解の障害

(2) 以下の4つのうち少なくとも3つを認める。

- A. 対象物に対する知識の障害<sup>b)</sup>(特に低頻度/低親密性のもので顕著)
- B. 表層性失読・失書<sup>c)</sup>
- C. 復唱は保たれる。流暢性の発語を呈する。
- D. 発話(文法や自発語)は保たれる

(3) 高齢で発症する例も存在するが、70 歳以上で発症する例は稀である<sup>注1)</sup>。

(4) 画像検査:前方優位の側頭葉にMRI/CTでの萎縮がみられる<sup>注2)</sup>。

(5) 除外診断:以下の疾患を鑑別できる。

- 1) アルツハイマー病
- 2) レヴィ小体型認知症
- 3) 血管性認知症
- 4) 進行性核上性麻痺
- 5) 大脳皮質基底核変性症
- 6) うつ病などの精神疾患

(6) 臨床診断:(1)(2)(3)(4)(5)の総てを満たすもの。

注1) 高齢での発症が少ないところから、発症年齢 65 歳以下を対象とする。

注2) 画像読影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。  
なお、画像所見については、別表を参考に鑑別を行う。

#### <参考>

注3) 特徴的な言語の障害に対して、本人や介護者はしばしば“物忘れ”として訴えることに留意する。

注4) (行動異常型)前頭側頭型認知症と同様の行動障害がしばしばみられることに留意する。

a)例:これらの障害に一貫性がみられる、つまり、異なる検査場面や日常生活でも同じ物品、単語に障害を示す。

b)例:富士山や金閣寺の写真を見せても、山や寺ということは理解できても特定の山や寺と認識できない。信号機を提示しても「信号機」と呼称ができず、「見たことない」、「青い電気がついとるな」などと答えたりする。  
有名人や友人、たまにしか会わない親戚の顔が認識できない。それらを見ても、「何も思い出せない」、「知らない」と言ったりする。

c)例:団子→“だんし”、三日月→“さんかづき”

別表 各疾患における画像の特徴

疾患	形態画像(CT/MRI)	機能画像(SPECT/PET)	その他
(行動異常型)前頭側頭型認知症	<ul style="list-style-type: none"> <li>両側性の前頭葉, 側頭葉前部の境界明瞭な萎縮を認め、前頭葉の白質病変を伴うこともある(脳血管障害が原因と考えられるものは除く)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>両側性の前頭葉, 側頭葉前部の血流(代謝)低下</li> </ul>	
意味性認知症	<ul style="list-style-type: none"> <li>非対称性の側頭葉前部の萎縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>片側優位の両側側頭葉前部の血流(代謝)低下</li> </ul>	
アルツハイマー病	<ul style="list-style-type: none"> <li>嗅内野・海馬の萎縮</li> <li>側頭頭頂葉外側部の萎縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>後部帯状回, 楔前部, 側頭頭頂葉外側の血流(代謝)低下</li> </ul>	
レヴィ小体型認知症	<ul style="list-style-type: none"> <li>特異的な所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>後頭葉の血流(代謝)低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>線条体ドパミントランポーターの取り込み低下</li> <li>MIBG 心筋シンチの取り込み低下</li> </ul>
血管性認知症	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 主幹動脈領域梗塞</li> <li>● 前大脳動脈領域</li> <li>● 後大脳動脈領域(傍正中視床, 側頭葉内側下面梗塞を含む)</li> <li>● 連合野病変(頭頂側頭葉, 角回を含む側頭葉-後頭葉連合野梗塞)</li> <li>● 境界域梗塞(前頭葉前部, 頭頂葉)</li> <li>● 小血管病変</li> <li>● 基底核・前頭葉白質の多発ラクナ梗塞</li> <li>● 脳室周囲の広範な白質病変</li> <li>● 両側性視床梗塞</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 梗塞部の血流(代謝)低下</li> <li>● 前頭葉の血流(代謝)低下</li> </ul>	

進行性核上性麻痺	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 中脳被蓋の萎縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 中脳, 前帯状回, 前頭弁蓋部の血流(代謝)低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 線条体ドパミンランポーターの取り込み低下</li> </ul>
大脳皮質基底核変性症	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 中心前回, 前頭葉または頭頂葉の非対称性萎縮, 大脳白質病変,</li> <li>• 中脳被蓋の萎縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 中心前回, 前頭葉または頭頂葉の非対称性血流(代謝)低下と同側の視床・線条体の非対称性血流(代謝)低下</li> </ul>	

### <重症度分類>

下記の重症度分類を用いて“3”以上を対象とする。

#### (行動異常型)前頭側頭型認知症

- 0: 社会的に適切な行動を行える
- 1: 態度、共感、行為の適切さに最低限だが明らかな変化
- 2: 行動、態度、共感、行為の適切さにおいて、軽度ではあるが明らかな変化
- 3: 対人関係や相互のやり取りに相当な影響を及ぼす中等度の行動変化
- 4: 対人相互関係が総て一方向性である高度の障害

#### 意味性認知症

- 0: 正常発語、正常理解
- 1: 最低限だが明らかな喚語障害。通常会話では、理解は正常
- 2: しばしば生じる発語を大きく阻害するほどではない程度の軽度の喚語障害、軽度の理解障害
- 3: コミュニケーションを阻害する中等度の喚語障害、通常会話における中等度の理解障害
- 4: 高度の喚語障害、言語表出障害、理解障害により実質的にコミュニケーションが不能

※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。

## 1-17 ビッカースタッフ型脳幹脳炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

眼球運動や運動失調、意識障害を三主徴とし、脳幹を病変の首座とする自己免疫疾患である。症状は 4 週以内にピークとなり、その後は徐々に回復に向かうのが原則であるが、約半数の症例で四肢筋力低下をきたし、主として四肢筋力低下による後遺症がみられることが多い。すべての年齢層で発症がみられるが、30 歳代を中心として若年者の発症が多いことが特徴である。

#### 2. 原因

様々な感染症を契機に誘導される自己免疫による機序が推測されている。約 8 割の症例で先行感染症状(上気道炎症状や胃腸炎症状)がみられ、約 7 割の症例では血中に自己抗体(IgG 型 GQ1b 抗体)が検出される。

#### 3. 症状

眼球運動障害と運動失調に加え、意識障害などの中枢神経障害症状がみられる。約半数の症例では経過中に四肢筋力低下をきたし、約 6 割の症例では口咽頭筋麻痺が、約 3 割の症例で不整脈などの自律神経症状がみられる。約 2 割の症例で人工呼吸器管理を要し、約 6 割の症例では介助下での歩行が不可能となるなど、重篤な経過をとることが多い。

#### 4. 治療法

有効性の確立した治療法はないが、経験的に免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)や血液浄化療法、副腎皮質ホルモン投与が行われることが多い。意識障害や口咽頭筋麻痺、四肢筋力低下、自律神経症状など重篤な経過をとることが多いことから、人工呼吸器装着や循環動態管理、各種感染症治療などの全身管理が必要である。

#### 5. 予後

急性期に積極的な免疫治療を実施されても、約 1 割の症例で発症 1 年後の時点で自力歩行ができないことが明らかにされている。転帰について詳細に検討された報告はないが、このようなデータから、長期にわたって運動障害やしびれ感、易疲労性など日常生活に支障をきたしている症例がかなり存在しているものと想定される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

発症者は約 100 人/年

2. 発病の機構

不明(先行感染が刺激となった自己免疫。液性免疫では糖脂質抗体の関与が示唆されている。細胞性免疫については解析されていない。)

3. 効果的な治療方法

未確立(経験的に免疫グロブリン大量静注療法や血漿交換療法、ステロイド投与などが行われているものの、その有効性は確立していない)

4. 長期の療養

必要(根治療法がないため。ただし、軽症例を中心に療養が不要となる症例も多い)

5. 診断基準

6. あり(研究班作成)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

「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」班

研究代表者 金沢医科大学 教授 松井 真

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### ビッカーstaff型脳幹脳炎の診断基準

(1) 以下の三徴候の全てが急性進行性にみられ、発症後 4 週以内にピークとなり、三カ月以内に軽快傾向を示す

(三徴候)

- ・両側外眼筋麻痺(左右対称性であることを原則とするが、軽度の左右差はあってもよい)
- ・運動失調
- ・意識水準の低下

(2) 血中 IgG 型 GQ1b 抗体陽性

(3) (1)の臨床的特徴のうち、一部が一致しない(複数の項目でも可)

- ・筋力低下・意識水準低下などのため運動失調の評価が困難である
- ・軽快傾向を確認できない
- ・外眼筋麻痺に高度の左右差がある場合(片側性など)
- ・意識水準の低下はないが、長径路徴候を示唆する所見(片側性感覚障害や錐体路徴候、痙性麻痺など)がある場合

(4) 以下の疾患(順不同)が各種検査(脳脊髄液、画像検査など)から除外できる

Wernicke 脳症、脳血管障害、多発性硬化症、視神経脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、神経 Behçet 病、神経 Sweet 病、下垂体卒中、ウイルス性脳幹脳炎、重症筋無力症、脳幹部腫瘍性病変、血管炎、ボツリヌス中毒、橋本脳症

以下の(1)(2)(4)をいずれも満たすものを Definite とする。

(1)(4)、あるいは(2)(3)(4)を満たすものを Probable とする。

## <重症度分類>

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

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

#### modified Rankin Scale

#### 参考にすべき点

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

日本脳卒中学会版

## 食事・栄養 (N)

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

## 呼吸 (R)

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

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

## 1-18 けいれん重積型(二相性)急性脳症

### ○ 概要

#### 1. 概要

小児に多く、突発性発疹やインフルエンザなどの感染症を契機に急激に発症し、典型例では二相性のけいれんとそれに続く意識障害を呈する。意識障害からの回復後に、大脳皮質の機能低下とてんかんがしばしば出現する。罹病率は1年に100~200人である。

#### 2. 原因

病態の詳細は不明であるが、感染症を契機として生ずる有熱時けいれんないしけいれん重積状態が中心的役割を果たす。特定の遺伝子多型や遺伝子変異、薬物(テオフィリン)が危険因子として指摘されている。

#### 3. 症状

感染症の有熱期にけいれんないしけいれん重積状態で発症し、けいれん後に意識障害をきたす。典型的にはいったん意識が回復するが、数日後にふたたび部分発作が群発し、意識も悪化する。意識の回復後に知能障害、運動障害など大脳皮質の機能低下が顕在化し、てんかん発作もしばしば出現する。

#### 4. 治療法

急性期には支持療法が重要である。脳低体温療法なども試みられるが、有効性のエビデンスは乏しい。回復期以降はてんかんの発作抑制と知的障害・運動障害に対するリハビリテーションを行う。

#### 5. 予後

患者の66%に神経学的後遺症(知能障害、運動障害)が残る。てんかんもしばしば生じ、重症かつ難治性である。急性期の致死率は1%と低い。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約2000~7800人(罹病率:1年あたり100~200人)

#### 2. 発病の機構

不明(感染症、遺伝子多型・変異など複数の要因が関与する複雑疾患である)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(脳低体温療法などが試みられるが、エビデンスは乏しい)

#### 4. 長期の療養

必要(患者の過半数は、生涯にわたる本症独特の神経学的後遺症を残す)

#### 5. 診断基準

あり(厚生労働科学研究急性脳症班、小児神経学会)

## 6. 重症度分類

Pediatric Cerebral Performance Category Score (PCPC)を用いて3点以上を対象とする。

### 情報提供元

「重症・難治性急性脳症研究班」

研究代表者 東京大学 教授 水口 雅

## <診断基準>

①②を満たす。さらに③④⑤のいずれかを満たす。

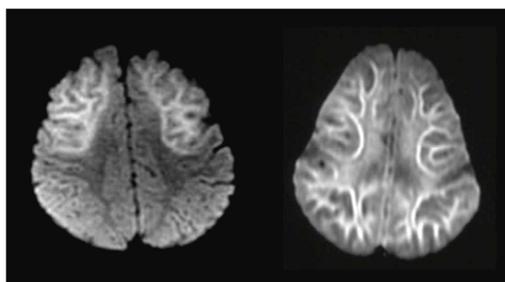
### けいれん重積型(二相性)急性脳症の診断基準

#### [臨床像]

- ① 小児で、感染症の有熱期に発症する。頭部外傷など他の誘因にもとづくものおよび脳炎は除外する。
- ② 発熱当日または翌日にけいれん（early seizure、多くはけいれん重積）で発症。
- ③ 3-7病日にけいれん（late seizure、多くは部分発作の群発）の再発、ないし意識障害の増悪。
- ④ 3-14病日に拡散強調画像で皮質下白質(bright tree appearance) ないし皮質に拡散強調画像で高信号を認める。
- ⑤ 2週以降、前頭部、前頭・頭頂部（中心溝周囲はしばしばスペアされる）にCT, MRIで残存病変ないし萎縮を、またはSPECTで血流低下を認める。

#### [参考所見]

- (ア) 原因病原体としてHHV-6、インフルエンザウイルスの頻度が高い。
- (イ) Early seizure後、意識障害はいったん改善傾向を示す例が多い。
- (ウ) 1,2病日に施行された MRI は正常な例が多い。
- (エ) 軽度精神発達遅滞から重度の精神運動障害まで予後は様々。



MRI拡散強調画像

<重症度分類>

Pediatric Cerebral Performance Category Score (PCPC)を用いて3点以上を対象とする。

表1 Pediatric Cerebral Performance Category Scale

臨床所見	分類	スコア
年齢相応で正常 就学児では通常学級レベル	正常	1
意識清明, 年齢相応のやり取りが可能 就学児では通常学級レベルも, 年齢相当ではない学年であるかもしれない 軽度の神経学的障害	軽度障害	2
意識あり 年齢相応の自立した日常生活が十分可能な脳機能 就学児では特別支援学級レベル 学習の問題があるかもしれない	中等度障害	3
意識あり 脳機能障害のため日常生活における支援が必要	重度障害	4
脳死基準を満たさないあらゆるレベルの意識障害 見た目に覚醒していても, 環境への反応がなく意識障害がある 脳の無反応 脳機能の証拠がなく, 言語刺激に反応しない 反射, 自発的な開眼, 睡眠・覚醒リズムがある場合がある	昏睡, 植物状態	5
無呼吸または 反射消失または 平坦脳波	脳死	6

文献 7) Fiser DH. Assessing the outcome of pediatric intensive care. *J Pediatr* 1992;121:68-74. を訳した。

※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。

## 1-19 先天性無痛症

### ○ 概要

#### 1. 概要

先天性無痛症は、全身の無痛を主症状とする疾患で、運動麻痺を伴わない。温痛覚障害に自律神経障害を合併する遺伝性疾患群を、遺伝性感覚自律神経ニューロパチーと呼ぶが、このうち4型と5型が先天性無痛症に相当する。4型は全身の温痛覚消失に、全身の発汗低下または消失、様々な程度の精神発達遅滞を示す疾患であり、先天性無痛無汗症とも呼ばれる。5型は全身の温痛覚消失を示すが発汗低下や精神発達遅滞を伴わない疾患である。しかし、4型と診断されても精神発達遅滞がごく軽度の患者、5型と診断されても軽度の発汗低下を示す患者もおり、近年これらはオーバーラップする疾患と考えられている。

#### 2. 原因

遺伝性疾患であり、常染色体劣性を示す。4型はNTRK1(Neuropathic Tyrosine Kinase Receptor Type 1)の遺伝子変異が証明されているが、この変異が症状に結びつく詳細なメカニズムは判明していない。5型はNGFB(Nerve Growth Factor Beta)の遺伝子変異があり、軽症の症状を示すヘテロ結合の患者も報告されている。いずれも末梢神経の小径有髄線維(A $\delta$ 線維)および無髄線維(C線維)の減少が報告されているが、中枢神経系の症状の機序は不明である。前述のごとく、近年4型と5型はオーバーラップする疾患と考えられており、4型と考えられる患者でNGFBの遺伝子変異が証明されることがある。また5型とほぼ同一の表現型を示し、SCN9A(Sodium Channel, Voltage-gated, Alfa Subunit)の遺伝子変異を示す患者も報告されている。

#### 3. 症状

全身の温痛覚が消失することにより、様々な症状を引き起こす。温痛覚による防御反応が欠如するため、皮膚、軟部組織、骨関節に様々な外傷を受けやすく、また受傷に気付かずに重症化することもある。皮膚、軟部組織の外傷には、口腔粘膜や舌の損傷(咀嚼力の低下、齲歯、味覚障害等につながる)、眼の角膜損傷(角膜潰瘍点状表層角膜症などから視力低下につながる)、全身の熱傷や凍傷を含む。骨関節では、下肢を中心に骨折、脱臼、骨壊死、関節破壊(Charcot 関節)などが多発し、下肢機能が廃絶し、移動機能が著しく低下する。特に4型で発汗低下がある場合は、体温コントロールがつかずに脳症を引き起こし、時に小児期に死に至る。発汗低下は、皮膚の潰瘍形成にもつながる。また、精神発達遅滞には適応障害、広汎性発達障害を合併することもあり、痛覚低下と相まって自傷行為が問題になることもある。また自分のみならず相手の痛みへの共感も欠如するために、社会性に問題を生じる。自律神経系の症状として、睡眠障害や周期性嘔吐症を示す患者もいる。また機序は不明であるが、易感染性が存在すると考えられ、化膿性骨髄炎や関節炎、外科手術に伴う感染、蜂窩織炎などの合併が多い。

#### 4. 治療法

根本的な治療法はない。患者・家族の教育を通じて骨折・脱臼や熱傷などを予防し、またこれらの早期発見、早期治療を心掛ける。クッション性の高い足底装具などの装具で外傷を予防したり、繰り返す脱臼やす

でに発症した関節破壊に対して装具治療を行うことがある。舌や口腔粘膜の外傷等を予防するために、歯に保護プレートを着着することがある。発汗低下がある場合にはでは体温コントロールが重要であり、室温のコントロール、クールベストと呼ばれる着衣を必要とする。これらの患者ケアに関係する資料として、研究班が患者会に協力して作成したケアガイドやガイドラインがある。

## 5. 予後

生命予後に関する詳細は不明であるが、予後に関係するのは、四肢の皮膚潰瘍などからの感染症と、不十分な体温コントロールであると考えられる。小児期に脳症で死亡する患者、成人期に蜂窩織炎から敗血症で死亡する患者を経験している。50歳を超える患者は極めて少ない。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 200～300 人
2. 発病の機構  
不明(遺伝子異常が関与しているが詳細は不明)
3. 効果的な治療方法  
未確立(根本的治療法はなく、合併症を防ぐための教育やケアにとどまっている。)
4. 長期の療養  
必要(症状は一生継続し、骨関節の障害などは徐々に進行する。脳症や感染症リスクも生涯継続する。)
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  
診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているとする。

### ○ 情報提供元

「先天性無痛症」

研究代表者 東京大学大学院医学系研究科リハビリテーション医学 教授 芳賀信彦

<診断基準>

先天性無痛症は遺伝性感覚・自律神経ニューロパチーに属する疾患で、このうち 4 型(先天性無痛無汗症とも呼ばれる)と 5 型が相当する。

I. 主要徴候

1. 先天性に全身の温痛覚消失または低下
2. 先天性に全身の発汗消失または低下
3. 精神発達遅滞

II. その他の徴候と所見

1. 乳児期からの不明熱(体温調節障害)
2. 乳児期からの咬傷
3. 幼児期以降の関節障害と骨折、骨の変形などの異常

III. 重要な検査所見

1. 遺伝子解析(*NTRK1* 遺伝子の変異)
2. 遺伝子解析(*NGF* 遺伝子の変異\*)
3. 遺伝子解析(*SCN9A* 遺伝子の変異)

以下のいずれかの場合、遺伝性感覚・自律神経ニューロパチー4 型(先天性無痛無汗症)と診断する。

- I の全てと II の1つ以上を満たす場合
- I の1、2と II の1つ以上を満たす場合
- I の1、2と III の1または2を満たす場合

以下のいずれかの場合、遺伝性感覚・自律神経ニューロパチー5 型と診断する。

- I の1を満たすが I の2を満たさず、かつ II の2または3を満たす場合
- I の1を満たすが I の2を満たさず、かつ III の2または3を満たす場合

\* *NGF* 遺伝子変異の種類により、4 型または 5 型となる。

<重症度分類>

診断基準自体を重症度分類等とし、診断基準を満たすものをすべて対象とする。

## 1-20 アレキサンダー病

### ○ 概要

#### 1. 概要

病理学的にグリア線維性酸性蛋白(GFAP)、 $\alpha$ B-クリスタリン、熱ショック蛋白などから構成されるローゼンタル線維をアストロサイトに認めることを特徴とする稀な遺伝性神経変性疾患である。臨床的には臨床症状および MRI 画像所見より大脳優位型(1 型)、延髄・脊髄優位型(2 型)、中間型(3 型)に分類される。アレキサンダー病の 97%において GFAP 遺伝子のミスセンス変異あるいは数塩基欠失や挿入が認められ、近年では遺伝子検査が確定診断法として用いられている。病態については研究が進みつつあるが十分解明されておらず、治療は対症療法にとどまる。

#### 2. 原因

変異 GFAP あるいは過剰発現した GFAP からなる異常凝集体が病態に関与していると考えられている。97%の症例で GFAP 遺伝子の変異が証明されている。変異 GFAP が  $\alpha$ B クリスタリンや熱ショック蛋白 27 などのシャペロン系を抑制したり、プロテアソームの機能を低下させることでアストロサイトの機能異常をひき起こすとする研究があるが、十分な解明は行われていない。

#### 3. 症状

- ①1 型:主に乳幼児期発症で、神経学的所見としてけいれん、大頭症、精神運動発達遅滞、頭部 MRI 所見として前頭部優位の広範な大脳白質異常を認めることを特徴とする。機能予後不良の重症例が多い。また、新生児期発症で水頭症や頭蓋内圧亢進症状がみられる症例もある。
- ②2型:学童期あるいは成人期以降の発症で、神経学的所見として筋力低下、痙性麻痺、球症状、MRI 所見として延髄・頸髄の信号異常あるいは萎縮を特徴とする。1 型に比べると進行は緩徐である場合が多い。家族内発症が多く、無症候の症例も存在する。
- ③3型:1 型および 2 型の両者の特徴を有する型。発症時期は幼児期から青年期まで幅広い。また、1 型の長期生存例において 2 型の特徴がのちに現れることがあるが、これも本型に含める。

#### 4. 治療法

現時点では根本治療はなく、対症療法にとどまる。1 型でみられる痙攣に対しては抗てんかん薬の投与が行われるが難治例が多い。また痙性麻痺に対しては抗痙縮薬の投与、リハビリテーションが行われる。栄養管理、感染症対策も重要。

#### 5. 予後

1 型罹患児の生存期間は数週から数年である。新生児期発症例は難治性けいれんおよび水頭症のため生存期間は数日から数か月と非常に予後不良である。その他の 1 型症例の生存期間は数年とされるが、ケアの向上により近年では 10 代後半まで生存する症例もある。機能予後は不良で、経管栄養、人工呼吸管理が必要となることが多い。2 型の進行は緩徐な症例が多いが、外傷などを契機に急激に悪化する症例

も散見される。生存期間も数年から30年以上とさまざまである。3型の機能予後・生命予後も様々であるが、一般的に1型よりも良好、2型よりも不良である。生存期間は数年から40年以上とさまざまである。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(GFAP 遺伝子異常との関連が示唆されている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養  
必要(徐々にADLが低下する)
5. 診断基準  
あり(研究班による診断基準)
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

「アレキサンダー病の診断基準および治療・ケア指針の作成、病態解明・治療法開発のための研究」  
研究代表者 京都府立医科大学神経内科 講師 吉田誠克

## <診断基準>

### 大脳優位型(1型)アレキサンダー病

#### I. 主要徴候

1. けいれん
2. 大頭症
3. 精神運動発達遅滞

#### II. 頭部 MRI 所見

1. 前頭部優位の白質信号異常
2. 脳室周囲の縁取り; T2 強調画像で低信号、T1 強調画像で高信号を示す
3. 基底核と視床の異常; T2 強調画像で高信号を伴う腫脹または高・低信号を伴う萎縮
4. 脳幹の異常・萎縮; 延髄あるいは中脳にみられることが多い、腫瘍効果を伴う結節病変を呈することがある
5. 造影効果を認める; 脳室周囲、前頭葉白質、視交叉、脳弓、基底核、視床、小脳歯状核、脳幹など

#### III. 遺伝子検査および病理学的検査

1. 遺伝子検査: *GFAP* 異常
2. 病理学的検査: アストロサイト細胞質内のローゼンタル線維

I の一つ以上、および II において 1. を含む二つ以上を認める場合、本症を疑い、遺伝子検査あるいは病理学的検査を考慮する。III. のいずれかを認めた場合、本症と確定診断する。

### 延髄・脊髄優位型(2型)アレキサンダー病

#### I. 主要徴候

1. 筋力低下
2. 腱反射異常
3. バビンスキー徴候陽性
4. 構音障害
5. 嚥下障害
6. 発声障害
7. 口蓋ミオクローヌス

#### II. 頭部 MRI 所見

下記のいずれかの像を呈する延髄・上位頸髄の信号異常または萎縮を認める。

1. 橋底部が保たれ、延髄および上位頸髄が高度に萎縮する象
2. T2 強調画像における信号異常や造影効果を伴う像
3. 萎縮を伴わない結節性腫瘍像

### III. 遺伝子検査および病理学的検査

1. 遺伝子検査: GFAP 遺伝子異常
2. 病理学的検査: アストロサイト細胞質内のローゼンタル線維

I の一つ以上および II の所見を認める場合、本症を疑い、遺伝子検査あるいは病理学的検査を考慮する。III. のいずれかを認めた場合、本症と確定診断する。

### 中間型(3 型)アレキサンダー病

1 型および 2 型の両者の特徴を有する型。確定診断法は 1 型、2 型に準じる。

## <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。

※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。

## 1-21 先天性核上性球麻痺

### ○ 概要

#### 1. 概要

先天性核上性球麻痺(ウースター・ドロート症候群)は、胎児から新生児期の非進行性脳障害により咽頭喉頭部(球筋)の運動障害をきたし、嚥下、摂食、会話、唾液コントロールの機能が低下する。症状は成長に伴って変化するが、消失することはない。経過は脳性麻痺に似るが、上下肢の運動障害はないか、あっても軽度である。先天性傍シルビウス裂症候群とは異なり、画像上病変を伴わない。

#### 2. 原因

原因は解明されていない。家族例が6%程度に認められ、染色体異常(mosaic trisomy 9 など)のほか、胎生期の環境因子や周産期脳障害が背景として報告されている。

#### 3. 症状

嚥下障害(重度の場合、経管栄養が必要)、唾液コントロールの障害(年齢不相応の流涎)、構音障害(重度の場合、発語不可)。

合併症として、胃食道逆流症、誤嚥・誤嚥性肺炎、小奇形(高口蓋、顎関節拘縮、内反足など)、四肢の拘縮、運動発達遅滞、軽度四肢麻痺、錐体路症状、上肢の巧緻性低下、精神発達遅滞、知能障害、学習障害、模倣能力の低下、注意欠陥・多動性障害(AD/HD)、広汎性発達障害(PDD)、眼球運動障害、てんかん発作・脳波異常を併発することがある。

#### 4. 治療法

乳児期には嚥下障害に対して経管栄養が行われる。成長に伴って言語療法、摂食訓練、運動療法などの機能訓練を要する。発達障害に対して認知行動療法などが行われる。てんかん発作に対しては主として薬剤治療が行われる。

#### 5. 予後

症状は年齢によって変化し、軽減する場合もあるが、重症のまま経過することもある。予後は様々であり、合併症による影響を受ける。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 100 人

#### 2. 発病の機構

不明(胎内感染、遺伝子変異、血管障害が想定)

#### 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(言語や摂食、発達障害が持続)

5. 診断基準

あり(研究班作成)

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

「傍シルビウス裂症候群の実態調査と診断基準の作成に関する研究」

「傍シルビウス裂症候群の病態に基づく疾患概念の確立と新しい治療法の開発に関する研究」

研究代表者 山形大学医学部小児科学講座 講師 加藤光広

## <診断基準>

### 疾患概念

画像上シルビウス裂周辺の構造異常を伴わず、先天性に構音障害や嚥下障害など偽性球麻痺を示す。症状の経過は脳性麻痺に似るが、上下肢の運動障害はないか、あっても軽度である。

(元来、先天性核上性(偽性)球麻痺全体を指す症候群名であったが、その中で画像所見から先天性傍シルビウス裂症候群が明確に区別されるため、それ以外を指す症候群名と規定した。初期脳発達の非進行性障害による嚥下, 摂食, 会話, 唾液コントロールの持続的な困難をきたす球筋の運動障害である)

### 診断必須所見

先天性に嚥下障害と構音障害の偽性球麻痺症状を呈する。嚥下障害は、年齢不相応の流涎、食事時間の延長から経管栄養まで程度に幅がある。構音障害も、声が鼻に抜ける開鼻声からタ行(歯茎音)やパ行(唇音)が発音しづらいもの、発語が認められないものまで程度に幅がある。頭部 MRI または CT にてシルビウス裂周辺に異常を認めない。

### 診断参考所見

偽性球麻痺以外に、胃食道逆流症、誤嚥、小奇形(高口蓋, 顎関節拘縮, 内反足など)、四肢の拘縮、運動発達遅滞、錐体路症状、上肢の巧緻性低下、精神発達遅滞、知能障害、学習障害、模倣能力の低下、注意欠陥・多動性障害、自閉症、眼球運動障害、てんかん発作・脳波異常など、様々な症状を伴うことがある。四肢麻痺はあっても軽度で、3歳以上では歩ける程度である。

### 除外基準

下位ニューロンもしくは筋疾患による球麻痺(舌の弱力・線維束攣縮・萎縮の存在, 下顎反射の消失)。口腔・舌・咽頭の構造異常のみによる口腔機能異常(舌小帯短縮, 粘膜下口蓋裂など)。

### 診断基準

診断必須所見(偽性球麻痺と画像所見の両者)を認め、除外基準を満たす症例

## <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

注) 構音障害によるコミュニケーション障害については mRS を用いて評価し、介助を必要とする場合については、構音障害によるコミュニケーション障害に対して何らかの介助が必要な場合を含む。

## 食事・栄養 (N)

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

## 呼吸 (R)

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

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

## 1-22 メビウス症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

メビウス(1888)が疾患単位として確立した。先天性顔面神経麻痺と先天性外転神経麻痺を特徴とするが、他の脳神経麻痺や四肢形態異常を伴うこともある。本研究班では、先天性顔面神経麻痺と先天性外転神経麻痺(片側性も含む)を伴い、他の神経筋疾患を原因としないものとする。多くは孤発例であるが、30 家系ほどの家族例の報告がある。日本での発生頻度は、少なくとも生産児 8 万人に 1 人と推定される。全国の患者数は 1,000 人前後と推定される。

#### 2. 原因

原因は不明である。脳幹(菱脳)の発生障害の原因として、遺伝要因や胎生期の虚血(流域梗塞)が考えられている。病理学的には脳神経核の低形成あるいは欠損、脳神経核の虚血性病変などが報告されている。CT・MRI では、脳幹の対称性点状石灰化、脳幹低形成を含む形態異常、第 6・第 7 脳神経の欠損または低形成を認めることがある。多くは孤発例である。家族例では四肢形態異常を伴うことはまれであり、常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、X連鎖劣性遺伝が推定されている。遺伝子座は、染色体相互転座例から 13q12.2-q13、1p22 が推定されている。

#### 3. 症状

- 1) 先天性顔面神経麻痺(第 7 脳神経;通常両側性): 仮面様顔貌、閉眼障害、流涎。
- 2) 先天性外転神経麻痺(第 6 脳神経;通常両側性): 共同水平注視麻痺、Duane 眼球後退症候群、内斜視。
- 3) 他の脳神経麻痺(第 3・4・5・9・10・12 脳神経):  
開口障害、小顎、口蓋裂、呼吸障害(喘鳴、低換気、多呼吸、高炭酸ガス血症など)、  
哺乳・嚥下障害、舌低形成・線維束性攣縮。
- 4) 四肢形態異常: 内反尖足、外反扁平足、減数異常、指低形成、合指趾、Poland 症候群。
- 5) その他: 筋緊張低下、言語発達遅滞、開鼻声、協調運動障害、知的障害、自閉症、てんかん、難聴、  
Klippel-Feil 症候群、側彎。

#### 4. 治療法

根本的治療法はいまだ確立していない。新生児・乳児期の哺乳障害、呼吸障害に適切に対応する。哺乳・嚥下障害では、経管栄養・胃瘻造設を考慮する。呼吸障害には吸引器、気管切開を考慮する。全身管理と共に眼科・耳鼻咽喉科・整形外科・形成外科・歯科等の専門科へのコンサルテーションをする。表情に乏しく、コミュニケーション障害に対する心理社会的対応も必要となる。チーム医療による包括的な健康管理を行い、家族支援を行う。

#### 5. 予後

生後間もなくから呼吸障害を生じる例では、人工呼吸器管理が必要となる。呼吸障害や誤嚥(気道感染

や窒息)による死亡があり、脳幹機能不全による突然死もある。乳児期においても重症例では呼吸障害、哺乳・嚥下障害が継続し、死亡リスクも残る。咽頭反射が消失している例では窒息のリスクがある。

重症例も徐々に医療的ケアから離脱できることがあり、発達も緩徐ではあるが確実に伸びていく。そのためには早期診断が必要で、神経学的所見と画像検査が重要である。

#### ○ 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  
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(対症療法のみである)
4. 長期の療養  
必要(呼吸障害、嚥下障害は長期にわたる)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準を日本小児遺伝学会により承認)
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

「メビウス症候群の自然歴に基づく健康管理指針作成と病態解明」

研究代表者 川崎医療福祉大学 医療福祉学部 教授 升野 光雄

## <診断基準>

### メビウス症候群の診断基準

「メビウス症候群の自然歴に基づく健康管理指針作成と病態解明」研究班作成(平成25年度 改訂版)

#### 【診断基準】

- 1) 先天性・非進行性顔面神経麻痺および先天性・非進行性外転神経麻痺(片側性も含む)。
- 2) 除外項目:他の神経筋疾患を原因としない。

#### 《診断のポイント》

表情に乏しく、眉間をタップしても閉眼せず、目で物を追うときに眼球を動かさず、首を回旋させる。眼球運動失行(水平衝動性眼球運動の開始障害)は、無意識の状態では眼は全く制限なく正常に動くが、物を見ようとするとき眼を動かすことが出来ないことで鑑別する。

#### 《補助項目》

呼吸障害、哺乳障害、嚥下障害、舌低形成、舌線維束性攣縮、難聴、内反尖足、中枢神経系画像診断(脳幹の低形成/萎縮を含む形態異常、脳幹石灰化、小脳低形成、第6・第7脳神経の欠損または低形成)。

#### 《鑑別診断》

遺伝性先天性顔面神経麻痺、先天型筋強直性ジストロフィー、Leigh脳症、代謝性疾患、橋小脳低形成、pontine tegmental cap dysplasia、周産期脳障害(メビウス症候群でも合併する可能性はあり、新生児期早期のMRIによる鑑別診断が必要)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。

※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。

## 1-23 中隔視神経形成異常症

### ○ 概要

#### 1. 概要

中隔視神経形成異常症(ドモルシア(De Morsier)症候群)は、透明中隔欠損と視神経低形成に、下垂体機能低下症を伴う先天異常である。脳と眼と下垂体の3症状をきたす典型例は30%のみで、視覚障害、てんかん発作や脳性麻痺などを併発する難治性疾患である。

#### 2. 原因

一部の症例で *HESX1*, *SOX2* などの遺伝子変異が報告されているが多くは原因不明の孤発例で、若年出産や母胎の薬物、アルコール曝露による環境因子の影響が推測されている。多発奇形症候群の部分症状としてもみられるため、全前脳胞症や閉塞性水頭症、水無脳症、裂脳症、孔脳症の鑑別が必要である。

#### 3. 症状

視力障害や眼振で発症し、あとから成長障害などの下垂体症状を認めることが多い。視神経低形成は片側性もしくは両側性で、75%-80%の症例に認められる。下垂体機能低下は44%-81%に認められ、視床下部性と考えられている。成長ホルモン(GH)分泌不全による低身長がもっとも多く認められ、次いで甲状腺刺激ホルモン(TSH)分泌不全、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)分泌不全が認められる。ACTH分泌不全症併発例では発熱時に突然死の危険性がある。透明中隔欠損は28%-60%の症例に認められ、他に脳梁欠損、視交叉低形成など正中脳構造の異常が全例に認められる。知能は正常から重度低下まで差がみられる。

#### 4. 治療法

小児眼科、小児内分泌科、小児神経科など複数の専門家による包括的な医療が必要である。視覚障害や知能障害に対する発達指導と援助が必要である。下垂体機能低下症にはホルモン補充療法が行われる。一部の症例では常染色体劣性もしくは優性遺伝形式で家族性に発症するため、遺伝相談も必要である。

#### 5. 予後

病変は非進行性である。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約500人

#### 2. 発病の機構

多様(遺伝子変異、染色体異常、先天奇形症候群など)

#### 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(研究班作成の診断基準あり)

## 6. 重症度分類

以下の①～③のいずれかを満たす場合を対象とする。

①視覚障害： 良好な方の眼の矯正視力が0.3未満

②下垂体機能低下症を認め、ホルモン補充療法が必要な場合。ただし、成長ホルモンの補充については、小児慢性特定疾病の基準に準ずる。

③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

日本小児神経学会

山形大学医学部小児科学講座 講師 加藤光広

## <診断基準>

### I. 主要臨床症状

- 1 眼症状(眼振・視力障害・半盲・斜視・小眼球)
- 2 下垂体機能低下症(成長ホルモン分泌不全性低身長、中枢性甲状腺機能低下症、二次性副腎皮質機能低下症、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症、中枢性尿崩症)。ただし、ゴナドトロピン分泌亢進による思春期早発症状を認めることもある。

### II. 重要な検査所見

- 1 眼底検査で視神経低形成を認める
- 2 頭部MRIで、正中脳構造の異常(透明中隔欠損、脳梁欠損、視交叉低形成)を認める。

### III. その他の所見

- 1 発達遅滞／知的障害

### 診断のカテゴリー

#### <診断のカテゴリー>

- ① I.1 もしくは II.1、② I. 2、③ II. 2 の、①から③のうちの①③もしくは②③を満たす時、本症と診断する。
- I. 2 の下垂体症状は初期には認められないことが多い。
- III. 1 は正常から重度まで幅広い。

<重症度分類>

以下の①～③のいずれかを満たす場合を対象とする。

- ①視覚障害： 良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満
- ②下垂体機能低下症を認め、ホルモン補充療法が必要な場合。ただし、成長ホルモンの補充については、小児慢性特定疾病の基準に準ずる。
- ③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、口の発作が月に 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、口の発作が月に 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
- 口 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。

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

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

	<p>動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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。</li> </ul>
2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「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。</li> <li>○ 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。</li> <li>○ 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出来る。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。</li> </ul>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「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。</li> <li>○ 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。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

※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。

## 1-24 アイカルディ症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

1965年にAicardiらにより初めて報告された。脳梁欠損、點頭てんかん、網脈絡膜症を三主徴とする先天性奇形症候群。様々な種類の脳奇形、難知性痙攣、重度の精神発達遅滞を呈し、本疾患の本態は神経発生異常と考えられている。稀な疾患であり、原因も不明であるため治療法も確立されていない。

#### 2. 原因

現時点では不明。患者の大部分が女兒であることから、X染色体優性遺伝(男児では致死性)、もしくは常染色体上の限性発現遺伝子の異常により女兒にのみ発症するとも考えられている。de novoの均衡型転座(X;3)を伴う症例から遺伝子座はXp22にマッピングされているが、疾患責任遺伝子単離には至っていない。

#### 3. 症状

脳梁欠損、點頭てんかん、網脈絡膜症(Lacunae)を三主徴とする。痙攣発作は生直後から3カ月頃までに発症することが多く、全例に出現し、難治性である。

#### 4. 治療法

痙攣に対する抗けいれん薬(ACTH、バルビツレート等)があげられるが、難治性である。摂食障害や肺炎などが主な死因であることから、それらに対する予防や対症療法などの全身管理となる。根本治療はない。

#### 5. 予後

中枢神経系の異常(脳回・脳室の構造異常、異所性灰白質、多小脳回、小脳低形成、全前脳胞症、孔脳症、クモ膜嚢胞、脳萎縮など)、重度の精神運動発達遅滞、筋緊張低下、眼症状(視神経・脈絡膜欠損)、骨格異常(椎体奇形、側弯、肋骨欠損、癒合、二分肋骨)、口唇口蓋裂、摂食障害、肺炎、腫瘍性病変を併発し、不良である。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

100人未満

#### 2. 発病の機構

不明(遺伝子変異が推定)

#### 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

「Aicardi 症候群の疾患病態解明と診断・治療法の開発研究班」

研究代表者 横浜市立大学 准教授 三宅紀子

## <診断基準>

### アイカルディ症候群の診断基準

#### A 症状

##### 主要徴候

1. スパズム発作<sup>a</sup>
2. 網脈絡膜裂孔(lacunae)<sup>b</sup>
3. 視神経乳頭(と視神経)のcoloboma、しばしば一側性
4. 脳梁欠損(完全／部分)
5. 皮質形成異常(大部分は多小脳回)<sup>b</sup>
6. 脳室周囲(と皮質下)異所性灰白質<sup>b</sup>
7. 頭蓋内嚢胞(たぶん上衣性)半球間もしくは第三脳室周囲
8. 脈絡叢乳頭腫

##### 支持徴候

9. 椎骨と肋骨の異常
10. 小眼球または他の眼異常
11. 左右非同期性'split brain'脳波(解離性サプレッション・バースト波形)
12. 全体的に形態が非対称な大脳半球

---

a 他の発作型(通常は焦点性)でも代替可能

b 全例に存在(もしくはおそらく存在)

#### B 検査所見

1. 画像検査所見: 脳梁欠損をはじめとする中枢神経系の異常(脳回・脳室の構造異常、異所性灰白質、多小脳回、小脳低形成、全前脳胞症、孔脳症、クモ膜嚢胞、脳萎縮など)がみられる。
2. 生理学的所見: 脳波では左右の非対称もしくは非同期性の所見がみられる。ヒプスアリスミア、非対称性のサプレッション・バーストもしくは類似波形がみられる。
3. 眼所見: 網脈絡膜裂孔が特徴的な所見。そのほか、視神経乳頭の部分的欠損、による拡大、小眼球などがみられる。
4. 骨格の検査: 肋骨の欠損や分岐肋骨、半椎、蝶形椎、脊柱側湾などがみられる。

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する:

線状皮膚欠損を伴う小眼球症(MLS)。先天性ウイルス感染。

## <診断のカテゴリー>

A-1,2,4 を必須とし、さらに A-5,6,7,8 のいずれかの所見を認めた場合に診断できる。

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

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「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。</li> <li>○ 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。</li> <li>○ 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。</li> </ul>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「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。</li> <li>○ 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。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

※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。

## 1-25 片側巨脳症

### ○ 概要

#### 1. 概要

片側巨脳症は、先天的に一側の大脳半球が形成異常により巨大化した状態で、難治てんかん、不全片麻痺、精神運動発達遅滞の三主徴を呈する。基礎疾患のない孤発性 (isolated form) と神経皮膚症候群を基礎疾患とする症候性 (syndromic form) に分類される。

#### 2. 原因

症候性では、結節性硬化症、伊藤白斑、線状皮脂腺母斑症、Proteus 症候群などの神経皮膚症候群が基礎疾患として知られている。しかし家族発生例は一卵性双生児を除きほとんど知られていない。孤発例では基本的に遺伝的素因はないとされている。

#### 3. 症状

難治てんかん、不全片麻痺、精神運動発達遅滞の三主徴を呈する。胎児期から出生時まで大頭を指摘されていることもある。てんかんの発症時期は、新生児期から乳幼児期が大半で、強直発作やシリーズ形成性スパズムを呈し、脳波上の特徴から大田原症候群やウエスト症候群と診断される事が多い。乳幼児期後半以降になると不全片麻痺や精神運動発達遅滞が指摘されるようになる。多くの場合てんかん発作の頻発によりてんかん性脳症を呈し、発達の停滞と退行を来し、重度の発達障害に至る。

#### 4. 治療法

種々の抗てんかん薬でてんかん発作の抑制を試みるが治療抵抗性の場合が多い。てんかん発作が抑制されない場合は、早期に外科治療(半球離断術)を行うことで、約 6 割の症例で発作消失が期待できる。

#### 5. 予後

発作が抑制されない場合は重度の精神運動発達障害に至る。一方、乳児期早期の半球離断術により、発作の消失と発達の改善が見込める。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

100 人未満

#### 2. 発病の機構

不明(遺伝子異常の確定には至っていない)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(外科的治療は確立しつつある)

#### 4. 長期の療養

必要 (慢性的なてんかん重積状態と重度の発達遅滞の進行)

5. 診断基準

あり(研究班作成)

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、「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 国立精神・神経医療研究センター 脳外科部長 大槻泰介

## <診断基準>

### 片側巨脳症の診断基準

#### A 症状

1. 難治のてんかん発作(新生児期から乳幼児期に発症)。
2. 不全片麻痺。
3. 精神発達遅滞。

#### 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: 早くは新生児期またはその後の頭部 CT/MRI にて患側大脳半球が全体的あるいは部分的(二葉以上)に巨大化している。
3. 生理学的所見: 脳波では、患側に焦点性突発性異常波をみることが多い。一見左右差に乏しく、全般性に見える場合もある。
4. 病理所見: 大脳皮質構造の乱れ、異型で未熟な神経細胞の多数出現、異所性神経細胞、グリオーシスなどがみられ、神経細胞系およびグリア細胞系両方の分化・遊走・成熟障害と考えられる所見。

#### C 鑑別診断

巨大化しない片側性大脳皮質形成障害、限局性皮質異形成、左右差のある多小脳回、腫瘍性病変(グリア系腫瘍)など。

## <診断のカテゴリー>

A 症状および脳波所見(B3)にて片側巨脳症を疑うが、診断には頭部画像所見(B2)が必須で、診断の原則は患側大脳半球の二葉以上が対側より大きいことである。

### <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、「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

#### (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もある。
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、または最低限の身の清潔維持が持続的に不可能であり、常時嚴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、嚴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、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。 ○ 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出来る。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

	<p>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。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</p>

※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。

## 1-26 限局性皮質異形成

### ○ 概要

#### 1. 概要

大脳皮質における局所的な発生異常(神経細胞の発生、増殖および遊走の障害)に関連した病巣により、主としててんかん発作を呈する。MRIにより限局性の皮質を主体とする特徴的な異常所見で検出される一方、MRI異常を欠き病理診断で明らかになる場合もある。病理組織学的所見の特徴からタイプ分類がなされ、てんかんの発症年齢もタイプによって異なる(乳幼児～中高年)。大脳皮質のどこにでも生じうる。皮質神経細胞の配列がさまざまな程度に乱れ、それが難治なてんかん原性となっている。

#### 2. 原因

原因は不明であり、遺伝子異常も明らかでない。

#### 3. 症状

限局性皮質異形成の存在部位に応じててんかん発作症状は多彩である。乳幼児ではてんかん性脳症(てんかんが認知機能を進行性に障害する)を呈することもある。長じては、主として部分てんかんを呈し、異形成を中心としたてんかん原性ネットワークの症状を示す。てんかん重積状態をきたすこともある。

#### 4. 治療法

抗てんかん薬が積極的に用いられるが、難治である。異形成が画像診断で同定でき、臨床所見や脳波所見と一致する場合には外科治療が行われる。しかし、しばしば異形成の広がりを推定することが困難であり、十分な切除が行われないと再発する。また、異形成が機能的に重要な脳部位(運動皮質や言語領域など)を巻き込んでいる場合や、異形成が多発性の場合には、手術は困難である。

#### 5. 予後

てんかんは進行性に増悪することは少ないが、年齢とともに発作が軽減することもなく、てんかんは難治なままである。頻発する発作による社会的な支障はきわめて大きい。けいれん重積状態になり重篤な後遺症を残すこともある。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

数千人程度

#### 2. 発病の機構

不明(原因説明の手がかりは得られていない)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法として抗てんかん薬治療が行われるが、難治である。一部の症例で外科治療が可能。)

#### 4. 長期の療養

必要(生涯持続する。外科治療後も薬物の継続が必要)

5. 診断基準

あり(研究班作成)

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 新潟大学脳研究所 病理学教授 柿田明美

## <診断基準>

### 限局性皮質異形成(FCD)の診断基準

FCD タイプ1:皮質神経細胞の配列の乱れ(皮質構築異常)。異型細胞を認めない。

FCD タイプ 1a:皮質神経細胞の縦方向(radial)の配列異常

FCD タイプ 1b:皮質神経細胞の横方向(tangential)の配列異常

FCD タイプ 1c:皮質神経細胞の縦横方向の配列異常

FCD タイプ2:皮質構築異常に加え、異型細胞(dysmorphic neuron や balloon cell)を認める。

FCD タイプ 2a:皮質構築異常+ dysmorphic neuron のみ

FCD タイプ 2b:皮質構築異常+ dysmorphic neuron および balloon cell

FCD タイプ3:皮質構築異常に加え、病因論的におそらく異なる他の病変を伴う。

FCD タイプ 3a:皮質構築異常+海馬硬化症

FCD タイプ 3b:皮質構築異常+腫瘍性病変

FCD タイプ 3c:皮質構築異常+血管奇形

FCD タイプ 3d:皮質構築異常+その他の病変

#### A 症状

1. 種々のてんかん発作がみられる。
2. FCD タイプ2は乳幼児～学童期、FCD タイプ1は中高年以降にてんかん発作の発症が多い。
3. 精神発達遅滞などの他の障害を伴うこともある。

#### 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:MRIで病変が捉えられるのは、FCD タイプ2bはほぼ全例、FCD タイプ2aは3割程度、FCD タイプ1は通常捉えられない。SPECTによる灌流変化は診断の参考になる。
3. 生理学的所見:脳波では局在性異常波が記録される。特に反復性棘波が記録されるとFCDの可能性が高い。脳磁図による双極子の集積も参考になる。
4. 病理所見:FCD タイプ2は、皮質神経細胞の配列が激しく乱れ、異型細胞の出現を伴う。一方、FCD タイプ1は、皮質神経細胞の配列に乱れを認めるものの、異型細胞を伴わない。そこでは、皮質分子層における神経細胞数の増加、皮質第2層における神経細胞数の増加、神経細胞の集簇像、皮質下白質における異所性神経細胞数の増加、白質内異所性灰白質結節、あるいは多小脳回にみられる脳回パターンの異常が様々な程度と組み合わせで観察される。

#### C 鑑別診断

種々の腫瘍、血管病変、結節性硬化症などを鑑別する。

#### D 遺伝子検査

既知のものはない。

<診断のカテゴリー>

症状 A1 と検査 B3 から限局性皮質異形成を疑い、検査 B2 にて確定する。ただし FCD タイプ 2a の一部および FCD タイプ 1 は検査 B4 にて確定する。

<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、口の発作が月に 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、口の発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「てんかん発作のタイプ」

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

精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。

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

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

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「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。</li> <li>○ 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。</li> <li>○ 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。</li> </ul>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「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。</li> <li>○ 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。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

※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。

## 1-27 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、特に點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。

#### <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、口の発作が月に 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、口の発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「てんかん発作のタイプ」

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

精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。

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

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</li> <li>○ 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。</li> </ul>
---	---

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「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。</li> <li>○ 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。</li> <li>○ 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。</li> </ul>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「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。</li> <li>○ 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。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

※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。

## 1-28 先天性大脳白質形成不全症

### ○ 概要

#### 1. 概要

中枢神経系の髄鞘の形成不全により大脳白質が十分に構築されないことによっておこる症候群である。生直後からの眼振と発達遅滞、痙性四肢麻痺、小脳失調やジストニアなどの症状を呈する。代表的なものはペリツェウス・メルツバッハ病(PMD)である。PMDを含め、下記のこれまでに11疾患が同定されている。

- (1) ペリツェウス・メルツバッハ病
- (2) ペリツェウス・メルツバッハ様病1
- (3) 基底核および小脳萎縮を伴う髄鞘形成不全症
- (4) 18q 欠失症候群
- (5) アラン・ハーンドン・ダドリー症候群
- (6) Hsp60 シャペロン病
- (7) サラ病
- (8) 小脳萎縮と脳梁低形成を伴うび慢性大脳白質形成不全症
- (9) 先天性白内障を伴う髄鞘形成不全症
- (10) 失調、歯牙低形成を伴う髄鞘形成不全症
- (11) 脱髄型末梢神経炎、中枢性髄鞘形成不全症、ワーデンバーグ症候群、ヒルシュブルング病

#### 2. 原因

ほとんどが遺伝性である。11疾患すべてにおいて原因遺伝子が同定されている。最も頻度が高い PMD は PLP1 遺伝子の変異でおこる。それ以外に、GJC2、TUBB4A、MBP、SLC16A2、HSPD1、SLC17A5、POLR3B、FAM126A、POLR3A、SOX10 などの遺伝子の異常でおこる事が知られている。一方で、臨床的に先天性大脳白質形成不全症と診断された患者の3分2程度でしか原因遺伝子変異が見いだされておらず、上記以外にも未同定の疾患原因遺伝子が存在すると思われる。

#### 3. 症状

末梢神経障害の合併の有無により2群に分類される。PMD では、生直後から遅くも1ヶ月程度までに眼振に気づかれる。著明な発達遅滞を主徴とし、生後から半年程度までは筋緊張低下、錐体路障害による痙性四肢麻痺。1歳過ぎに小脳症状としての企図振戦、2歳頃にはアテトーゼ様の異常肢位が発現してくる。それ以外の疾患では、これらの症状以外に他の随伴症状を呈する事がある。

#### 4. 治療法

痙攣・痙性に関して各種抗痙攣薬・筋弛緩薬が対症療法として用いられるが、現在のところ、根本的な治療法はない。

#### 5. 予後

重度の精神運動発達遅滞のため、多くの患者は生涯にわたって生活全般にわたる介助を要する。発達は一定年数後に停止し、10歳代から緩徐に退行する事が多い。重症患者は、10歳前後で死亡する事がある。多くは20～30歳代まで生存すると思われる。

○ 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(疾患原因遺伝子は同定されているが、発病に関する病態は不明)
3. 効果的な治療方法  
未確立(抗痙攣薬・筋弛緩薬などによる対症療法のみ)
4. 長期の療養  
必要(重度の精神運動発達遅滞を呈するため、多くは自宅療養)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の疾患分類と診断基準)
6. 重症度分類  
最大発達到達度に基づく Cailloux らの分類(form 0 から form 4)を用いて、0~2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。。

○ 情報提供元

- 「先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究」  
「先天性大脳白質形成不全症の診断と治療を目指した研究」  
「遺伝性髄鞘形成不全の病態に基づく革新的な治療法の開発のための研究」  
研究代表者 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 室長 井上 健

## <診断基準>

### (1)ペリツェウス・メルツバッハ病

#### I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 眼振
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害:体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 基底核障害:固縮、ジストニア

#### II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見:T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域  
(脱随性疾患の所見のあるものは除外する)
2. 遺伝子解析; *PLP1* 異常(保険診療として収載)
3. 聴性脳幹反応での II ないし III 波以降の消失

I.のうち1. を含む二つ以上とII. 1. に加え、2. あるいは3.を満たす男性を本症と診断する。

### (2)ペリツェウス・メルツバッハ様病1

#### I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 眼振
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害:体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 基底核障害:固縮、ジストニア

#### II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見:T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域  
(脱随性疾患の所見のあるものは除外する)
2. 遺伝子解析; *GJC2* 異常

I.のうち1. を含む二つ以上とII. 1. に加え、2. を満たす男性および女性を本症と診断する。

### (3)基底核および小脳萎縮を伴う髄鞘形成不全症

#### I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺

2. 眼振の頻度は少ない
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害: 体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 基底核障害: 固縮、ジストニア、アテトーゼ

## II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見: T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域。加えて大脳基底核の進行性萎縮。  
(脱随性疾患の所見のあるものは除外する)
2. 遺伝子解析; *TUBB4* 異常

上記 I. の症状を呈し、II.1. および 2. を満たすものを本症と診断する。

## (4) 18q 欠失症候群

### I. 主要臨床症状

成長障害(特に低身長), 発達遅滞, 筋緊張低下, 協調運動障害, 眼振, 伝音性難聴, けいれん, 小頭症, 顔面正中部低形成, くぼんだ眼球, 眼裂狭小, 鯉様の口などの多様な臨床症状を呈する。

### II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見: T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域。症例により程度が様々。  
(脱随性疾患の所見のあるものは除外する)
2. 遺伝子解析; G 分染法染色体検査および FISH 法にて 18q21→qter の長腕端部の欠失を認める。

上記 I. の症状を呈し、II.1. および 2. を満たすものを本症と診断する。

## (5) アラン・ハーンドン・ダドリー症候群

### I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 眼振
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害: 体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 基底核障害: 固縮、ジストニア

### II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見: T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域。  
(脱随性疾患の所見のあるものは除外する)
2. 甲状腺ホルモン検査にて、T4 低値、T3 高値。TSH は正常値上限。

### 3. 遺伝子解析; *SLC16A2* 異常

上記 I. の症状を呈し、II.1. および 2. または 3. を満たすものを本症と診断する。

#### (6) HSP60 chaperon 病

##### I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 眼振
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害: 体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 基底核障害: 固縮、ジストニア
6. てんかん、成長障害

##### II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見: T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域。  
(脱随性疾患の所見のあるものは除外する)
2. 遺伝子解析; *HSPD1* 異常

上記 I. の症状を呈し、II. を満たすものを本症と診断する。

#### (7) サラ病

##### I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 眼振
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害: 体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 基底核障害: 固縮、ジストニア

##### II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見: T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域。  
(脱随性疾患の所見のあるものは除外する)
2. 尿中遊離シアル酸の増加
3. 遺伝子解析; *SLC17A5* 異常

上記 I. の症状を呈し、II. を満たすものを本症と診断する。

## (8)小脳萎縮と脳梁低形成を伴うび慢性大脳白質形成不全症

### I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 眼振
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害:体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 基底核障害:固縮、ジストニア

### II. 重要な検査所見

1. MRI画像所見:T2強調画像で、白質にび慢性的の高信号領域。加えて脳梁低形成と小脳(ことに皮質)萎縮。  
(脱随性疾患の所見のあるものは除外する)
2. 遺伝子解析;*POLR3A* あるいは *POLR3B* 異常

上記I.の症状を呈し、II.を満たすものを本症と診断する。

## (9)先天性白内障を伴う髄鞘形成不全症

### I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 白内障
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害:体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 末梢神経障害:筋力低下と下肢遠位筋の萎縮

### II. 重要な検査所見

1. MRI画像所見:T2強調画像で、白質にび慢性的の高信号領域。  
(脱随性疾患の所見のあるものは除外する)
2. 末梢神経伝導速度の低下
3. 遺伝子解析;*FAM126A* 異常

上記I.の症状を呈し、II.を満たすものを本症と診断する。

## (10)失調, 歯牙低形成を伴う髄鞘形成不全症

### I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 歯牙低形成

3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害:体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 下垂体低ゴナドトロピン性性腺機能低下

## II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見:T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域。加えて小脳の萎縮。  
(脱随性疾患の所見のあるものは除外する)
2. パノラマ撮影で切歯の欠損
3. 遺伝子解析;POLR3A(10q22.3)あるいはPOLR3B異常

上記 I.の症状を呈し、II.を満たすものを本症と診断する。

(11)脱髄型末梢神経炎、中枢性髄鞘形成不全症、ワーデンバーグ症候群、ヒルシュスプルング病

## I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 眼振
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害:体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 脱髄性末梢神経障害
6. ワーデンバーグ症候群;感音性難聴および虹彩、毛髪、皮膚等の低色素性皮膚症状
7. ヒルシュスプルング病

## II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見:T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域。  
(脱随性疾患の所見のあるものは除外する)
2. 末梢神経伝導速度の低下
3. 遺伝子解析;SOX10異常

上記 I.の症状を呈し、II.を満たすものを本症と診断する。

## <重症度分類>

Cailloux らの分類(Cailloux et al. EurJHumGenet 2000;8:837-845)を用いて、0～2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。

Form 0 運動発達なし

Form 1 定頸まで獲得(2-4歳の間に)

Form 2 座位まで獲得(2-5歳の間に)

Form 3 座位を獲得(1-2歳の間に)後、補助歩行まで可能

Form 4 自立歩行が可能

## 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

### modified Rankin Scale

### 参考にすべき点

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

日本脳卒中学会版

## 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

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

2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。

3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。

4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。

5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸 (R)

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

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

## 1-29 ドラベ症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

1歳未満に発症し、全身強直間代発作や半身性間代発作を繰り返し、発熱誘発けいれん、けいれん重積を伴いやすい、薬物治療に抵抗性、という特徴をもつ。1歳を過ぎると発達遅滞や運動失調が出現する。ミオクロニー発作や欠神発作を伴うこともある。原因として *SCN1A* 遺伝子の異常を高率に認める。てんかん性脳症の1つ。

#### 2. 原因

*SCN1A* 遺伝子のヘテロ変異を75%に、微小欠失を数%に認める。*SCN1B*、*SCN2A*、*GABRG2* 遺伝子変異の報告も希にある。

#### 3. 症状

全身もしくは半身けいれん発作、焦点性発作、ミオクロニー発作、非定型欠神発作などがみられ、発熱や入浴による誘発、光や図形に対する過敏性がみられる。けいれん重積ないしは群発を起こしやすい。脳波では背景活動の徐波化、広汎性多棘徐波、多焦点性棘波が年齢に伴って消長する。

#### 4. 治療法

バルプロ酸、クロバザム、スチリペントール、臭化剤、トピラマートなどが用いられる。薬剤によっては悪化することがある。けいれん重積にはベンゾジアゼピン系薬剤などを使用する。ケトン食治療も行われる。

#### 5. 予後

上記治療により、けいれん重積の減少、各種てんかん発作の減少を期待できるが、完全に治癒することはない。極めて高率に知的障がい、運動失調、発達障がいを伴い、成人期に自立した生活を送ることは稀である。思春期までの死亡率が約10%との報告があり、突然死や急性脳症による死亡率が高いとされる。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約3,000人

#### 2. 発病の機構

不明(75%に *SCN1A* 遺伝子異常を認めるが、難治性てんかんや各種神経合併症を生じるメカニズムは十分には解明されていない。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(てんかん発作を軽減させることはできるが、消失には至らない)

#### 4. 長期の療養

必要(成人に至ってもてんかん発作を繰り返すことが多く、自立した生活を送ることは稀である。)

## 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

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 静岡てんかん神経医療センター 臨床研究部長 今井克美

## <診断基準>

確定診断例を対象とする。

ドラベ症候群の診断基準

### A 症状

1. 全身もしくは半身けいれん発作。
2. 焦点性発作、ミオクロニー発作、非定型欠神発作、意識混濁発作。
3. 発熱や入浴による誘発
4. 光や図形に対する過敏性の存在。
5. けいれん重積ないしはけいれん発作の群発を起こしやすい。

### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査:特異的所見なし。
2. 病理検査:特異的な所見なし。
3. 画像検査:乳児期は正常だが、幼児期以後は非特異的大脳萎縮がみられる。海馬萎縮を伴うこともある。
4. 生理学的検査:脳波では背景活動の徐波化、広汎性多棘徐波、多焦点性棘波が年齢に伴って消長する。
5. 運動・高次脳機能検査:幼児期以後に中等度以上の知的障害を伴うことが多く、神経学的にも失調や下肢の痙性を伴う。広汎性発達障害がみられることもある。

### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

複雑型熱性けいれん、全般てんかん熱性発作プラス、焦点性てんかん、乳児良性ミオクロニーてんかん、レノック・ガストー症候群、ミオクロニー失立てんかん、PCDH19 関連症候群。

### D 遺伝学的検査

*SCN1A* 遺伝子の検索をすすめる(ヘテロ変異を 75%に、微小欠失を数%に認める)。陰性の場合、さらに *SCN1B*、*SCN2A*、*GABRG2* 遺伝子も検索する。

## <診断のカテゴリー>

1歳未満でA1を発症し、A2-5の特徴を1つ以上有する場合は本症候群を疑い、遺伝子検査をもって確定診断とする。ただし、1歳未満でA1を発症し、A2-5の特徴を2つ以上有し、かつ B3-5のうち1つ以上を有する場合は、遺伝子検査が陰性でも確定診断とする。

<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单身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

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

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「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。</li> <li>○ 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。</li> <li>○ 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。</li> </ul>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「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。</li> <li>○ 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。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

※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。

## 両側海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん

### ○ 概要

#### 1. 概要

てんかん原性焦点を側頭葉の内側に有する部分てんかんで、かつ病理学的に海馬硬化を呈するもの。推定病因、臨床経過、発作症状、脳波所見、画像所見などが概ね共通している。上腹部不快感などの前兆、強直や自動症を伴う複雑部分発作を認める。薬物治療にきわめて抵抗するが、一側の海馬硬化症の場合は外科的治療の成績はよい。

#### 2. 原因

不明。4-5 歳以下の乳幼児期に先行損傷の既往(熱性けいれん、熱性けいれん重積、外傷、低酸素性脳症、中枢神経感染症など)をもつ症例が多いが、全例ではない。MRI で海馬硬化を示唆する海馬萎縮と FLAIR 法での海馬の高信号を認める。海馬硬化、およびてんかん原性が獲得される過程には、先行損傷、年齢、遺伝負因、形成障害など、多くの要因が複雑に関与していると考えられる。

#### 3. 症状

上腹部不快感などの前兆の後に(前兆がない場合もある)意識減損し、強直あるいは口や手などを動かす自動症を呈するてんかん発作を示す。発作自体の持続は数分程度であるが、発作後にもうろう状態となり、意識が清明となるまでにさらに数分経過することが多い。ときに二次性全般化発作もみられる。記憶障害などの認知機能障害、抑うつ、精神病などの精神医学的障害を伴うこともある。

#### 4. 治療法

抗てんかん薬による初期の薬物治療で発作がいったん寛解することもあるが、再発したあとは難治に経過する。一側性の海馬硬化症の場合は、扁桃体、海馬および海馬傍回を含む側頭葉内側構造を外科的に切除することにより約 80%の症例で発作は消失するが、両側性での外科的治療は難しく、また、術後に発作が残存する場合には発作抑制は非常に困難である。

#### 5. 予後

外科的治療により発作が抑制された場合でも薬物治療の継続を必要とする症例は多く、長期経過で 10-20%は再発する。なんらかの理由(両側海馬硬化など)で外科的治療を受けられない場合、もしくは外科的治療にても発作が抑制されなかった場合には予後は非常に不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 5 千人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(両側海馬硬化症の場合には手術適応はなく、発作抑制は極めて困難である。)
4. 長期の療養  
必要(発作が抑制されない場合には生涯療養を必要とする。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成)
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

## <診断基準>

### 両側海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんの診断基準

#### A 症状

1. 複雑型熱性けいれんなどの海馬硬化をまねく先行損傷が存在する
2. てんかん発作の発症は 6-14 歳が多い。
3. 発作が上腹部不快感などの前兆で開始し(前兆がないこともある)、意識減損した後に強直あるいは口や手などの自動症を生じ、発作後にもうろう状態を呈する。二次性全般化発作がみられることもある。
4. 各種抗てんかん薬に抵抗性である

#### B 検査所見

1. MRI で両側性に海馬の萎縮と信号強度の変化を認める
2. 脳波で両側前側頭部に棘波もしくは鋭波を認める
3. PET で側頭葉の低代謝を認める
4. SPECT で側頭葉の低灌流を認める

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

他のてんかん、心疾患や代謝性疾患などで意識減損を伴う疾患、心因性非てんかん発作

## <診断のカテゴリー>

A の3と4、かつ B の1と2が揃えば診断される。

なお、B1 で両側性の海馬硬化が明瞭でないが、一側内側側頭葉の外科治療後に、対側に由来する発作が残存する症例もここに含まれるが、その際には A の3と4を満たし、非切除側に発作時脳波を認める場合とする。

<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单身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

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

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「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。</li> <li>○ 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。</li> <li>○ 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。</li> </ul>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「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。</li> <li>○ 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。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

※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。

## 1-31 ミオクロニー欠神てんかん

### ○ 概要

#### 1. 概要

主症状はミオクロニー欠神発作(意識は曇り、両上肢を中心とする四肢の律動的なミオクロニー性攣縮と強直性収縮を特徴とする特異な発作型)であり、強直間代発作も認める場合がある。てんかんの平均発症年齢は7歳(11ヵ月～12歳6ヵ月)。特徴的な脳波異常を伴う。さまざまな程度の知的障害や行動障害を伴うことがある。

#### 2. 原因

原因は不明であり、遺伝子異常も明らかでない。

#### 3. 症状

- ① ミオクロニー欠神発作:発作開始と終了は突然。持続時間は10～60秒。頻度は日に数回からしばしば何十回となる。程度が様々な意識のくもりと律動性の強いミオクロニーが明らかな強直性収縮を伴うことが特徴。ミオクロニーは主に肩、上肢に強く、時に下肢にもみられることもある。付随する強直性収縮のために、腕のミオクロニーでは段付きに上肢が挙上する。立位の場合、姿勢により転倒することもある。呼吸の変化や尿失禁などの自律神経症状もある。
- ② 希に全般性強直間代発作を伴う。
- ③ さまざまな程度の知的障害(70%)や発達障害、行動障害を伴うことがある。

#### 4. 治療法

バルプロ酸、エトサクシミド、ラモトリギンをはじめ種々の抗てんかん薬が用いられる。発作は、抑制される場合もあるが、おおむね難治であり、知的障害・行動障害については効果が無く、外科治療は無効である。

#### 5. 予後

治療抵抗性であるが、長期的には寛解する症例もある。しかし、発作が抑制されても、発達正常域の症例はいない。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

100人未満

#### 2. 発病の機構

不明(現在のところ共通した遺伝子異常等は知られていない)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法として抗てんかん薬治療が行われるが、奏功しない場合も多く、知的・行動障害には無効。)

#### 4. 長期の療養

必要(生涯持続する)

5. 診断基準  
あり(研究班作成)

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

## <診断基準>

### ミオクロニー欠神てんかんの診断基準

#### A 症状

両側同期性, 左右対称性の律動的な3Hz棘徐波複合の脳波に伴い, 近位筋優位に上肢を中心とする四肢の律動的なミオクロニー性攣縮と強直性収縮を特徴とする特異なミオクロニー欠神発作をもつ。知的障害を伴う。

#### 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: 特異的所見なし
3. 生理学的所見: 脳波とポリグラフ

発作間欠期脳波: 背景活動は正常。まれに徐波化傾向。全般性棘徐波がみられることもあるが, 焦点性・多焦点性棘波もあり。

発作時脳波: 3Hzの両側同期対称性の棘・徐波律動が典型的。ポリグラフではミオクロニーと棘波成分は時間的に一致しており, ミオクロニーは強直性筋収縮を伴う。

4. 病理所見: 異常が指摘されたことはない。

#### C 鑑別診断

小児欠神てんかん, 若年ミオクロニーてんかん, レノックス・ガストー症候群, 環状 20 番染色体症候群などを鑑別する

#### D 遺伝学的検査

背景疾患を評価するためにも, 染色体検査を実施する。

## <診断のカテゴリー>

A 症状から本疾病を疑い, B3 発作時の脳波所見、及びCの鑑別を行い確定する。

## <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、口の発作が月に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、口の発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

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

精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。

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

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</p> <p>○ 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</p> <p>○ 精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</p>
2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <p>○ 「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○ 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○ デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることが出来る。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○ 「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p>

	<p>○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</p>

※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。

## 1-32 ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん

### ○ 概要

#### 1. 概要

乳幼児期に発症する小型運動発作(ミオクロニー発作、失立発作、脱力発作など)を伴うてんかん群は、その特異な発作型や治療抵抗性で世界的に早くから注目されてきた。中でも1歳以上になってから発症するものとして Lennox-Gastaut 症候群(LGS)が、全般性遅棘徐波と強直発作、非定型欠神発作などの多彩な発作型を持つ独立したてんかん症候群として確立されたが、その後、Doose らは正常発達幼児で、遺伝性素因を背景としミオクロニー失立発作を主徴とする特発性ミオクロニー・失立てんかんを提唱した。潜因性 LGS、乳児重症ミオクロニーてんかんや乳児良性ミオクロニーてんかんとの異同が問題となった時期もあるが、1989 年国際てんかん症候群分類より独立したてんかん症候群として認知された。

#### 2. 原因

痙攣性疾患の家族歴が高頻度であり、遺伝性疾患が想定されているが、まだ不明である。

#### 3. 症状

てんかん発症前の発達は正常、5歳未満の発症(2-5歳が最も多い)で、てんかん発作型は主発作型として①ミオクロニー屈曲発作、②ミオクロニー脱力発作/脱力発作によるてんかん性転倒発作が最も重要で必須である。①ミオクロニー屈曲発作では、一瞬の躯幹の前方屈曲、特に腰のところで屈曲し、勢いよく前方に投げられるように転倒し、②ミオクロニー脱力あるいは脱力発作では、文字通り、全身あるいは立位を維持する姿勢制御筋の突然の脱力により、患者が転倒する。しかし、意識障害はなく、すぐに回復し立ち上る。その他に③非定型欠神発作(重積)、全般性強直間代発作を合併する。睡眠時の全般性強直発作は、一部の予後不良例に合併することが多い。脳波所見では焦点性脳波発射は希で、全般性 2-3Hz 棘徐波と背景脳波に頭頂部優位単律動 6-7Hz  $\theta$  波の存在が特徴とされる。

#### 4. 治療法

抗てんかん薬治療に抵抗性とされるが、バルプロ酸、エトスクシミド、ラモトリギンなどで効果が期待される。これらが無効の場合 ACTH 治療、ケトン食治療の有効性が高い。

#### 5. 予後

予後: 50-80%の症例で発作は軽快する。知的予後は中等度遅滞から正常まで様々であるが、臨床経過が短時間であるほど良好である。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 100 人未満

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(抗てんかん薬が有効な場合がある)

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

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 東京女子医大小児科 教授 小国弘量

## <診断基準>

### ミオクロニー脱力発作を伴うてんかんの診断基準

#### A 症状

1. 発症までの発達が正常
2. 2-5 歳発症のミオクロニー脱力発作
3. 全般性強直間代発作、非定型欠神発作の合併
4. 20-50%で経過中に強直発作を合併

#### B 検査所見

1. 画像検査所見: 正常
2. 生理学的所見: 発作間欠期脳波所見

焦点性脳波発射は希で、全般性 2-3Hz 棘徐波と背景脳波に頭頂部優位単律動 6-7Hz  $\theta$  波の存在が特徴。

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

乳児ミオクロニーてんかん、非典型良性小児部分てんかん、潜因性レノックス・ガストー症候群

## <診断のカテゴリー>

症状A1, 2および B2を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

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

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

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

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

「てんかん発作のタイプ」

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

精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。

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

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

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「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。</li> <li>○ 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。</li> <li>○ 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。</li> </ul>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「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。</li> <li>○ 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。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

※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。

## 1-33 レノックス・ガストー症候群および関連脳症

### ○ 概要

#### 1. 概要

レノックス・ガストー症候群(Lennox-Gastaut 症候群)は、小児期に発症する難治性てんかんを主症状とするてんかん症候群で、①強直発作や非定型欠神発作、脱力発作を中心とした多彩なてんかん発作が出現、②睡眠時の速律動、全般性遅棘徐波複合といった特徴的な脳波所見がある、③知的障害や失調症状、睡眠障害などを合併する。関連する脳症には、ウエスト症候群、大田原症候群、早期ミオクロニー脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんなどがあり、これらは新生児期～幼児期の年齢依存性で、のちにレノックス・ガストー症候群に移行することもあるが、他の全般・部分てんかんを呈することもある。いずれも極めて難治である。

#### 2. 原因

基礎疾患として脳形成異常や、低酸素性虚血性脳症、外傷後脳損傷、脳腫瘍、代謝異常、染色体異常、先天奇形症候群、遺伝子異常などがあるが、共通する病態は見出されていない。

#### 3. 症状

レノックス・ガストー症候群の中心的な発作は、強直発作、非定型欠神発作、脱力発作で、それぞれ特有の発作症状と脳波所見を有する。精神発達遅滞は、90%以上に合併する。失調や睡眠障害を呈することも多い。

強直発作は睡眠時に比較的多く認められ、体幹筋を中心に左右対称性に筋収縮を認める数秒から1分程度の発作で、脳波には10-20Hzの両側全般性の速波(速律動)が出現する。経過の最後まで残る中核的な発作で、頻度は多い。非定型欠神発作は意識が軽く減損する発作で、ミオクローヌスが不規則に出現したり、ごく短い強直を伴ったりすることもある。持続時間は5-30秒程度が多く、2-2.5Hz前後の全般性遅棘徐波を呈する。ほぼ連続的に数時間から数カ月出現して非けいれん性てんかん重積状態になることもある。脱力発作は、重力に抗して頭部や身体を支えている筋群の緊張が一瞬失われる発作で、頭部の屈曲や突然の転倒を引き起こし、頭部や顔面に受傷することも多い危険な発作である。

関連する脳症がレノックス・ガストー症候群に移行しない場合には、てんかん性スパズムの残存、難治な部分発作や全般発作がみられる。てんかん重積をおこすこともある。脳波所見も多様である。

#### 4. 治療法

バルプロ酸、ベンゾジアゼピン系薬剤、ラモトリギン、トピラマート、ルフィナミドなどが使用されるが、極めて難治である。特殊な治療法として、ケトン食療法やてんかん外科手術も有効なことがある。関連する脳症の治療も同様である。

#### 5. 予後

完全に発作が消失する例は少なく、慢性に経過する。長期経過中にレノックス・ガストー症候群の特徴が

消え、症候性全般てんかんや部分てんかんに変容することがある。発作は減少しても、知的障害や運動症状、行動障害などが残存する。死亡率は不明だが、発作そのものよりも合併症や事故により死亡する症例が多い。関連する脳症も同様で、スパズム、部分発作、全般発作が残存し、重度の精神運動機能の障害、発達障害を伴うこともある。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 4,300 人

2. 発病の機構

不明(脳内ネットワークの異常)

3. 効果的な治療方法

未確立(抗てんかん薬の調整、てんかん外科手術、食事療法等で一部改善する場合もあるが、寛解しない)

4. 長期の療養

必要(精神運動発達遅滞を呈することが多く、ほぼ全例で自立困難)

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

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

### <レノックス・ガストー症候群および関連脳症の診断基準>

レノックス・ガストー症候群で発症したもの、および既往にウエスト症候群、大田原症候群、早期ミオクロニー脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん等のてんかん性脳症があり、てんかん病態がレノックス・ガストー症候群あるいはレノックス・ガストー症候群以外の診断(全般てんかんもしくは部分てんかん)で残遺しているものである。

#### 1) レノックス・ガストー症候群の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

##### A. 症状

1. 発症時期は小児期(主に8歳未満で、3-5歳が最多)
2. 複数のてんかん発作型を有すること
3. 精神発達遅滞を合併する

##### B. 発作症状 (全般発作であり、部分発作と混同しない)

1. 強直発作を有すること
2. 非定型欠神発作を有すること、または有していたこと
3. 脱力発作を有すること、または有していたこと

##### C. 検査所見

1. 脳波 睡眠中の速律動(全般性・両側対称性の10-20Hzの速波律動)と、全般性遅棘徐波(2-2.5Hzの棘徐波・鋭徐波)を認める
2. 血液・生化学的検査所見・画像検査所見・病理所見は、特異的なものはない

##### D. 鑑別診断

ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、非定型良性部分てんかん、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症、ドラベ症候群を鑑別する。

##### E. 遺伝学的検査

遺伝学的検査に特異的なものはない。

##### F 診断のカテゴリー

Definite: Aの3項目+Bの3項目+C.の項目を満たすもの

Probable: Aの3項目+Bのうち2項目以上+C.の項目を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aの3項目+Bのうち1項目以上+C.の項目を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

#### 2) ウエスト症候群の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

##### A 症状

1. 発症年齢は生後2歳未満(多くは3~11ヶ月)。
2. シリーズ形成しやすい、覚醒直後に好発するてんかん性スパズム(ES):約5~40秒周期(約10秒程度が多い)で出現する極短時間の四肢の筋攣縮(座位では一瞬の頭部前屈を伴う)がある。
3. 精神運動発達の停滞ないし退行:ESの発症と前後してみられる。

##### B 検査所見

1. 生理学的検査:発作間欠期脳波所見でヒプスアリスミアがみられる。

C 鑑別診断

乳児ミオクロニーてんかん、身震い発作、習慣性行動を鑑別する。

E 診断のカテゴリー

Definite: Aのうち3項目+Bを満たすもの

Probable: Aのうち2項目+Bを満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aの1、2のみ満たすもの

3) 大田原症候群の診断基準

Definite を対象とする。

A 症状

生後3カ月以内、とくに新生児期に発症するてんかん性スパズム。部分発作を合併することもある。

B 検査所見

脳波所見:発作間欠時に覚醒時と睡眠時で持続するサプレッション・バーストパターン

C 鑑別診断

早期ミオクロニー脳症、ウエスト症候群を鑑別する。

D 遺伝学的検査

STXBP1, ARXなどの遺伝子の変異(ただし遺伝子変異を認めない症例は多い)

E 診断のカテゴリー

Definite: A+Bを満たしCの鑑別すべき疾患を除外するもの

Possible: AあるいはB

4) 早期ミオクロニー脳症の診断基準

確定診断例を対象とする。

A 症状

1. 不規則で部分的なミオクローヌス(erratic myoclonus)が睡眠時・覚醒時ともに見られる
2. 微細な発作、自動症、無呼吸、顔面紅潮などを伴う多彩な部分発作がみられる。
3. 最重度の精神運動発達遅滞を残す

B 検査所見

1. 血液・生化学・尿検査:特異的所見はないが、血液・尿のアミノ酸、尿有機酸、血液および髄液の乳酸・ピルビン酸の検査を行う。
2. 画像検査:初期には異常なく、進行すると脳萎縮を示す。脳形成異常がみられることもある。
3. 生理学的検査:脳波では正常な背景活動や睡眠活動はなく、覚醒、睡眠ともにサプレッション・バーストパターンを示す。

C 鑑別診断

新生児期の種々の脳症、大田原症候群を鑑別する。

D 遺伝学的検査

一定した遺伝子変異は知られていない。

#### E 診断のカテゴリー

生後1ヶ月未満(まれに3ヶ月以内)の児にA1、2がみられ、B3が確認されれば診断は確定する。

#### 5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんの診断基準

確定診断例を対象とする。

##### A 症状

1. 発作中に発作焦点部位が移動する部分発作(多くは運動発作)
2. しばしば無呼吸、顔面紅潮、流涎などの自律神経症状を伴う
3. 発作は群発ないしシリーズをなして頻発する
4. 発症前の発達は正常であるが、重度の精神運動発達遅滞を残す

##### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査:特異的所見なし
2. 画像検査:初期には異常なく、病変はない。進行すると脳萎縮を示す。
3. 生理学的検査:初期にはてんかん性波はまれで、背景波が徐波化を示す。その後、多焦点性棘波が出現する。発作中には脳波焦点が対側または同側の離れた部分に移動し、一つの発作時発射が終わる前に次の発作時発射がはじまる。

##### C 鑑別診断

鑑別する疾患は、新生児期のけいれん、急性脳炎・脳症、ピリドキシン依存症、ピリドキシンリン酸依存症、Alpers病、乳児の良性部分てんかん、家族性または非家族性良性新生児けいれん、家族性良性乳児けいれん、早期ミオクロニー脳症。

##### D 遺伝学的検査

*KCNT1*、*SCN1A*、*PLCB1*、*SCN8A*、*TBC1D24*、*SLC25A22* の変異。

#### E 診断のカテゴリー

発達が正常な生後6ヶ月未満の児にA1がみられ、B3が確認されれば診断は確定する。

<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、口の発作が月に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、口の発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3 級程度

「てんかん発作のタイプ」

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

精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。

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

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

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「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。</li> <li>○ 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。</li> <li>○ 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。</li> </ul>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「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。</li> <li>○ 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。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

※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。

## 1-34 片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

けいれん性てんかん重積状態(多くは片側性)に引き続き、一過性または恒久的な片麻痺を残す片側けいれん・片麻痺症候群を呈した症例において、後にてんかんを発症する症候群である。一般には4歳未満の小児における非特異的熱性疾患に伴うことが多い。てんかんの発症は、片側けいれん・片麻痺症候群発症からおよそ4年以内が多いとされる。合併症として、片麻痺の他に知的障害、精神行動障害を伴うことがある。

#### 2. 原因

非特異的感染症(多くはウイルス感染症)による発熱が契機となる片側大脳半球が優位に傷害される急性脳症として発症することが多く、けいれん重積型脳症、または遅発性拡散低下を呈する急性脳症(AESD)の臨床病型を呈する。その他に、動脈炎、頭部外傷、脳梗塞、プロテイン S 欠損症などの静脈性血栓塞栓症を原因とすることや、代謝異常、脳血管異常などの既往を有する患者において、発熱を主症状とする非特異的熱性疾患を契機に発症する。最近では、SCN1A や CACNA1A などの遺伝子異常も原因として報告されている。

#### 3. 症状

発熱を契機に、けいれん性てんかん重積状態で発症する。けいれんは片側性、もしくは片側優位であることが多く、その後同側に弛緩性麻痺を呈し、この時点で片側けいれん・片麻痺症候群と診断される。麻痺は1週間以上持続し、一部は一過性で改善するが、多くは恒久的に痙性片麻痺が残存する。特発性においては、頭部CT・MRIで急性期には責任病変側の脳半球に浮腫を認め、慢性期には同側大脳半球が萎縮を呈する。

てんかんの発症は片側けいれん・片麻痺症候群の発症から4年以内が多く、発作型はほとんど焦点性発作である。合併障害は、運動障害としての片麻痺の他に、知的障害、精神行動障害を伴うことがある。

#### 4. 治療法

根本的な治療はなく、対症療法が主体となる。急性期のけいれん性てんかん重積状態に対して、ベンゾジアゼピン系薬剤を中心とする静注用抗けいれん薬の投与、脳圧降下剤投与などの対症療法を行う。

慢性期のてんかんに対しては、抗てんかん薬による内服治療が行われる。薬剤抵抗性で難治の場合は、機能的半球離断、迷走神経刺激を含むてんかん外科的治療、ケトン食を代表とする食事療法などが行われる。運動障害の片麻痺に対しては、リハビリテーション、装具、ボトックスを含めた内科的治療、整形外科的治療を行う。知的障害、精神行動障害に対しては、その重症度に合わせて必要な支援を行う。

#### 5. 予後

症例により様々で一定の見解はない。てんかんは各種治療に抵抗性で、難治性に経過することがあり、

長期の抗てんかん薬内服が必要となることが多い。片麻痺や知的障害に関しては、徐々に軽快し日常生活に支障がない場合もあるがまれで、多くは適切な支援を必要とする。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(ウイルス感染症などによる何らかの免疫的関与が推定されている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(抗てんかん薬治療、てんかん外科治療などの対症療法のみである)
4. 長期の療養  
必要(てんかん、片麻痺が持続、他に知的障害と精神行動障害を伴うことがあり、生活の支障は大きい)
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  
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、「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)

分担研究者 埼玉県立小児医療センター 神経科部長 浜野晋一郎

## <診断基準>

### 片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群の診断基準

#### A 症状

- ① 周産期歴と発達歴に異常なく、発症前に神経学的異常を認めない。
- ② 急性期症状としてけいれん発作(多くは片側性けいれんだが全般性けいれんであっても除外されない)で発症、その後1週間以上持続する片麻痺を呈する。けいれん発作は長時間遷延することが多いが、その間に意識障害が持続するとは限らない。
- ③ ②の発作後、1か月以降に焦点性発作、二次性全般化発作を発症する。多くは急性期症状後、1から4年で発症する。

#### B 検査所見

- ① 血液・生化学的検査所見:特異的所見はない。
- ② 脳波所見:急性期には、片麻痺の責任病変側に優位な鋭波を混じる律動的な 1.5-3Hz 高振幅徐波が持続する。周波数は多様で、波形も多形性に富み、間代性の筋収縮と突発性異常波は同期しない。慢性期には、局在に応じた棘波、鋭波などのてんかん性異常所見がみられる。
- ③ 頭部画像所見:急性期 CT は責任病変側大脳半球の皮髄境界が不鮮明となり、低吸収を呈し、半球全体が腫大を示すこともある。MRI では T2、拡散強調画像で病変側大脳半球の高信号を認め、同部の皮質下白質優位に ADC が低下し細胞性浮腫が示唆される。脳血流 SPECT、MR angiography では、急性期に病変側大脳半球の灌流増加を認める。慢性期には病変は萎縮し、一部に層状壊死を示唆する所見が認められる。

#### C 鑑別診断:以下の疾患を鑑別する。

皮質異形成、片側巨脳症などの片側脳形成異常を伴う難治てんかん、ラスムッセン症候群を鑑別する。

#### D 遺伝学的検査:

SCN1A 遺伝子、CACNA1A 遺伝子変異の検索

## <診断のカテゴリー>

A 症状を全て満たし、かつ B 検査所見の②または③のいずれかを認めた場合に診断される。急性期症状は生後6か月から4歳の発熱時に出現することが多い。

<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、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、口の発作が月に 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、口の発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

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

精神症状・能力障害二軸評価

(2)能力障害評価

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

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</li> <li>○ 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。</li> </ul>
---	---

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「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。</li> <li>○ 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。</li> <li>○ 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。</li> </ul>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「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。</li> <li>○ 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。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

※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。

## 1-35 環状 20 番染色体症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

主症状は難治な非けいれん性てんかん重積状態(意識が曇り、適切な行動ができない)であり、ミオクローヌス、小型または大型の運動発作、複雑部分発作、非対称性の強直発作、過運動発作を伴うこともある。てんかんの平均発症年齢は 6 歳(0~24 歳)。特徴的な脳波異常を伴う。さまざまな程度の知的障害や行動障害を伴うことがある。

#### 2. 原因

20 番染色体が 0.5-100%の率で環状になっている。原因は不明であり、遺伝子異常も明らかでない。

#### 3. 症状

数十分間意識が曇る非けいれん性てんかん重積状態が日単位あるいは週単位で頻発する。ミオクローヌスを伴うこともある。小型または大型の運動発作、複雑部分発作、非対称性の強直発作、過運動発作がみられることが、特に小児では多い。脳波では、高振幅徐波や鋭波が単発あるいは短い連続で頻回に出現し、容易に両側化する。発作時には、長時間持続する両側性の高振幅徐波がみられ、周波数が変動し、小棘波や棘徐波が混在する。

外表奇形はまれである。さまざまな程度の知的障害や行動障害を伴うことがある。すべての細胞で環状染色体がみられる例(まれ)では奇形や重症の精神発達遅滞がみられる。

#### 4. 治療法

抗てんかん薬(バルプロ酸、ラモトリギンなど)をはじめ種々の薬物が用いられるが、きわめて薬剤抵抗性であり、発作寛解は得られない。外科治療は無効である。

#### 5. 予後

10 歳頃には脳波および発作症状はほぼ固定し、その後進行性に増悪することは少ないが、年齢とともに発作が軽減することもなく、てんかんは難治なままである。頻発する非けいれん性てんかん重積状態では、動作緩慢、発語減少、保続、注意散漫、反応の遅延、あるいは不機嫌を示したり、不適切な応答や行動をすることが少なくないため、社会的な支障がきわめて大きい。けいれん重積状態になり重篤な後遺症を残したり、死に至る転帰をとることもある。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

100 人未満

#### 2. 発病の機構

不明(20 番染色体の環状構造による)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法として抗てんかん薬治療が行われるが、奏功しない。)

4. 長期の療養

必要(生涯持続する)

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

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

## <診断基準>

確定診断例を対象とする。

### 環状 20 番染色体症候群の診断基準

#### A 症状

1. 非けいれん性てんかん重積状態: 動揺性の意識障害や認知障害を示し、口周囲などのミオクローヌスを伴うことがある。1回の持続は数分から数十分で、1時間以上続くことは少ない。発作は頻回でしばしば日に何回もみられる。
2. 小型または大型の運動発作: 小児期には自動症や運動現象を伴う短い複雑部分発作や幻視や恐怖感などがみられることがある。夜間睡眠時に多い。全身けいれん発作が見られることもある。
3. 精神遅滞や衝動性・攻撃性などの行動障害を呈することもある。特徴的な奇形はなく、あっても軽微である。

#### 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: 特異的所見なし。
3. 生理学的所見: 脳波では高振幅徐波や鋭波が単発あるいは短い連続で頻回に出現し、前頭・側頭部に優位性を示したり、側方性を示すこともあるが、容易に両側化する。小児では比較的脳波異常が乏しいこともあるが、長じるにつれ顕著となる。発作時の脳波は長時間持続する両側性の高振幅徐波であり、その周波数はしばしば変動し、小棘波や棘徐波複合が混在する。
4. 病理所見: 外科的切除標本で異常が指摘されたことはない。

#### C 鑑別診断

レノックス・ガストー症候群、前頭葉てんかん、非けいれん性てんかん重積状態を示す他のてんかん、非てんかん性心因性発作などを鑑別する。

#### D 染色体検査

20 番染色体の精査を行う。環状染色体は 0.5-100%のモザイクのため、多くの細胞を調べないとわからないことがある。

## <診断のカテゴリー>

A-1、2 および B3 から本症候群を疑い、染色体検査で確定する。

<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、口の発作が月に 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、口の発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「てんかん発作のタイプ」

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

精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。

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

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

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「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。</li> <li>○ 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。</li> <li>○ 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。</li> </ul>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「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。</li> <li>○ 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。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

※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。

## 1-36 ラスムッセン症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

慢性進行性の疾患。健常者に何らかの先行感染症やワクチン接種があった後、あるいは先行感染なく、限局性に細胞傷害性T細胞を主役とした自己免疫性炎症がおこり、通常はてんかん発作で発病、てんかん発作が難治に経過し、次第に片麻痺・知的障害などが出現し、半球性の萎縮がMRIで明らかとなる。発病年齢は平均7.2(±6.4)歳。成人でも発病しうる。

#### 2. 原因

細胞傷害性T細胞を主役とした自己免疫性炎症が推測されている。皮質形成異常を合併する症例もある。

#### 3. 症状

てんかん発作は焦点性発作であり、約半数の症例にみられる持続性部分てんかん(EPC)が特徴で、I指やII指に持続性のミオクローヌスとしてみられることが多いが、顔面や舌にみられることもある。てんかん発作頻度は徐々に増加し、群発するようになるが、数年の経過で後遺症期になると、減少する。

脳波では、初期に限局性の徐波が出現、徐々に一側広汎性に広がる。

MRIでは初期にはFLAIRなどで高信号病変が見られることがあり、その後葉脈状の皮質の萎縮が出現してくることがある。さらに経過すると半球性の萎縮となる。

髄液検査では、初期には細胞増多がみられることがあるがすぐに消退する。髄液中の細胞傷害性T細胞の分泌するgranzyme Bの定量が診断に重要で、GluN2Bに対する抗体も参考となる。これらの免疫因子の測定は静岡てんかん・神経医療センターで行っている。

#### 4. 治療法

抗てんかん薬、免疫修飾療法(ステロイドパルス、ガンマグロブリン、タクロリムス、血漿交換など)、てんかん外科治療(半球離断術)、リハビリテーションなどが集学的に行われる。言語優位半球障害例では機能的半球切除術(半球離断術)は幼児例を除いて行えない場合が多く、免疫調節治療と抗てんかん薬治療が主体となる。言語非優位側障害例では、運動麻痺が出現するまではやはり機能的半球切除術は行えない場合が多く、免疫調節治療と抗てんかん薬治療が主体となる。

#### 5. 予後

免疫修飾治療には、定期的に行うメチルプレドニゾロンパルス治療、IVIg治療、タクロリムス治療などがある。定期的パルス治療の、発作が抑制される症例の割合(seizure free rate(SFR))は5%、IQが80以上に保たれた症例の割合(R80)は50%、運動機能が悪化する症例の割合(rate of motor function aggravation, AR)は10%である。定期IVIg治療のSFRは0%、R80は43%、ARは62%である。タクロリムス治療のSFRは8%、R80は29%、ARは0%である。言語非優位側障害例の機能的半球切除術のSFRは71%で、R80は0%である。このように多くの症例で発作が持続し、認知機能の低下、運動障害の出現を回避できていない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(細胞傷害性 T 細胞を主役とした自己免疫性炎症が推測されている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(免疫抑制療法としてメチルプレドニゾロンパルス、IVIg、タクロリムスなど、機能的半球切除術)
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  
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

## <診断基準>

表. ラスムッセン症候群の診断基準

	Part A	Part B
臨床症状	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 焦点性発作 and</li> <li>• 一側半球障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EPC or</li> <li>• 進行性一側半球障害</li> </ul>
脳波	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 焦点性発作 and</li> <li>• 一側半球障害</li> </ul>	
MRI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 一側焦点性皮質萎縮 and</li> <li>• 皮質または白質:T2/FLAIR 高信号 or</li> <li>• 同側尾状核頭:高信号または萎縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 進行性一側焦点性皮質萎縮</li> </ul>
組織		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 活性化ミクログリアと反応性グリオシスを示す T 細胞優位の脳の炎症</li> <li>• 多数の脳実質内マクロファージ</li> <li>• B 細胞の浸潤がない</li> </ul>
診断	A の3項目すべて	B の3項目のうち2つ

## 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

一側性のおてんかん症候群では皮質異形成、片側巨脳症、片側けいれん片麻痺てんかん症候群、腫瘍などを鑑別する。代謝性疾患では糖尿病やミトコンドリア脳筋症、炎症性疾患では血管炎や傍腫瘍性脳炎などを検討する。

## <診断のカテゴリー>

表の Part A のうちの 3 項目すべてを満たすか、Part B の 3 項目のうち 2 項目を満たし、鑑別診断を除外して診断する。

## <参考所見>

### A 症状

1. 焦点性の発作(部分発作):比較的頻回にあり、発作の増加とともに一側半球機能障害の症状が顕在化してくることが特徴。
2. Epileptia partialis continua (EPC): I 指や II 指に持続性のミオクローヌスとして見られることが多いが、顔面や舌に見られることもある。
3. 一側半球障害:片麻痺、視野狭窄、失語などが観察される。

### 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: 発病から1年以内のMRIでは、FLAIR高信号病変(6/9例)を認めることが多いが、明らかなMRI病変を認めない症例(2/9例)もある(13)。全経過で見ると萎縮性病変は80%以上に、T2強調画像やFLAIR画像での高信号病変も80%以上に出現する。高信号病変は、皮質単独>(皮質+皮質下白質)>白質単独>(皮質+白質)の順に高頻度である。島回は高信号病変が出現しやすい部位である。高信号病変は病状の悪化・改善に伴って出現・消褪という機能的な変化を示すことがあり、本症候群を疑うきっかけとなる。ラスムッセン症候群は一側性変化が有名であるが、長期に経過すると両側性の高信号病変も20%程度に認められる
3. 生理学的所見: 脳波所見では発作間歇時脳波で、初期は局在性、続いて一側半球性の徐波が見られる。
4. 病理所見: 脳生検はあまり行われませんが、手術時の組織検索で活性化ミクログリアと反応性グリオースを示すT細胞優位の脳の炎症所見があり、多数の脳実質内マクロファージ、B細胞の浸潤がないことを特徴とする。
5. 髄液検査: 一般検査では細胞数は初期に増加するが、その後は正常範囲のことが多い。髄液蛋白濃度は初期には正常範囲でその後上昇する、アルブミン濃度で見るとよりその傾向が顕著となる。髄液中のGranzyme Bは有意に高く、発病初期に高値で初期診断に役立つ。そのほかには髄液IFN $\gamma$ 、IL-12も初期に高値となる。髄液TNF $\alpha$ は発病初期から慢性期まで高値の症例が多い。髄液GluR3抗体、GluN2B( $\epsilon$ 2、NR2B)抗体などの自己抗体の証明が参考となるが、必ずしも全例に認められるわけではなく、他の自己免疫関与の神経疾患症例でも認められることがあるので注意を要する。GluRN2B抗体は発病からしばらくして陽性化することが多い。

## C 遺伝学的検査

1. CTLA4 遺伝子、PDCD1 遺伝子の SNP の検索

<重症度分類>

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

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

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

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

「てんかん発作のタイプ」

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

精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。

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

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

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「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。</li> <li>○ 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。</li> <li>○ 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。</li> </ul>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「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。</li> <li>○ 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。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

※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。

## 1-37 PCDH19 関連症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

正常または軽度の運動発達の遅れを有する乳幼児期の女兒に、発熱・感染症等を契機にてんかんを発症する。てんかん発作は一度出現すると高率に群発し(日に何度も繰り返す)、以降もしばしば発熱などに伴い頑固な発作群発を繰り返す疾患である。発症後はしばしば知的障害が進行し、自閉、多動、種々の精神症状を伴うことも多い。

#### 2. 原因

X染色体長腕 Xq22.1 に存在する PCDH19 遺伝子の異常。これまでに点変異(部位はエクソン 1 に集中)、遺伝子欠失が同定されている。なお、変異保因男性は基本的に健常となる。

#### 3. 症状

てんかん発作は乳児期から幼児期早期に発症する。一回の発作持続時間は短いが生に何度も繰り返す(発作群発)、各群発は日～週単位持続する。発作型は焦点性発作や全身けいれん(強直、強直間代)が主体で、ミオクロニー・欠伸・脱力発作や 15 分以上遷延する発作は稀である。発作頻度は患者により多様であるが、多くは幼児期までが月～数か月単位と多く、その後徐々に減少し、思春期以後には寛解する例が多い。発作間欠期脳波ではしばしば焦点性棘波や鋭波、基礎波や背景活動の徐波化がみられる。

#### 4. 治療法

有効な治療法は確立していない。てんかん発作に対しては発作型に対応した種々の抗てんかん薬が用いられるが効果は乏しい。発作群発の抑制にはしばしばベンゾジアゼピン系薬剤が有効である。

#### 5. 予後

てんかん発作は思春期以降に寛解することが多いが、一部の患者では成人期にも継続して出現する。また、しばしば種々の程度の知的障害(軽度～重度)や、自閉、多動、様々な精神症状を合併し、発作寛解後も社会生活上で大きな問題となる。運動発達は初期に遅れることもあるが、長期的には良好である。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

100 人未満

#### 2. 発病の機構

不明(PCDH19 遺伝子異常によるが、PCDH19 の正確な機能や、疾患発症の機構は不明)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(てんかん発作に対する対象療法のみである)

4. 長期の療養

必要(てんかん発作はしばしば10歳台まで出現し、その後も知的障害・行動異常などが残存する)

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

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 福岡大学小児科 主任教授 廣瀬伸一

## <診断基準>

確定診断された例を対象とする。

### PCDH19 関連症候群の診断基準

A 症状(下記の特徴、特に 1~5 を満たす場合、本症を疑う)

1. 女児
2. 乳児期から幼児期前半にてんかん発作を発症
3. 繰り返す発作群発
4. しばしば発熱や感染症が発作再発の契機となる
5. 発作型は焦点性発作、全身けいれんが主体
6. 家族例では女性にのみ発症する特異な分布がみられ、健常男性を介した女性間の遺伝は特徴的
7. 知的障害、種々の精神神経症状(自閉、多動など)

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見に特異的なものはない
2. 頭部 CT/MRI は基本的に正常(軽微な萎縮、形成異常など非特異的な変化を伴うこともある)
3. 生理学的所見:発作間欠期脳波ではしばしば焦点性棘・鋭波や基礎波・背景活動の徐波化を認める

C 鑑別診断

PCDH19 遺伝子に病的異常が同定されれば診断は確実であるが、臨床的には SCN1A 遺伝子異常に伴う Dravet 症候群、脳炎・脳症、良性乳児部分てんかん、軽症胃腸炎関連けいれん、など発作群発を呈する疾患が鑑別となる。

D 遺伝学的検査

PCDH19 遺伝子解析で変異を同定

## <診断のカテゴリー>

Definite: Aの症状および B の 3 から本症を疑い、D の遺伝子異常を認めれば診断確定となる。

<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	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</p> <p>○ 適切な食事摂取、身辺の清潔保持、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。</p> <p>○ 精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</p>
---	--

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「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。</li> <li>○ 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。</li> <li>○ 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。</li> </ul>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「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。</li> <li>○ 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。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

※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。

## 1-38 難治頻回部分発作重積型急性脳炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

難治頻回部分発作重積型急性脳炎 acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS) は極めて難治かつ頻回の焦点発作を特徴とする原因不明の疾患である。我が国で最初に確立された疾患概念であり、従来は「特異な脳炎・脳症後てんかんの一群(粟屋、福山型)」の名称が用いられてきた。Febrile infection related epilepsy syndrome (FIRES)、New onset refractory status epilepsy (NORSE) 症候群とほぼ同義である。長期間にわたりけいれんが持続して重篤な状態が持続するため人工呼吸管理を含めた集中治療が長期に及び、また神経学的予後も不良である。

#### 2. 原因

不明であるが、中枢神経系の炎症が発症に関与する特殊なてんかんと推定されている。

#### 3. 症状

発熱に伴いけいれんで発症する。けいれんの頻度は徐々に増加して1-2週間でピークに達し、群発型けいれん重積の状態に至る。けいれんの発作型は眼球偏位や顔面間代が多く、個々のけいれんの持続は短い。急性期には5-15分間隔で規則的に反復する。他に意識障害、精神症状、不随意運動などを伴うことがある。このため ICU で長期間にわたる集中管理を必要とする。ピークを過ぎるとけいれんの頻度は徐々に低下するが、消失することなく難治てんかんに移行する。高率に知的障害を、重症例では痙性四肢麻痺など最重度の運動障害を伴う。

#### 4. 治療法

けいれん抑制のため抗てんかん薬が用いられるが、けいれんは極めて難治で通常の抗てんかん薬に不応性である。ピーク時にはバルビタール製剤の大量持続静注により脳波をバーストサプレッションの状態に保つ必要があり、人工呼吸管理や昇圧剤の投与を要する場合が多い。急性期以降はフェノバルビタール、ゾニサミド、レベチラセタム、臭化カリウム等の薬剤により発作が減少する例がある。免疫調整療法の効果は不明である。

#### 5. 予後

難治てんかんのため終生にわたりけいれんが持続し、知的障害、運動障害を伴う。突然死をきたす例があり生命予後も不良である。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 100 人

#### 2. 発病の機構

不明(中枢神経系の炎症が発症に関与する特殊なてんかんである可能性)

3. 効果的な治療方法

未確立(抗てんかん薬による対症療法のみ)

4. 長期の療養

必要(長期にわたり難治てんかんが持続し、知的障害を伴う)

5. 診断基準

あり(研究班策定の診断基準)

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

「難治頻回部分発作重積型急性脳炎の診断基準作成のための疫学研究」

研究代表者 公益財団法人東京都医学総合研究所 脳発達・神経再生研究分野 主席研究員 佐久間 啓

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 難治頻回部分発作重積型急性脳炎の診断基準

#### A 症状

- 1) 発症時(けいれん増悪時)の発熱
- 2) 顔面を中心とする焦点発作(眼球偏位・顔面間代・無呼吸など)
- 3) 群発型けいれん重積(15分に1回以上)
- 4) けいれんの著しい難治性(バルビタール酸またはベンゾジアゼピン系薬剤の大量投与を必要とする)
- 5) 慢性期のてんかん(発症後6ヶ月以降も継続するくりかえす発作)

#### B 検査所見

- 1) 髄液細胞数上昇
- 2) 髄液中ネオプテリン・インターロイキン 6 などの炎症マーカーの高値
- 3) 発作間歇時脳波で周期性の放電
- 4) 発作時脳波(長時間記録)で周期的な発作の出現パターン
- 5) 脳 MRI で海馬・島周囲皮質・視床・前障・大脳基底核などに信号異常
- 6) 慢性期の大脳皮質の萎縮

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ウイルス性脳炎, その他のウイルス関連急性脳症(けいれん重積型脳症など), 自己免疫性脳炎(急性辺縁系脳炎, 抗 NMDA 受容体脳炎), 代謝性疾患, 脳血管炎, その他のてんかん(Dravet 症候群, PCDH19 関連てんかんなど)

## <診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち5項目全て+B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

Probable: Aのうち4項目以上+B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

Possible: Aのうち4項目以上+Bのうち1項目以上を満たすもの

<重症度分類>

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

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

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

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

「てんかん発作のタイプ」

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

精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。

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

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

	<p>動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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。</li> </ul>
2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「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。</li> <li>○ 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。</li> <li>○ 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出来る。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。</li> </ul>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「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。</li> <li>○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

※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。

## 1-39 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症および関連症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

本症候群は、焦点性発作ならびに一見全般性の発作（片側あるいは両側性の間代発作、強直間代発作、欠神発作）を生じ、徐波睡眠時に広汎性棘徐波が持続性に出現し、知的・認知機能の退行の形をとる神経心理学的障害を伴うことが特徴である。関連症候群に、広汎性棘徐波が優勢に出現する部位に対応して、聴覚性言語障害を主徴とするランドー・クレフナー症候群、運動症状を主徴とする非典型良性小児部分てんかんがある。

#### 2. 原因

本疾患の 30-60%に神経放射線学的異常があり、多種の病変を認めるが、発病にかかわる機序は不明。遺伝子については、現時点において、直接に本疾患との関連が明らかになった遺伝子はない。

#### 3. 症状

下記の発作と、運動・高次機能障害を認める。

##### 1) 臨床発作型

発作は、焦点性運動発作と、転倒につながることもある頻回の脱力あるいは強直性の要素をもつ非定型欠神発作、陰性ミオクローヌスである。

##### 2) 運動障害・高次脳機能障害

発症前の神経心理学的機能と運動機能は、基礎疾患のない患者では正常が多い。しかし、徐波睡眠時に広汎性棘徐波が持続性に出現後からは、IQ の著しい低下、言語障害、時間・空間の見当識障害、行動変化（多動、攻撃性、衝動性）、注意力低下、意志疎通困難、学習障害、運動失調を含む運動障害、構音障害、嚥下障害などがみられる。広汎性棘徐波が優勢に出現する部位に対応して、聴覚失認に基づく聴覚性言語障害を主徴とするもの（ランドー・クレフナー症候群）、陰性ミオクローヌスや転倒発作などの運動症状を主徴とするもの（非典型良性小児部分てんかん）がある。

#### 4. 治療法

発作に対し、抗てんかん薬（バルプロ酸、ベンゾジアゼピン、エトサキシミド）やホルモン剤をはじめ種々の薬物が用いられる。各種治療に関わらず、脳波の徐波睡眠時の広汎性棘徐波が持続性の発現・持続に伴って神経心理学的退行あるいは停滞がみられる。病変がある場合は外科的治療も考慮する。

#### 5. 予後

一部では、脳波改善後も、発作が稀発だが残存する。ただし、発作消失と脳波の改善がみられた患者においても、運動・高次脳機能障害の予後は良くない。行動障害や知的レベルの低下、言語聴覚障害、運動障害が残存することが多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 400 人
2. 発病の機構  
不明（先天性あるいは早期の後天性脳病変がみられることはあるが発病にかかわる機序は不明。遺伝子異常が関係するという報告もあり）
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（運動・高次機能・行動障害が残ることが多い）
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  
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

## <診断基準>

### 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症および関連症候群の診断基準

#### 1) 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症

##### A 症状

1. 焦点性発作
2. 片側または両側性の間代発作, 強直間代発作
3. 非定型欠神発作
4. 脱力発作
5. 陰性ミオクローヌス
6. 種々の程度の運動障害(失行、運動失調、構音障害など)、高次脳機能障害(知的障害、言語障害、時間・空間の見当識障害、注意障害、学習障害など)、行動障害(多動、攻撃性、衝動性など)がみられる。

##### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査: 特異的な所見なし
2. 画像検査: MRI にて多様な病変がみられることあり
3. 生理学的検査: 脳波で、徐波睡眠(non-REM)期に持続性に出現する両側広汎性の棘徐波の割合(棘徐波の出現持続時間 / non-REM 睡眠時間)が高い(50%以上)。
4. 病理検査: 特異的な所見なし
5. 運動・高次脳機能検査: 運動検査、聴覚言語機能を含む高次脳機能検査および行動評価により種々の程度の障害を認める。

##### C 鑑別診断

中心-側頭部棘波を伴う良性小児てんかん(BCECT), レノックス・ガストー症候群を鑑別する。

##### D 遺伝学的検査

直接に本症候群との関連を明らかにした報告は現時点ではない。SRPX2, ELP4, GRIN2A が関連するとの報告がある。

##### E 診断のカテゴリー

小児期の患者で A 症状のうち 1 項目以上あれば診断を疑い、B 検査3、5で確定する。

#### 2) ランドー・クレフナー症候群

##### A 症状

1. 発症前の発達正常。
2. 聴覚失認、語聾などの聴覚言語障害が思春期まで(概ね2~10歳)に発症。
3. 言語能力の退行(感覚失語、時に全失語にいたる)。一部の症例では一過性の改善を示すこともある。
4. てんかん発作の合併は70-80%で、発作頻度は少ない。多くは焦点性発作を呈する。
5. 認知障害、行動障害を伴うこともある。

##### B 検査所見

1. 脳波検査では棘波、棘徐波を、両側性、全般性に認める。焦点性異常の側性は一定せず、多焦点を呈することが多く、局在は側頭葉が高頻度である。徐波睡眠期はてんかん性発射の頻度が増し、両側性

棘徐波が持続して、徐波睡眠期の 85%以上を占めることもある。

2. 頭部画像検査では視察的評価における形態的な異常を認めないが、機能検査により非対称性、側頭葉の異常が認められることがある。
3. 神経心理検査で聴覚失認、言語障害を認める。

#### C 鑑別診断

中心-側頭部棘波を伴う良性小児てんかん、レノックス・ガストー症候群、側頭葉てんかんを鑑別する。非てんかん性疾患としては、末梢性難聴、心理的要因、脳血管障害後遺症などによる失語症、自閉症などと鑑別する必要がある。

#### D 診断のカテゴリー

発達が正常な児童に A 症状 2,3 を認め、B 検査 1 で確定する。

<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	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</li> <li>○ 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。</li> </ul>
---	---

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「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。</li> <li>○ 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。</li> <li>○ 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。</li> </ul>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「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。</li> <li>○ 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。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

※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。

## 1-40 レット症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

1966年 Andreas Rett（ウィーンの小児神経科医）により初めて報告された疾患である。本症は神経系を主体とした特異な発達障害である。初発症状は乳児期早期に外界への反応の欠如、筋緊張低下であるが、それらの症状が軽微なため異常に気付かないことが多い。乳児期後半以後、手の常同運動を主体とする特徴的な症状が年齢依存性に出現する。治療法は現時点では対症療法のみである。原因遺伝子は Methyl-CpG-binding protein2 遺伝子 (MECP2) である。MECP2 の基礎的研究が進められているが、レット症候群の病態解明までには至っていない。

#### 2. 原因

本症の原因遺伝子として Xq28 に連鎖する Methyl-CpG-binding protein2 遺伝子 (MECP2) がみつかった。その後、臨床的典型例において、レット症候群の 80-90% に MECP2 の変異がみられることが分かった。一方、レット症候群の数%を占める非典型例では CDKL5、FOXG1 の変異がみついている。

#### 3. 症状

本症の発症は乳児期早期にあり、睡眠、筋緊張の異常、姿勢運動の異常、ジストニア、側彎、情動異常、知的障害、てんかんなどの症状が年齢依存性に出現することを特徴とする。乳児期から、日中の睡眠時間が長く、外界からの刺激に対する反応に欠けることがある。運動発達は寝返りの獲得から遅れることが多く、独歩も遅れることが多く、生涯不能の例もある。乳児期後半にそれまで獲得した手の機能の消失と特異的な手の常同運動が出現する。発症早期の情動異常は自閉症との類似性があり、乳児期後半から知的障害が前面に出現し、最重度の知的障害を呈することが多い。また、頭囲の拡大は乳児期後半より停滞し、幼児期には小頭を呈することが多い。てんかん発作、特異な呼吸を呈してくることもある。小児期から思春期にかけて、突然死の発生も知られている。

#### 4. 治療法

根本的治療法がないため、治療は対症療法である。本症の重要な病態である移動運動や姿勢の異常に対する理学療法、手の常同運動に対して病態に沿った適切な上肢機能の指導なども必要である。情緒面の問題、知的障害に対す種々の工夫、療育等も重要である。常同運動、異常呼吸に対して薬剤療法も試みられてきているが、有効なものはない。側彎が進行した場合、側彎矯正の手術が行われることがある。

#### 5. 予後

精神・神経系を中心とした全身性の進行性疾患である。生命予後は、感染症や誤嚥性肺炎などの合併症による。

○ 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  
未解明(遺伝子異常によるとされるが詳細な病態は未解明)
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(進行性である)
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  
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

「レット症候群の診断と予防・治療法確立のための臨床および生物科学の集学的研究」  
研究代表者 国立精神・神経医療研究センター 室長 伊藤雅之

## <診断基準>

Definite を対象とする。

### レット症候群の診断基準

#### A 主要症状

乳幼児期～小児期早期に以下の症状が出現する。

1. 目的のある手の運動機能を習得した後に、その機能を部分的、あるいは完全に喪失すること。
2. 音声言語を習得後に、その機能を部分的、あるいは完全に喪失すること。
3. 歩行異常：歩行障害、歩行失行。
4. 手の常同運動：手をねじる・絞る、手を叩く・鳴らす、口に入れる、手を洗ったりこすったりするような自動運動。

#### B 典型的レット症候群診断のための除外基準

1. 明らかな原因のある脳障害（周産期・周生期・後天性の脳障害、神経代謝疾患、重度感染症などによる脳損傷）。
2. 生後 6 ヶ月までに出現した精神運動発達の明らかな異常。

#### C 非典型的レット症候群診断のための支持的症状

1. 覚醒時の呼吸異常。
2. 覚醒時の歯ぎしり。
3. 睡眠リズム障害。
4. 筋緊張異常。
5. 末梢血管運動反射異常。
6. 側弯・前弯。
7. 成長障害。
8. 小さく冷たい手足。
9. 不適切な笑い・叫び。
10. 痛覚への反応の鈍麻。
11. 目によるコミュニケーション、じっと見つめるしぐさ。

#### D 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

アンジェルマン症候群、広汎性発達障害などの自閉症スペクトラム障害

#### E 遺伝学的検査

1. MECP2 遺伝子変異
2. CDKL5 遺伝子検査
3. FOXP1 遺伝子検査

Definite:以下のいずれかを満たす場合。

典型的レット症候群の診断要件:Aのすべての項目+Bのすべての項目を満たすこと+Dの鑑別ができること+回復期や安定期が後続する退行期があること。

非典型的レット症候群の診断要件:Aのうち2項目以上+Bのすべての項目を満たすこと+Cのうち5項目以上を満たすこと+Dの鑑別ができること+回復期や安定期が後続する退行期があること

Probable:Aのうち2項目以上。

<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、口の発作が月に 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、口の発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「てんかん発作のタイプ」

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

精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。

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

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</li> <li>○ 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。</li> </ul>
---	---

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「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。</li> <li>○ 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。</li> <li>○ 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。</li> </ul>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「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。</li> <li>○ 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。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

※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。

## 1-41 スタージ・ウェーバー症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

スタージ・ウェーバー症候群は、脳内の軟膜血管腫と、顔面のポートワイン母斑、眼の緑内障を有する神経皮膚症候群の一つであり、難治性てんかん、精神発達遅滞、運動麻痺などが問題となる。

#### 2. 原因

胎生初期の原始静脈叢の退縮不全と考えられているが、その原因が不明。

近年、*GNAQ* 遺伝子の変異が報告されたために、何らかの遺伝子異常が推定されている。しかしながら、*GNAQ* 遺伝子の変異は軟膜血管腫の発生に関連するものと考えられ、スタージ・ウェーバー症候群の特徴である皮質静脈の形成不全を説明し得るものではない。

#### 3. 症状

脳軟膜血管腫、顔面血管腫、緑内障の三所見が重要。臨床的には難治性てんかん、精神運動発達遅滞、片麻痺の出現および緑内障が問題になる。

難治性てんかんは約 50%が抗てんかん薬ではコントロール不良であり、てんかん外科治療が考慮される。

10～20%は内科的治療と外科治療を行っても極めて難治に経過する。

精神発達遅滞は約 50～80%に見られ、てんかん発作の重症度および血管腫の範囲に比例する。

血管腫下の脳皮質が虚血に陥るため運動麻痺などの局所症状を呈することもある。

緑内障は静脈血のうっ滞のために眼圧が上昇すると考えられ、血管腫が前方に位置する例では失明などが問題となる。

#### 4. 治療法

難治性てんかんに対しては、抗てんかん薬による治療が行われ、約 50～60%の症例で効果が認められる。抗てんかん薬の効果が認められない患者に対しては焦点切除が行われる。広範に血管腫の存在する場合には手術治療も困難である。広範囲の血管腫による難治性てんかんに対しては多脳葉切除(離断)術や半球離断術が行われるが、その後に運動麻痺を後遺することがある。

顔面の血管腫に対してはレーザー治療が行われており、一定の効果を認める。

緑内障には内科的および外科的治療があるが、進行性であるため、効果に乏しい。

#### 5. 予後

てんかん発作は抗てんかん薬治療と手術治療によりコントロールされる例もあるが、広範な血管腫をもつ例では、発作を完全に抑制する有効な方法がない。精神運動発達遅滞は軽度のものから重度のものまで様々であるが、てんかん発作の抑制が予後良好因子になる。緑内障は漸次進行性であり、時に失明を来す。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

年間 50,000～100,000 出生に 1 人と推定されている。本邦では、年間 10～20 人の発生で、成人まで加えると約 1,000 人が存在すると考えられる。

2. 発病の機構

不明(遺伝子異常が推定されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治治療はない。対症的にてんかんに対する内科的治療および外科治療が行われている。)

4. 長期の療養

必要(てんかん治療の継続、軽度のものまでを含めると知的障害が約 80%の例でみられる)

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

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、「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 順天堂大学 脳神経外科 准教授 菅野秀宣

## <診断基準>

### スタージ・ウェーバー症候群の診断基準

#### A 症状

1. てんかん
2. 精神運動発達遅滞
3. 片頭痛
4. 顔面血管腫
5. 緑内障

#### B 検査所見

##### 1. 画像検査所見

MRI:ガドリニウム増強において明瞭となる軟膜血管腫、罹患部位の脳萎縮、患側脈絡叢の腫大、白質内横断静脈の拡張

CT:脳内石灰化

SPECT: 軟膜血管腫部位の低血流域

FDG-PET: 軟膜血管腫部位の糖低代謝

##### 2. 生理学的所見

脳波: 患側の低電位徐波、発作時の律動性棘波または鋭波

#### C 鑑別診断

その他の神経皮膚症候群

#### D 遺伝学的検査

*GNAQ* 遺伝子の変異

## <診断のカテゴリー>

以下のいずれかの場合に確定診断される:

- 1) 出生時より A4、2 歳までに A5 を認め、さらに B1 を認める場合。
- 2) A4、A5、B1 のいずれかを満たし、遺伝子変異を有する場合。

<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、精神症状・能力障害二軸評価を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

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

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

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

「てんかん発作のタイプ」

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

精神症状・能力障害二軸評価

(2)能力障害評価

○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。

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

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

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「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。</li> <li>○ 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。</li> <li>○ 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。</li> </ul>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「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。</li> <li>○ 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。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

※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。