

指定難病の診断基準等のアップデート案につ  
いて情報提供のあった疾病  
(現行の診断基準等)

(第 58 回指定難病検討委員会において検討する疾病)

告示番号	疾病名	疾患群	ページ数
48	原発性抗リン脂質抗体症候群	免疫	1
50	皮膚筋炎／多発性筋炎	免疫	6
51	全身性強皮症	免疫	10
53	シェーグレン症候群	免疫	17
56	ベーチェット病	免疫	25
108	TNF 受容体関連周期性症候群	免疫	32
266	家族性地中海熱	免疫	36
268	中條・西村症候群	免疫	40
300	IgG4 関連疾患	免疫	44
325	遺伝性自己炎症疾患	免疫	52
57	特発性拡張型心筋症	循環器	61
58	肥大型心筋症	循環器	70
279	巨大静脈奇形（頸部口腔咽頭びまん性病変）	循環器	81
280	巨大動静脈奇形（頸部顔面又は四肢病変）	循環器	87
281	クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群	循環器	94
179	ウィリアムズ症候群	循環器	101
60	再生不良性貧血	血液	106
61	自己免疫性溶血性貧血	血液	111
62	発作性夜間ヘモグロビン尿症	血液	116
63	特発性血小板減少性紫斑病	血液	121
283	後天性赤芽球癆	血液	126
288	自己免疫性後天性凝固因子欠乏症	血液	130
19	ライソゾーム病	代謝	144
20	副腎白質ジストロフィー	代謝	152
234	ペルオキシソーム病（副腎白質ジストロフィーを除く。）	代謝	158
258	ガラクトースー１ーリン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症	代謝	173
326	大理石骨病	代謝	179

## 48 原発性抗リン脂質抗体症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

抗リン脂質抗体(aPL)には、抗カルジオリピン抗体(aCL)、ループス抗凝固因子(LAC)、ワッセルマン反応(STS)偽陽性などが含まれるが、これらの抗体を有し、臨床的に動・静脈の血栓症、血小板減少症、習慣流産・死産・子宮内胎児死亡などをみる場合に抗リン脂質抗体症候群(APS)と称せられる。全身性エリテマトーデス(SLE)を始めとする膠原病や自己免疫疾患に認められることが多いが(続発性)、原発性 APS も存在する。また、多臓器梗塞を同時にみる予後不良な病態は、劇症型抗リン脂質抗体症候群(catastrophic APS)と称せられる。原因は未だ不明である。

#### 2. 原因

aPL は APTT の延長をもたらすが、臨床的には凝固亢進し、血栓症を来す。その機序は不明であるがいくつかの仮説が出されている。それらは、1. リン脂質依存性凝固反応を抑制的に制御している $\beta$  2 グリコプロテイン I を阻害する、2. プロテイン C の活性化を阻害する、3. 血管内皮細胞上のトロンボモジュリンやヘパラン硫酸を阻害ないし障害する、4. 凝固抑制に働く血管内皮細胞からのプロスタサイクリン産生を抑制する、5. 血管内皮細胞からのフォンウィルブランド(von Willebrand) 因子やプラスミノゲンアクティベーターインヒビターの産生放出を増加させる、などである。

#### 3. 症状

aPL は、動静脈血栓症、自然流産・習慣流産・子宮内胎児死亡、血小板減少症などと相関する。また、クームス抗体陽性をみる自己免疫性溶血性貧血や Evans 症候群をみることもある。関連する主な症状を表1に示す。これらは、SLE や自己免疫疾患に限らず幅広い疾患にまたがって認められる。急速に多発性の臓器梗塞を来す catastrophic APS では、強度の腎障害、脳血管障害、ARDS 様の呼吸障害、心筋梗塞、DIC などの重篤な症状をみる。

抗リン脂質抗体症候群にみられる症状

##### ①血栓症

< 静脈系 >

血栓性静脈炎、網状皮斑、下腿潰瘍、網膜静脈血栓症、肺梗塞・塞栓症、血栓性肺高血圧症、バッド・キアリ(Budd-Chiari) 症候群、肝腫大など。

< 動脈系 >

皮膚潰瘍、四肢壊疽、網膜動脈血栓症、一過性脳虚血発作、脳梗塞、狭心症、心筋梗塞、疣贅性心内膜炎、弁膜機能不全、腎梗塞、腎微小血栓、肝梗塞、腸梗塞、無菌性骨壊死など。

##### ②習慣流産、自然流産、子宮内胎児死亡

##### ③血小板減少症

##### ④その他

自己免疫性溶血性貧血、エヴァンズ(Evans)症候群、頭痛、舞蹈病、血管炎様皮疹、アジソン病、虚血性視神経症など。

#### 4. 治療法

血栓性 APS に対しては抗血栓療法が主体となる。抗血栓療法は、抗血小板剤(低容量アスピリン、塩酸チクロピジン、ジピリダモール、シロスタゾール、プロスタグランジン製剤など)、抗凝固剤(ヘパリン、ワルファリンなど)、線維素溶解剤(ウロキナーゼなど)などを含み、病態に応じ選択される。産科的 APS(不育症)に対しては、アスピリンとヘパリンの併用がおこなわれる。

副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬は、基礎疾患に SLE などの自己免疫疾患がある場合や、catastrophic APS などに併用される。これらの免疫抑制療法は aPL の抗体価を低下させるが、副腎皮質ステロイドの高用量投与は易血栓性をみるため注意が必要である。その他、病態に応じ血漿交換療法やガンマグロブリン大量静注療法が併用される。

#### 5. 予後

予後は、侵される臓器とその臨床病態による。多臓器梗塞をみる catastrophic APS は予後不良である。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

636 人

#### 2. 発病の機構

不明

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法なし。)

#### 4. 長期の療養

必要(継続した治療が必要で障害を残しうる。)

#### 5. 診断基準

あり(2006 年の国際抗リン脂質抗体会議による抗リン脂質抗体症候群の分類基準(2006 年札幌クライテリアシドニー改変)の診断基準)

#### 6. 重症度分類

抗リン脂質抗体症候群の重症度分類を用いて3度以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「自己免疫疾患に関する調査研究班」

研究代表者 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 生涯免疫難病講座 教授 森雅亮



## <診断基準>

Definite を対象とする。

### A. 臨床基準

#### 1. 血栓症

画像診断、あるいは組織学的に証明された明らかな血管壁の炎症を伴わない動静脈あるいは小血管の血栓症

- いかなる組織、臓器でもよい
- 過去の血栓症も診断方法が適切で明らかな他の原因がない場合は臨床所見に含めてよい
- 表層性の静脈血栓は含まない

#### 2. 妊娠合併症 ①～③のいずれかを認める。

- ①妊娠 10 週以降で、他に原因のない正常形態胎児の死亡、
- ②(i)子癇、重症の妊娠高血圧腎症(子癇前症)、若しくは  
(ii)胎盤機能不全による妊娠 34 週以前の正常形態胎児の早産
- ③3回以上つづけての、妊娠 10 週以前の流産(ただし、母体の解剖学的異常、内分泌学的異常、父母の染色体異常を除く。)

### B. 検査基準

1. International Society of Thrombosis and Hemostasis のガイドラインに基づいた測定法で、ループスアンチコアグラントが 12 週間以上の間隔をおいて2回以上検出される。
2. 標準化された ELISA 法・化学発光免疫測定法において、中等度以上の力価の(>40 GPL or MPL、又は>99 パーセントイル) IgG 型又は IgM 型の aCL が 12 週間以上の間隔をおいて2回以上検出される。
3. 標準化された ELISA 法・化学発光免疫測定法において、中等度以上の力価 (>99 パーセントイル)の IgG 型又は IgM 型の抗  $\beta$  2 グリコプロテイン I 抗体が 12 週間以上の間隔をおいて2回以上検出される。

## <診断のカテゴリー>

Definite: A の1、2のいずれか1項目以上を認め、かつ B の1～3のいずれか1項目以上を満たすとき。

## <重症度分類>

3度以上を対象とする。

1度:治療を要さない、かつ臓器障害がなくADLの低下がない。

- 抗血小板療法や抗凝固療法は行っておらず、過去一年以内に血栓症の新たな発症がない場合。
- 妊娠合併症の既往のみで血栓症の既往がない場合。
- 血栓症の既往はあるが臓器障害は認めず、日常生活に支障がない。

2度:治療しているが安定、かつ臓器障害がなくADL低下がない。

- 抗血小板療法や抗凝固療法を行っており、過去一年以内に血栓症の新たな発症がない場合血栓症の既往はあるが臓器障害は認めず、日常生活に支障がない。

---

3度:治療にもかかわらず再発性の血栓症がある、又は軽度の臓器障害やADLの低下がある。

- 再発性の血栓症:抗血小板療法や抗凝固療法を行っているにもかかわらず、過去一年以内に新たな血栓症を起こした場合
- 軽度の臓器障害:APSによる永続的な臓器障害(脳梗塞、心筋梗塞、肺梗塞、腎障害、視力低下や視野異常など)があるもののADLの低下がほとんどない場合

4度:以下の①～③のいずれか1つ以上を認める。

①抗リン脂質抗体関連疾患に対する治療中、②妊娠管理中、③中等度の臓器障害がありADLの低下がある。

- 抗リン脂質抗体関連疾患:診断が確定されたAPSに加えて、抗リン脂質抗体関連の血小板減少、神経障害などに対する免疫抑制療法を継続している場合。
- 妊娠管理:過去一年以内に妊娠中の血栓症の予防や妊娠合併症の予防目的に抗血小板療法や抗凝固療法を行っている場合
- 中等度の臓器障害:APSによる永続的な重要臓器障害(脳梗塞、心筋梗塞、肺梗塞、腎障害、視力低下や視野異常など)がありADLの低下がある場合

5度:以下の①～④のいずれか1つ以上を認める。

①劇症型APS、②新規ないし再燃した治療を要する抗リン脂質抗体関連疾患、③治療中の妊娠合併症、④重度の臓器障害によるADLの低下がある。

- 劇症型APS:過去一年以内に発症し、集学的治療を必要とする場合
- 抗リン脂質抗体関連疾患:診断が確定されたAPSに加えて、過去一年以内に抗リン脂質抗体関連の血小板減少、神経障害などに対する免疫抑制療法を開始した場合あるいは再燃により治療を強化した場合
- 妊娠合併症:過去一年以内に妊娠高血圧症候群などの妊娠合併症に対して治療を必要とした場合
- 重度の臓器障害:APSによる永続的な重要臓器障害(脳梗塞、心筋梗塞、肺梗塞、腎障害、視力低下や視野異常など)により介助が必要となるなど、著しいADLの低下がある場合

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 50 皮膚筋炎／多発性筋炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

自己免疫性の炎症性筋疾患で、主に体幹や四肢近位筋、頸筋、咽頭筋などの筋力低下を来す。典型的な皮疹を伴うものは、皮膚筋炎と呼ぶ。疾患の本態は筋組織や皮膚組織に対する自己免疫であるが、全ての筋・皮膚組織が冒されるわけではなく、特に皮膚症状では、特徴的部位に皮疹が出やすい。検査所見上、筋組織崩壊を反映して、筋原性酵素高値を認めるほか、他の膠原病と同様に高γグロブリン血症や自己抗体を認める。2009年の臨床調査個人票の解析結果によれば、多発性筋炎 (polymyositis: PM)・皮膚筋炎 (dermatomyositis: DM) の推定患者数はほぼ同数で、男女比は1:3で、発症ピークは5~9歳と50歳代にあった。

#### 2. 原因

本疾患の骨格筋には、単核球の未壊死筋線維周囲への浸潤と、筋線維の変性、壊死、再生が認められる。浸潤細胞は、T、Bリンパ球、マクロファージなどである。かつて、多発性筋炎では浸潤細胞にCD8陽性Tリンパ球が多く、皮膚筋炎ではCD4陽性Tリンパ球が多い上、血管管内皮細胞に補体沈着が認められたことから、前者はキラーCD8陽性Tリンパ球による筋組織傷害、後者は抗体による筋血管障害が原因であるとの説が唱えられた。しかし、その後の研究成果や両疾患の治療反応類似性、皮膚炎だけの無筋炎型皮膚筋炎の存在から、症例それぞれの程度で筋炎と皮膚炎を発症する炎症性筋疾患という一つのスペクトラムであるとも考えられる。

#### 3. 症状

①全身症状として、発熱、全身倦怠感、易疲労感、食欲不振、体重減少など、②筋症状として、緩徐に発症して進行する体幹、四肢近位筋群、頸筋、咽頭筋の筋力低下が多く、嚥下にかかわる筋力の低下は、誤嚥や窒息死の原因となる。進行例では筋萎縮を伴う。③DMに特徴的な顔面皮膚症状は、ヘリオトロープ疹と呼ばれる上眼瞼の浮腫性かつ紫紅色の紅斑である。手指の指節間関節や中手指節関節の背側には、ゴットロン丘疹と呼ばれる紫色の丘疹ないし紅斑を生じる。

これらの三大徴候の他に、V徴候やショール徴候と呼ばれる紫紅色斑や、手指皮膚の角化、一カ所の皮膚病変に、多彩な皮膚病変が混在するものを多形皮膚と呼ぶ。レイノー症状も約30%の症例に見られるが、強皮症のように皮膚潰瘍や手指壊疽に進行することは少ない。

間質性肺炎を伴うことがあり、生命予後を左右する。特に急速進行例には、そのまま進行して呼吸不全となって死に至る病型がある。また、進行例では、不整脈、心不全などがみられることがある。一般人口と比してDMでは約3倍前後、PMでは2倍弱悪性腫瘍を伴いやすい。

#### 4. 治療法

筋組織にリンパ球やマクロファージ浸潤を伴う自己免疫性組織障害が病態の基本であり、副腎皮質ステロイド薬投与が第一選択となる。嚥下障害、急速進行性間質性肺炎のある症例では、救命のため、強力か

つ速やかに治療を開始する必要がある。

皮膚炎主体の症例では遮光の推奨と局所ステロイド薬治療が優先される。副腎皮質ステロイド薬が、効果不十分、精神症状などの副作用により使えない、減量により再燃するなどの症例では、免疫抑制薬を併用する。即効性のある治療法として、免疫グロブリン大量静注療法があるが持続性に乏しく、寛解導入には他剤で免疫抑制を行う必要がある。

急速進行性の間質性肺炎を合併する症例では、当初から高用量副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬を併用する。また、悪性腫瘍検索を十分に行い、治療することが大切である。

## 5. 予後

急速進行性間質性肺炎や悪性腫瘍を合併する症例は予後が悪く、多発性筋炎・皮膚筋炎の初発患者のうち約 10%は死の転機を迎える。全症例の5年生存率は、約 80%前後とされるが、治療法は進歩しており、更に改善していると思われる。しかし、筋炎はステロイド減量で再燃しやすく、また、筋力回復には長期必要する場合も多く、治療後も過半数の症例に筋力低下が残るといふ。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)  
23,168 人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(根治的療法なし。)
4. 長期の療養  
必要(内臓病変を合併、再燃しやすい。)
5. 診断基準  
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準から改定)
6. 重症度分類  
研究班による分類基準を用い、1)~4)のいずれかに該当するものを医療費助成の対象とする。

### ○ 情報提供元

「自己免疫疾患に関する調査研究班」

研究代表者 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 生涯免疫難病学講座 教授 森 雅亮

## <診断基準>

### 1. 診断基準項目

#### (1)皮膚症状

(a)ヘリオトロープ疹:両側または片側の眼瞼部の紫紅色浮腫性紅斑

(b)ゴットロン丘疹:手指関節背面の丘疹

(c)ゴットロン徴候:手指関節背面および四肢関節背面の紅斑

#### (2)上肢又は下肢の近位筋の筋力低下

#### (3)筋肉の自発痛又は把握痛

#### (4)血清中筋原性酵素(クレアチンキナーゼ又はアルドラーゼ)の上昇

#### (5)筋炎を示す筋電図変化\*1

#### (6)骨破壊を伴わない関節炎又は関節痛

#### (7)全身性炎症所見(発熱、CRP 上昇、又は赤沈亢進)

#### (8)筋炎特異的自己抗体陽性\*2

#### (9)筋生検で筋炎の病理所見:筋線維の変性及び細胞浸潤

### 2. 診断のカテゴリー

皮膚筋炎:18 歳以上で発症したもので、(1)の皮膚症状の(a)~(c)の1項目以上を満たし、かつ経過中に(2)~(9)の項目中4項目以上を満たすもの。

若年性皮膚筋炎:18 才未満で発症したもので、(1)の皮膚症状の(a)~(c)の1項目以上と(2)を満たし、かつ経過中に(4)、(5)、(8)、(9)の項目中2項目以上を満たすもの。

無筋症性皮膚筋炎:(1)の皮膚症状の(a)~(c)の1項目以上を満たし、皮膚病理学的所見が皮膚筋炎に合致するか\*3(8)を満たすもの。

多発性筋炎:18 歳以上で発症したもので、(1)の皮膚症状を欠き、(2)~(9)の項目中4項目以上を満たすもの。

若年性多発性筋炎:18 才未満で発症したもので、(1)皮膚症状を欠き、(2)を満たし、(4)、(5)、(8)、(9)の項目中2項目以上を満たすもの。

### 3. 鑑別を要する疾患

感染による筋炎、好酸球性筋炎などの非感染性筋炎、薬剤性ミオパチー、内分泌異常・先天代謝異常に伴うミオパチー、電解質異常に伴う筋症状、中枢性ないし末梢神経障害に伴う筋力低下、筋ジストロフィーその他の遺伝性筋疾患、封入体筋炎、湿疹・皮膚炎群を含むその他の皮膚疾患

なお、抗ARS抗体症候群(抗合成酵素(抗体)症候群)、免疫介在性壊死性ミオパチーと診断される例も、本診断基準を満たせば本疾患に含めてよい。

## 注

### \*1

若年性皮膚筋炎および若年性多発性筋炎で筋電図の施行が難しい場合は、MRIでの筋炎を示す所見(T2強調/脂肪抑制画像で高信号、T1強調画像で正常信号)で代用できるものとする。

### \*2

ア)抗ARS抗体(抗Jo-1抗体を含む)、イ)抗MDA5抗体、ウ)抗Mi-2抗体、エ)抗TIF1- $\gamma$ 抗体、オ)抗NXP2抗体、カ)抗SAE抗体、キ)抗SRP抗体、ク)抗HMGCR抗体。

### \*3

角質増加、表皮の萎縮(手指の場合は肥厚)、表皮基底層の液状変性、表皮異常角化細胞、組織学的色素失調、リンパ球を主体とした血管周囲性あるいは帯状の炎症細胞浸潤、真皮の浮腫増加、ムチン沈着、脂肪織炎あるいは脂肪変性、石灰沈着などの所見の中のいくつかが認められ、臨床像とあわせて合致するかどうかを判断する。

### <重症度分類>

以下のいずれかに該当する症例を重症とし、医療費助成の対象とする。

1) 原疾患に由来する筋力低下がある。

体幹・四肢近位筋群(頸部屈筋、三角筋、上腕二頭筋、上腕三頭筋、腸腰筋、大腿四頭筋、大腿屈筋群)の徒手筋力テスト平均が5段階評価で4+ (10段階評価で9) 以下

又は、同筋群のいずれか一つの MMT が4 (10段階評価で8) 以下

2) 原疾患に由来する CK 値もしくはアルドラーゼ値上昇がある。

3) 活動性の皮疹(皮膚筋炎に特徴的な丘疹、浮腫性あるいは角化性の紅斑、脂肪織炎\*が複数部位に認められるもの)がある。 \*新生または増大する石灰沈着を含む

4) 活動性の間質性肺炎を合併している(その治療中を含む。)

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 51 全身性強皮症

### ○ 概要

#### 1. 概要

全身性強皮症(Systemic sclerosis:SSc)は、皮膚や内臓が硬くなる変化(硬化という。)を特徴とし、慢性に経過する疾患である。しかし、硬化の程度、進行などについては患者によって様々である点に注意が必要である。この観点から、全身性強皮症を大きく2つに分ける分類が国際的に広く用いられている。つまり、典型的な症状を示す「びまん皮膚硬化型全身性強皮症」と、比較的軽症型の「限局皮膚硬化型全身性強皮症」に分けられている。前者は発症より5～6年以内は進行することが多いが、後者の軽症型では進行はほとんどないか、あるいは緩徐である。なお、「限局性強皮症」は皮膚のみに硬化が起こる全く別の病気であり、前述の「限局皮膚硬化型全身性強皮症」とは全く異なるものである。

#### 2. 原因

全身性強皮症の病因は複雑であり、その病態は十分には解明されていない。しかし、これまでの研究により①免疫異常、②線維化、③血管障害、これら3つの異常と深い関連性を有することが明らかとなった。しかし、その相互関係や病因については不明のままである。

#### 3. 症状

レイノー症状、皮膚硬化、その他の皮膚症状、肺線維症、強皮症腎クリーゼ、逆流性食道炎などが認められ、手指の屈曲拘縮、肺高血圧症、心外膜炎、不整脈、関節痛、筋炎、偽性イレウス、吸収不良、便秘、下痢、右心不全などが起こることがある。全身性強皮症では抗セントロメア抗体、抗トポイソメラーゼI(Scl-70)抗体、抗U1RNP抗体、抗RNAポリメラーゼ抗体などが検出される。前述した「びまん皮膚硬化型全身性強皮症」では抗トポイソメラーゼI(Scl-70)抗体や抗RNAポリメラーゼ抗体が検出され、一方「限局皮膚硬化型全身性強皮症」では抗セントロメア抗体が陽性となる。

#### 4. 治療法

現在のところ、全身性強皮症を完治させる薬剤はないが、ある程度の効果を期待できる治療法は開発されつつある。代表例として、(1)ステロイド少量内服(皮膚硬化に対して)、(2)シクロホスファミド(肺線維症に対して)、(3)プロトンポンプ阻害剤(逆流性食道炎に対して)、(4)プロスタサイクリン(血管病変に対して)、(5)ACE阻害剤(強皮症腎クリーゼに対して)、(6)エンドセリン受容体拮抗剤(肺高血圧症に対して)などが挙げられる。

既に研究班では、内臓各臓器ごとの重症度分類を作成し、その重症度に従って最も適切と考えられる治療の選択肢を示した全身性強皮症の診療ガイドラインを策定した。

#### 5. 予後

全身性強皮症の経過を予測するとき、典型的な症状を示す「びまん皮膚硬化型全身性強皮症」と比較的



軽症型の「限局皮膚硬化型全身性強皮症」の区別が役に立つ。「びまん皮膚硬化型全身性強皮症」では発症5～6年以内に皮膚硬化の進行及び内臓病変が出現するため、できる限り早期に治療を開始し、内臓病変の合併や進行をできるだけ抑えることが極めて重要である。一方、「限局皮膚硬化型全身性強皮症」では、その皮膚硬化の進行はなく、あってもごく緩徐である。また、肺高血圧症以外重篤な内臓病変を合併することは少ないので、生命予後に関して過度に心配する必要はない。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)  
26,728 人。
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(根治的療法なし。)
4. 長期の療養  
必要(内臓病変を合併し、進行性である。)
5. 診断基準  
あり(診断基準 2010 年から全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインに改訂)
6. 重症度分類  
全身性強皮症の重症度分類を用いて、皮膚、肺、心臓、腎、消化管のうち、最も重症度スコアの高いものがmoderate以上の患者を助成の対象とする。

#### ○ 情報提供元

「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成事業」  
研究代表者 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学教授 藤本 学

<診断基準>

全身性強皮症・診断基準 2010 年

大基準

手指あるいは足趾を越える皮膚硬化\*

小基準

- 1) 手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化
- 2) 手指尖端の陥凹性瘢痕、あるいは指腹の萎縮\*\*
- 3) 両側性肺基底部の線維症
- 4) 抗 Scl-70 (トポイソメラーゼI)抗体、抗セントロメア抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性

診断のカテゴリー

大基準、あるいは小基準1)かつ2)～4)の1項目以上を満たせば全身性強皮症と診断

\* 限局性強皮症(いわゆるモルフィア)を除外する。

\*\* 手指の循環障害によるもので、外傷などによるものを除く。

<重症度分類>

①皮膚、②肺、③心臓、④腎、⑤消化管のうち、最も重症度スコアの高いものがmoderate以上の患者を助成の対象とする。

①皮膚

modified Rodnan's total skin thickness score (mRSS)

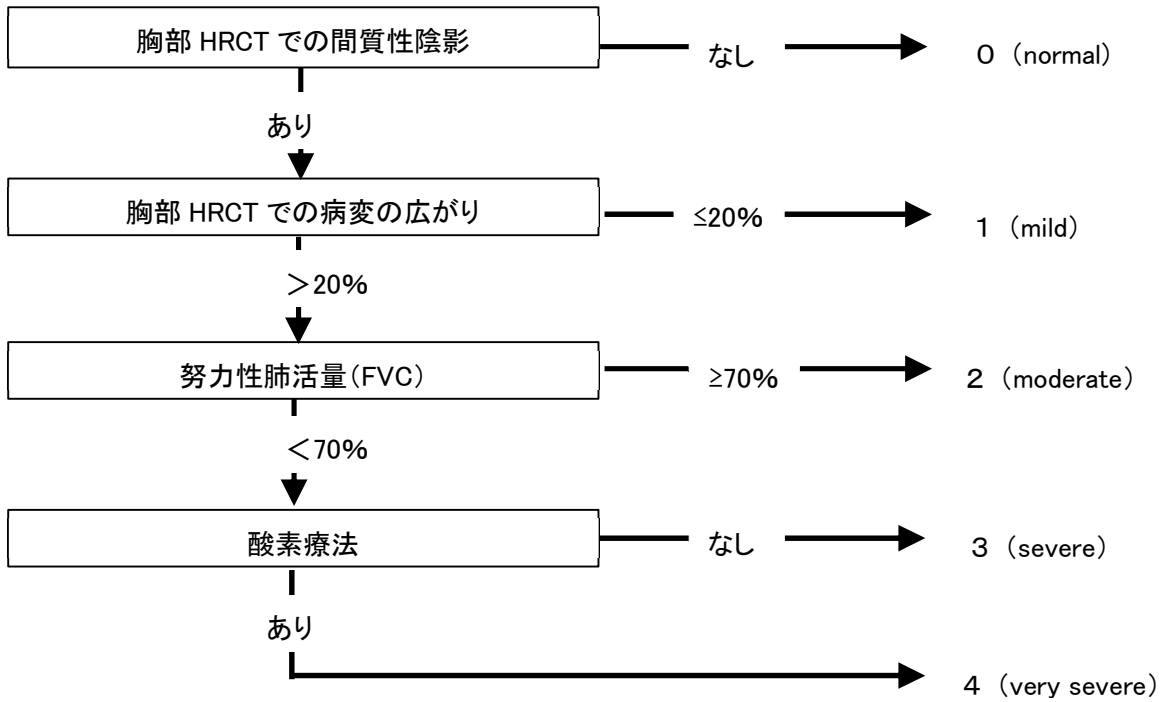
	0 (normal)	1 (mild)	2 (moderate)	3 (severe)	4 (very severe)
mRSS	0	1～9	10～19	20～29	>30

mRSS の計算方法

(右)					(左)				
手指	0	1	2	3	手指	0	1	2	3
手背	0	1	2	3	手背	0	1	2	3
前腕	0	1	2	3	前腕	0	1	2	3
上腕	0	1	2	3	上腕	0	1	2	3
		顔	0	1	2	3			
		前胸部	0	1	2	3			
		腹部	0	1	2	3			
大腿	0	1	2	3	大腿	0	1	2	3
下腿	0	1	2	3	下腿	0	1	2	3
足背	0	1	2	3	足背	0	1	2	3

合計(mRSS) \_\_\_\_\_

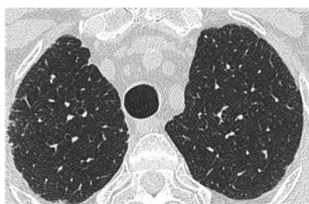
②肺



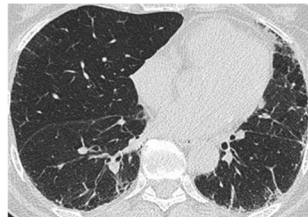
胸部 HRCT による病変の広がり の評価法

以下の5スライスでILDと関連する全ての陰影(すりガラス影、網状影、蜂窩影、嚢胞影)の占めるおよその面積比を求め(5%単位)、それらの平均を病変の広がりとする。

Goh NS et al. *J Respir Crit Care Med* 2008;177:1248-54



1) 大動脈弓上部



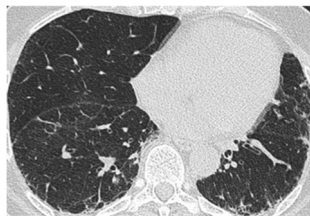
3) 肺静脈合流点



5) 右横隔膜直上



2) 気管分岐部



4) スライス3)と5)の間

### ③心臓

	自覚症状	心電図	心臓超音波	
			拡張障害	左室駆出率(EF)
0 (normal)	なし	正常範囲	なし	EF > 50%
1 (mild)	NYHA I 度	薬物治療を要しない不整脈、伝導異常	あり	
2 (moderate)	NYHA II 度	治療を要する不整脈、伝導異常		40% < EF < 50%
3 (severe)	NYHA III 度	カテーテルアブレーション又はペースメーカーの適応		EF < 40%
4 (very severe)	NYHA IV 度			

各項目の重症度のうち最も重症なものを全体の重症度とする。

拡張早期左室流入波(E波)と僧帽弁輪速度(e'波)の比  $E/e' > 15$  を拡張障害と定義する。

### ④腎

eGFR (mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ) *	
0 (normal)	90 以上
1 (mild)	60 から 89
2 (moderate)	45 から 59
3 (severe)	30 から 44
4 (very severe)	29 以下又は血液透析導入

腎障害の原因が全身性強皮症以外の疾患として診断された場合、この基準での評価から除外する。

\*全身性強皮症では、筋肉量が低下することがあり、筋肉量の影響を受けにくいシスタチン C を用いた eGFR の推算式を利用する。

男性:  $(104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}}) - 8$

女性:  $(104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}} \times 0.929) - 8$

Cys-C: 血清シスタチン C 濃度 (mg/L)

### ⑤消化管

#### (1) 上部消化管病変

0 (normal)	正常
1 (mild)	食道下部蠕動運動低下(自覚症状なし)
2 (moderate)	胃食道逆流症(GERD)
3 (severe)	逆流性食道炎とそれに伴う嚥下困難
4 (very severe)	食道狭窄による嚥下困難

(2)下部消化管病変

0 (normal)	正常
1 (mild)	自覚症状を伴う腸管病変(治療を要しない。)
2 (moderate)	抗菌薬等の内服を必要とする腸管病変
3 (severe)	吸収不良症候群を伴う偽性腸管閉塞の既往
4 (very severe)	中心静脈栄養療法が必要

その他の重症度分類

<全身一般>

Medsgger の提唱した重症度指針においては、体重減少とヘマトクリット値が使用されているが、自験例においては、ヘマトクリット値が大きく低下した例はほとんど認められなかったため、本試案においては、体重減少のみを評価項目とし、ヘマトクリット値については、今後検討すべき項目の一つに留めたい。

0 (normal)	Normal
1 (mild)	発症前に比較して 5%~10%未満の体重減少
2 (moderate)	発症前に比較して 10%~20%未満の体重減少
3 (severe)	発症前に比較して 20%~30%未満の体重減少
4(very severe)	発症前に比較して 30%以上の体重減少

除外項目:患者自身の意図的なダイエットを除く。

検討項目:

- ①貧血(ヘマトクリット)
- ②血小板数 ③血沈
- ④LDH ⑤HAQ
- ⑥血清 IgG 値

<関節>

各関節のポイントを合計して、重症度を決定する。

重症度	0 (normal)	1 (mild)	2 (moderate)	3 (severe)
合計ポイント	0	1~3	4~7	8以上

各関節の正常可動域: 手首関節 160°、肘関節 150°、膝関節 130°

ポイント	可動域(%)
0	95%以上
1	75%以上 95%未満
2	50%以上 75%未満
3	25%以上 50%未満
4	25%未満

注意事項:可動域の制限は SSc による皮膚・関節軟部組織の硬化、あるいは骨の破壊・吸収に起因するものであること。

<肺高血圧症>

0 (normal)	肺高血圧症(PH)なし
1 (mild)	PH あり、かつ WHO クラス I
2 (moderate)	PH あり、かつ WHO クラス II
3 (severe)	PH あり、かつ WHO クラス III
4 (very severe)	PH あり、かつ WHO クラス IV

右心カテーテルにて安静時の平均肺動脈圧が 25mmHg 以上のものを PH と診断するが、右心カテーテルが施行できない場合には、心エコーにおける三尖弁逆流速度が 3.4m/分を超える場合(=三尖弁圧較差が 46mmHg を超える場合)に PH と診断する。

<血管>

0 (normal)	normal
1 (mild)	Raynaud' s phenomenon
2 (moderate)	digital pitting ulcers
3 (severe)	other skin ulcerations
4 (very severe)	digital gangrene

\*経過中に存在した、もつとも重症度の高い病変をもとに分類する

\*Digital pitting ulcers は、手指近位指節間関節よりも遠位の小潰瘍病変とする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 53 シェーグレン症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

慢性唾液腺炎と乾燥性角結膜炎を主徴とし、多彩な自己抗体の出現や高ガンマグロブリン血症を来す自己免疫疾患の一つである。乾燥症が主症状となるが、唾液腺、涙腺だけでなく、全身の外分泌腺が系統的に障害されるため、autoimmune exocrinopathyとも称される。

シェーグレン症候群は他の膠原病の合併がみられない一次性和関節リウマチや全身性エリテマトーデスなどの膠原病を合併する二次性とに大別される。さらに、一次性シェーグレン症候群は、病変が涙腺、唾液腺に限局する腺型と病変が全身諸臓器に及ぶ腺外型とに分けられる。

様々な自己抗体の出現や臓器に浸潤した自己反応性リンパ球の存在により、自己免疫応答がその病因として考えられている。ポリクローナルな高ガンマグロブリン血症のほか、抗核抗体、リウマトイド因子、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体などの自己抗体が出現する。

#### 2. 原因

詳細は不明であるが、自己免疫疾患と考えられている。

#### 3. 症状

- (1) 乾燥症状(眼、口腔、気道乾燥、皮膚乾燥、腔乾燥など)
- (2) 唾液腺・涙腺腫脹
- (3) 関節症状(関節痛、関節炎)
- (4) 甲状腺(甲状腺腫、慢性甲状腺炎)
- (5) 呼吸器症状(間質性肺炎、慢性気管支炎、嚔声など)
- (6) 肝症状(原発性胆汁性胆管炎、自己免疫性肝炎)
- (7) 消化管症状(胃炎)
- (8) 腎症状(遠位尿細管性アシドーシス、低カリウム血症による四肢麻痺、腎石灰化症)
- (9) 皮膚症状(環状紅斑、高ガンマグロブリン血症による、下肢の網状皮斑や紫斑)
- (10) その他(レイノー現象、筋炎、末梢神経炎、血管炎、悪性リンパ腫など)

#### 4. 治療法

乾燥症状に対しては、対症療法が中心となる。眼乾燥症には人工涙液、ヒアルロン酸ナトリウム、ジクアホソルナトリウム、レバミピドの点眼が行われる。強度の眼乾燥症に対しては、涙点プラグが有効である。口腔乾燥症には人工唾液の噴霧が行われる。また頻回のうがいや歯の予防に有用である。室内の湿度を保つことも乾燥感の軽減に有効である。内服薬では唾液分泌促進薬であるセビメリン塩酸塩、ピロカルピン塩酸塩が用いられる。約60%の患者で有効であるが、約30%の患者で消化器症状や発汗などの副作用が出現する。その他、麦門冬湯、ブロムヘキシン塩酸塩なども用いられる。また、免疫抑制薬のミゾリビ

ンの有効性が報告されている。腺外病変を伴う場合はその治療を行う。関節痛や関節炎には非ステロイド抗炎症薬が功を奏する。甲状腺機能低下の場合には、甲状腺ホルモンの補充療法が行われる。尿細管性アシドーシスでは、重曹の投与によるアシドーシスの是正とカリウムの補給が行われる。原発性胆汁性胆管炎に対しては、ウルソデオキシコール酸の投与が第1選択である。悪性リンパ腫を合併した場合には、速やかに化学療法の適応となる。他膠原病を合併した場合には、その治療を優先する。

## 5. 予後

一般に慢性の経過を取るが、予後は良好である。乾燥症のために患者のQOLは必ずしも良好とはいえなかったが、唾液分泌促進薬や新規点眼薬(ジクアホソルナトリウム、レバミピド)の登場でQOLが改善してきている。生命予後を左右するのは、活動性の高い腺外症状や悪性リンパ腫の併発、合併した他の膠原病による。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)  
16,022人(研究班による)
2. 発病の機構  
不明(自己免疫性の機序が示唆される。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(根治的治療なし。)
4. 長期の療養  
必要(一般に慢性の経過である。)
5. 診断基準  
あり(研究班の診断基準等あり。)
6. 重症度分類  
厚労省研究班において国際基準を基盤として作成。  
重症(5点以上)を対象とする。

### ○ 情報提供元

「自己免疫疾患に関する調査研究班」

研究代表者 東京医科歯科大学 生涯免疫難病学講座 教授 森 雅亮



## <診断基準>

### シェーグレン症候群(SjS)改訂診断基準

(厚生労働省研究班、1999年)

1. 生検病理組織検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
  - A) 口唇腺組織でリンパ球浸潤が $4\text{mm}^2$  当たり1focus 以上
  - B) 涙腺組織でリンパ球浸潤が $4\text{mm}^2$  当たり1focus 以上
2. 口腔検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
  - A) 唾液腺造影で stage I(直径 1mm 未満の小点状陰影)以上の異常所見
  - B) 唾液分泌量低下(ガムテスト 10 分間で 10mL 以下、又はサクソソテスト2分間2g 以下)があり、かつ唾液腺シンチグラフィーにて機能低下の所見
3. 眼科検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
  - A) シルマー(Schirmer)試験で5mm/5min 以下で、かつローズベンガルテスト(van Bijsterveld スコア)でスコア 3 以上
  - B) シルマー(Schirmer)試験で5mm/5min 以下で、かつ蛍光色素(フルオレセイン)試験で陽性(角膜に染色あり)
4. 血清検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
  - A) 抗 SS-A 抗体陽性
  - B) 抗 SS-B 抗体陽性

### 診断のカテゴリー

以上1、2、3、4のいずれか2項目が陽性であればシェーグレン症候群と診断する。

<重症度分類>

ESSDAI(EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index)による重症度分類

重症(5点以上)を対象とする。

領域	重み (係数)	活動性	点数 (係数×活動性)
健康状態	3	無0□ 低1□ 中2□	
リンパ節腫脹	4	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	
腺症状	2	無0□ 低1□ 中2□	
関節症状	2	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	
皮膚症状	3	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	
肺病変	5	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	
腎病変	5	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	
筋症状	6	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	
末梢神経障害	5	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	
中枢神経障害	5	無0□ 低1□ 高3□	
血液障害	2	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	
生物学的所見	1	無0□ 低1□ 中2□	
ESSDAI (合計点数)		0点~123点 EULARの疾患活動性基準 中・高疾患活動性(5点≤) 低疾患活動性(<5点)	

一次性SS、二次性SSともにESSDAIにより軽症、重症に分類する。

ESSDAI≥5点→重症

ESSDAI<5点→軽症

付記

ESSDAI における各領域の評価基準

領域	評価基準
健康状態	<p>0 以下の症状がない</p> <p>1 微熱、間欠熱(37.5~38.5℃)、盗汗、あるいは5~10%の体重減少</p> <p>2 高熱(&gt;38.5℃)、盗汗、あるいは&gt;10%の体重減少 (感染症由来の発熱や自発的な減量を除く)</p>
リンパ節腫脹	<p>0 以下の症状がない</p> <p>1 リンパ節腫脹: 領域不問<math>\geq</math>1cm 又は単径<math>\geq</math>2cm</p> <p>2 リンパ節腫脹: 領域不問<math>\geq</math>2cm 又は単径<math>\geq</math>3cm、あるいは脾腫(触診、画像のいずれか)</p> <p>3 現在の悪性 B 細胞増殖性疾患</p>
腺症状	<p>0 腺腫脹なし</p> <p>1 耳下腺腫脹(<math>\leq</math>3cm)、あるいは限局した顎下腺又は涙腺の腫脹</p> <p>2 耳下腺腫脹(&gt;3cm)、あるいは目立った顎下腺又は涙腺の腫脹 (結石、感染を除く)</p>
関節症状	<p>0 現在、活動性の関節症状なし</p> <p>1 朝のこわばり(&gt;30分)を伴う手指、手首、足首、足根、足趾の関節痛</p> <p>2 28 関節のうち1~5個の関節滑膜炎</p> <p>3 28 関節のうち6個以上の関節滑膜炎 (変形性関節症を除く)</p>
皮膚症状	<p>0 現在、活動性の皮膚症状なし</p> <p>1 多型紅斑</p> <p>2 蕁麻疹様血管炎、足首以遠の紫斑、あるいは SCLE を含む限局した皮膚血管炎</p> <p>3 蕁麻疹様血管炎、広範囲の紫斑、あるいは血管炎関連潰瘍を含むびまん性皮膚血管炎 (不可逆的障害による安定した長期の症状は活動性なしとする。)</p>
肺病変	<p>0 現在、活動性の肺病変なし</p> <p>1 以下の2項目のいずれかを満たす 持続する咳や気管支病変で、X 線で異常を認めない X 線あるいは HRCT で間質性肺病変を認め、息切れがなくて呼吸機能検査が正常</p> <p>2 中等度の活動性肺病変で、HRCT で間質性肺病変があり、以下の2項目のいずれかを満たす 労作時息切れあり(NYHA II) 呼吸機能検査以上(70%&gt;DLCO<math>\geq</math>40%、あるいは 80%&gt;FVC<math>\geq</math>60%)</p>

	<p>3 高度の活動性肺病変で、HRCT で間質性肺病変があり、<math>\geq</math>の2項目のいずれかを満たす      安静時息切れあり(NYHA III、IV)      呼吸機能検査以上(DLCO&lt;40%、あるいは FVC&lt;60%)</p> <p>(不可逆的障害による安定した長期の症状や疾患に無関係の呼吸器障害(喫煙など)は活動性なしとする)</p>
腎病変	<p>0 現在、活動性腎病変なし(蛋白尿&lt;0.5g/dL、血尿なし、膿尿なし、かつアシドーシスなし)あるいは不可逆的な障害による安定した持続性蛋白尿</p> <p>1 以下に示すような腎不全のない軽度の活動性腎病変(GFR<math>\geq</math>60mL/分)      尿細管アシドーシス      糸球体病変で蛋白尿(0.5~1g/日)を伴い、かつ血尿がない</p> <p>2 以下に示すような中等度活動性腎病変      腎不全(GFR&lt;60mL/分)を伴う尿細管性アシドーシス      糸球体病変で蛋白尿(1~1.5g/日)を伴い、かつ血尿や腎不全がない      組織学的に膜性腎症以外の糸球体腎炎、あるいは間質の目立ったリンパ球浸潤を認める</p> <p>3 以下に示すような高活動性腎病変      糸球体病変で蛋白尿(&gt;1.5g/日)を伴う、あるいは血尿、あるいは腎不全を認める      組織学的に増殖性糸球体腎炎あるいは、クリオグロブリン関連腎病変を認める</p> <p>(不可逆的障害による安定した長期の症状または疾患に無関係の腎病変は活動性なしとする、腎生検が施行済みなら、組織学的所見を優先した活動性評価をすること)</p>
筋症状	<p>0 現在、活動性の筋症状なし</p> <p>1 筋電図や筋生検で異常がある軽い筋炎で、以下の2項目の両方を満たす      脱力はない      CK は基準値(N)の2倍以下(<math>N &lt; CK \leq 2N</math>)</p> <p>2 筋電図や筋生検で異常がある中等度活動性筋炎で、以下の2項目をいずれかを満たす      脱力(MMT<math>\geq</math>4)      CK 上昇を伴う(<math>2N &lt; CK \leq 4N</math>)</p> <p>3 筋電図や筋生検で異常を認める高度活動性筋炎で、以下の2項目のいずれかを満たす      脱力(MMT<math>\leq</math>3)      CK 上昇を伴う(<math>CK &gt; 4N</math>)      (ステロイドによる筋脱力を除く)</p>
末梢神経障害	<p>0 現在、活動性の末梢神経障害なし</p> <p>1 以下に示すような軽度活動性末梢神経障害</p>

	<p>神経伝導速度検査(NCS)で証明された純粋感覚性軸索多発ニューロパチー、三叉神経痛</p> <p>2 以下に示すような中等度活動性末梢神経障害 NCSで証明された運動障害を伴わない軸索性感覚運動ニューロパチー、 クリオグロブリン性血管炎を伴う純粋感覚ニューロパチー、 軽度か中等度の運動失調のみを伴う神経節炎、 軽度の機能障害(運動障害がないか軽度の運動失調がある)を伴った CIDP、 末梢神経由来の脳神経障害(三叉神経痛を除く)</p> <p>3 以下に示すような高度活動性末梢神経障害 最大運動障害<math>\leq 3/5</math>を伴う軸索性感覚運動ニューロパチー、 血管炎による末梢神経障害(多発単神経炎など)、神経節炎による重度の運動失調、 重度の機能障害(最大運動障害<math>\leq 3/5</math>、あるいは重度の運動失調)を伴った CIDP (不可逆的障害による安定した長期の症状又は疾患に無関係の末梢神経障害は活動性なしとする。)</p>
中枢神経障害	<p>0 現在、活動性の中枢神経障害なし</p> <p>1 以下に示すような中等度の活動性中枢神経障害 中枢由来の脳神経障害、視神経炎、純粋感覚障害か知的障害の証明に限られた症状を伴う多発硬化症様症候群</p> <p>3 以下に示すような高度活動性中枢神経障害 脳血管障害を伴う脳血管炎又は一過性脳虚血発作、けいれん、横断性脊髄炎、 リンパ球性髄膜炎、運動障害を伴う多発性硬化症様症候群 (不可逆的障害による安定した長期の症状又は疾患に無関係の中枢神経障害は活動性なしとする。)</p>
血液障害	<p>0 自己免疫性血球減少なし</p> <p>1 自己免疫性血球減少で以下の3項目のいずれかを満たす 好中球減少(<math>1000 &lt; \text{好中球} &lt; 1500/\text{mm}^3</math>)を伴う 貧血(<math>10 &lt; \text{Hb} &lt; 12\text{g/dL}</math>)を伴う 血小板減少(<math>10 \text{万} &lt; \text{血小板} &lt; 15 \text{万}/\mu\text{L}</math>)を伴う あるいはリンパ球減少(<math>500 &lt; \text{リンパ球} &lt; 1000/\text{mm}^3</math>)を認める</p> <p>2 自己免疫性血球減少で以下の3項目のいずれかを満たす 好中球減少(<math>500 \leq \text{好中球} \leq 1000/\text{mm}^3</math>)を伴う 貧血(<math>8 \leq \text{Hb} \leq 10\text{g/dL}</math>)を伴う 血小板減少(<math>5 \text{万} \leq \text{血小板} \leq 10 \text{万}</math>)を伴う あるいはリンパ球減少(<math>\text{リンパ球} \leq 500/\text{mm}^3</math>)を認める</p> <p>3 自己免疫性血球減少で以下の3項目のいずれかを満たす 好中球減少(<math>\text{好中球} &lt; 500</math>)を伴う 貧血(<math>\text{Hb} &lt; 8\text{g/dL}</math>)を伴う</p>

	<p>血小板減少(血小板&lt;5万)を伴う (貧血、好中球減少、血小板減少については自己免疫性血球減少のみ考慮すること、ビタミン欠乏、鉄欠乏、薬剤誘発性血球減少を除く。)</p>
生物学的所見	<p>0 下記の生物学的所見なし</p> <p>1 以下の3項目のいずれかを認める クローン成分 低補体(低 C4、低 C3 又は低 CH50) 高 <math>\gamma</math> グロブリン血症、高 IgG 血症(<math>1600 \leq \text{IgG} \leq 2000 \text{mg/dL}</math>)</p> <p>2 以下の3項目のいずれかを認める クリオグロブリンの存在 高 <math>\gamma</math> グロブリン血症、高 IgG 血症(<math>\text{IgG} \geq 2000 \text{mg/dL}</math>) 最近出現した低 <math>\gamma</math> グロブリン血症、低 IgG 血症(<math>\text{IgG} &lt; 500 \text{mg/dL}</math>)</p>

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 56 ベーチェット病

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

#### 2. 原因

病因はいまだ不明であるが、本病は特定の遺伝素因に何らかの外的環境要因が作用して発症する多因子疾患と考えられている。遺伝素因の中では、人種を超え HLA-B51 との強く相関するが、近年、免疫機能分子をコードする多数の疾患感受性遺伝子が同定されている。

#### 3. 症状

##### (1)主症状

##### ア 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍

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

##### イ 皮膚症状

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

##### ウ 眼症状

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

##### エ 外陰部潰瘍

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

##### (2)副症状

関節炎、精巣上体炎、消化器病変、血管病変及び中枢神経病変がある。関節炎および関節痛の頻度は50%を越え、それ以外の副症状の出現頻度は多くないものの、特に腸管型、血管型、神経型ベーチェット病は生命に脅威をもたらさうる警戒すべきものであり、特殊病型に分類されている。

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

#### 4. 治療法

##### (1)生活指導

齧歯予防などの口腔内ケア。疲労、ストレスの回避。

##### (2)薬物治療

- ①眼症状：軽度の前眼部発作時は副腎皮質ステロイドと散瞳薬の点眼を用い、重症の場合は副腎皮質ステロイドの結膜下注射を行う。網膜ぶどう膜炎型には、副腎皮質ステロイドの後部テノン嚢下注射を行い、副腎皮質ステロイドの全身投与を行う場合もある。眼発作予防にはコルヒチンを第一選択とし、効果不十分の場合、シクロスポリン、TNF阻害薬を使用する。視力予後不良と考えられる重症例には

TNF阻害薬を早期に導入する。

- ②皮膚粘膜症状:副腎皮質ステロイド外用薬の局所療法とコルヒチンが基本的な治療である。また、口腔内アフタ性潰瘍にはアプレミラスト、結節性紅斑にはミノサイクリンやDDS、毛包炎様皮疹には抗菌薬を使用するほか、難治例には副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬を検討する。
- ③関節炎:急性関節炎には非ステロイド性消炎薬で効果不十分の場合、副腎皮質ステロイドの短期投与を行う。新たな発作予防にはコルヒチンを用い、より重症例にはメトトレキサート、アザチオプリン、インフリキシマブの使用を検討する。
- ④血管病変:副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬を主体とするが、深部静脈血栓症を併発した場合にはワルファリンなどの抗凝固療法を併用する。難治性の場合にはインフリキシマブを使用する。また、大動脈病変、末梢動脈瘤、動脈閉塞には手術を考慮するが、このさい免疫抑制療法を併用する。
- ⑤腸管病変:軽症から中等症にはサラゾスルファピリジンを含む5-アミノサリチル酸製剤、中等症から重症例には副腎皮質ステロイド、TNF阻害薬の使用や栄養療法を考慮する。副腎皮質ステロイド無効例、依存例やTNF阻害薬無効例などの難治例にはチオプリン製剤の併用を考慮し、腸管穿孔、高度狭窄、膿瘍形成、大量出血では外科手術を行う。
- ⑥中枢神経病変:脳幹脳炎、髄膜炎などの急性型の炎症には副腎皮質ステロイドを使用し、その後、再発予防目的でコルヒチンを投与する。一方、精神症状、人格変化などを主体とした慢性進行型にはメトトレキサートを投与する。治療抵抗例、再発反復例にはインフリキシマブが適応となる。なお、シクロスポリンは急性型神経の発作を誘発することがあり、この病型には禁忌である。

## 5. 予後

眼病変は、かつては中途失明に至る主要な疾患の一つであったが、TNF 阻害薬の導入により、視力予後は大きく改善している。腸管型、血管型、神経型に対しても TNF 阻害薬が使用され、全体的な治療成績は向上しているが、未だに治療抵抗例も少なからず存在し、視機能低下例や手術を繰り返す腸管型症例や若年にして認知症の進行した神経型症例も見られる。これらの重症病型がなく、皮膚粘膜病変に留まる例の予後は一般に悪くないが、口腔内アフタ性潰瘍をはじめ、患者 QOL には大きな障害となっており、今後も対策を検討していく必要がある。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)  
14,736 人
2. 発病の機構  
不明(遺伝素因と環境因子(外因)の関連が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法  
未確立
4. 長期の療養  
必要(各種臓器合併症を有する。)
5. 診断基準  
あり
6. 重症度分類  
ベーチェット病の重症度基準を用いて、II 度以上を対象とする。



○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「ベーチェット病に関する調査研究」

研究代表者 日本医科大学武蔵小杉病院 リウマチ膠原病内科 岳野光洋

## <診断基準>

厚生労働省ベーチェット病診断基準（2010年小改訂）

完全型、不全型及び特殊病変を対象とする。

---

### 1. 主要項目

#### (1)主症状

①口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍

②皮膚症状

(a)結節性紅斑様皮疹

(b)皮下の血栓性静脈炎

(c)毛嚢炎様皮疹、瘡瘍様皮疹

参考所見:皮膚の被刺激性亢進(針反応)

③眼症状

(a)虹彩毛様体炎

(b)網膜ぶどう膜炎(網脈絡膜炎)

(c)以下の所見があれば(a)(b)に準じる。

(a)(b)を経過したと思われる虹彩後癒着、水晶体上色素沈着、網脈絡膜萎縮、視神経萎縮、併発  
白内障、続発緑内障、眼球癆

④外陰部潰瘍

#### (2)副症状

①変形や硬直を伴わない関節炎

②精巣上体炎

③回盲部潰瘍で代表される消化器病変

④血管病変

⑤中等度以上の中樞神経病変

#### (3)病型診断のカテゴリー

①完全型:経過中に(1)主症状のうち4項目が出現したもの

②不全型:

(a)経過中に(1)主症状のうち3項目、あるいは(1)主症状のうち2項目と(2)副症状のうち2項目が出現したもの

(b)経過中に定型的眼症状とその他の(1)主症状のうち1項目、あるいは(2)副症状のうち2項目が出現したもの

③疑い:主症状の一部が出現するが、不全型の条件を満たさないもの、及び定型的な副症状が反復あるいは増悪するもの

④特殊型:完全型又は不全型の基準を満たし、下のいずれかの病変を伴う場合を特殊型と定義し、以下のよう分類する。

- (a)腸管(型)ベーチェット病—内視鏡で病変部位を確認する。
- (b)血管(型)ベーチェット病—動脈瘤、動脈閉塞、深部静脈血栓症、肺塞栓のいずれかを確認する。
- (c)神経(型)ベーチェット病—髄膜炎、脳幹脳炎など急激な炎症性病態を呈する急性型と体幹失調、精神症状が緩徐に進行する慢性進行型のいずれかを確認する。

## 2. 検査所見

参考となる検査所見(必須ではない。)

- (1)皮膚の針反応の陰・陽性

20～22G の比較的太い注射針を用いること

- (2)炎症反応

赤沈値の亢進、血清CRPの陽性化、末梢血白血球数の増加、補体価の上昇

- (3)HLA-B51の陽性(約60%)、A26(約30%)。

- (4)病理所見

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

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

## 3. 参考事項

- (1)主症状、副症状とも、非典型例は取り上げない。

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

- (3)眼症状について

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

- (4)副症状について

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

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

- (6)主要鑑別対象疾患

- (a)粘膜、皮膚、眼を侵す疾患

多型滲出性紅斑、急性薬物中毒、ライター(Reiter)病

- (b)ベーチェット病の主症状の1つを持つ疾患

口腔粘膜症状 : 慢性再発性アフタ症、急性外陰部潰瘍(Lipschutz潰瘍)

皮膚症状 : 化膿性毛囊炎、尋常性瘡癩、結節性紅斑、遊走性血栓性静脈炎、単発性血栓性静脈

炎、スイト(Sweet)病

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

(c)ベーチェット病の主症状及び副症状とまぎらわしい疾患

口腔粘膜症状 : ヘルペス口唇・口内炎(単純ヘルペスウイルス1型感染症)

外陰部潰瘍 : 単純ヘルペスウイルス2型感染症

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

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

消化器症状 : 急性虫垂炎、感染性腸炎、クローン病、薬剤性腸炎、腸結核

精巣上体炎 : 結核

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

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

<重症度分類>

II 度以上を医療費助成の対象とする。

ベーチェット病の重症度基準

Stage	内容
I	眼症状以外の主症状(口腔粘膜のアフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍)のみられるもの
II	Stage I の症状に眼症状として虹彩毛様体炎が加わったもの Stage I の症状に関節炎や精巣上体炎が加わったもの
III	網脈絡膜炎がみられるもの
IV	失明の可能性があるか、失明に至った網脈絡膜炎及びその他の眼合併症を有するもの 活動性、ないし重度の後遺症を残す特殊病型(腸管ベーチェット病、血管ベーチェット病、神経ベーチェット病)である
V	生命予後に危険のある特殊病型ベーチェット病である 慢性進行型神経ベーチェット病である

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

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

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 108 TNF 受容体関連周期性症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

近年、国内外で注目されている自己炎症性症候群の一つであり、発熱、皮疹、筋肉痛、関節痛、漿膜炎などを繰り返し、時にアミロイドーシスを合併する事もある疾患である。TNF 受容体1型 (*TNFRSF1A*) を責任遺伝子とするが、詳しい病態は解明されていない。全身型若年性特発性関節炎や成人スチル病と症状が類似しており、鑑別が重要となる。

#### 2. 原因

1999年に責任遺伝子としてTNF受容体1型が同定された。常染色体優性遺伝形式をとるものの、本疾患の浸透率は70～80%であり、家系内に同一変異を有しながらも無症状のものが存在し、重症度のばらつきも認められる。このため、家族歴が明らかでないということのみで本症を否定できないことを留意する必要がある。

#### 3. 症状

典型例は幼児期に発症し、3日間から数週間と比較的長い期間にわたる発熱発作を平均5～6週間の間隔で繰り返す。随伴症状として筋肉痛、結膜炎や眼周囲の浮腫などの眼症状、腹痛などの消化器症状、皮膚症状などがみられる。皮膚症状では、圧痛、熱感を伴う体幹部や四肢の紅斑が多く、筋肉痛の部位に一致して出現し、遠心性に移動するのが典型的とされる。

#### 4. 治療法

発作早期にプレドニゾロン(PSL)を開始し、症状をみながら減量して7～10日間で終了する方法が推奨されている。しかし、発作を繰り返すごとにPSLの効果が減弱し、増量が必要となったり、依存状態となる症例が報告されている。また、非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)は発熱、疼痛の緩和に一定の効果が期待される。難治性症例に対し、抗TNF製剤(エタネルセプト)やAnakinra及びCanakinumabによる発作の消失例が報告されている。

#### 5. 予後

最も重要な合併症はアミロイドーシスであり、約15%に認められる。その他、筋膜炎、心外膜炎、血管炎、多発性硬化症などの合併が報告されている。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

100人未満(研究班による)

#### 2. 発病の機構

不明(*TNFRSF1A* 遺伝子異常が示唆されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし。)

4. 長期の療養

必要(数週間から数年の周期で症状を繰り返す。)

5. 診断基準

あり(研究班が作成する診断基準)

6. 重症度分類

研究班作成のものを用い、重症例を対象とする。

情報提供元

「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」研究班

研究代表者 京都大学大学院医学研究科 発達小児科 教授 平家俊男

## <診断基準>

TRAPSと「診断確定」、「診断」したものを対象とする。

## OTRAPS (TNF 受容体関連周期性症候群) 診断基準

### ・必須条件

6か月以上反復する以下のいずれかの炎症症候の存在(いくつかの症状が同時に見られることが一般的)

- (1) 発熱
- (2) 腹痛
- (3) 筋痛(移動性)
- (4) 皮疹(筋痛に伴う紅斑様皮疹)
- (5) 結膜炎・眼窩周囲浮腫
- (6) 胸痛
- (7) 関節痛、あるいは単関節滑膜炎

### ・補助項目

- 1) 家族歴あり
- 2) 20歳未満の発症
- 3) 症状が平均5日以上持続(症状は変化する。)

### 診断のカテゴリ

必須条件を満たし、補助項目の2つ以上を有する症例をTRAPS疑い例とする。なお、全身型若年性特発性関節炎、あるいは成人スチル病として治療されているが慢性の持続する関節炎がなく、かつ再燃を繰り返す例もTRAPS疑いに含める。

TRAPS疑いのものについて、*TNFRSF1A* 遺伝子解析を行い、

- ・疾患関連変異\*1がある場合は、「診断確定」
- ・疾患関連\*1が不明な変異がある場合は、他疾患を十分に除外\*2した上でTRAPSと「診断」する
- ・変異なし、又は疾患関連がない変異の場合はTRAPSとは診断できない

\*1 疾患関連変異とは疾患関連性が確定された変異をさす。疾患関連性の判断に関しては専門家に相談する。

\*2 除外診断が必要な疾患のリスト

若年性特発性関節炎、成人型スチル病、クリオピリン関連周期性熱症候群(Cryopyrin-associated periodic syndrome)、高IgD症候群(Hyper IgD syndrome:HIDS)／メバロン酸キナーゼ欠損症(Mevalonatekinase deficiency:MKD)、家族性地中海熱、PFAPA症候群(periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome:周期性発熱、アフタ性口内炎、咽頭炎、リンパ節症候群)



### <重症度分類>

重症例を対象とする。

#### 重症例の定義:

- ・頻回の発熱発作のためステロイドの減量中止が困難で生物学的製剤の投与を要する症例を満たすものとする。

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 266 家族性地中海熱

### ○ 概要

#### 1. 概要

家族性地中海熱 (Familial Mediterranean fever: FMF) は、炎症経路のひとつであるインフラマソームの働きを抑えるパイリンの異常で発症する自己炎症性疾患である。発作性の発熱や随伴症状として漿膜炎による激しい疼痛を特徴とする。

#### 2. 原因

*MEFV* 遺伝子が疾患関連遺伝子として知られているが、その発症メカニズムは明らかになっていない。また、浸透率が高くないことや典型的な家族性地中海熱の症状を呈しながらも *MEFV* 遺伝子に疾患関連変異を認めない症例が少なくないことから、発症には他の因子も関与していると考えられている。

#### 3. 症状

典型例では突然高熱を認め、半日から3日間持続する。発熱間隔は、4週間毎が多い。随伴症状として漿膜炎による激しい腹痛や胸背部痛を訴える。胸痛によって呼吸が浅くなる。また、関節炎や丹毒様皮疹を伴うことがある。非典型例は、発熱期間が1～2週間のことが多く、上肢の関節症状などを伴いやすい。検査所見は、発作時に CRP、血清アミロイド A の著明高値を認め、間歇期にこれらは劇的に陰性化する。

#### 4. 治療法

根治療法はなく、副腎皮質ステロイド薬は無効であり、発作の抑制にはコルヒチンが約 90%以上の症例で奏効する。コルヒチンの無効例では高 IL-1 療法(カナキヌマブ)や TNF $\alpha$  阻害剤(インフリキシマブ、エタネルセプト)、サリドマイドなどが有効であると報告されている。

#### 5. 予後

無治療で炎症が反復するとアミロイドーシスを合併することがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 300 人
2. 発病の機構  
不明(疾患関連遺伝子: *MEFV* 遺伝子)
3. 効果的な治療方法  
未確立(コルヒチンの投与で寛解状態が得られるが、継続的な治療が必要。コルヒチン無効例もある。)
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  
下記の(1)、(2)のいずれかを満たした場合は重症例とし助成対象とする。  
(1)コルヒチンが無効又は不耐であり、かつ発熱発作頻回例  
(2)アミロイドーシス合併例

○ 情報提供元

「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」

研究代表者 京都大学大学院医学研究科発達小児科 教授 平家俊男

## <診断基準>

臨床的家族性地中海(FMF)典型例、又は遺伝子解析による FMF 診断例を対象とし、FMF 非典型例は対象としない。

## 診断方法

以下にて FMF の診断を行う

### 1. 臨床所見

- ① 必須項目:12 時間から 72 時間続く 38 度以上の発熱を 3 回以上繰り返す。発熱時には、CRP や血清アミロイド A(SAA)などの炎症検査所見の著明な上昇を認める。発作間歇期にはこれらが消失する。
- ② 補助項目
  - i) 発熱時の随伴症状として、以下のいずれかを認める。
    - a. 非限局性の腹膜炎による腹痛
    - b. 胸膜炎による胸背部痛
    - c. 関節炎
    - d. 心膜炎
    - e. 精巣漿膜炎
    - f. 髄膜炎による頭痛
  - ii) コルヒチンの予防内服によって発作が消失あるいは軽減する。

### 2. MEFV 遺伝子解析

- 1) 臨床所見で必須項目と、補助項目のいずれか 1 項目以上を認める場合に、臨床的に FMF 典型例と診断する。
- 2) 繰り返す発熱のみ、あるいは補助項目のどれか 1 項目以上を有するなど、非典型的症状を示す症例については、MEFV 遺伝子の解析を行い、以下の場合に FMF あるいは FMF 非典型例と診断する。
  - a) Exon10 の変異(M694I、M680I、M694V、V726A) (ヘテロの変異を含む)を認めた場合には、FMF と診断する。
  - b) Exon10 以外の変異(E84K、E148Q、L110P-E148Q、P369S-R408Q、R202Q、G304R、S503C) (ヘテロの変異を含む)を認め、コルヒチンの診断的投与で反応があった場合には、FMF 非典型例とする。
  - c) 変異がないが、コルヒチンの診断的投与で反応があった場合には、FMF 非典型例とする。

## <重症度分類>

下記の(1)、(2)のいずれかを満たした場合は重症例とし助成対象とする。

### (1) コルヒチンが無効又は不耐であり、かつ発熱発作頻回例

#### (発熱発作頻回例の定義)

当該疾病が原因となる CRP 上昇を伴う 38.0℃以上の発熱を発熱発作とする。

その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。

発作と発作の間には少なくとも 24 時間以上の無発熱期間があるものとし、それを満たさない場合は一連の発作と考える。

上記の定義による発熱発作を年4回以上認める場合を発熱発作頻回例とする。

#### (コルヒチンが無効の定義)

コルヒチンを最大容量(0.04mg/kg/day、上限 2.0mg/day)まで増量しても

発熱発作が年4回以上認める場合をコルヒチン無効とする。

#### (コルヒチンの不耐の定義)

コルヒチンの副作用によるアレルギー反応又は消化器症状(腹痛、嘔気、下痢)のために

コルヒチンが増量できず、発熱発作が年4回以上認める場合をコルヒチン不耐とする。

### (2) アミロイドーシス合併例

当該疾病が原因となり、アミロイドーシスを合併した例。

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 268 中條・西村症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

慢性反復性の炎症と進行性のやせ・消耗を特徴とする、特異な遺伝性自己炎症疾患であり、常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)性の疾病である。1939 年の中條、1950 年の西村らの報告以来、「凍瘡を合併する骨骨膜炎」などの病名で、和歌山・泉南を中心とした関西と関東・東北から、これまでに 30 例ほどの報告がある。

幼小児期に凍瘡様皮疹にて発症し、結節性紅斑様皮疹や周期性発熱を繰り返しながら、次第に長く節くれ立った指、顔面と上肢を主体とする部分的脂肪筋肉萎縮が進行する。

本邦特有とされたが、2010 年に本疾患と臨床的に酷似する症例が JMP 症候群・CANDLE 症候群という病名で欧米・中東から報告された。3 疾患とも、プロテアソーム複合体の誘導型サブユニットをコードする *PSMB8* 遺伝子に変異のあることが報告され、これを原因とする同一疾患と考えられている。これらをまとめるプロテアソーム関連自己炎症性症候群(PRAAS、Proteasome-associated autoinflammatory syndrome)という病名も提唱され、中條・西村症候群は特に、日本人に特有で共通な *PSMB8* p.G201V 変異を持つ症例に用いられている。一方、CANDLE 症候群では *PSMB8* 以外の変異を持つ症例も報告されている。

#### 2. 原因

*PSMB8* などのプロテアソーム関連遺伝子の変異により、細胞内で蛋白質分解を行うプロテアソーム複合体の機能が低下することによって発症すると考えられるが、詳しいメカニズムは不明である。

#### 3. 症状

幼小児期に手足の凍瘡様皮疹にて発症し、その後結節性紅斑様皮疹が全身に出没したり、発熱や筋炎症状を繰り返すようになる。低身長など発育障害を呈する症例もある。早期より大脳基底核の石灰化を伴うが、精神発達障害ははっきりしない。次第に特徴的な長く節くれ立った指と、顔面と上肢を主体とする部分的脂肪筋肉萎縮、やせが進行し、手指や肘関節の屈曲拘縮を来す場合がある。血清 LDH、CPK、CRP や AA アミロイド値が高く、抗核抗体が陽性になることがある。一方、ステロイド内服により逆に腹部や下半身の肥満を来す場合もある。脂質代謝異常ははっきりしないが、恐らく呼吸障害や心機能低下のために早世する症例がある。

#### 4. 治療法

標準的治療法はない。ステロイド内服が行われ、発熱、皮疹などの炎症の軽減には有効だが、脂肪筋肉の萎縮ややせには無効である。むしろステロイドの長期内服による成長障害、代償性肥満、緑内障、骨粗鬆症など弊害も多い。最近、JAK 阻害薬の有効性が報告されている。

#### 5. 予後

一部の軽症例を除くと、繰り返す発熱・筋炎、発育障害、進行性の脂肪筋肉萎縮・関節拘縮などにより

QOL が著しく低下する。重症例では若年での突然死もありうる。

疾患の典型例においては、以下の様な進行パターンに分類できる。

軽症パターン: 発達・発育障害を認めず、萎縮・拘縮も軽度。発作時も全身状態が良好で、発疹も非露出部のみ。

重症パターン: 低身長などの発育障害を認め、萎縮・拘縮も高度。発作時に倦怠感や筋炎、肝障害などを伴う。顔面など露出部の発疹が目立つ。

最重症パターン: 早期より萎縮・拘縮が進行する。心肺機能が低下し酸素吸入を要する。突然死するリスクがある。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)  
100 人未満
2. 発病の機構  
不明(遺伝子変異により、細胞内で蛋白質分解を行うプロテアソーム複合体の機能が低下することが関与する。)
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)
6. 重症度分類  
重症度分類にて中等症以上の症例を助成対象とする。

#### ○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、移行医療体制の構築、診療ガイドライン確立に関する研究」

研究代表者 久留米大学小児科 教授 西小森隆太

日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会

当該疾病担当者 久留米大学小児科 教授 西小森隆太

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 中條・西村症候群診断基準

以下にて中條・西村症候群の診断を行う

#### A. 臨床所見

1. 常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)(血族婚や家族内発症)
2. 手足の凍瘡様紫紅色斑(乳幼児期から冬季に出現)
3. 繰り返す弛張熱(周期熱)
4. 強い浸潤・硬結を伴う紅斑が出現(環状のこともある)
5. 進行性の限局性脂肪筋肉萎縮・やせ(顔面・上肢に著明)
6. 手足の長く節くれだった指、関節拘縮
7. 小球性貧血
8. 高ガンマグロブリン血症
9. 肝脾腫
10. 大脳基底核石灰化

#### B. 遺伝学的検査

臨床所見から疑う場合、遺伝学的検査をおこなう。

*PSMB8*、*PSMA3*、*PSMB4*、*PSMB9*、*POMP*等の原因遺伝子のいずれかに疾患関連変異を認める。

#### C. 鑑別診断

他の自己炎症性疾患、膠原病、脂肪萎縮症

## <診断のカテゴリー>

- 1) Definite: A の1項目以上を認め、B を満たす場合。
- 2) Probable: A の6項目以上を認め、C を除外できる場合。



### <重症度分類>

重症度分類にて中等症以上の症例を助成対象とする。

#### 重症度分類

以下の表を参照し、

軽症 :スコアが全て0か1。

中等症 :1つでもスコア2がある。

重症 :1つでもスコア3がある。

スコア	発熱発作 (注1)	皮疹	脂肪筋肉萎縮 ・関節拘縮	内臓(心・肺・肝臓)病変
0	なし	なし	なし	なし
1	38度以上の発作が 年3回以内	非露出部のみ	日常生活動作には 制限なし	検査異常のみ・自他覚症状 なし(治療を要さない)
2	38度以上の発作が 年4回以上	露出部に出現	身の回り以外の日常 生活動作の制限	自他覚症状あり (要治療・可逆性)
3			身の回りの日常生活 動作の制限	機能廃絶(非可逆性)

(注1)発熱発作の定義は当該疾病が原因となる 38.0℃以上の発熱を発熱発作とする。その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。発作と発作の間には少なくとも 24 時間以上の無発熱期間があるものとし、それを満たさない場合は一連の発作と考える。

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 300 IgG4 関連疾患

### ○ 概要

#### 1. 概要

本邦より発信された新しい概念として注目されている。免疫異常や血中 IgG4 高値に加え、リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化により、同時性あるいは異時性に全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患である。罹患臓器としては膵臓、胆管、涙腺・唾液腺、中枢神経系、甲状腺、肺、肝臓、消化管、腎臓、前立腺、後腹膜、動脈、リンパ節、皮膚、乳腺などが知られている。病変が複数臓器に及び全身疾患としての特徴を有することが多いが、単一臓器病変の場合もある。自己免疫性膵炎や涙腺唾液腺炎(ミクリッツ病)などが典型的疾患である。特に、自己免疫性膵炎は膵癌や胆管癌と誤診され、外科的手術を受ける場合がある。臨床的には各臓器病変により異なった症状を呈し、臓器腫大、肥厚による閉塞、圧迫症状や細胞浸潤、線維化に伴う臓器機能不全など時に重篤な合併症を伴うことがある。自己免疫機序の関与が考えられており、ステロイド治療が第一選択となるが、減量、中断によって多くの例で再発が見られる難治性の疾患である。

#### 2. 原因

原因は不明であるが、各種自己抗体の存在、血中 IgG4 高値、IgG4 陽性形質細胞浸潤、ステロイドが有効などより、自己免疫性疾患と考えられている。

#### 3. 症状

障害される臓器によって、症状は異なるが、頻度の多いものとして下記のものがある。

- a)閉塞性黄疸
- b)上腹部不快感
- c)食欲不振
- d)涙腺腫脹
- e)唾液腺腫脹
- f)水腎症
- g)喘息様症状(咳そう、喘鳴など)
- h)糖尿病に伴う口乾など

#### 4. 治療法

ステロイド投与が第一選択薬であり、比較的高容量で導入し、その後維持療法を行う。維持療法は1～3年とし、寛解が維持されている場合は中止してもよい。しばしば再発を認めるが、再発時の治療法は確立されていない。

#### 5. 予後

多くの例でステロイド治療が奏功する。ただ減量、中断によって多くの例(約半数)で再発が見られる。完全治癒は期待しがたい。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 8,000 人
2. 発病の機構  
不明(自己免疫機序が考えられている。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(ステロイドが第一選択薬。中止についての統一見解は得られていない。再発時の治療は未確立)
4. 長期の療養  
必要(中止によって多くは再発する。)
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  
下記の重症度分類で重症例を対象とする。  
軽症: 治療介入不要例  
中等症以上: 要治療例  
重症: ステロイド治療依存性あるいは抵抗例で、治療しても臓器障害が残る。

○ 情報提供元

厚生労働省難治性疾患等克服研究事業「IgG4 関連疾患」に関する調査研究班  
研究代表者 京都大学消化器内科 教授 千葉勉

### <診断基準>

IgG4 関連疾患の診断は基本的には、包括診断基準によるものとするが、以下の②～⑤のそれぞれの臓器別診断基準により診断されたものも含めることとする。

#### ①<IgG4関連疾患包括診断基準>

以下のDefinite、Probableを対象とする。

1. 臨床的に単一又は複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大、腫瘤、結節、肥厚性病変を認める。
2. 血液学的に高IgG4血症(135mg/dL以上)を認める。
3. 病理組織学的に以下の2つを認める。
  - a. 組織所見: 著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認める。
  - b. IgG4陽性形質細胞浸潤: IgG4/IgG陽性細胞比40%以上、かつIgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える。

#### <診断のカテゴリー>

Definite: 1+2+3を満たすもの

Probable: 1+3を満たすもの

Possible: 1+2を満たすもの

ただし、できる限り組織診断を加えて、各臓器の悪性腫瘍(癌、悪性リンパ腫など)や類似疾患(シェーグレン症候群、原発性/二次性硬化性胆管炎、キャスルマン病、二次性後腹膜線維症、多発血管炎性肉芽腫症、サルコイドーシス、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症など)と鑑別することが重要である。

また、比較的生検困難な臓器病変(膵、胆道系、中枢神経、後腹膜、血管病変など)で、十分な組織が採取できず、本基準を用いて臨床的に診断困難であっても各臓器病変の診断基準を満たす場合には診断する。

#### ②<自己免疫性膵炎の診断基準>

以下の Definite、Probable、Possible を対象とする。

##### A. 診断項目

1. 膵腫大:
  - a. びまん性腫大(diffuse)
  - b. 限局性腫大(segmental/focal)
2. 主膵管の不整狭細像:ERP
3. 血清学的所見  
高 IgG4 血症(135mg/dL 以上)
4. 病理所見: 以下の①～④の所見のうち、
  - a. 3つ以上を認める。

b. 2つを認める。

- ①高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と、線維化
- ②強拡1視野当たり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤
- ③花筵状線維化(storiform fibrosis)
- ④閉塞性静脈炎(obliterative phlebitis)

5. 腓外病変:硬化性胆管炎、硬化性涙腺炎・唾液腺炎、後腹膜線維症

a. 臨床的病変

臨床所見及び画像所見において、腓外胆管の硬化性胆管炎、硬化性涙腺炎・唾液腺炎(ミクリッツ(Mikulicz)病)あるいは後腹膜線維症と診断できる。

b. 病理学的病変

硬化性胆管炎、硬化性涙腺炎・唾液腺炎、後腹膜線維症の特徴的な病理所見を認める。

オプション:ステロイド治療の効果

専門施設においては、腓癌や胆管癌を除外後に、ステロイドによる治療効果を診断項目に含むこともできる。悪性疾患の鑑別が難しい場合は超音波内視鏡下穿刺吸引(EUS-FNA)細胞診まで行っておくことが望ましいが、病理学的な悪性腫瘍の除外診断なく、ステロイド投与による安易な治療的診断は避けるべきである。

<診断のカテゴリー>

Definite:

- ①びまん型: 1a+(3、4b、5a、5bのうち1つ以上)を満たすもの
- ②限局型: 1b+2+(3、4b、5a、5bのうち2つ以上)を満たすもの  
1b+2+(3、4b、5a、5bのうち1つ)+オプションを満たすもの
- ③病理組織学的確診: 4a を満たすもの

Probable: Possible の基準+オプションを満たすもの

Possible\*: 自己免疫性膵炎を示唆する限局性膵腫大を呈する例でERP 像が得られなかった場合、(EUS-FNA で膵癌を除外)+(3、4b、5a、5bの1つ以上)を満たすもの

\*我が国では極めてまれな2型の可能性もある。

③<IgG4 関連硬化性胆管炎の診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

A. 診断項目

- 1. 胆道画像検査にて肝内・肝外胆管にびまん性、あるいは限局性の特徴的な狭窄像と壁肥厚を伴う硬化性病変を認める。
- 2. 血液学的に高 IgG4 血症(135mg/dL 以上)を認める。
- 3. 自己免疫性膵炎、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎、IgG4 関連後腹膜線維症のいずれかの合併を認める。
- 4. 胆管壁に以下の病理組織学的所見を認める。

- a. 高度なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化
- b. 強拡大視野あたり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤
- c. 花筵状線維化 (storiform fibrosis)
- d. 閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis)

オプション: ステロイド治療の効果

胆管生検や超音波内視鏡下穿刺吸引法 (Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration、EUS-FNA) を含む精密検査のできる専門施設においては、胆管癌や膵癌などの悪性腫瘍を除外後に、ステロイドによる治療効果を診断項目に含むことができる。

#### <診断のカテゴリー>

Definite:

- ① 1+3 を満たすもの
- ② 1+2+4a+4b を満たすもの
- ③ 4a+4b+4c を満たすもの
- ④ 4a+4b+4d を満たすもの

Probable: 1+2+オプションを満たすもの

Possible: 1+2 を満たすもの

ただし、胆管癌や膵癌などの悪性疾患、原発性硬化性胆管炎や原因が明らかな二次性硬化性胆管炎を除外することが必要である。診断基準を満たさないが、臨床的に IgG4 関連硬化性胆管炎が否定できない場合、安易にステロイド治療を行わずに専門施設に紹介することが重要である。

#### ④ <IgG4 関連涙腺・眼窩及び唾液腺病変の診断基準>

Definite を対象とする。

##### A. 診断項目

1. 涙腺・耳下腺・顎下腺の持続性 (3か月以上)、対称性に2ペア以上の腫脹を認める。
2. 血液学的に高 IgG4 血症 (135mg/dL 以上) を認める。
3. 涙腺・唾液腺組織に著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤 (強拡大5視野で IgG4+/IgG+ が 50%以上) を認める。

##### B. 鑑別疾患

シェーグレン症候群、サルコイドーシス、キャッスルマン病、多発血管炎性肉芽腫症、悪性リンパ腫、癌などを除外する。

#### <診断のカテゴリー>

Definite:

- ① A1+A2+B を満たすもの

②A1+A3+Bを満たすもの

⑤<IgG4 関連腎臓病の診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

A. 診断項目

1. 尿所見、腎機能検査に何らかの異常を認め、血液検査にて高 IgG 血症、低補体血症、高 IgE 血症のいずれかを認める。
2. 画像上特徴的な異常所見(びまん性腎腫大、腎実質の多発性造影不良域、単発性腎腫瘤(hypovascular)、腎盂壁肥厚病変)を認める。
3. 血液学的に高 IgG4 血症(135mg/dL 以上)を認める。
4. 腎臓の病理組織学的に以下の2つの所見を認める。
  - a. 著明なリンパ球、形質細胞の浸潤を認める。ただし、IgG4/IgG陽性細胞比40%以上、又はIgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える。
  - b. 浸潤細胞を取り囲む特徴的な線維化を認める。
5. 腎臓以外の臓器の病理組織学的に著明なリンパ球、形質細胞の浸潤を認める。ただし、IgG4/IgG陽性細胞比40%以上、又はIgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える。

B. 鑑別疾患

1. 臨床的な鑑別疾患:多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、形質細胞腫など
2. 画像診断上の鑑別疾患:悪性リンパ腫、腎癌(尿路上皮癌など)、腎梗塞、腎盂腎炎、多発血管炎性肉芽腫症、サルコイドーシス、癌の転移など

<診断のカテゴリー>(ただしB. 鑑別疾患を鑑別する。)

Definite:

- ①1+3+4a+4bを満たすもの
- ②2+3+4a+4bを満たすもの
- ③2+3+5を満たすもの

Probable:

- ①1+4a+4bを満たすもの
- ②2+4a+4bを満たすもの
- ③2+5を満たすもの

Possible:

- ①1+3を満たすもの
- ②2+3を満たすもの
- ③1+4aを満たすもの
- ④2+4aを満たすもの

### <重症度分類>

重症度は基本的に治療開始後に判定し、以下の(1)又は(2)を満たす者を対象とする。

#### (1)ステロイド依存性

十分量のステロイド治療を行い寛解導入したが、ステロイド減量や中止で臓器障害が再燃し、離脱できない場合

#### (2)ステロイド抵抗性

十分量のステロイド治療<初回投与量(0.5~0.6mg/kg)>を6か月間行っても寛解導入できず、臓器障害が残る場合

#### 臓器障害

当該疾患に罹患している各臓器固有の機能障害が残るもの

腎臓:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合

胆道:閉塞性黄疸が解除できずステント挿入などが必要

または重度の肝硬変 Child Pugh B 以上

膵臓:閉塞性黄疸が解除できずステント挿入などが必要

または膵石などを伴う重度の膵外分泌機能不全

呼吸器:PaO<sub>2</sub>が60Torr以下の低酸素血症が持続する。

後腹膜・血管:尿路の閉塞が持続する、血管破裂

あるいはその予防のためのステンティング

下垂体:ホルモンの補償療法が必要



CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> )	G1	正常又は高値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常又は軽度 低下	60~89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度~中等度 低下	45~59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度~高度 低下	30~44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15~29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 325 遺伝性自己炎症疾患

### ○ 概要

#### 1. 概要

遺伝性自己炎症疾患は、自然免疫系に関わる遺伝子異常を原因とし、生涯にわたり持続する炎症を特徴とする疾患群である。ここでは、成人患者が確認されている疾病のうち、既に指定難病に指定されている、クリオピリン関連周期熱症候群、TNF 受容体関連周期性症候群、ブラウ症候群、家族性地中海熱、高IgD 症候群、中條・西村症候群、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群を除いた、NLRC4異常症、ADA2 (Adenosine deaminase 2) 欠損症、エカルディ・グティエール症候群 (Aicardi-Goutières Syndrome: AGS)、A20 ハプロ不全症を対象とする。

NLRC4異常症では IL-1 $\beta$  と IL-18 が過剰産生され、発熱、寒冷蕁麻疹、関節痛、乳児期発症腸炎、マクロファージ活性化症候群様症状など幅広い症状を呈する。ADA2欠損症では、主に中動脈に炎症が起こり、結節性多発動脈炎に類似した多彩な症状を呈する。エカルディ・グティエール症候群は重度心身障害をきたす早期発症型の脳症であり、頭蓋内石灰化病変と慢性的な髄液細胞数・髄液インターフェロン- $\alpha$ ・髄液ネオプテリンの増加を特徴とする。A20 ハプロ不全症はタンパク質 A20 の機能異常により、炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  等が過剰産生され、反復性口腔内アフタ、発熱、関節痛、消化管潰瘍等のベーチェット病類似症状を若年で発症する。

#### 2. 原因

NLRC4異常症は NLRC4分子の機能獲得変異により発症する。NLRC4は自然免疫に関わるインフラソームの構成分子であるが、その機能獲得型変異によりカスパーゼ-1の恒常活性化が起こり、IL-1 $\beta$  と IL-18 が過剰産生され炎症が惹起される。ADA2欠損症は ADA2分子をコードする *CECR1* 遺伝子変異により発症する常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)疾患である。患者では血漿中 ADA2の濃度が低く、細胞外アデノシン濃度の慢性的な上昇が血管炎症を促進する可能性が推測されている。一方、ADA2には成長因子としての作用もあり、出血性脳梗塞の発症には成長因子作用の障害による血管内皮の統合性の低下も影響していると推測されている。エカルディ・グティエール症候群の責任遺伝子としては *TREX1*、*RNASEH2A*、*RNASEH2B*、*RNASEH2C*、*SAMHD1*、*ADAR*、*IFIH1* の7つが報告されている。いずれも核酸の代謝や細胞質内の核酸認識に関与する遺伝子であり、I 型インターフェロンの過剰産生により炎症が持続する。A20 ハプロ不全症は *TNFAIP3* 遺伝子がコードする A20 の機能低下変異(ハプロ不全)により常染色体顕性遺伝(優性遺伝)形式で発症する。A20 は TNF- $\alpha$  の細胞内シグナル伝達経路上に存在し、このシグナル伝達を抑制的に制御している分子である。A20 ハプロ不全症においては *TNFAIP3* 遺伝子のヘテロ接合性変異により A20 の半量不全が生じ、TNF- $\alpha$  シグナル伝達の異常が起こり、種々の炎症性サイトカインが過剰産生され炎症が惹起される。

#### 3. 症状

NLRC4異常症では、長期にわたって継続する周期熱、寒冷蕁麻疹、関節痛、乳児期発症腸炎、脾腫・血球減少・凝固障害といったマクロファージ活性化症候群様兆候など、多彩な症状を呈する。ADA2欠損症では、繰り返す発熱、蔓状皮斑やレイノー症状等の皮膚症状、血管炎による麻痺や痺れなどの神経症状、眼症状(中心静脈閉塞や視神経萎縮、第3脳神経麻痺など)、胃腸炎症状、筋肉痛や関節痛、高血圧、腎障

害等が認められ、長期にわたって継続する。エカルディ・グティエール症候群では、神経学的異常、肝脾腫、肝逸脱酵素の上昇、血小板減少といった先天感染症(TORCH 症候群)類似の症状の他、易刺激性、間欠的な無菌性発熱、てんかんや発達退行を中心とした進行性重症脳症の臨床像を呈する。血小板減少、肝脾腫、肝逸脱酵素上昇、間欠的発熱などから不明熱として精査を受けることも多く、手指・足趾・耳などの凍瘡様皮膚病変や全身性エリテマトーデスに類似した自己免疫疾患の合併も認められる。いずれの疾患も生涯にわたり炎症が持続するため、高齢になるほど臓器障害が進行して重症となる。A20 ハプロ不全症は、新生児期から 20 歳頃までの若年期に発症する。重症度は症例ごとに異なるが、周期性発熱あるいは遷延性の発熱、反復性口腔内アフタ、皮疹、関節痛に加え、外陰部潰瘍、消化管潰瘍、ぶどう膜炎といったベーチェット病様の症状を呈する。生涯にわたり炎症が持続し、臓器障害が進行する。また、橋本病や全身性エリテマトーデス、自己免疫性肝炎等の自己免疫疾患の併発もみられる。

#### 4. 治療法

いずれの疾患に対しても現時点で確立された治療法はないが、IL-1 $\beta$  や IL-18 の過剰産生が推定されている NLRC4異常症では抗 IL-1 製剤の有効性が報告されている。ADA2欠損症に対しては、抗 TNF 療法の有効性を示す報告が増えている。また、骨髄移植による根治が期待され、実際に有効であった症例も報告されている。エカルディ・グティエール症候群に対しては JAK 阻害薬であるバリシチニブによる症状と検査値の改善、逆転写酵素阻害薬による血液・髄液検査所見の改善が報告されている。A20 ハプロ不全症は副腎皮質ステロイド全身投与、コルヒチン、抗 TNF 製剤などの使用が報告されているが、有効性は確立していない。一部の症例で、抗 IL-1 製剤、抗 IL-6 製剤、JAK 阻害薬、治療抵抗性腸管炎症に対する外科的切除術、難治性自己免疫疾患に対する造血細胞移植の有効性が報告されている。

#### 5. 予後

NLRC4異常症では、関節炎や炎症性腸炎に加え、繰り返すマクロファージ活性化症候群を合併し生命の危険を伴う。ADA2欠損症では、血管炎症による脳梗塞や神経障害、視力障害、臓器梗塞による腎症などの病変を合併し予後不良である。エカルディ・グティエール症候群では、早発性脳症、てんかん、重症凍瘡様皮疹のため予後不良である。いずれの疾患も慢性の炎症が持続し、進行性の臓器障害を併発するため高齢になるほど症状が悪化する。A20 ハプロ不全症は生涯にわたる全身炎症のために患者の生活の質は阻害される。治療抵抗例では眼症状による視力障害、自己免疫疾患による多臓器障害、が進行する。また、消化管出血による致死例などが報告されている。ただし、いずれの疾患も責任遺伝子の報告や疾患概念の確立から間がなく、長期的な予後には不明な部分が存在する。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)  
100 人未満(すべて成人症例が存在する。)
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(いずれも対症療法のみ)
4. 長期の療養  
必要(遺伝性疾患であり、進行性の臓器障害を来すため。)

5. 診断基準

あり(学会によって承認された診断基準あり。)

6. 重症度分類(重症例を助成対象とする。)

Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、移行医療体制の構築、診療ガイドライン確立に関する研究」

研究代表者 久留米大学小児科 教授 西小森隆太

日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会

当該疾病担当者 久留米大学小児科 教授 西小森隆太

## <診断基準>

### 1) NLRC4 異常症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

#### A. 症状

- ①紅斑、蕁麻疹様発疹
- ②発熱
- ③持続する下痢等の腸炎症状

#### B. 検査所見

- ①炎症所見陽性
- ②血清 IL-18 高値
- ③マクロファージ活性化症候群

#### C. 遺伝学的検査

NLRC4 遺伝子に疾患関連変異を認める。

## <診断のカテゴリー>

Definite: Aの2項目 + Bの2項目 + Cを満たすもの

Probable:

- (1) Aの2項目 + Bの1項目 + Cを満たすもの
- (2) Aの1項目 + Bの2項目 + Cを満たすもの
- (3) Aの1項目 + Bの1項目 + Cを満たすもの

## <参考所見>

### 鑑別診断

他の自己炎症性疾患、全身型若年性特発性関節炎、慢性感染症、炎症性腸疾患、リウマチ・膠原病疾患、家族性血球貪食性リンパ組織球症、X連鎖性リンパ増殖症を除外する。

## 2) ADA2欠損症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

### A. 症状

- ①繰り返す発熱
- ②蔓状皮斑やレイノー症状などの皮膚症状
- ③麻痺や痺れなどの神経症状

### B. 検査所見

- ①画像検査: 虚血性(時に出血性)梗塞や動脈瘤の存在
- ②組織検査: 血管炎の存在
- ③ADA2 活性検査: 血漿中 ADA2 酵素活性の明らかな低下

### C. 遺伝学的検査

*CECR1* 遺伝子に機能喪失型変異をホモ接合又は複合型ヘテロ接合で認める。

#### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの1項目+B①またはB②+B③またはCのいずれかを満たすもの

Probable: Aの1項目+B③またはCのいずれかを満たすもの

#### <参考所見>

##### 鑑別診断

他の自己炎症性疾患、全身型若年性特発性関節炎、慢性感染症及びベーチェット病・高安動脈炎などの非遺伝性血管炎症候群を除外する。

### 3) エカルディ・グティエール症候群の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

#### A. 症状

- ①神経症状(早発性脳症、発達遅滞、進行性の小頭症、痙攣)
- ②神経外症状(不明熱、肝脾腫、凍瘡様皮疹)

#### B. 検査所見

- ①髄液検査異常(ア～ウの1項目以上)
  - ア)髄液細胞数増多(WBC $\geq$ 5/mm<sup>3</sup>、通常はリンパ球優位)
  - イ)髄液中インターフェロン $\alpha$  上昇(>6IU/mL)
  - ウ)髄液中ネオプテリン増加(年齢によりカットオフ値は異なる)
- ②画像検査所見:頭蓋内石灰化(加齢による生理的変化を除く)

#### C. 遺伝学的検査

*TREX1*、*RNASEH2B*、*RNASEH2C*、*RNASEH2A*、*SAMHD1*、*ADAR*、*IFIH1*等の疾患原因遺伝子のいずれかに疾患関連変異を認める。

#### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの①+B①およびB②+Cのいずれか を満たすもの

Probable:

- (1)Aの1項目+B②+Cのいずれか を満たすもの
- (2)Aの①+B①および B② を満たすもの

#### <参考所見>

##### 鑑別診断

他の自己炎症性疾患、全身型若年性特発性関節炎、慢性感染症、リウマチ・膠原病疾患、CMV・風疹・トキソプラズマ・単純ヘルペス・HIVを含む出生前／周産期感染症、既知の先天代謝性疾患・脳内石灰化症・神経変性疾患を除外する。

#### 4) A20 ハプロ不全症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

##### A. 症状

- ①反復性発熱
- ②反復性口腔内アフタ
- ③下痢、血便等の消化管症状
- ④外陰部潰瘍
- ⑤関節炎
- ⑥皮疹(毛嚢炎様皮疹、瘡瘍様皮疹、結節性紅斑様皮疹など)
- ⑦眼症状(虹彩毛様体炎、網膜ぶどう膜炎など)
- ⑧自己免疫疾患症状(自己免疫性甲状腺炎、自己免疫性肝炎など)

##### B. 検査所見

- ①炎症所見陽性
- ②便潜血陽性
- ③針反応試験陽性

##### C. 遺伝学的検査

*TNFAIP3* 遺伝子に疾患関連変異を認める。

#### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの2項目+Bの1項目+Cを満たすもの

Probable: Aの1項目+Cを満たすもの

#### <参考所見>

##### 鑑別診断

他の自己炎症性疾患(家族性地中海熱、クリオピリン関連周期熱症候群、TNF 受容体関連周期性症候群、中條-西村症候群、PAPA 症候群、Blau 症候群/若年発症サルコイドーシス、高 IgD 症候群/メバロン酸キナーゼ欠損症、PFAPA 症候群)、若年性特発性関節炎、慢性感染症、炎症性腸疾患、悪性新生物、リウマチ・膠原病疾患、ベーチェット病



<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(歩行自立も含む)	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助または不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助または不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助または不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助または不可能	0
6 歩行	45m以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて45m以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助または監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 57 特発性拡張型心筋症

### ○ 概要

#### 1. 概要

左室収縮低下と左室内腔の拡張を特徴とする疾患群であり、高血圧性、弁膜性、虚血性心疾患など原因の明らかな疾患を除外する必要がある。

#### 2. 原因

家族性の拡張型心筋症は、外国での報告は20～30%にみられ、平成11年の厚生省の特発性心筋症調査研究班で施行した全国調査では5%である。遺伝子の異常で拡張型心筋症様病態を発症することがあると報告されている。

#### 3. 症状

左心不全による低心拍出状態と肺うっ血や不整脈による症状を特徴とし、病期が進行すると両心不全による臨床症状をきたす。

自覚症状は労作時呼吸困難、動悸や易疲労感の訴えで始まり、進行すると安静時呼吸困難、発作性夜間呼吸困難、起座呼吸を呈するようになる。また、不整脈による脈の欠滞や動悸、あるいは胸部圧迫感や胸痛などをきたすこともある。

心拡大と心不全徴候(頻脈、脈圧狭小、皮膚の蒼白、頸静脈の怒張、浮腫、肝腫大、肝拍動、腹水など)がみられる。

#### 4. 治療法

心移植以外に根治的療法はない。身体活動の調整が必要で、うっ血や低心拍出の症状があるときはできるだけ安静にさせる。食塩制限(5～8g)と水分制限が必要である。左室収縮機能障害に対しては、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、 $\beta$ 遮断薬、サクビトリルバルサルタン、SGLT阻害薬、HCNチャネル遮断薬を用いる。うっ血症状があれば利尿薬を併用する。スピロラクトンは利尿薬としての作用だけではなく長期予後改善効果が認められている。

重症の心室性不整脈による突然死に対する対策が重要である。 $\beta$ 遮断薬は突然死を低下させることが示されている。重症心室性不整脈が出現する場合には副作用に注意しながらクラスⅢの抗不整脈薬アミオダロンの投与を行う。薬物抵抗性の場合には植込型除細動器の使用を考慮する。高度の房室ブロックや洞不全症候群などの除脈性不整脈を合併している場合には恒久的ペースメーカー植え込み術の適応を検討する。

本症では左室拡大を伴うびまん性左室壁運動低下が存在し、左室壁血栓が生じる場合がある。また、左房拡大を伴う心房細動の例で心房内血栓が生じることもある。その場合、抗凝固療法を行う。

#### 5. 予後

前述の厚生省の調査では、本症の5年生存率は76%であり死因の多くは心不全または不整脈である。

男性、年齢の増加、家族歴、NYHAⅢ度の心不全、心胸比60%以上、左室内径の拡大、左室駆出率の低下の存在は予後の悪化と関連する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)  
19,423 人
2. 発病の機構  
不明(一部は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(根治療法はない)
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂)
6. 重症度分類  
拡張型心筋症の重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「特発性心筋症に関する調査研究」

研究代表者 九州大学大学院医学研究院 循環器内科学 教授 筒井裕之

## <診断基準>

### 1 主要項目

基本病態：拡張型心筋症は特発性心筋症※1の中で、左室駆出率低下と左室内腔拡大を特徴とする疾患群であり、多くの場合進行性である。

#### (1) 自覚症状

呼吸困難、動悸、易疲労感、胸部圧迫感(胸痛)

#### (2) 他覚所見

頸静脈怒張、肝腫大、肝頸静脈逆流、下腿浮腫、腹水、脈圧狭小

#### (3) 聴診

Ⅲ音、Ⅳ音、Ⅱ音肺動脈成分の亢進

#### (4) 胸部X線

心陰影の拡大、肺うっ血

#### (5) 心電図

心室性不整脈、心房細動、QRS幅の延長、左房負荷、異常Q波、ST-T異常、左室側高電位、肢誘導低電位、

#### (6) 心エコー図

左室内腔拡大と駆出率低下(びまん性)

#### (7) 冠動脈造影※2

びまん性の左室収縮低下の原因となる冠動脈病変を認めない。

#### (8) 心筋シンチ

心筋灌流低下を高頻度に認める。

#### (9) MRI

左室内腔拡大と駆出率低下(びまん性)を認める。

#### (10) 運動耐容能

最大酸素摂取量及び嫌気性代謝閾値(AT)の低下を認める。

#### (11) 心内膜下心筋生検※2

特異的な組織所見はないが、種々の変性像や高度の線維化を認める。

#### (12) 家族歴

家族歴が認められることがある。

#### (参考) 遺伝子解析・その他

ミトコンドリアDNA、心筋β-ミオシン重鎖遺伝子、ジストロフィン遺伝子などの異常によって、拡張型心筋症の病態を示すことがある。

※1 特発性心筋症：昭和58年「厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班」の定義による。

※2 新規申請にあたっては、冠動脈造影は原則として必須である。また、心内膜下心筋生検は、心筋炎や特定心筋疾患との鑑別のため施行されることが望ましい。

## 2 除外診断

特発性心筋症とは、原因不明の心筋疾患をいう。高血圧性、弁膜性、虚血性及び以下の疾患は特定心筋疾患 specific heart muscle disease として別に扱う。

- ①アルコール性心疾患、産褥心、原発性心内膜線維弾性症
- ②心筋炎(原因の明らかなもの、不明のものを含む)
- ③神経・筋疾患に伴う心筋疾患
- ④結合組織病に伴う心筋疾患
- ⑤栄養性心疾患(脚気心など)
- ⑥代謝性疾患に伴う心筋疾患(Fabry 病、ヘモクロマトーシス、Pompe 病、Hurler 症候群、Hunter 症候群など)
- ⑦不整脈による心筋症(頻脈及び徐脈)
- ⑧その他(アミロイドーシス、サルコイドーシス、薬剤性など)

## 3. 診断基準

特発性心筋症において、左室収縮低下及び左室内腔拡大を認め、除外すべき疾患を全て除外したもの

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

**拡張型心筋症 重症度分類**

重症度分類	活動度制限 <sup>1)</sup>	不整脈	心不全や不整脈治療のための入院歴(過去1年間)	BNP (pg/mL) NTProBNP (pg/mL) <sup>1)</sup>	判定基準
軽症	なし (NYHA I)	なし または 散発する心室または心房期外収縮	なし	<100 <400	中等症の基準をみたさない
中等症	軽度 (NYHA II)	非持続性心室頻拍 <sup>2)</sup> または心房細動など 上室性頻脈性不整脈	1回	100-499 400-1999	NYHA II度であり、かつ不整脈・入院歴・BNPの項目のいずれかをみたす
重症	中等度～重度 (NYHA III～IV)	持続性心室頻拍 または心室細動	2回以上	>500 ≥2000	4項目のいずれかをみたす
最重症	重度 (NYHA IV)		2回以上 または持続静注、補助人工心臓、心臓移植適応のいずれか		2項目のすべてをみたす

**注釈**

- 1) 活動度制限とBNP値の判定は患者の状態が安定しているときに行う
- 2) 非持続性心室頻拍: 3連発以上で持続が30秒未満のもの
- 3) 補助人工心臓装着中の患者は自覚症状は改善している場合もあるが、重症度としては重症と判定することが妥当と考えられる
- 4) 心臓移植後の患者は自覚症状にかかわらず重症度は重症と判定することが妥当と考えられる

<参考資料>

1) 活動度制限の評価に用いる指標

**NYHA 分類**

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

	心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。
--	------------------------------------------------

NYHA: New York Heart Association

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

NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

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





## 身体活動能力質問表 記入上の注意及び評価方法

○担当医師が身体活動能力質問表を見ながら**必ず問診してください。**

(この質問表はアンケート用紙ではありませんから、**患者さんには渡さないでください**)

○患者さんに問診し身体活動能力を判定する際には、以下の点にご注意ください。

- 1) 身体活動能力質問表とは、医師が患者に記載されている項目の身体活動が楽にできるかを問うことにより、心不全症状が出現する最小運動量をみつけ、Mets で表すものです。
- 2) これらの身体活動は必ず患者のペースではなく、**同年齢の健康な人と同じペースでできるか**を問診してください。
- 3) 「わからない」という回答はなるべく少なくなるように問診を繰り返してください。たとえば、患者さんが最近行ったことの無い運動でも、過去に行った経験があれば、今でもできそうか類推できることがあります。
- 4) 患者さんの答えが「はい」から「つらい」へ移行する問診項目については特に注意深く確認してください。**「つらい」という答えがはじめて現れた項目の運動量 (Mets の値) が、症状が出現する最小運動量となり、その患者の身体活動能力指標 (Specific Activity Scale:SAS) になります。**
- 5) 最小運動量の決め手となる身体活動の質問項目は、その心不全患者の症状を追跡するための key question となりますので、カルテに最小運動量(Mets 数)と質問項目の番号を記載してください。  
※key question とは、身体活動能力の判別に役立つ質問項目です。質問項目の 4、5、11、14 がよく使われる key question です。
- 6) Mets 数に幅のある質問項目 (質問 6~11、13~20) については、**同じ質問項目で症状の強さが変化する場合には、0.5Mets の変動で対応してください。**
- 7) 「少しつらい」場合でも「つらい」と判断してください。

(例) ぞうきんがけはできますか？

- ・この1週間で実際にぞうきんがけをしたことがあり、楽にできた。
  - ・この1週間にしたことはないが、今やっても楽にできそう。
  - ・ぞうきんがけを試みたが、少しつらかった。
  - ・ぞうきんがけを試みたが、つらかった。
  - ・できそうになかったので、ぞうきんがけはしなかった。
  - ・この1週間にしたことはないが、今の状態ではつらくてできそうにない。
  - ・ぞうきんがけをしづらくやっていないので、できるかどうかわからない。
  - ・ぞうきんがけをやったことがないので、できるかどうかわからない。
- はい  
→ つらい  
→ わからない

(初めての測定の場合)

「健康な人と同じ速度で平地を 100~200m 歩いても平気ですか。(3~4Mets)」という質問で初めて症状が認められた場合、質問 11 が key question となり、**最小運動量である SAS は 3.5Mets と判定します。**

(過去に測定していたことがある場合)

同じ 11 の質問項目で症状の強さが変化する場合、「つらいけど以前よりは楽」の場合は 4Mets に、「以前よりもつらい」場合は 3Mets として下さい。以前とは、前回の測定時のことを指します。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 58 肥大型心筋症

### ○ 概要

#### 1. 概要

肥大型心筋症とは、原発性の心室肥大をきたす心筋疾患である。肥大型心筋症は「心室中隔の非対称性肥大を伴う左室ないし右室、あるいは両者の肥大」と定義され、左室拡張機能低下を呈する。「左室流出路閉塞をきたす閉塞性ときたさない非閉塞性」に分類され、前者では収縮期に左室内圧較差が生じる。常染色体性顕性遺伝（優性遺伝）の家族歴を有す例が多い。

#### 2. 原因

心筋収縮関連蛋白（ $\beta$ -ミオシン重鎖、トロポニン T または I、ミオシン結合蛋白 C など約 10 種類の蛋白）の遺伝子異常が主な病因である。家族性例の半数以上はこれらの遺伝子異常に起因し、孤発例の一部も同様である。しかしながら、未だ原因不明の症例も少なくない。

#### 3. 症状

本症では大部分の患者が、無症状か、わずかな症状を示すだけのことが多く、たまたま検診で心雑音や心電図異常をきっかけに診断にいたるケースが少なくない。症状を有する場合には、不整脈に伴う動悸やめまい、運動時の呼吸困難・胸の圧迫感などがある。また、重篤な症状である「失神」は不整脈が原因となる以外に、閉塞性肥大型心筋症の場合には、運動時など左室流出路狭窄の程度の悪化に伴う脳虚血によっても生じる。診断には、心エコー検査が極めて有用で、左室肥大の程度や分布、左室流出路狭窄の有無や程度、心機能などを知ることができる。心エコー検査による検診は、本症と診断された血縁家族のスクリーニングにも威力を発揮する。なお、確定診断のため、心臓カテーテル検査、組織像を調べるための心筋生検なども行われる。

#### 4. 治療法

競技スポーツなどの過激な運動は禁止する。有症候例では、 $\beta$ 遮断薬やベラパミル（ニフェジピンなどのジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は一般的に使用しない）により症状の改善が期待できる。心室頻拍例は植込み型除細動器の適応を考慮すべきであり、失神例も入院精査を要す。症状がない例でも、左室内圧較差、著明な左室肥大、運動時血圧低下、濃厚な突然死の家族歴などの危険因子があれば厳密な管理が必要である。難治性の閉塞性例では、経皮的中隔心筋焼灼術や心室筋切除術が考慮され、左室収縮能低下（拡張相肥大型心筋症）による難治性心不全例では心移植の適応となる。

#### 5. 予後

5年生存率 91.5%、10年生存率 81.8%（厚生省特発性心筋症調査研究班昭和 57 年度報告集）。死因として若年者は突然死が多く、壮年～高齢者では心不全死や塞栓症死が主である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)  
4,205 人
2. 発病の機構  
不明(心筋収縮蛋白の遺伝子異常が主な病因であると考えられている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(根治治療なし)
4. 長期の療養  
必要(心不全などの治療の継続が必要である)
5. 診断基準  
あり
6. 重症度分類  
肥大型心筋症の重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「特発性心筋症に関する調査研究班」

研究代表者 九州大学大学院医学研究院 循環器内科学 教授 筒井裕之

## <診断基準>

【基本病態】肥大型心筋症は、不均一な心肥大に基づく左室拡張能低下を基本病態とする疾患群である。また、拡張相肥大型心筋症は、左室駆出率低下と左室内腔の拡張が肥大型心筋症から移行した事が確認されたものをいう。

- 【分類】 a) 非閉塞性肥大型心筋症  
b) 閉塞性肥大型心筋症  
c) 心室中部閉塞性心筋症  
d) 心尖部肥大型心筋症  
e) 拡張相肥大型心筋症

## 【肥大型心筋症の診断基準】

肥大型心筋症診断における最も有用な検査は、(1)心エコーなどの画像診断による所見である。(1)の検査結果に加えて、(2)高血圧性心疾患などの鑑別すべき疾患との鑑別診断を行うことは必須である。また、(3)心筋生検による所見、(4)家族性発生の確認、(5)遺伝子診断が確定診断に有用である。

おのおのの条件を以下に記載する。

### (1) 心エコーなどの画像診断による下記の所見

#### a) 非閉塞性肥大型心筋症

心室中隔の肥大所見、非対称性中隔肥厚（拡張期の心室中隔厚/後壁厚 $\geq 1.3$ ）など心筋の局所性肥大やびまん性肥大

#### b) 閉塞性肥大型心筋症

左室流出路狭窄所見、僧帽弁エコーの収縮期前方運動

#### c) 心室中部閉塞性心筋症

左室中部狭窄所見

#### d) 心尖部肥大型心筋症

心尖部肥大所見

#### e) 拡張相肥大型心筋症

左室駆出率低下と左室内腔の拡張を認め、肥大型心筋症からの移行が確認されたもの

### (2) 鑑別診断

心筋肥大を来しうる以下の疾患の鑑別が必要である。高血圧性心疾患、心臓弁膜疾患、先天性心疾患、虚血性心疾患、内分泌性心疾患、貧血、肺性心、特定心筋疾患：①アルコール性心疾患、産褥心、

原発性心内膜線維弾性症、②心筋炎、③神経・筋疾患に伴う心筋疾患、④膠原病(関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎・多発筋炎、強皮症など)に伴う心筋疾患、⑤栄養性心疾患(脚気心など)、⑥代謝性疾患に伴う心筋疾患(Fabry 病、ヘモクロマトーシス、Pompe 病、Herler 症候群、Hunter 症候群など)、⑦その他(アミロイドーシス、サルコイドーシスなど)

(3) 心筋生検による下記の所見

肥大心筋細胞の存在、心筋細胞の錯綜配列の存在

(4) 家族歴

家族性発生を認める

(5) 遺伝子診断

心筋βミオシン重鎖遺伝子、心筋トロポニン遺伝子、心筋ミオシン結合蛋白C遺伝子などの遺伝子異常

【診断のための参考事項】

- (1) 自覚症状:無症状のことも多いが、動悸(不整脈)、呼吸困難、胸部圧迫感、胸痛、易疲労感、浮腫など。めまい・失神が出現することもある。
- (2) 心電図:ST・T波異常、左室側高電位、異常Q波、脚ブロック、不整脈(上室性、心室性頻脈性不整脈、徐脈性不整脈)など。QRS 幅の延長やR波の減高等も伴うことがある。
- (3) 聴診:Ⅲ音、Ⅳ音、収縮期雑音
- (4) 生化学所見:心筋逸脱酵素(CKやトロポニンT or I 等)や心筋利尿ペプチド(BNP, NT-proBNP)が上昇することがある。
- (5) 心エコー図:心室中隔の肥大、非対称性中隔肥厚(拡張期の心室中隔厚/後壁厚  $\geq 1.3$ )など心筋の限局性肥大。左室拡張能障害(左室流入血流速波形での拡張障害パターン、僧帽弁輪部拡張早期運動速度の低下)。閉塞性肥大型心筋症では、僧帽弁エコーの収縮期前方運動、左室流出路狭窄を認める。その他、左室中部狭窄、右室流出路狭窄などを呈する場合がある。拡張相肥大型心筋症では、左室径・腔の拡大、左室駆出分画の低下、びまん性左室壁運動の低下を認める。ただし、心エコー図での評価が十分に得られない場合は、左室造影やMRI、CT、心筋シンチグラフィなどで代替しても可とする。
- (6) 心臓MRI:心エコーによる観察が困難な患者においても、心筋肥大の評価に有用である。シネモードを用いることにより左室のみならず右室の形態および機能の評価を行うことが可能である。ガドリニウム造影剤を用いた心臓MRIにおいて、遅延相でのガドリニウム増強効果は心筋線維化(線維癒痕)の存在を反映する。
- (7) 心臓カテーテル検査:  
<冠動脈造影>通常冠動脈病変を認めない。

<左室造影>心室中隔、左室壁の肥厚、心尖部肥大、心尖部瘤など。

<圧測定>左室拡張末期圧上昇、左室-大動脈間圧較差(閉塞性)、Brockenbrough現象。

- (8) 心内膜下心筋生検:他の原因による心筋肥大を鑑別する上で有用である。肥大心筋細胞、心筋線維化(線維犯行および間質線維化)、心筋細胞の錯綜配列など。
- (9) 家族歴:しばしば家族性(遺伝性)発生を示す。血液や手術材料による遺伝子診断が、有用である。
- (10) 拡張相肥大型心筋症では、拡張相肥大型心筋症の左室壁厚については、減少するもの、肥大を残すもの、非対称性中隔肥大を認めるものなど様々であるが、過去に肥大型心筋症の診断根拠(心エコー所見など)があることが必要である。

#### 【指定難病の対象】

新規申請時は、下記の大項目を一つ以上満たすこととする。

大項目① 心不全や不整脈治療 (ICD 植込みなど) による入院歴を有する

大項目② 心不全の存在

心不全症状NYHA II度以上かつ[(推定METs 6以下) or (peak VO<sub>2</sub> < 20)]

大項目③ 突然死もしくは心不全のハイリスク因子を一つ以上有する

- 1) 致死性不整脈の存在
- 2) 失神又は心停止の既往
- 3) 肥大型心筋症による突然死もしくは心不全の家族歴を有する
- 4) 運動負荷\*に伴う血圧低下(血圧上昇25mmHg 未満;対象は40歳未満)
- 5) 著明な左室肥大(最大壁厚 $\geq$ 30mm)
- 6) 左室流出路圧較差が50mmHg を超える場合などの血行動態の高度の異常
- 7) 遺伝子診断で予後不良とされる変異を有する
- 8) 拡張相に移行した症例

\*運動負荷を行う場合には危険を伴う症例もあるため注意を要する



**【申請のための留意事項】**

- 1 新規申請時には、12誘導心電図(図中にキャリブレーションまたはスケールが表示されていること) および心エコー図(実画像またはレポートのコピー) により診断に必要十分な所見が呈示されていること) の提出が必須である。
- 2 心エコー図で画像評価が十分に得られない場合は、左室造影やMRI、CT、心筋シンチグラフィなどでの代替も可とする。
- 3 新規申請に際しては、心筋炎や特定心筋疾患(二次性心筋疾患)との鑑別のために、心内膜下心筋生検を施行することが望ましい。また、冠動脈疾患の除外が必要な場合には冠動脈造影または冠動脈CTが必須である。

本認定基準は、肥大型心筋症の診療に関するガイドライン(2007年改訂版 日本循環器学会)などをもとに作成している。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

**肥大型心筋症 重症度分類**

重症度分類	活動度制限 <sup>1)</sup>	不整脈	心不全や不整脈治療のための入院歴(過去1年間)	突然死リスク <sup>3)</sup>	判定基準
軽症	なし (NYHA I)	なし または 散発する心室または心房期外収縮	なし	なし	中等症の基準をみたまない
中等症	軽度 (NYHA II)	非持続性心室頻拍 <sup>2)</sup> または心房細動など 上室性頻脈性不整脈	1回	あり	NYHA II 度で、かつ不整脈、入院歴、突然死リスクのいずれかをみたます
重症	中等度～重度 (NYHA III～IV)	持続性心室頻拍 または心室細動	2回以上		3項目いずれかをみたます
最重症	重度 (NYHA IV)		2回以上 または持続静注、補助人工心臓、心臓移植適応のいずれか		2項目すべてをみたます

**注釈**

- 1)活動度制限とBNP 値の判定は患者の状態が安定しているときに行う
- 2)非持続性心室頻拍:3 連発以上で持続が 30 秒未満のもの
- 3)突然死リスク:致死性不整脈、失神・心停止の既往、突然死の家族歴、左室最大壁厚 $\geq 30\text{mm}$ のうち 2 項目以上
- 4)補助人工心臓装着中の患者は自覚症状は改善している場合もあるが、重症度としては重症と判定することが妥当と考えられる
- 5)心臓移植後の患者は自覚症状にかかわらず重症度は重症と判定することが妥当と考えられる

<参考資料>

1)活動度制限の評価に用いる指標

**NYHA 分類**

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
II 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
III 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。

	日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
IV度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

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

NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

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

## 身体活動能力質問表

(Specific Activity Scale)

●問診では、下記について質問してください。

(少しつらい、とてもつらいはどちらも「つらい」に○をしてください。わからないものには「？」に○をしてください)

- |                                                   |    |     |   |
|---------------------------------------------------|----|-----|---|
| 1. 夜、楽に眠れますか？(1Met 以下)                            | はい | つらい | ？ |
| 2. 横になっていると楽ですか？(1Met 以下)                         | はい | つらい | ？ |
| 3. 一人で食事や洗面ができますか？(1.6Mets)                       | はい | つらい | ？ |
| 4. トイレは一人で楽にできますか？(2Mets)                         | はい | つらい | ？ |
| 5. 着替えが一人でできますか？(2Mets)                           | はい | つらい | ？ |
| 6. 炊事や掃除ができますか？(2～3Mets)                          | はい | つらい | ？ |
| 7. 自分で布団を敷けますか？(2～3Mets)                          | はい | つらい | ？ |
| 8. ぞうきんがけはできますか？(3～4Mets)                         | はい | つらい | ？ |
| 9. シャワーを浴びても平気ですか？(3～4Mets)                       | はい | つらい | ？ |
| 10. ラジオ体操をしても平気ですか？(3～4Mets)                      | はい | つらい | ？ |
| 11. 健康な人と同じ速度で平地を 100～200m 歩いても平気ですか。(3～4Mets)    | はい | つらい | ？ |
| 12. 庭いじり(軽い草むしりなど)をしても平気ですか？(4Mets)               | はい | つらい | ？ |
| 13. 一人で風呂に入れますか？(4～5Mets)                         | はい | つらい | ？ |
| 14. 健康な人と同じ速度で2階まで昇っても平気ですか？(5～6Mets)             | はい | つらい | ？ |
| 15. 軽い農作業(庭掘りなど)はできますか？(5～7Mets)                  | はい | つらい | ？ |
| 16. 平地で急いで 200m 歩いても平気ですか？(6～7Mets)               | はい | つらい | ？ |
| 17. 雪かきはできますか？(6～7Mets)                           | はい | つらい | ？ |
| 18. テニス(又は卓球)をしても平気ですか？(6～7Mets)                  | はい | つらい | ？ |
| 19. ジョギング(時速 8km 程度)を 300～400m しても平気ですか？(7～8Mets) | はい | つらい | ？ |
| 20. 水泳をしても平気ですか？(7～8Mets)                         | はい | つらい | ？ |
| 21. なわとびをしても平気ですか？(8Mets 以上)                      | はい | つらい | ？ |

症状が出現する最小運動量                      M e t s

※ Met: metabolic equivalent (代謝当量) の略。安静座位の酸素摂取量 (3.5ml/kg 体重/分) を 1Met として活動時の摂取量が何倍かを示し、活動強度の指標として用いる。

## 身体活動能力質問表 記入上の注意及び評価方法

○担当医師が身体活動能力質問表を見ながら**必ず問診してください。**

(この質問表はアンケート用紙ではありませんから、**患者さんには渡さないでください**)

○患者さんに問診し身体活動能力を判定する際には、以下の点にご注意ください。

- 1) 身体活動能力質問表とは、医師が患者に記載されている項目の身体活動が楽にできるかを問うことにより、心不全症状が出現する最小運動量をみつけ、Mets で表すものです。
- 2) これらの身体活動は必ず患者のペースではなく、**同年齢の健康な人と同じペースでできるか**を問診してください。
- 3) 「わからない」という回答はなるべく少なくなるように問診を繰り返してください。たとえば、患者さんが最近行ったことの無い運動でも、過去に行った経験があれば、今でもできそうか類推できることがあります。
- 4) 患者さんの答えが「はい」から「つらい」へ移行する問診項目については特に注意深く確認してください。**「つらい」という答えがはじめて現れた項目の運動量 (Mets の値) が、症状が出現する最小運動量となり、その患者の身体活動能力指標 (Specific Activity Scale:SAS) になります。**
- 5) 最小運動量の決め手となる身体活動の質問項目は、その心不全患者の症状を追跡するための key question となりますので、カルテに最小運動量(Mets 数)と質問項目の番号を記載してください。  
※key question とは、身体活動能力の判別に役立つ質問項目です。質問項目の 4、5、11、14 がよく使われる key question です。
- 6) Mets 数に幅のある質問項目 (質問 6~11、13~20) については、**同じ質問項目で症状の強さが変化する場合には、0.5Mets の変動で対応してください。**
- 7) 「少しつらい」場合でも「つらい」と判断してください。

(例) ぞうきんがけはできますか？

- |                                     |   |         |
|-------------------------------------|---|---------|
| ・この1週間で実際にぞうきんがけをしたことがあり、楽にできた。     | } | → はい    |
| ・この1週間にしたことはないが、今やっても楽にできそうだ。       |   |         |
| ・ぞうきんがけを試みたが、少しつらかった。               | } | → つらい   |
| ・ぞうきんがけを試みたが、つらかった。                 |   |         |
| ・できそうになかったので、ぞうきんがけはしなかった。          |   |         |
| ・この1週間にしたことはないが、今の状態ではつらくてできそうにない。  | } | → わからない |
| ・ぞうきんがけをししばらくやっていないので、できるかどうかわからない。 |   |         |
| ・ぞうきんがけをやったことがないので、できるかどうかわからない。    |   |         |

(初めての測定の場合)

「健康な人と同じ速度で平地を 100~200m 歩いても平気ですか。(3~4Mets)」という質問で初めて症状が認められた場合、質問 11 が key question となり、**最小運動量である SAS は 3.5Mets と判定します。**

(過去に測定していたことがある場合)

同じ 11 の質問項目で症状の強さが変化する場合、「つらいけど以前よりは楽」の場合は 4Mets に、「以前よりもつらい」場合は 3Mets として下さい。以前とは、前回の測定時のことを指します。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 279 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)

### ○ 概要

#### 1. 概要

巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)は、頸部・口腔・咽頭の全領域にびまん性連続性に発症する巨大腫瘍性の静脈形成異常である。

静脈奇形は胎生期における脈管形成の異常であり、静脈類似の血管腔が増生する低流速の血液貯留性病変である。先天異常の一種と考えられるが、学童期や成人後の後天的な発症も少なくない。従来「海綿状血管腫」「筋肉内血管腫」「静脈性血管腫」等と呼ばれてきたが、血管腫・脈管奇形の国際学会である ISSVA(International Society for the Study of Vascular Anomalies)が提唱する ISSVA 分類では、「静脈奇形」に統一されている。単一組織内で辺縁明瞭に限局するものから、辺縁不明瞭で複数臓器にびまん性に分布するものまで様々な病変があるが、びまん性巨大病変は難治で多種の障害をひきおこす。病状は加齢、妊娠、外傷などの要因により進行し、巨大なものでは血液凝固異常や心不全に至る。

なかでも頸部口腔咽頭びまん性巨大静脈奇形は、気道圧迫、摂食・嚥下困難など生命に影響を及ぼし、さらに重要な神経、血管や主要臓器と絡み合って治療困難であり、進行に伴い血液凝固異常や心不全、致命的出血などを来すことから、他の病変とは別の疾患概念を有する。

静脈奇形の治療法としては主に外科的切除と硬化療法が選択されるが、巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)では完全切除は頸部・口腔・咽頭の重要機能の喪失につながりうるため不可能で、部分切除は致死的大量出血につながり、硬化療法は治療効果が限定的かつ一時的で悪化につながる場合もある。巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)は、高度難治性に進行し、大量出血や心不全による致命的な病態もあるため、対症療法も含めて生涯にわたる長期療養を必要とする。

#### 2. 原因

先天性病変。胎生期における脈管形成の異常とされているが、発生原因は不明である。

#### 3. 症状

巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)は先天性病変であることから発症は出生時から認めることが多いが、乳児期では奇形血管の拡張度が少なく、小児期での症状初発も稀ではない。女性では月経や妊娠により症状増悪を見る。自然消退はなく、男女とも成長や外的刺激などに伴って症状が進行・悪化する。進行に伴い、奇形血管内結石、血液凝固障害、疼痛、感染などが増悪し、高度の感染、出血、心不全は致命的となる。気道狭窄による呼吸困難の症状を呈し気管切開を要するが、前頸部に病変がある場合には気管切開すら困難となる。摂食・嚥下困難、顎骨の変形・吸収・破壊、骨格性咬合不全、閉塞性睡眠時無呼吸、構音機能障害を来す。皮膚や粘膜に病変が及ぶ場合は軽度の刺激で出血・感染を繰り返す。顔面巨大病変を伴う場合には腫瘍形成・変色・変形が顔面の広範囲にわたることにより高度の醜状を呈し、就学・就職・結婚など社会生活への適応を生涯にわたり制限される。

#### 4. 治療法

静脈奇形一般の保存的治療として、血栓・静脈石予防としてアスピリンなどの投与が行われることがある。血管拡張抑制のために弾性ストッキングなどを用いた圧迫療法があるが、巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭び

まん性病変)では圧迫自体が呼吸・咀嚼・嚥下などの機能を阻害しかねない。また圧迫自体で疼痛増悪を来す場合もあり、継続困難となる場合が多い。血液凝固異常に対しては抗腫瘍剤投与や放射線照射は無効とされ、低分子ヘパリンなどの投与が行われる。日常的な疼痛や感染などの症状には、鎮痛剤・抗菌薬などによる一般的な対症療法が行なわれる。

侵襲的治療の主なものは硬化療法と切除手術である。薬物療法や放射線照射に有効性は認められていない。硬化療法は多数回の治療を要し、巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)では、硬化剤が頸静脈などを介して急速に大循環に流出するため治療効果が限定的かつ一時的で、むしろ悪化や心停止などにつながる場合もある。

巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)での完全切除は頸部・口腔・咽頭の重要機能の喪失につながりうるため不可能で、部分切除は術中止血困難かつ慢性的血液凝固障害が播種性血管内凝固症候群(DIC)に移行するため、術中術後出血ともに致命的となる。

## 5. 予後

巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)は成長と共に病変が増大し、時間経過に伴い成人後も進行する。呼吸・嚥下・摂食・構音・疼痛・醜状などの重大な機能障害が進行し、高度の感染、出血、心不全は致命的となることなどから、社会的自立が困難となる。硬化療法、切除術などのあらゆる治療を単独もしくは複合的に用いても完治は望めず、病状の一時的制御にとどまる。進行性かつ難治性で、生命の危険に晒されうる疾患であり、対症療法も含めて生涯にわたる長期永続的な病状コントロールを必要とする。

### ○ 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(脈管の発生異常と考えられている。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(硬化療法、切除術。効果は一時的で難治性である。)
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(研究班作成、日本形成外科学会、日本 IVR 学会承認の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
あり(重症度分類において、①～④のいずれかを満たすものを対象とする。)

### ○ 情報提供元

「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究班」  
研究代表者 聖マリアンナ医科大学放射線医学講座 病院教授 三村秀文



## <診断基準>

巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準にて巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)と診断されたものを対象とする。鑑別疾患は除外する。

### (I)脈管奇形(血管奇形及びリンパ管奇形)診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形(海綿状血管腫)、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑)及び混合型脈管奇形(混合型血管奇形)が含まれる。

### 鑑別診断

1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患  
例)乳児血管腫(イチゴ状血管腫)、血管肉腫など
2. 明らかな後天性病変  
例)一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

### (II)細分類

#### ②巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)診断基準

画像検査上、頸部・口腔・咽頭の全ての領域にびまん性連続性に病変を確認することは必須である。1の画像検査所見のみでは質的診断が困難な場合、2あるいは3を加えて診断される。巨大の定義は患者の手掌大以上の大きさとする。手掌大とは、患者本人の指先から手関節までの手掌の面積をさす。

#### 1. 画像検査所見

超音波検査、MRI 検査、血管造影検査(直接穿刺造影あるいは静脈造影)、造影 CT 検査のいずれかで、頸部・口腔・咽頭の全ての領域にわたってびまん性かつ連続性に、拡張又は集簇した分葉状、海綿状あるいは静脈瘤状の静脈性血管腔を有する病変を認める。内部に緩徐な血流がみられるが、血栓や石灰化を伴うことがある。

#### 2. 理学的所見

腫瘤状あるいは静脈瘤状であり、表在性病変であれば青色の色調である。圧迫にて虚脱する。病変部の下垂にて膨満し、拳上により虚脱する。血栓形成の強い症例などでは膨満や虚脱の徴候が乏しい場合がある。

#### 3. 病理所見

拡張した血管の集簇がみられ、血管の壁には弾性線維が認められる。平滑筋が存在するが壁の一部で確認できないことも多い。成熟した血管内皮が内側を覆う。内部に血栓や石灰化を伴うことがある。

<重症度分類>

①～④のいずれかを満たすものを対象とする。

①modified 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	自覚症状及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	自覚症状及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: 発症以前の活動が全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。

## ②聴覚障害: 以下の3高度難聴以上

- 0. 25dBHL 未満(正常)
- 1. 25dBHL 以上 40dBHL 未満(軽度難聴)
- 2. 40dBHL 以上 70dBHL 未満(中等度難聴)
- 3. 70dBHL 以上 90dBHL 未満(高度難聴)
- 4. 90dBHL 以上(重度難聴)

※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳(良聴耳)の値で判断。

## ③視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満。

## ④以下の出血、感染に関する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。

### 出血

- 0. 症候なし。
- 1. ときおり出血するが日常の務めや活動は行える。
- 2. しばしば出血するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
- 3. 出血の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって出血予防・止血が得られるもの。
- 4. 致死的な出血のリスクをもつもの、または、慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの。
- 5. 致死的な出血のリスクが非常に高いもの。

### 感染

- 0. 症候なし。
- 1. ときおり感染を併発するが日常の務めや活動は行える。
- 2. しばしば感染を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
- 3. 感染・蜂窩織炎の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって感染症状の進行を抑制できるもの。
- 4. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクをもつもの。
- 5. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 280 巨大動静脈奇形(頸部顔面又は四肢病変)

### ○ 概要

#### 1. 概要

巨大動静脈奇形(頸部顔面・四肢病変)は、顔面・口腔・咽喉頭・頸部又は四肢のうち一肢の広範囲に発症する巨大腫瘍性の動静脈形成異常である。

動静脈奇形(AVM)は胎生期における脈管形成の異常であり、病変内に動静脈短絡(シャント)を単一あるいは複数有し、拡張・蛇行した異常血管の増生を伴う高流速血管性病変である。先天異常の一種と考えられるが、学童期や成人後の後天的な発症も少なくない。単一組織内で辺縁明瞭に局限するものから、辺縁不明瞭で複数臓器にびまん性に分布するものまで様々な病変があるが、びまん性巨大病変は難治で多種の障害を引き起こす。病状は加齢、妊娠、外傷などの要因により進行し、巨大なものでは心不全に至る。

なかでも頸部顔面巨大動静脈奇形(頸部顔面の広範囲にわたる動静脈奇形)は、気道圧迫、摂食・嚥下困難など生命に影響を及ぼし、四肢巨大動静脈奇形(一肢のほぼ全体にわたる動静脈奇形)は、重度の持続的疼痛、患肢の虚血壊死、四肢機能不全などを来す。さらに両者ともに重要な神経、血管や主要臓器と絡み合って治療困難であり、進行に伴い心不全、致死性的出血などを来すことから、他の病変とは別の疾患概念を有する。

治療法としては主に外科的切除と血管内治療(塞栓術、硬化療法)が選択されるが、巨大動静脈奇形(頸部顔面・四肢病変)では病変の再発進行が早く、治療効果は一時的となり、むしろ悪化にいたる場合もある。四肢の小病変では患肢切断により病変除去が可能となる場合もあるが、四肢巨大動静脈奇形は股関節や肩関節付近まで病変が及ぶため患肢切断術自体に致死的大量出血の危険性があり、完治は不可能である。頸部顔面巨大動静脈奇形は切断不能であることは自明であり、広範囲切除は致死性的出血や顔面・鼻腔・口腔・頸部の重要機能の喪失につながりうるため、これも完治は不可能である。巨大動静脈奇形(頸部顔面・四肢病変)は、高度難治性に進行し、大量出血や心不全による致死的な病態もあるため、対症療法も含めて生涯にわたる長期療養を必要とする。

なお脳・脊髄といった中枢神経系が主体の動静脈奇形はそれ以外の部位とは診断・経過・治療法が異なっており、指定難病としては頸部顔面・四肢の巨大動静脈奇形を対象とする。

#### 2. 原因

先天性病変。胎生期における脈管形成の異常とされているが、発生原因は不明である。

#### 3. 症状

動静脈奇形は先天性病変であることから発症は出生時から認めることが多いが、幼小児期ではシャント血流が少なく、成人期での症状初発も稀ではない。女性では月経や妊娠により症状増悪を見る。自然消退はなく、男女とも成長や外的刺激などに伴って症状が進行・悪化する。その進行度合いについては以下のSchöbinger病期分類が一般的に使用されている。初期(StageI)では紅斑と皮膚温上昇を認め、腫脹はあっても軽度である。StageIIでは腫脹の増大と拍動の触知、血管雑音の聴取などが認められる。StageIIIでは、盗血現象による末梢のチアノーゼや萎縮、皮膚潰瘍、疼痛などが現れる。巨大動静脈奇形では動静脈シャ

ント血流増加にともなう右心負荷増大により心不全を呈する(StageIV)。

巨大動静脈奇形(頸部顔面・四肢病変)においては疼痛、感染、出血、皮膚・骨・軟部組織の潰瘍壊死などが難治性に進行し、高度の感染、出血、心不全は致命的となる。

頸部・舌・口腔病変では気道狭窄による呼吸困難の症状を呈し気管切開を要するが、前頸部に病変がある場合には気管切開すら困難となる。舌・口腔・鼻腔・顔面病変では、摂食・嚥下困難、顔面骨・上顎・下顎骨の変形・吸収・破壊、骨格性咬合不全、閉塞性睡眠時無呼吸、構音機能障害を来す。眼窩・眼瞼病変では開瞼・閉瞼不全、眼球突出・眼位異常、視力低下を呈し、眼窩内出血・感染などにより失明に至る。耳部病変では拍動音自覚が常時持続し、外耳道閉塞、中耳炎、内耳破壊などにより聴力障害・平衡感覚障害などを来す。皮膚や粘膜に病変が及ぶ場合は軽度の刺激で出血・感染を繰り返す。顔面巨大病変では腫瘍形成・変色・変形が顔面の広範囲にわたることにより高度の醜状を呈し、就学・就職・結婚など社会生活への適応を生涯にわたり制限される。

四肢では盗血現象などにより手指(足趾)のチアノーゼ、知覚障害、疼痛、皮膚潰瘍、出血、感染、壊死が多部位よりも難治性に進行する。患肢の変形、萎縮、骨融解などにより、運動機能障害を生じ、進行すると一肢機能全廃にいたる。骨盤部陰部にいたる場合には勃起障害などによる生殖機能不全や腸管・膀胱内浸潤による下血・血尿などを認めることがある。

#### 4. 治療法

保存的治療として血管拡張抑制のために弾性ストッキングなどを用いた圧迫療法があるが、四肢巨大動静脈奇形では進行をわずかに遅らせる効果にとどまり、頸部顔面巨大動静脈奇形では圧迫自体が呼吸・咀嚼・閉瞼などの機能を阻害しかねない。また圧迫自体で疼痛増悪を来す場合もあり、継続困難となる場合が多い。日常的な疼痛や感染などの症状には、鎮痛剤・抗菌薬などによる一般的な対症療法が行われる。

侵襲的治療の主なものには血管内治療(塞栓術・硬化療法)と切除手術である。薬物療法や放射線照射に有効性は認められていない。塞栓術・硬化療法は多数回の治療を要し、巨大動静脈奇形(頸部顔面・四肢病変)では残存病変の進行悪化が早いため、効果は一時的・限定的である。

切除手術は、限局性病変で術後の整容・機能障害が問題視されない部位には良い適応となるが、頸部顔面巨大動静脈奇形での切除手術は大量出血などによる致命的危険性を伴い、顔面神経麻痺や高度醜状などの後遺症をとめない、良好な結果は得られない。四肢巨大動静脈奇形での切除手術は主要神経・血管の合併切除が不可避であり機能障害がほぼ必発である。四肢小病変では患肢切断により病変除去が可能となる場合もあるが、四肢巨大動静脈奇形は股関節や肩関節付近まで病変が及ぶため患肢切断術自体に致命的大量出血の危険があり、完治は不可能である。また病状の進行が軽度の早期症例では四肢機能が温存されているため、患肢切断術はかえってADL(日常生活動作)を損なうため適応外となる。皮膚潰瘍に対しては有効な治療が少なく難治性・易再発性で、指(趾)壊死は壊死部直近の切断術を行ってもさらに進行し、より中枢での切断を余儀なくされる。

#### 5. 予後

巨大動静脈奇形(頸部顔面・四肢病変)は成長と共に病変が増大し、時間経過に伴い成人後も進行す

る。視覚・呼吸・嚥下・摂食・構音・疼痛・醜状・四肢運動などの重大な機能障害が進行し、動脈性出血や心不全は致死的となることなどから、社会的自立が困難となる。塞栓術・硬化療法、切除術などのあらゆる治療を単独もしくは複合的に用いても完治は望めず、病状の一時的制御にとどまる。進行性かつ難治性で、生命の危険に晒されうる疾患であり、対症療法も含めて生涯にわたる長期永続的な病状コントロールを必要とする。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 700 人
2. 発病の機構  
不明(脈管の発生異常と考えられている。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(塞栓術・硬化療法、切除術。効果は一時的で難治性である。)
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(研究班作成、日本形成外科学会、日本 IVR 学会承認の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
あり(重症度分類において、①～④のいずれかを満たすものを対象とする。)

#### ○ 情報提供元

「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究班」  
研究代表者 聖マリアンナ医科大学放射線医学講座 病院教授 三村秀文

## <診断基準>

巨大動静脈奇形(頸部顔面・四肢病変)の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準にて巨大動静脈奇形(頸部顔面・四肢病変)と診断されたものを対象とする。鑑別疾患は除外する。

### (I)脈管奇形(血管奇形及びリンパ管奇形)診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形(海綿状血管腫)、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑)及び混合型脈管奇形(混合型血管奇形)が含まれる。

### 鑑別診断

1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患  
例)乳児血管腫(イチゴ状血管腫)、血管肉腫など
2. 明らかな後天性病変  
例)一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

### (II)細分類

#### ②巨大動静脈奇形(頸部顔面・四肢病変)診断基準

頸部顔面又は四肢に画像検査上病変を確認することは必須である。2の画像検査所見のみでは質的診断が困難な場合、1あるいは3を加えて診断される。

巨大の定義は、頸部顔面においては患者の手掌大以上の大きさとする。手掌大とは、患者本人の指先から手関節までの手掌の面積をさす。四肢においては少なくとも一肢のほぼ全体にわたるものとする。

1. 理学的所見  
血管の拡張や蛇行がみられ、拍動やスリル(シャントによる振動)を触知し、血管雑音を聴取する。
2. 画像検査所見  
超音波検査、MRI検査、CT検査、動脈造影検査のいずれかにて動静脈の異常な拡張や吻合を認め、病変内に動脈血流を有する。頸部顔面では少なくとも1つの病変は患者の手掌大以上である。四肢においては少なくとも一肢のほぼ全体にわたるものである。
3. 病理所見  
明らかな動脈、静脈のほかに、動脈と静脈の中間的な構造を示す種々の径の血管が不規則に集簇している。中間的な構造を示す血管の壁では弾性板や平滑筋層の乱れがみられ、同一の血管のなかでも壁の厚さはしばしば不均一である。また、毛細血管の介在を伴うこともある。



<重症度分類>

①～④のいずれかを満たすものを対象とする。

①modified 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	自覚症状及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	自覚症状及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: 発症以前の活動が全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。

## ②聴覚障害: 以下の3高度難聴以上

- 0. 25dBHL 未満(正常)
- 1. 25dBHL 以上 40dBHL 未満(軽度難聴)
- 2. 40dBHL 以上 70dBHL 未満(中等度難聴)
- 3. 70dBHL 以上 90dBHL 未満(高度難聴)
- 4. 90dBHL 以上(重度難聴)

※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳(良聴耳)の値で判断。

## ③視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満。

## ④以下の出血、感染に関する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。

### 出血

- 0. 症候なし。
- 1. ときおり出血するが日常の務めや活動は行える。
- 2. しばしば出血するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
- 3. 出血の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって出血予防・止血が得られるもの。
- 4. 致死的な出血のリスクをもつもの、または、慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの。
- 5. 致死的な出血のリスクが非常に高いもの。

### 感染

- 0. 症候なし。
- 1. ときおり感染を併発するが日常の務めや活動は行える。
- 2. しばしば感染を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
- 3. 感染・蜂窩織炎の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって感染症状の進行を抑制できるもの。
- 4. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクをもつもの。
- 5. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 281 クリップル・トレノネー・ウェーバー症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

クリップル・トレノネー・ウェーバー症候群は四肢のうち一肢又はそれ以上のほぼ全体にわたる混合型脈管奇形に、片側肥大症を伴った疾患である。

脈管奇形は胎生期における脈管形成の異常であり、病変内に単一あるいは複数の脈管成分を有し、拡張・蛇行又は集簇した異常脈管の増生を伴う疾患である。血管腫・脈管奇形の国際学会である ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) が提唱する ISSVA 分類では、軟部・体表の脈管奇形の単純型の中には静脈奇形、動静脈奇形(瘻)、リンパ管奇形、毛細血管奇形が含まれ、混合型脈管奇形(混合型血管奇形)はこれらの組み合わせである。脈管奇形は自然退縮することなく進行し、疼痛や潰瘍、患肢の成長異常、機能障害、整容上の問題等により長期にわたり患者の QOL を損なうことがある。脈管奇形には、単一組織内で辺縁明瞭に局限する病変や、多臓器にまたがり辺縁不明瞭でびまん性に分布する病変など様々な病変があるが、前者と後者では病態や治療法が異なる。

クリップル・トレノネー・ウェーバー症候群は、古典的には、四肢の片側肥大、皮膚毛細血管奇形、二次性静脈瘤、を三徴とするが、近年は低流速型脈管奇形(静脈奇形、毛細血管奇形、リンパ管奇形)を主とするものをクリップル・トレノネー症候群、高流速病変(動静脈奇形)を主とするものをパークスウェーバー症候群と分ける場合がある。しかし、クリップル・トレノネー症候群とパークスウェーバー症候群を厳密に区分することは特に小児例では困難であり、本対象疾病としてはクリップル・トレノネー・ウェーバー症候群とする。

本症候群の脈管奇形病変と片側肥大は生下時から幼児期に気づかれ、加齢・成長に伴って増悪する。片側肥大はほとんどが脈管奇形と同側に生じるが、まれに対側に生じる。合指(趾)症や巨指(趾)症などの指趾形成異常を合併することもある。脚長差が高度になると跛行や代償性脊椎側彎症を来す。本症候群の脈管奇形は、多臓器にまたがり辺縁不明瞭でびまん性に分布し難治性の傾向にあり、凝固系や血行動態にも影響を及ぼし、感染、出血や心不全などにより致死的な病態に至ることもある。

病的過成長に対する根治的治療法は無く、骨軟部組織の肥大・過剰発育に対しては、下肢補高装具や外科的矯正手術(骨端線成長抑制術、骨延長術)や、病変切除などの減量手術などが行なわれる。脈管奇形に対してはその構成脈管により治療は異なる。弾性ストッキング(着衣)による圧迫、切除手術、硬化療法・塞栓術などが用いられるが、本症候群の巨大脈管奇形病変はこれらの治療に抵抗性であることが多く、生涯にわたる継続的管理を要する。

#### 2. 原因

脈管奇形は先天性であり、胎生期における脈管形成異常により生じた病変と考えられている。原因は明らかでないが、その一部として遺伝子変異(RASA1)が発見され、遺伝子治療や分子標的創薬の可能性が模索されている。病的過成長の原因も不明で、骨軟部組織の内在的(先天的)要因によるのか、脈管奇形による二次的変化なのかも不明である。

### 3. 症状

四肢のうち一肢又はそれ以上のほぼ全体にわたる混合型脈管奇形と片側肥大が生下時ないしは幼児期に気づかれ、加齢・成長に伴って増悪する。片側肥大はほとんどが脈管奇形と同側に生じるが、まれに対側に生じる。合指(趾)症や巨指(趾)症などの指趾形成異常を合併することもある。脚長差が高度になると跛行や代償性脊椎側彎症を来す。疼痛、腫脹、潰瘍、発熱、感染、出血、変色など、各脈管奇形の症状を呈する。本症候群の脈管奇形は、多臓器にまたがり辺縁不明瞭でびまん性に分布し難治性であり、感染や出血を頻繁に来す。低流速型では多くの場合で血液凝固能低下を来し、高流速型では血行動態にも影響を及ぼして心不全などによる致命的な病態に至りやすい。

### 4. 治療法

病的過成長に対する根治的治療法は無く、骨軟部組織の過剰発育に対しては、下肢補高装具や外科的矯正手術(骨端線成長抑制術、骨延長術)が行われるが、治療の適応や時期などについては一定の見解がない。軟部組織の肥大については病変切除などの減量手術などが行なわれるが、病変はび慢性であり、完全切除は不可能である。脈管奇形に対してはその構成脈管により治療は異なる。弾性ストッキング(着衣)による圧迫、切除手術、硬化療法・塞栓術、レーザー照射などが用いられるが、本症候群の巨大脈管奇形病変はこれらの治療に抵抗性であることが多く、感染・出血などに対する対症療法を含めて生涯にわたる継続的管理を要する。

### 5. 予後

一般に成長と共に病変は増大する傾向にあり、時間経過に伴い成人後も進行する。塞栓術・硬化療法、切除術により、症状が改善することもあるが、治癒することは稀である。本疾患では病変が一肢全体に及ぶため、治療が困難で四肢などの機能・形態異常が進行し、社会的自立が困難となる。皮膚潰瘍は難治性であり、感染を繰り返す場合、動脈性出血を認める場合は致命的となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)  
217人
2. 発病の機構  
不明(脈管の発生異常と考えられている。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(硬化療法、塞栓術、切除術、骨端線成長抑制術、骨延長術などが行われることがあるが、多くの症例で根本的治療はなく、対症療法が主である。)
4. 長期の療養  
必要(完治しないため、永続的な診療が必要である。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成。日本形成外科学会、日本IVR学会承認。)
6. 重症度分類
  - ①、②のいずれかを満たすものを対象とする。
    - ① modified Rankin Scale (mRS)を用いて、3以上。
    - ② 出血、感染に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上。

○ 情報提供元

「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究班」  
研究代表者 福岡大学医学部 形成外科学・創傷再生学講座 教授 秋田定伯

## <診断基準>

クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準にてクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群と診断されたものを対象とする。鑑別疾患は除外する。

### (I)脈管奇形(血管奇形及びリンパ管奇形)診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形(海綿状血管腫)、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑)及び混合型脈管奇形(混合型血管奇形)が含まれる。

### 鑑別診断

1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患  
例)乳児血管腫(イチゴ状血管腫)、血管肉腫など
2. 明らかな後天性病変  
例)一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

### (II)細分類

#### クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群診断基準

四肢のうち少なくとも一肢のほぼ全域にわたる混合型脈管奇形と片側肥大症を合併するもの。

#### 必須所見

1. 四肢のうち少なくとも一肢のほぼ全域にわたる混合型脈管奇形。
2. 混合型脈管奇形の同肢又は対側肢の骨軟部組織の片側肥大症。
3. 皮膚の毛細血管奇形のみが明瞭で、深部の脈管奇形が検査(画像又は病理)上不明であるものは除外。
4. 深部の脈管奇形により四肢が単純に太くなっているものは対象から除外。
5. 明らかな後天性病変(一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫)は対象から除外。

#### 参考事項

1. 毛細血管奇形、静脈の異常(二次性静脈瘤を含む)、一肢の骨・軟部組織の片側肥大が古典的三徴であるが、静脈異常は小児期には明らかでないことが多い。
2. 片側肥大はほとんどが脈管奇形と同側に生じるが、まれに対側に生じる。
3. 合指(趾)症や巨指(趾)症などの指趾形成異常を合併することがある。
4. 混合型脈管奇形とは、静脈奇形、動静脈奇形、リンパ管奇形、毛細血管奇形の2つ以上の脈管奇形が同一部位に混在合併するもの。
5. 動静脈奇形の診断は四肢巨大動静脈奇形診断基準参照。
6. 静脈奇形の診断は以下により得られる。

画像検査上病変を確認することは必須である。1の画像検査所見のみでは質的診断が困難な場合、2あるいは3を加えて診断される。

#### 1. 画像検査所見

超音波検査、MRI検査、血管造影検査(直接穿刺造影あるいは静脈造影)、造影CTのいずれかで、拡張又は集簇した分葉状、海綿状あるいは静脈瘤状の静脈性血管腔を有する病変を認める。内部に

緩徐な血流がみられる。内部に血栓や石灰化を伴うことがある。

## 2. 理学的所見

腫瘤状あるいは静脈瘤状であり、表在性病変であれば青色の色調である。圧迫にて虚脱する。四肢病変は下垂あるいは駆血にて膨満し、拳上あるいは駆血解除により虚脱する。血栓形成の強い症例などでは膨満や虚脱の徴候が乏しい場合がある。

## 3. 病理所見

拡張した血管の集簇がみられ、血管の壁には弾性線維が認められる。平滑筋が存在するが壁の一部で確認できないことも多い。成熟した血管内皮が内側を覆う。内部に血栓や石灰化を伴うことがある。

## 7. リンパ管奇形の診断は以下により得られる。

生下時から存在し、以下の1、2、3、4の全ての所見を認め、かつ5の(a)、(b)又は(c)を満たす病変。

### 1. 理学的所見

圧迫により変形するが縮小しない腫瘤性病変を認める。

### 2. 画像所見

超音波検査、CT、MRI等で、病変内に大小様々な1つ以上の嚢胞様成分が集簇性もしくは散在性に存在する腫瘤性病変として認められる。嚢胞内部の血流は認めない。

### 3. 嚢胞内容液所見

リンパ(液)として矛盾がない。

### 4. 除外事項

奇形腫、静脈奇形(海綿状血管腫)、被角血管腫、他の水疱性・嚢胞性疾患等が否定されること

### 5. 補助所見

#### (a)理学的所見

- ・深部にあり外観上明らかでないことがある。
- ・皮膚や粘膜では丘疹・結節となり、集簇しカエルの卵状を呈することがあり、ダーモスコープにより嚢胞性病変を認める。
- ・経過中病変の膨らみや硬度は増減することがある。
- ・感染や内出血により急激な腫脹や疼痛を来すことがある。
- ・病変内に毛細血管や静脈の異常拡張を認めることがある。

#### (b)病理所見

肉眼的には、水様ないし乳汁様内容液を有し、多嚢胞状又は海綿状断面を呈する病変。組織学的には、リンパ管内皮によって裏打ちされた大小さまざまな嚢胞状もしくは不規則に拡張したリンパ管組織よりなる。腫瘍性の増殖を示す細胞を認めない。

#### (c)嚢胞内容液所見

嚢胞内に血液を混じることがある。

## 8. 毛細血管奇形とは、いわゆる赤あざであり、従来単純性血管腫、ポートワイン母斑などと呼ばれている病変。皮膚表在における毛細血管の先天性の増加、拡張を認め、自然消褪を認めないもの



<重症度分類>

①、②のいずれかを満たすものを対象とする。

① modified Rankin Scale (mRS) の評価スケールを用いて、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	自覚症状及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	自覚症状及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: 発症以前の活動が全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

② 以下の出血、感染に関する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。

出血

1. ときおり出血するが日常の務めや活動は行える。
2. しばしば出血するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
3. 出血の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって出血予防・止血が得られるもの。
4. 致死的な出血のリスクをもつもの、または、慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの。
5. 致死的な出血のリスクが非常に高いもの。

## 感染

1. ときおり感染を併発するが日常の務めや活動は行える。
2. しばしば感染を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
3. 感染・蜂窩織炎の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって感染症状の進行を抑制できるもの。
4. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクをもつもの。
5. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの。

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 179 ウィリアムズ症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

ウィリアムズ(Williams)症候群は、特徴的な妖精様顔貌、精神発達の遅れ、大動脈弁上狭窄及び末梢性肺動脈狭窄を主徴とする心血管病変、乳児期の高カルシウム血症などを有する隣接遺伝子症候群。症状の進行を認める疾患であり、加齢によりとくに精神神経面の問題、高血圧が顕著になる。これらの症状に対し、生涯的に医療的、社会的介入が必要である。

#### 2. 原因

染色体 7q11.23 微細欠失が病因である。エラスチン(ELN)など以下に挙げる遺伝子を含めて、7q11.23 領域(20 余の遺伝子が座位する)の複数の遺伝子の欠失(ヘテロ接合)により発症する隣接遺伝子症候群と考えられる。微細欠失は、FISH 法により *ELN* 遺伝子を含むプローブで検出できる。

#### 3. 症状

子宮内発育遅延を伴う成長障害、精神発達の遅れ(表出能より認知能の問題が目立つ、特に視覚性認知障害あり、多動・行動異常あり。)、妖精様顔貌: elfin face(太い内側眉毛、眼間狭小、内眼角贅皮、腫れぼったい眼瞼、星状虹彩(stellate iris)、鞍鼻、上向き鼻孔、長い人中、下口唇が垂れ下がった厚い口唇、開いた口など)、社交的で、多弁な性格、外反母趾、爪低形成、歯牙低形成・欠損、低い声を認める。先天性心疾患(大動脈弁上狭窄、末梢性肺動脈狭窄など)、高カルシウム血症、腎動脈狭窄、冠動脈狭窄、泌尿器疾患(石灰化腎、尿路結石、低形成腎、膀胱憩室、膀胱尿管逆流など)を合併する。成人期は、高血圧、関節可動制限、尿路感染症、消化器疾患(肥満、便秘、憩室症、胆石など)が問題となる。突然死や麻酔関連死が報告されている。

#### 4. 治療法

乳児期には、嘔吐、便秘、哺乳不良、コリックによる体重増加不良を認め、筋緊張低下、雷などの音に過敏な場合(聴覚過敏)が多い。中耳炎を繰り返す。約 50%に鼠径ヘルニアを認め、手術を必要とする。

独歩は平均で 21 か月、発語が 21.6 か月と遅れを認める。SVAS:大動脈弁上部狭窄症(64%)、PPS:末梢性肺動脈狭窄(24%)、VSD:心室中隔欠損(12%)などの心疾患を認め、18%で手術が必要である。SVAS は進行性であるが、PPS は改善することが多い。

IQ は平均 56 である。視空間認知障害、特異的認識パターンを認める。注意欠陥障害を 84%で認める。微細運動を必要とする活動が苦手。共動性斜視や遠視等視覚障害及び音への過敏性なども目立つ。不正咬合、エナメル形成不全等がみられる。夜尿、便秘が多い。頻尿も全ての年齢層で認められる。関節可動制限が進行し、つま先歩行、脊椎前弯がみられる。

成人期には、先天性心疾患に加え高血圧(22 歳以上の 60%)が認められる。脳血管障害発作にも注意が必要である。慢性便秘、胆石、結腸憩室などの消化器症状や肥満がみられ、尿路感染症を繰り返す。進行性関節可動制限(90%)、脊椎前弯、側弯が認められる。

全年齢を通じてビタミン D を含む総合ビタミン剤の投与には注意が必要である。また、麻酔中の突然死の報告があり、心臓カテーテル検査や外科手術に際しては、注意を要する。乳児期から聴覚、視覚の試験を随時行い、言語療法等のサポートを行う。不明熱の際には尿路感染症の可能性が常にある。

## 5. 予後

大動脈弁上狭窄・末梢性肺動脈狭窄など、さまざまな部位の血管狭窄を呈するため、心血管と高血圧に対する定期的なフォローアップが必要である。重症の大動脈弁上狭窄には手術が考慮される。心筋梗塞による突然死のリスクがあるため、特に流出路の狭窄と心筋肥大がある症例には注意する。麻酔時に起きることもある。また、大動脈弁閉鎖不全が 20%程度に、僧帽弁逸脱が 15%程度の患者に起きる。

50%程度の患者に高血圧が発症するが、そのリスクは加齢とともに上昇する。腎血管性高血圧により発症しているときには、腎動脈形成術を行う。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)  
100 人未満
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。)
4. 長期の療養  
必要(発症後生涯継続又は潜在する。)
5. 診断基準  
あり(学会承認の診断基準あり。)
6. 重症度分類
  1. 小児例(18 才未満)  
小児慢性疾病の状態の程度に準ずる。
  2. 成人例  
先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

### ○ 情報提供元

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」  
研究代表者 東京女子医科大学統合医科学研究所 准教授 山本俊至

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」  
研究代表者 国立成育医療研究センター 病院長 松井陽

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」  
研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

## <診断基準>

### A. 症状

乳幼児期からの成長障害・低身長、精神発達遅滞、妖精様顔貌: elfin face(太い内側眉毛、眼間狭小、内眼角贅皮、腫れぼったい眼瞼、星状虹彩(stellate iris)、鞍鼻、上向き鼻孔、長い人中、下口唇が垂れ下がった厚い口唇、開いた口など)特徴的な心疾患(大動脈弁上部狭窄、末梢性肺動脈狭窄など)、成人期知的障害・社会適応困難、高血圧、耐糖能異常など。

### B. 遺伝学的検査

染色体検査で ELN 遺伝子を含むプローブで、FISH 法により 7q11.23 微細欠失を認める。

## <診断のカテゴリー>

Definite: Aの症状を複数認めて当該疾患を疑い、Bを満たすもの。

## <重症度分類>

### 1. 成人例

下記に該当する者を対象とする。

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

### NYHA 分類

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

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

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

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

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

### 2. 小児例(18 歳未満)

小児慢性疾病の状態の程度に準ずる。

- ・治療中である場合又は第2基準を満たす場合。

### 第2基準

第2基準	次の①から⑨までのいずれかが認められていること。①肺高血圧症(収縮期血圧40mmHg以上)、②肺動脈狭さく窄症(右室—肺動脈圧較差20mmHg以上)、③2度以上の房室弁逆流、④2度以上の半月弁逆流、⑤圧較差20mmHg以上の大動脈狭さく窄、⑥心室性期外収縮、上室性頻拍、心室性頻拍、心房粗細動又は高度房室ブロック、⑦左室駆出率0.6以下、⑧心胸郭比60%以上、⑨圧較差20mmHg以上の大動脈再狭さく窄
------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(引用:厚生労働省告示第四百七十五号)

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 60 再生不良性貧血

### 1. 概要

再生不良性貧血は、末梢血で汎血球減少症があり、骨髄が低形成を示す疾患である。血球減少は必ずしも全ての血球というわけではなく、軽症例では貧血と血小板減少だけで白血球数は正常ということもある。診断のためには、他の疾患による汎血球減少症を除外する必要がある。特に診断が紛らわしい疾患は、骨髄異形成症候群(MDS)の不良性貧血(FAB 分類)である。骨髄不全が免疫学的機序によって起こっていることを示す発作性夜間ヘモグロビン尿症形質の血球(PNH タイプ血球)や HLA クラス I アレル欠失血球が検出される場合には再生不良性貧血と積極的に診断することができる。

### 2. 原因

造血幹細胞が減少する機序として、免疫学的機序による造血幹細胞の傷害と造血幹細胞自身の質的異常の二つが重要と考えられている。後天性再生不良性貧血の大部分は造血幹細胞を選択的に傷害する T リンパ球と、それに伴って産生される造血抑制性サイトカインによって発症する。昨今、T リンパ球による造血幹細胞の傷害を示唆する様々な証拠が得られつつあるが、T リンパ球の標的となる自己抗原はまだ同定されていない。

### 3. 症状

#### (1)貧血症状

顔色不良、息切れ、動悸、めまい、易疲労感、頭痛。

#### (2)出血傾向

皮膚や粘膜の点状出血、鼻出血、歯肉出血、紫斑など。重症例では眼底出血、脳出血、消化管出血、性器出血もみられる。

#### (3)感染症状

重症例では、顆粒球減少に伴う感染によって発熱がみられる。

### 4. 治療法

#### 支持療法

患者の自覚症状に応じて、ヘモグロビンを7g/dl 程度以上に維持するように白血球除去赤血球を輸血する。好中球数が 500/ $\mu$ l 未満で感染症を併発している場合には 顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF) を投与する。血小板数が5千/ $\mu$  l 前後ないしそれ以下に低下し、出血傾向が著しい場合には重篤な出血を来す可能性があるため、出血傾向をみながら予防的な血小板輸血を行う。なお、発熱や感染症を合併している場合は出血傾向が増悪することが多いので、血小板数を1~2 万/ $\mu$  l 以上に保つように計画的に血小板輸血を行う。



頻回の赤血球輸血のため血清フェリチンが 1,000ng/ml を超える例に対しては輸血後鉄過剰症による臓器障害を軽減するためデフェラシロクスを投与する。

#### 造血回復を目指した治療

①免疫抑制療法、②蛋白同化ステロイド療法、③トロンボポエチン受容体作動薬(TPO-RA)、④造血幹細胞移植がある。

#### Stage 1 及び Stage 2a に対する治療

血小板が 10 万/ $\mu$ l 未満の基準を満たす場合には、3.5 mg/kg/日前後のシクロスポリンを開始し、血小板や網赤血球の増加がみられないかどうかを観察する。再生不良性貧血の診断基準を満たす場合でも、血小板が 10 万/ $\mu$ l 以上の例は免疫病態による骨髄不全ではないため、無治療で経過を観察するか、蛋白同化ステロイドの効果を見る。8 週間以上シクロスポリンを投与しても反応がみられず、血球減少が進行する場合には、Stage 2b 以上の治療方針に準じて治療する。血球減少の進行がない場合は、無治療で経過を観察するか、TPO-RA または蛋白同化ステロイドの効果を見る。

#### Stage 2b 以上の重症度で輸血を必要とする例に対する治療

ウサギ ATG(抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン)、シクロスポリンならびに TPO-RA であるエルトロンボパグの併用療法か、40 歳未満で HLA 一致同胞を有する例に対しては骨髄移植を行う。ATG とシクロスポリンの併用により、約6割の患者が輸血不要となるまで改善するが、さらにエルトロンボパグを併用すると奏効率が高くなる。成人再生不良性貧血に対する非血縁者間骨髄移植後の長期生存率は 70%以下であるため、適応は免疫抑制療法の無効例に限られる。

#### 難治例に対する治療

シクロスポリンや ATG が無効であった再生不良性貧血の 50%~80%に TPO-RA のエルトロンボパグまたはロミプロスチムが奏効する。これによって、従来は輸血依存性が改善しなかった例や、非血縁ドナーからの骨髄移植に進まざるを得なかった患者のかなりの例が救済されている。

なお、非重症例では骨髄細胞にしばしば形態異常がみられるため、芽球・環状鉄芽球の増加や染色体異常がない MDS との鑑別は困難である。このため治療方針は病態に応じて決定する必要がある。免疫病態による(免疫抑制療法が効きやすい)骨髄不全かどうかの判定に有用な可能性のある検査所見として、PNH タイプ血球・HLA クラス I アレル欠失血球の増加、血漿トロンボポエチン高値(320 pg/ml 以上)などがある。

## 5. 予後

かつては重症例の約 50%が半年以内に死亡するとされていた。近年では、抗生物質、G-CSF、血小板輸血などの支持療法が発達し、免疫抑制療法や骨髄移植が発症後早期に行われるよう

になったため、約7割が輸血不要となるまで改善し、9割の患者が長期生存するようになっている。ただし、来院時から好中球数がゼロに近く、G-CSF 投与後も好中球が増加しない例の予後は依然として不良である。また、免疫抑制療法後の改善例においても、再生不良性貧血が再発したり、MDS や PNH に移行したりする例があるため、これらの「failure」なく長期生存が得られる例の割合は 50%弱である。一部の重症例や発症後長期間を経過した例は免疫抑制療法によっても改善せず、定期的な赤血球輸血・血小板輸血が必要となっていたが、最近では、これらの例の約半数が TPO-RA によって改善するようになっている。赤血球輸血が度重なると糖尿病・心不全・肝障害などのヘモクロマトーシスの症状が現れる。また、免疫抑制療法により改善した長期生存例の約3%が MDS、その一部が急性骨髄性白血病に移行し、約5%が PNH に移行する。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)  
7,593 人
2. 発病の機構  
不明(造血幹細胞を特異的に傷害する T リンパ球が何らかの原因によって誘導されると考えられるが、その原因は不明。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(支持療法、免疫抑制療法、蛋白同化ステロイド療法、TPO-RA、造血幹細胞移植などがあるが、造血幹細胞を傷害する機構を選択的に排除する方法は確立されていない。)
4. 長期の療養  
必要(最重症例の一部や発症後長期間を経過した例は免疫抑制療法や TPO-RA によっても改善せず、定期的な赤血球輸血・血小板輸血が必要。)
5. 診断基準  
あり(研究班による)
6. 重症度分類  
再生不良性貧血の重症度基準を用いて、Stage2以上を対象とする。

#### ○ 情報提供元

「特発性造血障害に関する調査研究班」

研究代表者 獨協医科大学 血液・腫瘍内科 教授 三谷絹子

### <診断基準>

#### 再生不良性貧血の診断基準

Definite を対象とする

#### A. 血液検査所見

以下の3項目のうち、少なくとも2つを満たす。

- ①ヘモグロビン濃度:10.0g/dl 未満 ②好中球:1,500/ $\mu$ l 未満 ③血小板:10 万/ $\mu$ l 未満

#### B. 骨髄検査所見

以下の1)、2)のいずれか1つ以上を認める。

- 1)骨髄穿刺所見(クロット標本を含む。)で、有核細胞は原則として減少するが、減少がない場合も巨核球の減少とリンパ球比率の上昇がある。造血細胞の異形成は顕著でない。
- 2)骨髄生検所見で造血細胞の減少がある。

#### C. 鑑別診断

汎血球減少の原因となる以下の疾患

白血病、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、巨赤芽球性貧血、癌の骨髄転移、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、脾機能亢進症(肝硬変、門脈圧亢進症など)、全身性エリテマトーデス、血球貪食症候群、感染症など。

### <診断のカテゴリー>

Definite: A と B を満たし、C を除外したもの。

#### D. 参考となる検査所見

- 1)網赤血球や未成熟血小板割合の増加がない。
- 2)血清鉄値の上昇と不飽和鉄結合能の低下がある。
- 3)胸腰椎体の MRI で造血組織の減少と脂肪組織の増加を示す所見がある。
- 4)PNH タイプ血球が検出される。

＜重症度分類＞ Stage2以上を対象とする。

再生不良性貧血の重症度基準

Stage1 軽症 下記以外の場合

Stage2 中等症 下記の3項目のうち2項目以上を満たし、

好中球:1,000/ $\mu$ l 未満

血小板:50,000/ $\mu$ l 未満

網赤血球:60,000/ $\mu$ l 未満

Stage 2-a 赤血球輸血を必要としないもの。

Stage 2-b 赤血球輸血を必要とするが、その頻度は毎月2単位未満のもの。

Stage3 やや重症 下記の3項目のうち2項目以上を満たし、定期的な輸血を必要とする

好中球:1,000/ $\mu$ l 未満

血小板:50,000/ $\mu$ l 未満

網赤血球:60,000/ $\mu$ l 未満

Stage4 重症 下記の3項目のうち2項目以上を満たす

好中球:500/ $\mu$ l 未満

血小板:20,000/ $\mu$ l 未満

網赤血球:40,000/ $\mu$ l 未満

Stage5 最重症 好中球の 200/ $\mu$ l 未満に加えて、下記の2項目のうち1項目以上を満たす

血小板:20,000/ $\mu$ l 未満

網赤血球:20,000/ $\mu$ l 未満

注)定期的な輸血とは、毎月2単位以上の赤血球輸血が必要な時をいう。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 61 自己免疫性溶血性貧血

### ○ 概要

#### 1. 概要

自己免疫性溶血性貧血(AIHA)は、赤血球膜上の抗原と反応する自己抗体が産生され、抗原抗体反応の結果、赤血球が傷害を受け、赤血球の寿命が著しく短縮(溶血)し、貧血を来す病態である。自己抗体の出現につながる病因の詳細はいまだ不明の部分が多く、臨床経過・予後の面でも多様性に富む不均質な病態群と理解される。自己抗体の出現を共通点とするが、抗体の性状、臨床的表現型、好発年齢など様々な観点からみて異なる特徴をもつ病態を包含する。自己抗体の赤血球結合の最適温度により温式と冷式の AIHA に分類される。

#### 2. 原因

自己免疫現象の成立には、個体の免疫応答系の失調と抗原刺激側の要因が考えられるが、それぞれの詳細はなお不明である。現状では、AIHA における自己免疫現象の成立は免疫応答系と遺伝的素因、環境要因が複雑に絡み合っ生じる多因子性の過程であると理解しておくのが妥当と考えられる。その中で、感染、免疫不全、免疫系の失調、ホルモン環境、薬剤、腫瘍などが病態の成立と持続に関与すると考えられる。

#### 3. 症状

(1)温式 AIHA…臨床像は多様性に富む。特に急激発症では発熱、全身衰弱、心不全、呼吸困難、意識障害を伴うことがあり、ヘモグロビン尿や乏尿も受診理由となる。症状の強さには貧血の進行速度、心肺機能、基礎疾患などが関連する。代償されて貧血が目立たないこともある。黄疸もほぼ必発だが、肉眼的には比較的目立たない。特発性でのリンパ節腫大はまれである。脾腫の触知率は 32～48%。特発性血小板減少性紫斑病(ITP)を合併する場合をエヴァンス(Evans)症候群と呼ぶ。

温式 AIHA では、常用法による直接クームス試験が陰性のことがある(クームス陰性 AIHA)。この場合、試験管法クームス試験陰性であれば、ゲルカラム法クームス試験を行うと検出感度が上がる。また、患者赤血球解離液中の自己抗体を間接クームス試験で証明することもできる。患者赤血球結合 IgG の定量(フローサイトメトリー法や RIA 法)や IgA/IgM に対するクームス試験も診断に有用である。

(2)寒冷凝集素症(CAD)…臨床症状は溶血と末梢循環障害によるものからなる。特発性慢性 CAD の発症は潜行性が多く慢性溶血が持続するが、寒冷暴露による溶血発作を認めることもある。循環障害の症状として、四肢末端・鼻尖・耳介のチアノーゼ、感覚異常、レイノー現象などがみられる。皮膚の網状皮斑を認めるが、下腿潰瘍はまれである。

(3)発作性寒冷ヘモグロビン尿症(PCH)…現在ではわずかに小児の感染後性と成人の特発性病型が残っている。以前よく見られた梅毒性の定型例では、寒冷暴露が溶血発作の誘因となり、発作性反復性の血管内溶血とヘモグロビン尿を来す。気温の低下、冷水の飲用や洗顔・手洗いなどによっても誘発される。寒冷曝露から数分～数時間後に、背部痛、四肢痛、腹痛、頭痛、嘔吐、下痢、倦怠感について、悪寒と発熱をみる。

#### 4. 治療法

特発性の温式 AIHA の治療では、副腎皮質ステロイド薬、摘脾術、免疫抑制薬が三本柱であり、そのうち副腎皮質ステロイド薬が第1選択である。成人例の多くは慢性経過をとるので、はじめは数か月以上の時間枠を設定して治療を開始する。その後の経過によって年単位ないし無期限へ修正する必要も生じる。2/3次選択の摘脾術や免疫抑制薬は、副腎皮質ステロイド薬の不利を補う目的で採用するのが原則である。恐らく特発性の 80～90%はステロイド薬単独で管理が可能と考えられる。CAD 及び PCH の根本治療法はなく、保温が最も基本的である。温式・冷式共に抗体療法 (rituximab) の有用性が報告されている。

#### 5. 予後

AIHA は臨床経過から急性と慢性に分けられ、急性は6か月までに消退するが、慢性は年単位又は無期限の経過をとる。小児の急激発症例は急性が多い。温式 AIHA で基礎疾患のない特発例では治療により 1.5 年までに 40%の症例でクームス (Coombs) 試験の陰性化がみられる。特発性 AIHA の生命予後は、5 年で約 80%、10 年で約 70%の生存率であるが、高齢者では予後不良である。感染後続発性 CAD は感染後 2～3 週の経過で消退し再燃しない。リンパ増殖性疾患に続発するものは基礎疾患によって予後は異なるが、この場合でも溶血が管理の中心となることは少ない。小児の感染後性の PCH は発症から数日ないし数週で消退する。強い溶血による障害や腎不全を克服すれば一般に予後は良好であり、慢性化や再燃をみることはない。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数 (令和元年度の医療受給者証保持者数)  
1,013 人
2. 発病の機構  
不明 (自己免疫学的な機序が示唆される。)
3. 効果的な治療方法  
未確立 (根本的治療法なし。)
4. 長期の療養  
必要 (無期限の経過をとる場合あり。)
5. 診断基準  
あり (研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
研究班作成の自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) の重症度分類において、Stage3 以上を医療費助成の対象とする。

#### ○ 情報提供元

「特発性造血障害に関する調査研究班」

研究代表者 獨協医科大学 血液・腫瘍内科 教授 三谷 絹子

### <診断基準>

Definite を対象とする。

A. 溶血性貧血(※)の診断基準を満たす。

B. 検査所見

以下の1又は2を満たす。

1. 広範囲抗血清による直接クームス試験が陽性である。
2. クームス試験陰性例では、赤血球結合 IgG 高値（フローサイトメトリー(FCM)法、RIA 法にて診断）。

FCM 法： カットオフ 16 平均蛍光強度差、基準範囲:5.5-16.0

RIA 法： カットオフ 赤血球当たり 78.5 IgG 分子、基準範囲: 20-46

C. 鑑別診断

同種免疫性溶血性貧血(不適合輸血、新生児溶血性疾患)及び薬剤起因性免疫性溶血性貧血

### <診断のカテゴリー>

Definite: A と B を満たし、かつ C を除外したもの。

### (※)溶血性貧血の診断基準

下記の1と2を満たし、3を除外したもの。

1. 臨床所見

貧血と黄疸を認める。

2. 検査所見 以下6項目のうち4項目以上認める。

- 1)ヘモグロビン濃度低下
- 2)網赤血球増加
- 3)血清間接ビリルビン値上昇
- 4)尿中・便中ウロビリニン体増加
- 5)血清ハプトグロビン値低下
- 6)骨髄赤芽球増加

3. 鑑別疾患

巨赤芽球性貧血、骨髄異形成症候群、赤白血病、先天性赤血球形成異常性貧血 (congenital dyserythropoietic anemia)、肝胆道疾患、体質性黄疸。

D. 病型分類

上記の診断のカテゴリーによってAIHAと診断するが、さらに抗赤血球自己抗体の反応至適温度によって、温式(37℃)の1)と、冷式(4℃)の2)及び3)に区分する。

1)温式自己免疫性溶血性貧血(温式AIHA)

臨床像は症例差が大きい。特異抗血清による直接クームス試験でIgGのみ、又はIgGと補体成分が検出

されるのが原則であるが、抗補体又は広スペクトル抗血清でのみ陽性のこともある。診断は2)、3)の除外によってもよい。

#### 2)寒冷凝集素症(CAD)

血清中に寒冷凝集素価の上昇があり、寒冷曝露による溶血の悪化や慢性溶血がみられる。特異抗血清による直接クームス試験では補体成分が検出される。

#### 3)発作性寒冷ヘモグロビン尿症(PCH)

ヘモグロビン尿を特徴とし、血清中に二相性溶血素(ドナート・ランドスタイナー(Donath-Landsteiner)抗体)が検出される。特異抗血清による直接クームス試験では補体成分が検出される。

以下によって経過分類と病因分類を行うが、指定難病の対象となるのは、原則として慢性で特発性のAIHAを対象とする。

急性:推定発病又は診断から6か月までに治癒する。

慢性:推定発病又は診断から6か月以上遷延する。

特発性:基礎疾患を認めない。

続発性:先行又は随伴する基礎疾患を認める。

### E. 参考所見

- 1) 診断には赤血球の形態所見(球状赤血球、赤血球凝集など)も参考になる。
- 2) 特発性温式AIHAに特発性血小板減少性紫斑病(ITP)が合併することがある(エヴァンス症候群)。また、寒冷凝集素価の上昇を伴う混合型もみられる。
- 3) 寒冷凝集素症での溶血は寒冷凝集素価と相関するとは限らず、低力価でも溶血症状を示すことがある(低力価寒冷凝集素症)。直接凝集試験(寒冷凝集素症スクリーニング)が陰性の場合、病的意義のない寒冷凝集素とほぼ判断できる。
- 4) 基礎疾患には自己免疫疾患、リウマチ性疾患、リンパ増殖性疾患、免疫不全症、腫瘍、感染症(マイコプラズマ、ウイルス)などが含まれる。特発性で経過中にこれらの疾患が顕性化することがあり、その時点で指定難病の対象からは外れる。
- 5) 薬剤起因性免疫性溶血性貧血でも広範囲抗血清による直接クームス試験が陽性となるので留意する。診断には臨床経過、薬剤中止の影響、薬剤特異性抗体の検出などが参考になる。



### <重症度分類>

Stage3 以上を対象とする。

#### 自己免疫性溶血性貧血(AIHA)の重症度基準

---

stage1	軽症	薬物療法ならびに輸血を必要としない。
stage2	中等症	薬物療法が必要で、ヘモグロビン濃度 10 g/dL 以上。
stage3	やや重症	薬物療法または輸血が必要で、ヘモグロビン濃度 7~10 g/dL。
stage4	重症	薬物療法および輸血が必要で、ヘモグロビン濃度 7 g/dL 未満。

---

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 62 発作性夜間ヘモグロビン尿症

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

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

#### 2. 原因

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

#### 3. 症状

補体介在性の血管内溶血とそれに伴うヘモグロビン尿、血栓症、骨髄不全を3大症状とし、その他にも、腹痛、嚥下障害、男性機能不全などの多彩な症状を示す。診断には、フローサイトメトリーを用いた PNH タイプ血球の検出が必須である。年に1回程度のフォローアップ検査が推奨される。非常に稀な疾患であり、治療薬(エクリズマブ、ラブリズマブ)の適応、妊娠時の管理にあたっては、高度な専門性のもとに医学管理を行う必要がある。

国際分類では、GPI アンカー型タンパク質の欠損赤血球が検出されれば PNH とされるが、溶血所見が明らかでない微少 PNH タイプ血球陽性の骨髄不全症(subclinical PNH: PNHsc)は、臨床的 PNH とは区別する。PNHsc は PNH ではないが、経過観察中に PNH に移行することがある。このため、骨髄不全患者をみた場合には、高リスク MDS 例を除くすべての例に対して高感度フローサイトメトリーを行い、PNH タイプ血球の有無を調べる必要がある。

#### 4. 治療法

骨髄移植により異常クローンを排除し、正常クローンによって置き換えることが、現在のところ唯一の根本治療法であるが、明確な適応基準はない。これまでは、血栓症、反復する溶血発作、重篤な汎血球減少症を呈する重症例などに施行されてきた。したがって、血管内溶血、骨髄不全及び血栓症に対する対症療法が主体となる。溶血発作に対しては、感染症等の発作の誘因を除去するとともに、必要に応じ副腎皮質ステロイドにより溶血をコントロールする。遊離血色素による腎障害を防止するため積極的に輸液による利尿をはかりつつ、ハプトグロビンを投与する。慢性溶血に対しては、補体第5成分に対する抗体薬(エクリズマブ、ラブリズマブ)が開発され、溶血に対する劇的な抑制効果が示されている。骨髄不全に対しては、再生不良性貧血に準じた治療を行うが、軽度の骨髄不全を伴うことが多く、蛋白同化ホルモンが汎用される。溶血であれ骨髄不全であれ貧血に対しては、必要があれば輸血を行うが、従来推奨されてきた洗浄赤血球輸血は必ずしも必要ではない。血栓症の予防と治療にヘパリンやワーファリン製剤による抗血栓療法を行う。エクリズマブやラブリズマブによる血栓予防効果も示されており、今後PNHの治療戦略は大きく変わっていくものと思われる。

## 5. 予後

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

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)  
約844人
2. 発病の機構  
不明(造血幹細胞のPIGAを含むGPIアンカー合成に関わる遺伝子変異が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(骨髄移植以外に治療法がなく、対症療法にとどまる。)
4. 長期の療養  
必要(進行性、溶血と汎血球減少に関連した症状が出現。)
5. 診断基準  
あり(研究班による診断基準)
6. 重症度分類  
研究班による「溶血所見に基づいた重症度分類」を用い、中等症以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「特発性造血障害に関する調査研究班」

研究代表者 獨協医科大学/血液・腫瘍内科 教授 三谷 絹子

## <診断基準>

Definite を対象とする。

### A. 検査所見

以下の1)かつ2)を満たす。

- 1)グリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)アンカー型膜蛋白の欠損血球(PNH タイプ赤血球)の検出と定量において、PNH タイプ赤血球(II 型+III 型)が1%以上。
- 2)血清 LDH 値が正常上限の 1.5 倍以上。

## <診断のカテゴリー>

Definite: A を満たすもの。

### D. 補助的検査所見

以下の検査所見がしばしばみられる。

- 1) 貧血及び白血球、血小板の減少
- 2) 溶血所見としては、血清 LDH 値上昇、網赤血球増加、間接ビリルビン値上昇、血清ハプトグロビン値低下が参考になる。
- 3) 尿上清のヘモグロビン陽性、尿沈渣のヘモジデリン陽性
- 4) 好中球アルカリホスファターゼスコア低下、赤血球アセチルコリンエステラーゼ低下
- 5) 骨髄赤芽球増加(骨髄は過形成が多いが低形成もある。)
- 6) Ham(酸性化血清溶血)試験陽性または砂糖水試験陽性
- 7) 直接クームス試験が陰性※

※直接クームス試験は、エクリズマブまたはラブリズマブ投与中の患者や自己免疫性溶血性貧血を合併した PNH 患者では陽性となることがある。

### E. 参考所見

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

- (1)古典的 PNH
- (2)骨髄不全型 PNH
- (3)混合型 PNH※

※混合型 PNH とは、古典的 PNH と骨髄不全型 PNH の両者の特徴を兼ね備えたり、いずれの特徴も不十分で、いずれかの分類に苦慮したりする場合に便宜的に用いる。

## <重症度分類>

中等症以上を対象とする。

### 溶血所見に基づいた重症度分類

---

軽 症            下記以外

中等症           以下のいずれかを認める

#### 溶血

- ・中等度溶血※1、または時に溶血発作※2を認める

重 症            以下のいずれかを認める

#### 溶血

- ・高度溶血※3、または恒常的に肉眼的ヘモグロビン尿を認めたり頻回に溶血発作※2を繰り返す
- ・定期的な輸血を必要とする※4
- 溶血に伴う以下の臓器障害・症状
- ・血栓症またはその既往を有する(妊娠を含む※5)
- ・透析が必要な腎障害
- ・平滑筋調節障害:日常生活が困難で、入院を必要とする胸腹部痛や嚥下障害(嚥下痛、嚥下困難)
- ・肺高血圧症※6

- 
- ※1 中等度溶血の目安は、血清 LDH 値で正常上限の3～5倍程度
  - ※2 溶血発作とは、肉眼的ヘモグロビン尿を認める状態を指す。  
時にとは年に1～2回程度、頻回とはそれ以上を指す。
  - ※3 高度溶血の目安は、血清 LDH 値で正常上限の8～10倍程度
  - ※4 定期的な赤血球輸血とは毎月2単位以上の輸血が必要なときを指す。
  - ※5 妊娠は溶血発作、血栓症のリスクを高めるため、重症として扱う。
  - ※6 右心カテーテル検査にて、安静仰臥位での平均肺動脈圧が 25mmHg 以上

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

## 63 特発性血小板減少性紫斑病

### ○ 概要

#### 1. 概要

本疾患は、血小板膜蛋白に対する自己抗体が発現し、血小板に結合する結果、主として脾臓における網内系細胞での血小板の破壊が亢進し、血小板減少を来す自己免疫性疾患である。最近、欧米において本症は、一次性免疫性血小板減少症(primary immune thrombocytopenia)と呼ばれることが多い。種々の出血症状を呈する。通常、赤血球、白血球系に異常を認めず、骨髄での巨核球産生能の低下も見られない。ITP の診断は今でも除外診断が主体であり、血小板減少をもたらす基礎疾患や、薬剤の関与を除外する必要がある。血小板減少とは、血小板数 10 万/ $\mu\text{L}$  未満をさす。最近では、ITP においては血小板破壊亢進のみならず、血小板産生も抑制されていることが明らかにされている。血小板自己抗体が骨髄巨核球にも結合し、血小板の産生障害を引き起こしていると考えられる。

#### 2. 原因

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

#### 3. 症状

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

#### 4. 治療法

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

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

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

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

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

## 5. 予後

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

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 25 年度医療受給者証保持者数)  
24,956 人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(多くはステロイド依存性)
4. 長期の療養  
必要(多くは長期のステロイド治療が必要。)
5. 診断基準  
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂)
6. 重症度分類  
研究班の ITP の重症度分類を用いて StageII 以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「血液凝固異常症に関する調査研究」  
研究代表者 慶應義塾大学医学部 教授 村田満



## <診断基準>

### 1. 自覚症状・理学的所見

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

### 2. 検査所見

#### (1)末梢血液

##### ①血小板減少

血小板 $100,000/\mu\text{L}$ 以下。自動血球計数のときは偽血小板減少に留意する。

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

#### (2)骨髄

##### ①骨髄巨核球数は正常ないし増加

巨核球は血小板付着像を欠くものが多い。

##### ②赤芽球および顆粒球の両系統は数、形態ともに正常

顆粒球／赤芽球比(M/E比)は正常で、全体として正形成を呈する。

#### (3)免疫学的検査

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

### 3. 血小板減少を来たしうる各種疾患を否定できる。※

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

#### ※血小板減少を来す他の疾患

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

先天性血小板減少症としては、ベルナール・スーリエ(Bernard-Soulier)症候群、ウイスコット・オールドリッチ(Wiskott-Aldrich)症候群、メイ・ヘグリン(May-Hegglin)症候群、カサバツハ・メリット(Kasabach-Merritt)症候群などがある。

## 5. 参考事項

### 1. 症状及びび所見

#### A. 出血症状

「出血症状あり、なし」及び「出血症状」は認定基準判断材料とはしない。

#### B. 末梢血所見

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

#### C. その他、参考となる検査所見

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

### 2. 鑑別診断

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

### 3. 現在までの治療

「治療の有無」、「実施した治療」は、ITP 認定の判断材料とはしない。

<重症度分類>

重症度基準で StageII 以上を対象とする。

(血小板)

特発性血小板減少性紫斑病重症度基準

血小板数 ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	臨床症状			
	無症状	皮下出血* <sup>1</sup>	粘膜出血* <sup>2</sup>	重症出血* <sup>3</sup>
$5 \leq < 10$	I	I	II	IV
$2 \leq < 5$	II	III	IV	V
$< 2$	III	IV	IV	V

\* 1 皮下出血: 点状出血、紫斑、斑状出血

\* 2 粘膜出血: 歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、月経過多など

\* 3 重症出血: 生命を脅かす危険のある脳出血や重症消化管出血など

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 283 後天性赤芽球癆

### ○ 概要

#### 1. 概要

赤芽球癆は正球性正色素性貧血と網赤血球の著減及び骨髄赤芽球の著減を特徴とする症候群であり、病因は多様である。赤芽球癆の病型分類として大きく、先天性と後天性に分けられ、後天性は臨床経過から急性と慢性に区分される。

#### 2. 原因

後天性慢性赤芽球癆は病因を特定できない特発性と、基礎疾患を有する続発性に分類される。続発性には胸腺腫、大顆粒リンパ球性白血病や悪性リンパ腫などのリンパ系腫瘍、自己免疫疾患、薬剤性、固形腫瘍、ウイルス感染症、ABO 不適合同種造血幹細胞移植などがある。

#### 3. 症状

成人の場合、赤芽球癆と診断された時点で既に重症の貧血であることが多い。自覚症状は貧血に伴う全身倦怠感、動悸、めまいなどである。

#### 4. 治療法

末梢血液学的検査及び骨髄検査により赤芽球癆と診断されたら、被疑薬は中止ないし他の薬剤に変更する。貧血が高度で日常生活に支障を来しているときには赤血球輸血を考慮する。赤芽球癆と診断してから約1か月間の経過観察を行い、その期間に病因診断を行う。赤芽球癆と診断してから1か月が経過しても貧血が自然軽快せず、かつ基礎疾患の治療を行っても貧血が改善しない場合には、免疫抑制薬の使用を考慮する。使用される免疫抑制薬は副腎皮質ステロイド、シクロスポリン、シクロホスファミドなどである。免疫抑制療法の目標は赤血球輸血依存の回避である。

#### 5. 予後

特発性造血障害調査研究班による疫学調査によれば、特発性赤芽球癆の予測10年生存率は95%、胸腺腫関連赤芽球癆の予測生存期間中央値は約12年、大顆粒リンパ球白血病に伴う赤芽球癆の予測10年生存率は86%である。主な死因は感染症と臓器不全である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

661 人

2. 発病の機構

不明(発症メカニズムとして、遺伝子異常、ウイルス、自己傷害性リンパ球あるいは特異的抗体による自己免疫機序などが推定されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治可能な治療法は確立されていない。)

4. 長期の療養

必要(治療奏効例においては寛解維持療法の継続が、治療不応例においては赤血球輸血が必要)

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

自己免疫性溶血性貧血の重症度分類を用いて Stage3以上を対象とする。ただし、薬物療法を行っていてもヘモグロビン濃度 10g/dL 以上の者は対象外とする。

○ 情報提供元

「特発性造血障害に関する調査研究班」

研究代表者 獨協医科大学 血液・腫瘍内科 教授 三谷 絹子

## <診断基準>

### 特発性後天性赤芽球癆の診断基準

- 1) 臨床所見として、貧血とその症状を認める。易感染性や出血傾向を認めない。先天発症としてダイヤモンド・ブラックファン(Diamond-Blackfan)貧血があり、しばしば家族内発症と先天奇形を認める。後天性病型は全ての年齢に発症する。
- 2) 以下の検査所見を全て認める。
  - (1) 血中ヘモグロビン濃度が 10.0g/dL 未満の貧血
  - (2) 網赤血球が1%未満
  - (3) 骨髄赤芽球が5%未満
- 3) 基礎疾患による場合を除き、以下の検査所見は原則として正常である。
  - (1) 白血球数
  - (2) 血小板数
- 4) 1)～3)によって赤芽球癆と診断し、病歴と身体所見・検査所見によって先天性赤芽球癆及び続発性赤芽球癆を除外する。
  - (1) 先天性赤芽球癆(ダイヤモンド・ブラックファン貧血など)を除外できる。  
(少なくとも乳幼児期には貧血の所見を認めない。)
  - (2) 薬剤性を除外できる(エリスロポエチン製剤、フェニトイン、アザチオプリン、イソニアジドなど)。
  - (3) ウイルス感染症(ヒトパルボウイルス B19、HIV など)を除外できる。
  - (4) 胸腺腫を除外できる。
  - (5) 骨髄異形成症候群・造血器腫瘍を除外できる。
  - (6) リンパ系腫瘍(慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫など)を除外できる。
  - (7) 他の悪性腫瘍を除外できる。
  - (8) 膠原病・リウマチ性疾患を除外できる。
  - (9) 妊娠を除外できる。

### <重症度分類>

Stage3以上を対象とする。ただし、薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 10g/dL 以上の者は対象外とする。

stage 1	軽 症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度 10 g/dL 以上
stage 2	中等症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度7～10 g/dL
stage 3	やや重症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度7g/dL 以上
stage 4	重 症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度7g/dL 未満
stage 5	最重症	薬物療法及び脾摘を行ってヘモグロビン濃度7g/dL 未満
stage 5	最重症	「薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度7g/dL 未満かつ鉄過剰による臓器障害あり」

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 288 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症

### ○ 概要

#### 1. 概要

血液凝固因子が自己抗体の有害作用によって後天性に著減するために、止血栓の形成が不良となったり、物理的抵抗性、抗線溶性が減弱するために、自発性又は止血負荷に際して重度出血症状を呈する疾病である。

理論的には、すべての血液凝固因子に対して自己抗体が生じる。ここでは、欠乏する凝固因子の種類により、1)「自己免疫性後天性凝固第 XIII/13 因子(FXIII/13)欠乏症(旧称:自己免疫性出血病 XIII)」、2)「自己免疫性後天性凝固第 VIII/8 因子(FVIII/8)欠乏症(後天性血友病 A)」、3)「自己免疫性後天性 von Willebrand factor(VWF)欠乏症(自己免疫性後天性 von Willebrand Disease(VWD))」、4)「自己免疫性後天性凝固第 V/5 因子(FV/5)欠乏症(いわゆる FV/5 インヒビター)」、5)「自己免疫性後天性凝固第 X/10 因子(FX/10)欠乏症」の 5 疾病を対象とする。

#### 2. 原因

自己抗体によるそれぞれの標的凝固因子の活性阻害(いわゆるインヒビター)や、自己抗体と標的凝固因子との免疫複合体が迅速に除去されるために各凝固因子が減少すること(クリアランス亢進)が、出血の原因となる場合が多いと推測される。多彩な基礎疾患・病態(他の自己免疫性疾患、腫瘍性疾患、感染症など)、妊娠/分娩を伴っているが、症例の約半数は特発性である。後天的に自己抗体が生じる原因は不明であるが、多因子疾患で、高齢者に多いことから加齢もその一因と思われる。

#### 3. 症状

- 1) 自己免疫性後天性 FXIII/13 欠乏症では、一般的な凝固時間検査(prothrombin time; PT、activated partial thromboplastin time; APTT など)の値は基準範囲にあるにもかかわらず、突然出血する。多発性の軟部組織(筋肉・皮下など)の出血が多いが、どの部位にでも出血する可能性がある。急に大量出血するので貧血を呈することが多く、出血性ショックを起こすこともある。出血部位によって様々な症状(コンパートメント症候群や気道圧迫などの合併症)が起きる可能性がある。特に頭蓋内出血、胸腔内出血、腹腔内出血、後腹膜出血などは、致命的となりうる。
- 2) 自己免疫性後天性 FVIII/8 欠乏症でも、出血症状が重篤なものが多く、突然広範な皮下出血や筋肉内出血を多発することが多いが、血友病A(遺伝性 FVIII/8 欠乏症)と異なり、関節内出血はまれである。特に、頭蓋内、胸腔内、腹腔内出血や後腹膜出血などは、致命的となり得るので注意が必要である。
- 3) 自己免疫性後天性 VWF 欠乏症の出血症状は、極めて多彩である。症例は、軽症から致死性のものまで種々の重症度の出血症状を突然発症するが、まれに検査上の異常のみを示す症例も存在する。急に大量出血して貧血、出血性ショックを起こすことがある。特に頭蓋内出血、胸腔内出血などは致命的となる。
- 4) 自己免疫性後天性 FV/5 欠乏症の出血症状も、極めて多彩であるが、尿路出血や消化管出血が多い傾向がある。症例は、軽症から致死性のものまで種々の重症度の出血症状を突然発症する。検査上の



異常のみを示す症例もしばしば存在する。急に大量に出血して貧血、出血性ショックを起こすこともある。特に、死亡例の半数は頭蓋内出血が原因であるので注意が必要である。従来、出血は軽度と考えられてきたが、重症出血も少なくない。

- 5) 自己免疫性後天性 FX/10 欠乏症は、粘膜・皮下出血など何らかの出血症状を呈することが多く、血尿や下血の頻度が高い。重症型出血性疾患に分類され、咽頭周囲の血腫により気道圧迫が危惧された症例の報告もあるので要注意である。他の自己免疫性後天性凝固因子欠乏症に比べると症例の平均年齢はやや低く、小児を含めた若年者にも発生することがあることに留意する必要がある。なお、男性に多い傾向がある(男女比 3:1)。

#### 4. 治療法

##### A. 止血療法

救命のためには、まずどの凝固因子が著減しているかを確認してから、可及的速やかに凝固因子補充療法を主体とする止血療法を実施する必要がある。

- 1) 自己免疫性後天性 FXIII/13 欠乏症では、止血のために FXIII/13 濃縮製剤を静注することが必要である。ただし、自己抗体によるインヒビターや免疫複合体除去亢進があるので、投与した FXIII/13 製剤が著しく短時間で効果を失うため、止血するまで投与薬の増量、追加を試みるべきである。
- 2) 自己免疫性後天性 FVIII/8 欠乏症では、活動性出血に対して速やかに止血薬を投与する必要がある。ただし、高力価のインヒビターが存在する場合は FVIII/8 補充療法には反応しないことが多いので、活性化第 VII/7 因子(FVII/7)又は活性化プロトロンビン複合体製剤を投与する(バイパス止血療法)。
- 3) 自己免疫性後天性 VWF 欠乏症では、止血のために DDAVP(1-desamino-8-D-arginine vasopressin)又は VWF 含有凝固 FVIII/8 濃縮製剤を投与するが、症例の自己抗体の量や性質によって VWF の回収率と半減期が大きく異なるので、それぞれの症例の症状・臨床的效果に合った個別化治療が必要である。
- 4) 自己免疫性後天性 FV/5 欠乏症では、活動性出血に対して速やかに止血薬を投与する必要がある。ただし、FV/5 濃縮製剤は市販されていないので、新鮮凍結血漿又は濃厚血小板(FV/5 を顆粒中に含む)などを投与することが多い。活動性出血が無い症例でも、後日出血傾向が出現する可能性があるため長期にわたって綿密な経過観察が必要である。
- 5) 自己免疫性後天性 FX/10 欠乏症では、活動性出血に対して速やかに止血薬を投与する必要がある。ただし、我が国では FX/10 濃縮製剤は市販されていないので、出血時に PCC(プロトロンビン複合体濃縮製剤)、活性型 PCC などを投与するのが原則である。自己抗体による活性阻害やクリアランス亢進のため止血効果は限定的となることがあるので要注意である。緊急の場合は新鮮凍結血漿で代替しても良い。理論的には FX/10 単独製剤が望ましいが、わが国では市販されていないので、FX/10 とその 1/10 量の活性型第 VII/7 因子(FVII/7)を含有する活性型第 FVII/7・FX/10 複合製剤の投与が次善の選択である。

## B. 抗体根絶／除去療法

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

- 1) 副腎皮質ステロイド薬やシクロフォスファミドなどの免疫抑制薬が有効であることが多い(令和3年現在後者は保険適応がない)。糖尿病、血栓症、感染症などがある場合は、副腎皮質ステロイド薬の投与は慎重に検討する。
- 2) 治療抵抗性の症例にはリツキシマブ(rituximab)やシクロスポリン A、アザチオプリンなどの投与も考慮する(令和3年現在保険適応はない)。
- 3) 通常、高用量イムノグロブリン静注(intravenous immunoglobulin; IVIG)は推奨されていない。ただし、自己免疫性後天性 VWF 欠乏症では、VWF レベルを数日間回復させることがある。
- 4) 止血治療に難渋する場合は、抗体を一時的に除去するために血漿交換、免疫吸着療法も考慮する。特に、自己免疫性後天性 FV/5 欠乏症では、緊急時には FV/5 補充療法を兼ねて血漿交換を実施することが合理的である。
- 5) ヨーロッパでは、自己免疫性後天性 FVIII/8 欠乏症に FVIII/8 製剤の大量投与と免疫抑制薬の多剤併用による寛解導入療法も試みられている。

## 5. 予後

- 1) 自己免疫性後天性 FXIII/13 欠乏症の予後は不良である。出血による死後に抗 FXIII/13 自己抗体が検出されて確定診断される例が約1割、急性期に出血死する例が約1割、年余にわたり遷延して出血死する例が約1割、遷延して長期療養中の症例が約2割、発症後1年未満で治療中の症例が約2割、寛解中の症例が約3割である。
- 2) 自己免疫性後天性 FVIII/8 欠乏症では、FVIII/8 インヒビターは、免疫抑制療法によりいったんは寛解することが多いが、再燃することも少なくない。FVIII/8 自己抗体が残存していることもあり、定期的検査を含む長期の経過観察が必要である。死亡率は2~3割と高く、出血死よりも免疫抑制療法中の感染死が多いので、厳重な管理が必要である。
- 3) 自己免疫性後天性 VWF 欠乏症では、致死的な出血をする症例から自然寛解する症例まで予後が多様であるが、治療に抵抗して長年にわたって遷延する症例も少なくない。さらに、いったん寛解した後に再燃する症例もあるので、定期的検査を含む長期間の経過観察が必要である。
- 4) 自己免疫性後天性 FV/5 欠乏症でも、自然寛解する症例から致死的な出血を来す症例まで予後が多様であり、治療に抵抗して長年にわたって遷延する症例も少なくない。さらに、いったん寛解した後に再燃する症例も報告されているので、定期的検査を含む長期間の経過観察が必要である。なお、偶然発見された無症状の症例でも、将来出血症状が現われる可能性があるため、定期的な経過観察が必要である。
- 5) 自己免疫性後天性 FX/10 欠乏症は、確定診断された症例が極めて少ないため正確な予後は不明である。極めて少数の確定診断症例のまとめでは、免疫抑制療法で寛解することが多いが、本疾患疑い症例を含めるとその限りではない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)  
289人
2. 発病の機構  
不明(自己免疫寛容機構の破綻が推定されるが解明されていない。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法や免疫抑制薬を用いるが十分に確立されていない。)
4. 長期の療養  
必要(根治せず、寛解と再燃を繰り返す。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成と日本血栓止血学会の診断基準)
6. 重症度分類  
過去1年間に重症出血を1回以上起こした例を重症例とし、対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「自己免疫性出血症治療の『均てん化』のための実態調査と『総合的』診療指針の作成」研究班

研究代表者 鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科 教授 橋口 照人

日本血栓止血学会 後天性血友病A診療ガイドライン作成委員会

代表者 宗像水光会総合病院小児科 部長 酒井道生

日本血栓止血学会 自己免疫性出血病 FXIII/13 診断基準作成委員会

代表者 山形大学(医学部) 名誉教授 一瀬白帝

## <診断基準>

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

Definite、Probable を対象とする。

#### A. 症状等

- (1) 過去 1 年以内に発症した出血症状がある。
- (2) 先天性／遺伝性凝固 FXIII/13 欠乏症の家族歴がない。
- (3) 出血性疾患の既往歴がない。特に過去の止血負荷 (hemostatic challenge; 外傷、手術、抜歯、分娩など) に伴った出血もない。
- (4) 抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。

#### B. 検査所見

##### 1. 特異的検査で FXIII/13 に関する以下の3つの項目の内1つ以上の異常がある (通常は活性、抗原量が 50% 以下)。

- (1) FXIII/13 活性、FXIII/13 抗原量: 通常、両者とも低下。

ただし、一部の症例、例えば、抗 FXIII/13-B サブユニット自己抗体が原因の症例では、病歴全体での時期や FXIII/13 製剤による治療によって両者とも正常範囲に近くなることがある。FXIII/13 単独の高度の低下は本疾患を疑う。他の複数の凝固因子の低下を伴って軽度～中等度に低下する場合は播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation; DIC)、重度の肝疾患などによる二次性 FXIII/13 欠乏症であることが多い。

- (2) FXIII/13 比活性 (活性／抗原量): 抗 FXIII/13-A サブユニット自己抗体が原因のほとんどの症例では低下しているが、抗 FXIII/13-B サブユニット自己抗体が原因の症例では正常である。
- (3) FXIII/13-A サブユニット、FXIII/13-B サブユニット、FXIII/13-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> 抗原量: 抗 FXIII/13 自己抗体のタイプ／性状によって、様々な程度まで低下している。

##### 2. 確定診断用検査

- (1) FXIII/13 インヒビター (阻害性抗体) が存在する\* (以下のどれか一つ以上)。

- 標準的なアンモニア放出法やアミン取り込み法などによる正常血漿との 1:1 混合試験、交差混合試験 (37°C で 2 時間加温後) などの機能的検査で陽性。
- 力価測定: 一定量の健常対照血漿に様々な段階希釈した症例の血漿を混合して、2 時間 37°C で加温してから残存 FXIII/13 活性を測定する (ベセスダ法)。
- 後述する治療的 FXIII/13 製剤投与試験で、投与直後の FXIII/13 活性の回収率、比活性 (活性／抗原量) の大幅な低下などにより FXIII/13 活性阻害が認められれば、FXIII/13 インヒビターの生体内での証明として良い。

- (2) 抗 FXIII/13 自己抗体が存在する\* (以下のどれか一つ以上)。

- イムノブロット法、ELISA、イムノクロマト法などの免疫学的検査で陽性。
- 阻害性抗体 (FXIII/13 インヒビター) の場合は、抗ヒト Ig 抗体や抗血清による中和前後、あるいはプ

ロテイン A-、プロテイン G-セファロースなどでの吸着処理前後で FXIII/13 インヒビター力価の大幅な減少が認められれば、抗 FXIII/13 自己抗体の間接的証明として良い。

\*: 非抗体、非タンパク質が原因であるとした欧米の報告が複数あるので、誤診とそれに基づく免疫抑制薬投与による有害事象に注意する。

### C. 鑑別診断

遺伝性(先天性)FXIII/13 欠乏症(における同種抗体)、二次性 FXIII/13 欠乏症[播種性血管内凝固症候群(DIC)、手術、外傷、白血病などの血液悪性腫瘍、重症肝疾患、肝硬変、ヘノッホ・シェンライン紫斑病、慢性炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病など)]、自己免疫性後天性 FVIII/8 欠乏症(後天性血友病 A)や後天性 von Willebrand(VW)症候群(AVWS)(特に自己免疫性後天性 von Willebrand factor(VWF)欠乏症)、自己免疫性後天性第 V/5 因子(FV/5)欠乏症などの他の全ての自己免疫性後天性出血病などを除外する。

#### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの全て+B1及びB2-(2)を満たし、Cを除外したもの

Probable: Aの全て+B1及びB2-(1)を満たし、Cを除外したもの

Possible: Aの全て+B1を満たすもの

#### <参考所見>

##### 1. 一般的凝固検査

- (1)出血時間: 通常は正常
- (2)PT と APTT: 通常は正常
- (3)血小板数: 通常は正常

##### 2. その他の検査

- (1)血小板内 FXIII/13-A 抗原量(あるいは FXIII/13 活性): 洗浄血小板を調製して測定すると正常量が検出されるので、先天性/遺伝性 FXIII/13 欠乏症の可能性を除外するのに有用である。
- (2)FXIII/13 製剤投与試験: 抗 FXIII/13 抗体の性状を、治療試験で明らかにできることがある。クリアランス亢進型抗体では、FXIII/13 を含有する血液製剤の FXIII/13 抗原量の回収率や半減期を計算することによって、除去の亢進が明確になる。ただし、除去亢進は本疾患に特異的な所見ではない。FXIII/13 インヒビター(阻害性抗体)では、FXIII/13 活性の回収率や半減期を計算することによって、FXIII/13 活性阻害が確認される。FXIII/13 活性と抗原量を同時に測定すると比活性(活性/抗原量)も計算できる。これらの検査は、次回からの FXIII/13 製剤の投与量や間隔、期間等の止血治療計画を立てる上でも有用である。

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

Definite、Probable を対象とする。

## A. 症状等

- (1) 過去 1 年以内に発症した出血症状がある。
- (2) 血友病 A (遺伝性 FVIII/8 欠乏症) の家族歴がない。
- (3) 出血性疾患の既往歴がない。特に過去の止血負荷 (hemostatic challenge; 外傷、手術、抜歯、分娩など) に伴った出血もない。
- (4) 抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。

## B. 検査所見

1. 特異的検査で FVIII/8 関連の以下の3つの項目の内1つ以上の異常がある (通常は FVIII/8 活性、FVIII/8 抗原量が基準値の 50% 以下)。

- (1) FVIII/8 活性 (FVIII/8:C): 必ず著しく低下
- (2) FVIII/8 抗原量 (FVIII/8:Ag): 通常は著しく低下
- (3) FVIII/8 比活性 (活性/抗原量): 通常は著しく低下

### 2. 確定診断用検査

- (1) APTT 交差混合試験でインヒビター型である。

症例の血漿と健常対照の血漿を5段階に希釈混合して、37°Cで2時間加温してから APTT を測定する。明らかに下に凸でなければインヒビターの存在を疑う。抗リン脂質抗体症候群のループスアンチコアグラントでは、混合直後に APTT を測定しても凝固時間の延長が認められるので (即時型阻害)、鑑別に有用である。

- (2) FVIII/8 インヒビター (凝固抑制因子) が存在する。

力価測定: 一定量の健常対照血漿に様々な段階希釈した症例の血漿を混合して、2時間 37°C で加温してから残存 FVIII/8 活性を測定する (ベセスダ法)。完全阻害型 (タイプ1) と不完全阻害型 (タイプ2) インヒビターがあり、後天性血友病 A では後者が多いため、残存 FVIII/8 活性が 50% を超えた希釈倍率を用いてインヒビター力価を算出すると良い。

- (3) 抗 FVIII/8 自己抗体\* が存在する。

非阻害性抗体は、主に結合試験 (イムノブロット法、ELISA 法、イムノクロマト法など) を用いて免疫学的に検出される。FVIII/8 インヒビター、すなわち阻害性抗 FVIII/8 自己抗体も、免疫学的方法で検出され、微量に残存する抗 FVIII/8 自己抗体も鋭敏に検出することが可能なので、病勢、免疫抑制療法の効果、寛解の判定や経過観察に有用であると期待されている。

\*: 出血症状を生じない抗 FVIII/8 自己抗体 (非病原性自然自己抗体) も存在することが報告されているので、A-(1) と B-1 のないものは検査対象に含めない。

## C. 鑑別診断

血友病 A (遺伝性 FVIII/8 欠乏症)、先天性第 V/5 因子 (FV/5)・FVIII/8 複合欠乏症、全ての二次性 FVIII/8 欠乏症 (播種性血管内凝固症候群 (DIC) など)、(遺伝性) von Willebrand disease (VWD)、自己免疫性後天性 VWD (AVWD)、全ての二次性 von Willebrand (VW) 症候群 (VWS; 心血管疾患、本態性血小板増多症、甲状腺機能低下症、リンパ又は骨髄増殖性疾患などの明確な原因疾患がある非自己免疫性後天性 VWS)、

自己免疫性後天性 FXIII/13 欠乏症、自己免疫性後天性 FV/5 欠乏症、抗リン脂質抗体症候群などを除外する。

#### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの全て+B1及びB2-(3)を満たし、Cを除外したもの

Probable: Aの全て+B1+B2-(1)又はB2-(2)を満たし、Cを除外したもの

Possible: Aの全て+B1を満たすもの

#### <参考所見>

##### 1. 一般的血液凝固検査

(1)出血時間:通常は正常

(2)APTT:必ず延長

(3)血小板数:通常は正常

##### 2. その他の検査

(1)VWF Ristocetin cofactor 活性(VWF:RCo):通常、正常あるいは増加(出血時)

(2)VWF 抗原量(VWF:Ag):通常、正常あるいは増加(出血時)

#### 3)自己免疫性後天性 von Willebrand factor(VWF)欠乏症(自己免疫性後天性 von Willebrand(VWF)欠乏症)の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

##### A. 症状等

(1)過去1年以内に発症した出血症状がある。

(2)VW病(VWD:遺伝性VWF欠乏症)の家族歴がない。

(3)出血性疾患の既往歴がない。特に過去の止血負荷(hemostatic challenge; 外傷、手術、抜歯、分娩など)に伴った出血もない。

(4)抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。

##### B. 検査所見

1. 特異的検査でVWF関連の以下の3つの項目の内1つ以上の異常がある(通常はVWF Ristocetin cofactor 活性(VWF:RCo)、VWF 抗原量(VWF:Ag)が基準値の50%以下)。

(1)FVIII/8 活性(FVIII/8:C):低下あるいは正常

(2)VWF:RCoとVWF:Ag:通常は両者とも減少

(3)VWF 比活性(VWF:RCo/VWF:Ag):通常は中等度から高度に減少

##### 2. 確定診断用検査

(1)VWF インヒビターが存在する。

VWF と GP (Glycoprotein) Ib との相互作用を阻害するインヒビター(阻害性抗体)が存在すれば、VWF:RCo か Ristocetin-induced platelet agglutination (RIPA) アッセイを用いた正常血漿との交差混合試験(37°Cで2時間加温後)で機能的に検出することができる。

(2) 抗 VWF 自己抗体が存在する。

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

### C. 鑑別診断

VW 病(遺伝性 VWF 欠乏症)、全ての二次性 VW 症候群(心血管疾患、本態性血小板増多症、甲状腺機能低下症、リンパ又は骨髄増殖性疾患などの明確な原因疾患がある非自己免疫性後天性 von Willebrand 症候群)、自己免疫性後天性 FXIII/13 欠乏症、自己免疫性後天性 FVIII/8 欠乏症(後天性血友病A)、自己免疫性後天性 FV/5 欠乏症などを除外する。

#### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの全て+B1及びB2-(2)を満たし、Cを除外したもの

Probable: Aの全て+B1及びB2-(1)を満たし、Cを除外したもの

Possible: Aの全て+B1を満たしたもの

#### <参考所見>

##### 1. 一般的血液凝固検査

(1) 出血時間: 延長又は正常

(2) APTT: 延長又は正常

(3) 血小板数: 正常、減少又は増加

##### 2. その他の検査

(1) RIPA: 正常、減少あるいは欠如

(2) VWF マルチマー: 正常あるいは異常(高分子量マルチマー欠如あるいは減少)

(3) VWF 投与試験: VWF 含有 FVIII/8 濃縮製剤を投与して、経時的に VWF 活性と抗原量を測定し、その回収率、半減期を計算することによって、血中からの除去促進(クリアランス亢進型抗体)やインヒビター(阻害性抗体)の有無と病態を推定することができる。ただし、回収率の低下や半減期の短縮は AVWD に特異的な所見ではない。

#### 4) 自己免疫性後天性凝固第 V/5 因子(FV/5)欠乏症(いわゆる第 V/5 因子インヒビター)の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

### A. 症状等

(1) 過去 1 年以内に発症した出血症状がある。

(2) パラ血友病(遺伝性 FV/5 欠乏症)の家族歴がない。



- (3) 出血性疾患の既往歴がない。特に過去の止血負荷(hemostatic challenge; 外傷、手術、抜歯、分娩など)に伴った出血もない。
- (4) 抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。

## B. 検査所見

1. 特異的検査で FV/5 関連の以下の3つの項目の内1つ以上の異常がある(通常は FV/5 活性、FV/5 抗原量が基準値の 50%以下)。

- (1) FV/5 活性(FV/5:C): 必ず著しく低下
- (2) FV/5 抗原量(FV/5:Ag): 通常は正常だが一部の症例で低下
- (3) FV/5 比活性(活性/抗原量): 通常は著しく低下

### 2. 確定診断用検査

(1) PT 及び APTT 交差混合試験でインヒビター型である\*。

症例の血漿と健常対照の血漿を5段階に希釈混合して、37°Cで2時間加温してから PT 及び APTT を測定する。明らかに下に凸でなければインヒビターの存在を疑う。なお、抗リン脂質抗体症候群のループスアンチコアグラントでは、混合直後に PT 及び APTT を測定しても凝固時間の延長が認められ(即時型阻害)、一般に鑑別に有用とされている。

(2) FV/5 インヒビター(凝固抑制物質)が存在する\*。

力価測定: 一定量の健常対照血漿に様々な段階希釈した症例の血漿を混合して、2時間 37°Cで加温してから残存 FV/5 活性を測定する(ベセスダ法)。

(3) 抗 FV/5 自己抗体\*\*が存在する。

非阻害性抗体は、主に結合試験(イムノブロット法、ELISA 法、イムノクロマト法など)を用いて免疫学的に検出される。FV/5 インヒビター、すなわち阻害性抗 FV/5 自己抗体も、免疫学的方法で検出され、微量に残存する抗 FV/5 自己抗体も鋭敏に検出することが可能なので、病勢、免疫抑制療法の効果、寛解の判定や経過観察に有用であると期待される。

なお、阻害性抗体(FV/5 インヒビター)の場合は、抗ヒト Ig 抗体や抗血清による中和前後、あるいはプロテイン A-、プロテイン G -セファロースなどでの吸着処理前後で FV/5 インヒビター力価の大幅な減少が認められれば、抗 FV/5 自己抗体の間接的証明として良い。

\*: 当初交差混合試験で欠乏型(下に凸)であっても、その後インヒビター型に変化することもあるので、期間をおいて複数回検査することが望ましい。

\*\* : 出血症状を生じない抗 FV/5 自己抗体保有症例も多数も存在することが報告されているので、A-(1)と B-1のないものは検査対象に含めない。

## C. 鑑別診断

パラ友友病(遺伝性 FV/5 欠乏症)、先天性 FV/5・FVIII/8 複合欠乏症、全ての二次性 FV/5 欠乏症(播種性血管内凝固症候群(DIC)など)、(遺伝性)第 X/10 因子(F10)欠乏症、自己免疫性後天性 F10 欠乏症、全

ての二次性 F10 欠乏症、(遺伝性)プロトロンビン欠乏症、自己免疫性後天性プロトロンビン欠乏症、全ての二次性プロトロンビン欠乏症、自己免疫性後天性 FXIII/13 欠乏症、抗リン脂質抗体症候群などを除外する。

#### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの全て+B1及びB2-(3)を満たし、Cを除外したもの

Probable: Aの全て+B1+B2-(1)又はB2-(2)を満たし、Cを除外したもの

Possible: Aの全て+B1 を満たすもの

#### <参考所見>

##### 1. 一般的血液凝固検査

- (1)出血時間:通常は正常
- (2)PT 及び APTT:必ず延長
- (3)血小板数:通常は正常

##### 2. その他の検査

ループスアンチコアグラントが陽性あるいは測定不能の場合は、抗カルジオリピン (CL) 抗体 (IgG, IgM) や抗 CL・ $\beta_2$ GPI 複合体抗体 (IgG, IgM) を測定して、FV/5 インヒビターが原因の偽陽性である可能性を除外すると良い。

##### 5) 自己免疫性後天性凝固第 X/10 因子 (FX/10) 欠乏症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

##### A. 症状等

- (1)最近発症した持続性又は再発性の出血症状がある。
- (2)遺伝性 FX/10 欠乏症の家族歴がない。
- (3)出血性疾患の既往歴がない。特に過去の止血負荷 (hemostatic challenge; 外傷、手術、抜歯、分娩など) に伴った出血もない。
- (4)抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。

##### B. 検査所見

1. 凝固一般検査で PT と APTT が延長しており、特異的検査で FX 関連の以下の3つの項目の内1つ以上の異常がある(通常は FX 活性、FX 抗原量が基準値の 50%以下)。

- (1)FX/10 活性 (FX/10:C):必ず著しく低下
- (2)FX/10 抗原量 (FX/10:Ag):通常は著しく低下
- (3)FX/10 比活性 (活性/抗原量):通常は著しく低下  
(令和3年現在 FX/10 抗原量の検査は保険収載されていない)

##### 2. 確定診断用検査

(1)PT 及び APTT の 1:1 混合試験、交差混合試験でインヒビター型である\*。

症例の血漿と健常対照の血漿を5段階に希釈混合して、37° C で2時間加温してから PT 及び APTT を測定する。明らかに下に凸でなければインヒビターの存在を疑う。なお、抗リン脂質抗体症候群のループスアンチコアグラントでは、混合直後に PT 及び APTT を測定しても、37° C で2時間加温後と同等の凝固時間の延長が認められるので(即時型阻害)、鑑別に有用である。

(2)FX/10 インヒビター(凝固抑制物質)が存在する\*。

力価測定:一定量の健常対照血漿に様々な段階希釈した症例の血漿を混合して、2時間 37° C で加温してから残存 FX/10 活性を測定する(ベセスダ法)。

(3)抗 FX/10 自己抗体\*\*が存在する。

非阻害性抗体は、主に結合試験(イムノブロット法、ELISA 法、イムノクロマト法など)を用いて免疫学的に検出され、FX/10 の血中からのクリアランスを亢進して上記の交差混合試験では「欠乏型」を示し本症の原因となりうる。FX/10 インヒビター、すなわち阻害性抗 FX/10 自己抗体も、免疫学的方法で検出され、微量に残存する抗 FX/10 自己抗体も鋭敏に検出することが可能なので、病勢、免疫抑制療法の効果、寛解の判定や経過観察に有用である(令和3年現在抗 FX/10 自己抗体の検査は保険収載されていない)。

\*:当初 1:1 混合試験、交差混合試験で欠乏型であっても、その後インヒビターがベセスダ法で検出されることもあるので、複数の方法を用いる、又は期間において複数回検査することが望ましい。

\*\* :出血症状を生じない抗 FX/10 自己抗体保有症例も存在する可能性があるため、A-(1)とB-1のないものは、原則として検査対象に含めない。ただし、検査上の異常のみでその時点では出血症状の無い症例でも、その後出血症状を呈することも予想されるので、綿密な経過観察が必須である。

### C. 鑑別診断

遺伝性 FX/10 欠乏症、全ての二次性 FX/10 欠乏症(播種性血管内凝固症候群(DIC)、AL-アミロイドーシスなど)、(遺伝性)第 FV/5 欠乏症、自己免疫性後天性 FV/5 欠乏症、全ての二次性 FV/5 欠乏症、(遺伝性)プロトロンビン欠乏症、自己免疫性後天性プロトロンビン欠乏症、全ての二次性プロトロンビン欠乏症、自己免疫性後天性 FXIII/13 欠乏症、抗リン脂質抗体症候群などを除外する。

#### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの全てを満たし、B1及びB2-(3)を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable1: Aの全てを満たし、B1 及びB2-(1)を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable2: Aの全てを満たし、B1 及びB2-(2)を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aの全て及びB1 を満たすもの

#### <参考所見>

##### 1. 一般的血液凝固検査

(1)出血時間:通常は正常

(2)PT 及び APTT:必ず延長

(3)血小板数:通常は正常

## 2. その他の検査

A. 症状等を認めた際に、ループスアンチコアグラントが陽性又は測定不能の場合は、抗カルジオリピン (CL)抗体(IgG,IgM)や抗 CL・ $\beta_2$ GPI 複合体抗体(IgG, IgM)の測定及び交差混合試験で、FX/10 インヒビターが原因の偽陽性である可能性を除外すると良い。

### <診断のカテゴリーの表示>

	Possible*	Probable**	Definite***
<b>A. 症状等</b>			
(1)出血症状がある	○	○	○
(2)遺伝性 FX/10 欠乏症の家族歴無し	○	○	○
(3)出血症状の既往無し	○	○	○
(4)抗凝固薬や抗血小板薬の過剰投与無し	○	○	○
<b>B. 検査所見</b>			
1. PT と APTT 延長、以下の FX/10 関連項目の異常	○	○	○
(1)FX/10 活性(FX/10:C):著しく低下	(1)~(3) のうち一つ 以上○	(1)~(3) のうち一つ 以上○	(1)~(3) のうち一つ 以上○
(2)FX/10 抗原量(FX/10:Ag):著しく低下			
(3)FX/10 比活性(活性/抗原量):著しく低下			
2. 確定診断用検査			
(1)PT 及び APTT 交差混合試験がインヒビター型		(1)、(2) のうち一つ 以上○	
(2)FX/10 インヒビター(凝固抑制物質)が存在			
(3)抗 FX/10 自己抗体が存在			○
<b>C. 鑑別診断</b>			
類似疾患を除外		○	○

\*; Possible:Aの全て及びB1 を満たすもの

\*\*Probable1:Aの全てを満たし、B1 及びB2-(1)を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

\*\*Probable2:Aの全てを満たし、B1 及びB2-(2)を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

\*\*\*; Definite:Aの全て+B1 及びB2-(3)を満たし、Cを除外したもの

### <重症度分類>

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

#### 1. 重症出血

(1)致命的な出血

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

(3)ヘモグロビン値8g/dL以下の貧血あるいは2g/dL以上の急速なヘモグロビン値低下をもたらす出血

(4)24時間内に2単位以上の全血あるいは赤血球輸血を必要とする出血

#### 2. 軽症出血\*

上記以外の全ての出血\*\*

\*:日本語版簡略版出血評価票(JBAT)も参考にすることを推奨

\*\* : 多発性及び有痛性の出血は、重症に準じて止血治療を考慮すべき

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 19 ライソゾーム病

### ○ 概要

#### 1. 概要

ライソゾーム病は、ライソゾーム内の酸性分解酵素の遺伝的欠損により、ライソゾーム内に大量の脂質あるいはムコ多糖などを蓄積し、肝臓・脾臓の腫大、骨変形、中枢神経障害など、種々な症状を呈する疾患群であり、現在 60 種の疾患が含まれる。

#### 2. 原因

ライソゾーム内の遺伝的水解酵素の欠損又はライソゾームの機能障害を来す遺伝子の異常により発症する。

#### 3. 症状

蓄積症状として肝臓、脾臓の腫大、骨変形、神経障害(痙攣、知能障害など)、眼障害、腎障害、心不全など種々な症状を呈し、また、重症度も遺伝子異常の部位により異なる。

#### 4. 治療法

酵素補充療法がファブリー病、ゴーシェ病、ポンペ病、ムコ多糖症(I 型、II 型、IVA 型、VI 型)で施行されており、いくつかの疾患については造血細胞移植が施行されているが、継続的な治療が必要である。

#### 5. 予後

心臓、腎臓、中枢神経の合併症を伴うことが多く、これらの有無と症状が予後を左右する。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

1,452 人

#### 2. 発病の機構

不明(ライソゾーム内の遺伝的水解酵素の欠損又はライソゾーム機能の障害と考えられている。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(造血細胞移植や酵素補充療法の継続が必要である。)

#### 4. 長期の療養

必要(継続的な治療が必要である。)

#### 5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂)

#### 6. 重症度分類

現行の特定疾患治療研究事業の重症度分類を用いて Stage 1 以上を対象とする。

○ 情報提供元

「ライソゾーム病、ペルオキシソーム病(副腎白質ジストロフィーを含む)における良質かつ適切な医療の実現に向けた体制の構築とその実装に関する研究」

研究代表者 国立成育医療研究センター 臨床検査部 総括部長 奥山虎之

## <診断基準>

### 1. 主要項目

#### (1)理学所見

身体奇形、皮膚所見、心雑音、肝脾腫、角膜混濁、関節拘縮などに注意する。神経学的診察では知能、眼底所見、眼球運動、筋萎縮、錐体路徴候、錐体外路徴候、小脳失調などに注意する。

#### (2)血液・生化学的検査所見

確定診断のためには疾患特異的な代謝異常を生化学的に証明する。蓄積物あるいは中間代謝産物の増加を尿、細胞、組織中で確認する。末梢血リンパ球の空胞化、尿沈渣の異染性物質、骨髓中のゴーシェ細胞や泡沫細胞(ニーマンピック細胞)、尿中オリゴ糖、ムコ多糖の分析などが診断の手がかりとなる。末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いて酵素活性を測定し、酵素欠損を証明する。酵素活性の測定には人工基質や界面活性剤が使われるため、活性化蛋白質欠損の場合には酵素活性の低下を証明できない。出生前診断については、羊水細胞または絨毛細胞を用いた酵素分析と遺伝子解析により可能である。

各酵素遺伝子のクローニングがなされ、ライソゾーム病の遺伝子診断が可能である。ただし、発端者の遺伝子診断には、その原因遺伝子全体を調べる必要がある。さらに、その遺伝子変異が未報告の場合、実際に酵素機能障害を引き起こすこと、あるいは正常多型でないことを確認しなければならない。遺伝子変異が同定されれば、同じ家系の保因者診断や出生前診断などは容易である。

#### (3)画像所見

頭部MRI検査が有用である。異染性白質ジストロフィーやクラッペ病では、大脳白質のT2、Flairでの延長病変がびまん性あるいは錐体路に一致して検出される。ムコ多糖症では白質に散在性の点状T2延長病変がみられることがある。

#### (4)鑑別診断

乳幼児期発症例では他の先天代謝異常症、先天奇形症候群などとの鑑別をする。成人発症例では脊髄小脳変性症、運動ニューロン疾患、精神疾患との鑑別が問題になる。

#### (5)合併症

重症例での栄養障害、肺炎などの感染症、褥創などが問題となる。

#### (6)診断のカテゴリー

- ①酵素活性の著しい低下または病因蛋白の欠損／機能異常が、生化学的検査により、又は当該遺伝子に病因となる変異が遺伝子検査により確認されること。なお、ファブリー病のようなX連鎖遺伝のヘテロ接合体に関し、酵素活性低下が確認されず、遺伝子変異の同定が不明な場合は、家族歴(親、子、兄弟)から確認すること。
  - ②生検組織で蓄積物質が生化学的検査又は形態学的検査により確認されること。
  - ③尿中で中間代謝産物の増加が生化学的検査により確認されること(ライソゾーム病の中でもゴーシェ病のように、尿中に中間代謝産物が排出されない疾患もある)。
- ①を満たし、同疾患による症状を有する※と認められるものを指定難病の対象とする。この際、②③の所見の有無を確定診断のための参考とする。

※ 別表 19ライソゾーム病、臨床調査個人票の主要所見、検査所見、遺伝学的検査、鑑別診断を参照のこと。



## 2. 指定難病の対象範囲について

ライソゾーム病のうち以下のものを対象とする。

- |                                                                   |                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (1) ゴーシェ(Gaucher)病                                                | (2) ニーマン・ピック(Niemann-Pick)病A型、B型／<br>酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症<br>(Acid sphingomyelinase deficiency: ASMD) |
| (3) ニーマン・ピック病C型                                                   | (4) GM1ガングリオシドーシス                                                                                 |
| (5) GM2ガングリオシドーシス<br>テイ・サックス(Tay-Sachs)病、サンドホフ<br>(Sandhoff)病、AB型 | (6) クラッベ(Krabbe)病                                                                                 |
| (7) 異染性白質ジストロフィー                                                  | (8) マルチプルサルファターゼ欠損症                                                                               |
| (9) ファーバー(Farber)病                                                | (10) ムコ多糖症I型<br>(ハーラー／シェイエ(Hurler/Scheie)症候群)                                                     |
| (11) ムコ多糖症II型<br>(ハンター(Hunter)症候群)                                | (12) ムコ多糖症III型<br>(サンフィリポ(Sanfilippo)症候群)                                                         |
| (13) ムコ多糖症IV型<br>(モルキオ(Morquio)症候群)                               | (14) ムコ多糖症VI型<br>(マロトー・ラミー(Maroteaux-Lamy)症候群)                                                    |
| (15) ムコ多糖症VII型<br>(スライ(Sly)病)                                     | (16) ムコ多糖症IX型<br>(ヒアルロニダーゼ欠損症)                                                                    |
| (17) シアリドーシス                                                      | (18) ガラクトシアリドーシス                                                                                  |
| (19) ムコリピドーシスII型、III型                                             | (20) $\alpha$ -マンノシドーシス                                                                           |
| (21) $\beta$ -マンノシドーシス                                            | (22) フコシドーシス                                                                                      |
| (23) アスパルチルグルコサミン尿症                                               | (24) シンドラー(Schindler)病／神崎病                                                                        |
| (25) ポンペ(Pompe)病                                                  | (26) 酸性リパーゼ欠損症                                                                                    |
| (27) ダノン(Danon)病                                                  | (28) 遊離シアル酸蓄積症                                                                                    |
| (29) セロイドリポフスチノーシス                                                | (30) ファブリー(Fabry)病                                                                                |
| (31) シスチン症                                                        |                                                                                                   |

## 3. 参考事項

### 症状

主なライソゾーム病には約31種類の疾患が含まれ、同一疾患でも病型によって症状は異なる。乳幼児期発症のものが典型的であるが、成人発症例は変性疾患との鑑別が問題となる。特徴的な顔貌、骨変形などはムコ多糖症によくみられるが、GM1ガングリオシドーシスやオリゴ糖鎖の蓄積症にもみられる。皮膚症状としては被角血管腫がファブリー病、ガラクトシアリドーシス、マンノシドーシス、シンドラー病／神崎病にみられる。肝脾腫はゴーシェ病、ニーマン・ピック病、GM1ガングリオシドーシス、ムコ多糖症などにみられる。

神経症状は乳幼児期発症例では精神運動発達遅滞、退行、痙攣、痙性麻痺などがみられ、成人発症例では認知症、精神症状、痙性麻痺、パーキンソニズム、不随意運動、運動失調、神経原性筋萎縮などがみられる。

## <重症度分類>

Stage1以上を対象とする。

### ①乳幼児型

- Stage1 : 身体的異常<sup>※1</sup>はあるが、ほぼ月齢(年齢)相当の活動が可能である。
- Stage2 : 身体的異常<sup>※1</sup>又は運動(知的)障害のため月齢(年齢)に比較し軽度の遅れを認める。
- Stage3 : 身体的異常<sup>※1</sup>又は運動(知的)障害のため中等度の遅れを認める。  
(DQ=35~50)
- Stage4 : 身体的障害又は運動(知的)障害のため高度の遅れを認める。(DQ<35)
- Stage5 : 寝たきりで呼吸・循環・肝・腎機能不全のため高度の医療的ケアが必要

※1 身体的異常:哺乳障害、刺激過敏、痙攣、視力障害、特徴的な顔貌、関節拘縮、骨格変形、肝脾腫、心不全症状、腎不全症状など

〔 なお、両方のアレルに遺伝子変異を有するが無症状(例:患者の同胞)なものは参考基準として重症度基準には含めない。 〕

### ②若年・成人型

- Stage1 : 症状<sup>※2</sup>があるが、就労(就学)可能
- Stage2 : 日常生活は自立しているが、就労(就学)不能
- Stage3 : 日常生活上半介助が必要(中等度障害)
- Stage4 : 日常生活上全介助が必要(高度障害)
- Stage5 : 寝たきりで吸引等の高度の医療的ケアが必要

※2 症状:認知症・精神症状、痙攣性麻痺、関節拘縮、小脳失調、不随意運動、視力障害、筋力低下、難聴、痙攣、疼痛発作、心不全症状、腎不全症状など

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 別表

## 19 ライソゾーム病

(新規用)

番号	疾病名	病型	酵素活性	遺伝子変異	中間代謝産物の蓄積	その他(補足説明情報)
1	ゴーシェ病 (Gaucher 病)	1. 1 型 (非神経型) 2. 2 型 (急性神経型) 3. 3 型 (亜急性神経型)	glucocerebrosidase の活性低下 1. あり 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり ( ) 2. なし 3. 未実施	glucocerebrosidase の増加 (血漿) 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査 (骨髄) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
2	ニーマン・ピック病 AB 型/酸性スフィンゴ ミエリナーゼ欠損症 (Niemann-Pick 病 A, B/ Acid sphingomyelinase deficiency (ASMD))	1. A 型 2. B 型	acid sphingomyelinase の活性低下 1. あり 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	sphingomyelin 蓄積 (リンパ節) 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査 (骨髄他) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
3	ニーマン・ピック病 C 型 (Niemann-Pick 病 C 型)	1. 乳児型 2. 成人型		NPC1 または NPC2 の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	フィリピン染色での cholesterol の 蓄積 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査 (骨髄他) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
4	GM1 ガングリオシドーシス	1. 乳児型 2. 若年型 3. 成人型	$\beta$ -galactosidase の活性低下 1. あり 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施		病理検査 (骨髄他) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
5	GM2 ガングリオシドーシス (テイ・サックス病 (Tay-Sachs 病)、サン ドホフ病 (Sandhoff 病)、AB 型)	1. 乳児型 2. 若年型 3. 成人型	$\beta$ -hexosaminidase A の活性低下 1. あり 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) 2. 未実施 $\beta$ -hexosaminidase B の活性低下 1. あり 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) 2. 未実施	$\alpha$ サブユニットの遺伝子変異 1. あり 2. なし 3. 未実施 $\beta$ サブユニットの遺伝子変異 1. あり 2. なし 3. 未実施 GM2 活性化蛋白質遺伝子変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	1. oligosaccharides 尿中排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施 2. GM2 ガングリオシドの蓄積 (培養皮膚繊維芽細胞など) 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査異常 (直腸神経叢など) 1. あり 2. なし 3. 未実施
6	クラッペ病 (Krabbe 病)	1. 乳児型 2. 若年型 3. 成人型	galactocerebrosidase の活性低下 1. あり 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施		病理検査 (末梢神経) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
7	異染色性白質ジストロフィー	1. 後期乳児型 2. 若年型 3. 成人型	arylsulfatase A の活性低下 1. あり 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	Sulfatide の尿中排泄増加 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査 (末梢神経) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
8	マルチプルサルタファーゼ欠損症 (Multiple sulfatase deficiency)	1. 新生児型 2. 乳幼児型	arylsulfatase A, B, C の活性低下 1. あり 2. 未実施 arylsulfatase A 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) arylsulfatase B 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) arylsulfatase C 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) その他の sulfatase ( ) 活性値 ( ) 正常値 ( ~ )	SMF1 遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	尿中排泄異常 (1. sulfatide 2. DS 3. HS) 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査 (白血球他) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
9	ファーバー病 (Farber 病)	1. 1 型 2. 2 型 3. 3 型 4. 4 型 5. 5 型 6. 6 型 7. 7 型	ceramidase の活性低下 1. あり 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	ceramide の蓄積 (皮下結節) 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査 (組織他) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
10	ムコ多糖症 I 型	1. ハーラー病 2. ハーラー/シェイコ病 3. シェイコ病	$\alpha$ -iduronidase の活性低下 1. あり 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	1. DS 2. HS の尿中排泄異常 1. あり 2. 未実施	病理検査異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
11	ムコ多糖症 II 型 (ハンター病)	1. 重症型 2. 軽症型	iduronate-2-sulfatase の活性低下 1. あり 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	1. DS 2. HS の尿中排泄異常 1. あり 2. 未実施	病理検査異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
12	ムコ多糖症 III 型 (サンフィリポ病)	1. A 型 2. B 型 3. C 型 4. D 型	heparan N-sulfatase の活性低下 1. あり 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) 2. 未実施 $\alpha$ -N-acetylglucosaminidase の活性低下 1. あり 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) 2. 未実施 acetyl-CoA: $\alpha$ glucosaminide N- acetyltransferase の活性低下 1. あり 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) 2. 未実施 N-acetylglucosamine 6-sulfatase の活性 低下 1. あり 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施 同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施 同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施 同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	HS の尿中排泄異常 1. あり 2. 未実施	病理検査異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
13	ムコ多糖症 IV 型 (モルネオ病)	1. A 型 重症型 軽症型 2. B 型	galactosamine 6-sulfatase の活性低下 1. あり 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) 2. 未実施 $\beta$ -galactosidase 1. あり 活性値 ( ) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施 同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	1. KS 2. CS-A の尿中排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査異常 1. あり 2. なし 3. 未実施

14	ムコ多糖症VI型 (マロトー・ラミー病)	1. 重症型 2. 軽症型	arylsulfatase Bの活性低下 1. あり 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	DS 尿中排泄異常 1. あり 2. 未実施 3. 未実施	病理検査異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
15	ムコ多糖症VII型 (スライ病)	1. 新生児型 2. 中間型 3. 軽症型	$\beta$ -glucuronidaseの活性低下 1. あり 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	1. DS 2. HS 3. CS 尿中排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査異常 1. あり 2. なし 3. 未実施

番号	疾病名	病型	酵素活性	遺伝子変異	中間代謝産物の蓄積	その他(補助診断情報)
16	ムコ多糖症IX型 (ヒアルロニダーゼ欠損症 (Hyaluronidase 欠損症))		hyaluronidaseの活性低下 1. あり 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	関節周囲の軟組織性塊の蓄積 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
17	シアリドーシス	1. I型 2. II型	sialidaseの活性低下 1. あり 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	尿中 sialyloligosaccharide 排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査(リンノ球空胞) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
18	ガラクトシアリドーシス	1. 新生児及び早期乳児型 2. 晩期乳児型 3. 若年及び成人型	$\beta$ -galactosidaseの活性低下 1. あり 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) 2. 未実施 sialidaseの活性低下 1. あり 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) 2. 未実施 cathepsin Aの活性低下 1. あり 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) 2. 未実施	保護蛋白質遺伝子 <i>CTSA</i> の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	尿中 sialyloligosaccharide 排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査(リンノ球空胞) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
19	ムコリビドーシス	1. 重症型 (II型, I-cell 病) 2. 軽症型 (III型)	リンノ球 $\beta$ galactosidaseの活性低下 1. あり 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) 2. 未実施 血漿中 $\alpha$ -mannosidaseの活性増加 1. あり 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) 2. 未実施 血漿中 $\beta$ -fucosidaseの活性増加 1. あり 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) 2. 未実施	<i>GNPTAB</i> 遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施  <i>GNPTG</i> 遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施		病理検査異常 (培養皮膚繊維芽細胞での空胞) 1. あり 2. なし 3. 未実施
20	$\alpha$ -マンノシドーシス	1. 乳児型 2. 若年成人型	$\alpha$ -mannosidaseの活性低下 1. あり 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) 2. なし 正常値 ( ~ ) 3. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	oligosaccharideの尿中排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査(肝臓、リンノ球) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
21	$\beta$ -マンノシドーシス		$\beta$ -mannosidaseの活性低下 1. あり 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	oligosaccharideの尿中排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査(皮膚、骨髄) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
22	フコシドーシス	1. 乳児型 2. 軽症型	$\alpha$ -fucosidaseの活性低下 1. あり 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	oligosaccharideの尿中排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査(肝臓) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
23	アスパルチルグルコサミン尿症		aspartylglucosaminidaseの活性低下 1. あり 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	oligosaccharideの尿中排泄異常 (aspartylglucosamine) 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査(リンノ球) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
24	シンドラー/神崎病 (Schindler/神崎病)	1. I型 2. II型 3. III型	N-acetyl- $\alpha$ -galactosaminidase 活性低下 1. あり 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	1. oligosaccharideの尿中排泄異常 2. glycopeptideの尿中の排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査異常 (皮膚、血管内皮、汗腺) 1. あり 2. なし 3. 未実施
25	ポンペ病 (Pompe 病)	1. 乳児型 2. 小児型 3. 成人型	acid $\alpha$ -glucosidaseの活性低下 1. あり 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施		病理検査(筋生検) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
26	酸性リパーゼ欠損症	1. 乳児型 (ウォルマン病 (Wolman 病)) 2. 遅発型 (コレステロールエ ステル蓄積症 (CESD))	acid lipaseの活性低下 1. あり 活性値 ( ) 正常値 ( ~ ) 2. 未実施	<i>LIPA</i> 遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	1. cholesterol esterの蓄積 2. triglycerideの蓄積 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査(肝臓) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
27	ダノン病 (Danon 病)		Lamp-2の免疫化学所見の異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	<i>Lamp2</i> の遺伝子変異 1. あり 2. なし 3. 未実施		病理検査(筋)、心電図異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
28	遊離シアル酸蓄積症	1. 乳児型 (重症型) 2. 中間型 3. サラ病 (Salla 病) (軽症型)	SIALINの異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	<i>SLC7A5 (SIALIN)</i> 遺伝子変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	尿中遊離シアル酸の上昇 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査(皮膚、角膜) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
29	セロイドリポフスチノーシス	1. 先天型 2. 乳児型 3. 遅発乳児型 4. 若年型 5. 成人型 6. 非定型型	PPTの異常 1. あり 活性値 ( ) 2. 未実施 tripeptidyl peptidase 1の異常 1. あり 活性値 ( ) 2. 未実施	同左遺伝子 ( <i>CLN1</i> ) の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施 同左遺伝子 ( <i>CLN2</i> ) の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施 その他の <i>CLN</i> 遺伝子の変異		病理検査異常 (組織 名: ) 1. GROD 2. CV 3. FP 4. RL 1. あり 2. なし 3. 未実施 (臨床診断、病理検査を重視)

30	ファブリー病	1. 古典型 2. 亜型 3. 顕性ヘテロ接合型	$\alpha$ -galactosidase Aの活性低下 1. あり 活性値 ( ~ ) 正常値 ( ~ ) 2. なし (顕性ヘテロ接合型) 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	Gl3の尿中排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	心電図、病理検査 (心、腎組織) 異常
31	シスチン症 (シスチノーシス)	1. 腎型 2. 中間型 3. 非腎型 (眼型)		C7S遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	白血球中のシスチン濃度上昇 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査 (骨髄など) 異常 1. あり 2. なし 3. 未実施

注) DS : dermatan sulfate HS : heparan sulfate KS : keratan sulfate CS : chondroitin sulfate  
 GRID : granular osmiophilic deposits RL : rectilinear complex CV : curvilinear profiles FP : fingerprint profiles  
 PPT : palmitoyl protein thioesterase  
 lysosomal SAT : lysosomal sialic acid transporter  
 CIH : ceramide trihexoside

2007-01-01 (2021年改定)

## 20 副腎白質ジストロフィー

### ○ 概要

#### 1. 概要

副腎白質ジストロフィーは、副腎不全と中枢神経系の脱髄を主体とするX連鎖性形式の遺伝性疾患である。小児大脳型、思春期大脳型、副腎脊髄ニューロパチー(adrenomyeloneuropathy:AMN)、成人大脳型、小脳・脳幹型、アジソン型、女性発症者などの臨床病型が存在し、各々の臨床経過、予後は異なる。生化学的特徴としては、中枢神経系だけでなく、ほとんどの組織や血漿、赤血球膜、白血球などにおいて極長鎖脂肪酸の増加がみられる。

#### 2. 原因

病因遺伝子は *ABCD1* 遺伝子であるが、*ABCD1* 遺伝子変異と臨床病型の間には明らかな相関関係は認められず、遺伝子型から発症年齢あるいは AMN か大脳型かなどの臨床病型を予測することはできない。また、同一遺伝子異常を有していても異なる表現型を呈する例が多く報告されており、*ABCD1* 遺伝子異常だけではなく、他に病型を規定する要因(遺伝学的又は環境要因)の存在が想定されている。

#### 3. 症状

典型的な小児大脳型は5～10歳に好発し、視力・聴力障害、学業成績低下、痙性歩行などで発症することが多い。発症後、比較的急速な進行を呈する。

思春期大脳型(11～21歳発症)は、小児大脳型と同様の症状を呈するが、やや緩徐に進行する。

成人大脳型(22歳以後の発症)は、認知症や精神症状で発症し、比較的急速に進行する。

AMNは、思春期以降に痙性歩行を主症状に発症し、陰萎、排尿障害等を来し、軽度の感覚障害を伴うことがある。AMNの経過中に、半数程度は大脳型に移行するとされている。

小脳・脳幹型は、小脳性運動失調、痙性不全麻痺を主症状とする。

アジソン型は副腎不全が高度の場合、嘔吐、筋力低下、全身倦怠感、体重減少に色素沈着を認める。発症は2歳以降、成人期まで認められる。また、経過中に神経症状が明らかになる例もあり、注意を要する。

ALD 男性患者全体で約80%に副腎不全を呈するとされ、その中には副腎機能検査にて軽度な副腎不全を示す例も少なくない。

女性保因者でも一部では加齢とともにAMN様症状を来すことがある(女性発症者)。

#### 4. 治療法

小児大脳型において発症後早期の造血幹細胞移植により、症状の進行の停止が報告されており、治療法として期待される。また思春期及び成人大脳型に対しても発症早期における有効性と安全性が報告されている。一方、進行期での移植例では十分な効果が得られないことが多い。また、造血幹細胞移植に関連する合併症(GVHDなど)による重篤例もあり、適応については十分な検討が必要である。早期の診断と早期の造血幹細胞移植が予後において極めて重要である。

Lorenzo's oil(オレイン酸:エルカ酸=4:1)は、血中の極長鎖脂肪酸(VLCFA)(特に飽和脂肪酸)を正常

化するが、発症した神経症状を抑制する効果は乏しいと考えられている。その他、AMN や女性発症者の痙性対麻痺症状には対症療法として、症状に応じた抗痙縮薬内服や理学療法を行う。副腎不全に対してはステロイド剤の補充が行われる(ただし、ステロイド剤は神経症状には無効である)。

## 5. 予後

小児大脳型、成人大脳型は、無治療の場合、発症後、急速に進行し寛解なく、1～2年で臥床状態に至ることが多い。大脳に脱髄病変を認めないAMN症例は緩徐進行性の経過をとり、生命予後は良好である。ただし、経過中に成人大脳型に移行し、急速な進行を認める例があり、注意が必要である。小脳・脳幹型でも成人大脳型に移行することがある。またアジソン型も AMN や大脳型に進展することがあり、注意を要する。

未発症男児に関しては、現時点では病型の予測が不可能であるため、副腎機能検査と、大脳型発症が示唆された段階でスムーズな造血幹細胞移植を実施するために、発症前の段階から慎重な follow-up 体制をとることが大脳型の予後改善に重要である。

そのためにも、本症の発端者からの遺伝カウンセリングや家系内の未発症男児への積極的な情報提供などを、倫理面に十分な配慮をしながら進めていく必要がある。また神経症状の出現前に MRI で脱髄病変が見出されることが多いことから、診断後、特に2歳から 12 歳の未発症男児に対しては最低6か月に1回の MRI、神経生理学的検査(視覚誘発電位及び聴性脳幹反応)、6か月から1年に1回の神経心理学検査(Wechsler 系知能検査他)、更に 12 歳以降では1年ごとの MRI 検査が必要と考える。いずれかの検査で大脳型の発症が示唆された(所見の進行があった)場合には、早急に造血幹細胞移植を検討すべきと思われる。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)  
249 人
2. 発病の機構  
不明(*ABCD1* の機能不全により蓄積した飽和極長鎖脂肪酸の関与が示唆される。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(根治療法なし。)大脳型、小脳・脳幹型については発症早期の造血幹細胞移植。副腎不全に対してはステロイド剤の補充療法
4. 長期の療養  
必要(進行性である。)
5. 診断基準  
あり
6. 重症度分類  
臨床経過による病型分類を用いて、全ての病型を対象とする。

### ○ 情報提供元

厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業研究班

「ライソゾーム病、ペルオキシソーム病(副腎白質ジストロフィーを含む)における良質かつ適切な医療の実現に向けた体制の構築とその実装に関する研究」

研究代表者 国立成育医療研究センター 臨床検査部総括部長 奥山虎之



## <診断基準>

Definite を対象とする

### 1. 主要症状および臨床所見

各病型(表)で高頻度に認められる所見は以下のとおりである。

#### ①精神症状

小児では注意欠陥多動障害や心身症と類似した症状を呈する。成人では社会性の欠如や性格変化などを呈する。

#### ②知能障害

小児では学習障害、視力・聴力・認知・書字・発語などの異常が現れる。成人では、知的機能の低下、高次機能障害(失語、失行、失認)などを呈する。

#### ③視力低下

初発症状として多い。視野の狭窄、斜視、皮質盲などを呈する。(皮質盲の場合、周りが気づくのが遅れがちになることに注意する)。

#### ④歩行障害

痙性対麻痺(痙性対麻痺を呈することが多いが、ときに左右差を認めることもある。)による歩行障害を呈する。

#### ⑤錐体路徴候

四肢の痙性、腱反射の亢進、病的反射陽性で、どの病型においても高頻度に認められる。

#### ⑥感覚障害

表在及び深部知覚障害。AMNでは、脊髄性の感覚障害を示す例が多い。

#### ⑦自律神経障害

排尿障害、陰萎などを呈する。

#### ⑧副腎不全症状

無気力、食欲不振、体重減少、色素沈着(皮膚、歯肉)、低血圧などを呈する。

### 2. 検査所見

#### (1)極長鎖脂肪酸分析

C26:0、C25:0、C24:0などの極長鎖脂肪酸の増加を認める。血清スフィンゴミエリン、血漿総脂質、赤血球膜脂質などを用いて分析する。極長鎖脂肪酸の蓄積の程度と臨床病型の間には相関性はない。女性保因者の約80%で極長鎖脂肪酸の増加を認める。

参考値(血清スフィンゴミエリンC26:0/C22:0)

小児型ALD	0.0260 ± 0.0084	(n=47)
正常コントロール	0.0056 ± 0.0013	(n=710)

#### (2)画像診断(頭部MRI、頭部CT)

小児大脳型、思春期大脳型、成人大脳型では、大脳白質の脱髄部位に一致して、CTでは低吸収域、MRI T2強調画像、FLAIR画像では高信号域を認める。病変の分布は後頭葉白質、頭頂葉白質の側脳室周辺部、脳梁膨大部が多いが、まれに前頭葉白質から脱髄が始まる例もある。

AMNでは、T2強調画像、FLAIR画像で高信号を呈しやすい。進行期には脊髄の萎縮性病変が観察され

ることがある。小脳・脳幹型では錐体路、小脳、聴覚伝導路などの脱髄を主体とする。活動性の脱髄病変のある部位では、ガドリニウムにより造影効果を認める。

### (3)神経生理学的検査

聴性脳幹誘発電位(ABR)では、I~III波間潜時が延長することが多い。体性感覚誘発電位(SEP)及び視覚誘発電位(VEP)も異常を認めることが多い。末梢神経伝導検査も軽度低下を認めることがある。

### (4)副腎機能検査

臨床的に無症状でも、ACTH高値やrapid ACTH試験で低反応を認めることがある。

### (5)遺伝子解析

*ABCD1*遺伝子の変異は多彩で、病型と遺伝子変異には明らかな相関は認められていない。同一の変異を有していても異なる臨床病型を示すことはよく経験される。

### (6)病理所見

病理変化は中枢神経系と副腎であるので、生前の診断には役立たない。大脳白質の脱髄、グリオシス、血管周囲の炎症細胞浸潤が強いことも本疾患の特徴である。副腎では皮質細胞の膨化、進行期には著明な萎縮を認める。大脳白質脱髄病変のマクロファージ、副腎皮質細胞、末梢神経シュワン細胞に松の葉様の層状構造物を認める。この構造物は極長鎖脂肪酸を有するコレステロールエステルを含むものと推定されている。

## 3. 鑑別診断

### (1)小児

注意欠陥多動障害、学習障害、心身症、視力障害、難聴、アジソン病、脳腫瘍、亜急性硬化性全脳炎(SSPE)、他の白質ジストロフィー

### (2)成人

家族性痙性対麻痺、多発性硬化症、精神病、認知症、脊髄小脳変性症、アジソン病、脳腫瘍、悪性リンパ腫、他の白質ジストロフィー

## 4. 診断のカテゴリー

Definiteとしては、下記①~④のいずれかに該当する症例とする。

- ①下記の(1)~(3)の項目全てを満たすもの(発症者)
- ②家族内に発症者又は保因者がおり、下記の(2)を満たす男児(発症前男性)
- ③下記の(1)と(3)を満たす女性で、家族内に発症者又は保因者がいる、あるいは極長鎖脂肪酸高値や*ABCD1*遺伝子変異をヘテロ接合で有する場合(女性発症者)
- ④*ABCD1*に病原性の遺伝子変異が同定された男性

(1)主要症状及び臨床所見で述べた項目(①~⑧)のうち少なくとも1つ以上該当がある。

(2)血漿、血清、赤血球膜のいずれかで極長鎖脂肪酸値が高値。

(3)頭部MRI、神経生理学的検査、副腎機能検査のいずれかで異常を認める。

## <重症度分類>

下表の病型分類を参照し、全ての病型を対象とする。

表: 副腎白質ジストロフィーの病型

---

### ①小児大脳型

発症年齢は、3～10歳。性格・行動変化、視力・聴力低下、知能障害、歩行障害などで発症し、数年で植物状態に至ることが多い。最も多い臨床病型。

### ②思春期大脳型

発症年齢は、11～21歳。臨床症状、臨床経過は小児型とほぼ同様。

### ③副腎脊髄ニューロパチー(adrenomyeloneuropathy: AMN)

10代後半～成人で、痙性対麻痺で発症し緩徐に進行する。軽度の感覚障害を伴うことが多い。軽度の末梢神経障害、膀胱直腸障害、陰萎を伴うこともある。小児型に次いで多い。

### ④成人大脳型

性格変化、知的機能の低下、精神症状で発症し、小児型と同様に急速に進行して植物状態に至る。

精神病、脳腫瘍、他の白質ジストロフィー、多発性硬化症などの脱髄疾患との鑑別が必要。

AMNの臨床型で発症し、経過中に増悪して成人大脳型となる場合もある。

### ⑤小脳・脳幹型

小脳失調、下肢の痙性などを示し脊髄小脳変性症様の臨床症状を呈する。

### ⑥アジソン型

無気力、食欲不振、体重減少、皮膚の色素沈着など副腎不全症状のみを呈する。

神経症状は示さない。

### ⑦女性発症者

女性保因者の一部はAMNに似た臨床症状を呈する場合がある。

### ⑧その他

発症前男性。

---

## ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 234 ペルオキシソーム病(副腎白質ジストロフィーを除く。)

### ○ 概要

#### 1. 概要

ペルオキシソーム病は細胞内ペルオキシソームに局在する酵素・タンパクの単独欠損症と、それらのタンパクをペルオキシソームに局在させるために必要な PEX タンパクの遺伝子異常症(ペルオキシソーム形成異常症)の2つに分けられる。これらの遺伝子異常により様々なペルオキシソーム代謝系が障害され、中枢神経系を中心に対象となる臓器に障害を来して多岐にわたる臨床像を呈する。これまでに最も頻度の高い副腎白質ジストロフィーや、最も重篤かつペルオキシソーム病の極型であるツェルベーター症候群など15の疾患に分類されている。ここでは既に指定難病の対象となっている副腎白質ジストロフィーを除いたペルオキシソーム病を対象とする。

#### <疾患分類>

##### 1. ペルオキシソーム形成異常症(PEX 遺伝子異常症)

- (1)ツェルベーター症候群
- (2)新生児型副腎白質ジストロフィー
- (3)乳児レフサム病
- (4)根性点状軟骨異形成症1型(Rhizomelic chondrodysplasia punctate type1:RCDP type1)

##### 2. 単独欠損症

- (1)副腎白質ジストロフィー
- (2) $\beta$ -酸化系酵素欠損症
  - アシル-CoA オキシダーゼ 1(AOX1) 欠損症
  - D-二頭酵素(DBP) 欠損症
  - ステロールキャリアプロテイン X(Sterol carrier protein X:SCPx)欠損症
  - 2-メチルアシル-CoA ラセマーゼ(2-Methylacyl-CoA racemase:AMACR)欠損症
- (3)レフサム病
- (4)プラスマローゲン合成系酵素欠損症
  - 根性点状軟骨異形成症2型、3型(Rhizomelic chondrodysplasia punctata type2、type3:RCDP type2、type3)
- (5)原発性高シュウ酸尿症I型
- (6)アカタラセミア(無カタラーゼ血症)

##### 3. その他

隣接 ABCD1/DXS1357E 欠失症候群(Contiguous ABCD1/DXS1357E deletion syndrome:CADDS)

#### 2. 原因

ペルオキシソームには極長鎖脂肪酸の  $\beta$  酸化やフィタン酸  $\alpha$  酸化、プラスマローゲン合成系、過酸化水素分解系、グリオキシル酸解毒系など生体に必要な多くの代謝系の酵素・タンパクが存在している。それら酵素・タンパクの単独遺伝子異常症では、これまで10個の疾患と原因遺伝子が解明されており、それぞ

れの遺伝子異常に起因する様々な代謝障害と多岐にわたる臨床像を呈している。一方、それらのタンパクのペルオキシソームへの輸送に関わる *PEX* 遺伝子異常によるペルオキシソーム形成異常症では、これまで13個の原因となる *PEX* 遺伝子が知られており、臨床的にはペルオキシソーム代謝機能全般の障害により重篤な症状を来す最重症のツェルベーター症候群から、より軽症の臨床型まで存在している。また近年の網羅的遺伝子解析技術の進歩により *PEX* 遺伝子異常症や  $\beta$  酸化系酵素欠損症で、大脳白質や小脳等の病変に基づく神経症状を呈する臨床亜型が報告されている。

### 3. 症状

ペルオキシソーム病の極型であるツェルベーター症候群では、出生直後からの筋緊張低下や異常顔貌を呈し、脳肝腎など全身に重篤な障害を来す。ペルオキシソーム病に共通する症状は認めないが、疾患ごとに発達障害から神経障害(けいれん、知能障害など)、視覚、聴覚の異常から肝臓、腎臓、骨など全身に様々な症状がみられる。発症時期や臨床経過も疾患ごとに異なり、同じ疾患でも症状や重症度には幅がある。

### 4. 治療法

多くのペルオキシソーム病では根治療法としての治療法は確立しておらず、対症療法が中心となっている。その中でもレフサム病でのフィタン酸制限食や、原発性高シュウ酸尿症での肝移植や腎移植、無カタラーゼ血症での口腔内衛生管理が治療法として挙げられている。いずれにしても稀少疾患であるペルオキシソーム病の治療の第一歩は、できるだけ早期に正確に診断することにある。

### 5. 予後

ペルオキシソーム病の極型であるツェルベーター症候群では乳児期早期に死亡するが、他のペルオキシソーム病は疾患により予後は様々である。

## ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(病因遺伝子は解明も病態は不明な疾患が多い。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法が中心で、一部に移植や食事療法がある。)
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(疾患ごとに研究班で作成。)
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

「ライソゾーム病、ペルオキシソーム病(副腎白質ジストロフィーを含む)における良質かつ適切な医療の実現に向けた体制の構築とその実装に関する研究」

研究代表者 国立成育医療研究センター 臨床検査部総括部長 奥山虎之

## <診断基準>

### ペルオキシソーム形成異常症の診断基準

#### A. 症状

各臨床病型の所見は以下の通りである。

1～3は12個のPEX遺伝子のどれかに異常をもつツェルベータースペクトラムとして、臨床的重症度の違いにより、分類されている。4の根性点状軟骨異形成症1型はPEX7遺伝子異常による。

##### 1. ツェルベーター症候群

出生直後よりの筋緊張低下、前額突出・大泉門開大・鼻根部扁平・内眼角贅皮・眼間開離・小顎などの顔貌異常、白内障や緑内障、角膜混濁、網膜色素変性などの眼科的異常、月齢とともに著明になる肝腫大、腎皮質小嚢胞、関節の異常石灰化に哺乳障害、重度の精神運動発達遅滞、けいれんを呈する。また肝機能障害も伴い、トランスアミナーゼの高値、直接・間接ビリルビンの高値、凝固因子の低下などが経過とともに進行し、多くは乳児期前半に死亡する。

##### 2. 新生児型副腎白質ジストロフィー

ツェルベーター症候群より臨床的に軽症で、顔貌異常も軽微で、出生時の筋緊張低下や眼科的異常、難聴、肝腫大の頻度やその程度も若干軽い。精神運動発達も数か月レベルまでは認めて、その後退行する。また腎嚢胞、関節の石灰化は認めない。ただ新生児けいれんに関してはツェルベーター症候群より重症で、脳波でヒプスアリスミアを認める症例もあり、抗けいれん剤にても極めて難治である。幼児期前半まで生存する。

##### 3. 乳児レフサム病

ツェルベータースペクトラムの中で臨床的に最も軽症型にあたり、症状の発症や程度も軽い。生後半年以降に気づかれる軽度の顔貌異常や肝腫大以外には、発達も1歳頃までは比較的順調で、伝い歩きから独歩、言語も有意語から会話可能な例もみられる。その後、筋緊張低下や失調歩行から退行を来し、視覚・聴覚異常も明らかになる。網膜色素変性症や感音性難聴は最終的にはほぼ全例に認める。成人生存例も存在する。

##### 4. 根性点状軟骨異形成症1型(RCDP type1)

近位優位な対称性の四肢短縮症と関節の点状石灰化、小頭症、前額突出や鼻根部扁平などの異常顔貌、白内障、重度の精神運動発達遅滞、成長障害を呈し、多くはけいれんや呼吸器感染を繰り返して1、2歳までに死亡する。また皮膚所見として1/3程度に魚鱗癬を認める。

#### B. 検査所見

##### 1. 血中ペルオキシソーム代謝産物の測定(診断マーカー)

###### ①極長鎖脂肪酸

ツェルベীগースペクトラムでは C26:0、C25:0、C24:0 などの血中極長鎖脂肪酸の増加を認める。軽症型では、増加の程度も軽度になるが、診断マーカーとしては最も有用である。一方、RCDP type1 では増加を認めない。

#### ②フィタン酸、プリスタン酸

ツェルベীগースペクトラムではフィタン酸、プリスタン酸とも増加する傾向にある。ただし、食事に依存しており、出生時からの哺乳障害を認める重症型では増加しないことがある。一方、RCDP type1 ではフィタン酸の増加は認めるが、プリスタン酸の増加は認めない。

#### ③プラスマローゲン

ツェルベীগースペクトラムでも RCDP type1 でも低下し、その程度は重症度に相関する傾向にある。

### 2. 画像診断(頭部 MRI、頭部 CT)

ツェルベীগー症候群の頭部 CT では側脳室拡大(胎児エコーで見つかることもある)、MRI 画像では髄鞘化障害と脳回形成異常が特徴的で側脳室拡大や脳梁低形成も認める。一方、新生児型副腎白質ジストロフィーの脳画像所見では、形成異常は乏しく、進行性の脳萎縮と白質変性がみられる。また乳児レフサム病の脳 MRI 所見では錐体路、小脳歯状核、脳梁に異常信号が認められ、その後、小脳から大脳白質に広がる症例もみられる。RCDP type1 では軽度の大脳、小脳の萎縮や MRI にて髄鞘化遅延や白質の異常信号、頸椎狭窄などを認める症例も散見される。

### 3. 患者細胞を用いた免疫染色

皮膚生検により培養線維芽細胞等を樹立して、ペルオキシソームタンパクの細胞内局在を免疫染色で観察する。主にカタラーゼ抗体が用いられており、ツェルベীগースペクトラムでは通常、細胞内に点状に染まるカタラーゼ顆粒(ペルオキシソーム)はみられない。ただし、軽症型では対照に比べて少数又はモザイク様に顆粒がみられることがある。一方、RCDP type1 では対照とほぼ同様に観察される。

### 4. 相補性解析

ツェルベীগースペクトラムでは、既知の相補性群の患者細胞と細胞融合して、カタラーゼ顆粒の出現を認めれば異なる相補性群、出現しなければ同じ相補性群に属するとして、12 個ある相補性群のどれに属するかを決定する。

## C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

### 1. ツェルベীগースペクトラム

#### <新生児期>

ダウン症候群、プラダー・ウィリ症候群、脊髄性筋萎縮症、他の先天性筋疾患、染色体異常症、原因不明の奇形症候群など。

#### <乳幼児期以降>



アッシャー症候群、レーベル病、コケイン症候群、先天感染症、白質変性を来すライソゾーム病やミトコンドリア病、他の網膜色素変性症、白質変性症、脊髄小脳変性症など。

全経過でペルオキシソーム $\beta$ 酸化酵素欠損症、CADD5、副腎白質ジストロフィー、レフサム病、原発性高シュウ酸尿症1型などのペルオキシソーム病の鑑別は必要である。

## 2. 根性点状軟骨異形成症1型(RCDP type1)

点状軟骨異形成症をはじめとする骨系統疾患(放射線科専門医による骨レ線像の診断が重要)、プラスマローゲン合成酵素欠損症の RCDP type2 及び 3、ツェルバーガースペクトラム、レフサム病などのペルオキシソーム病など。

## D. 遺伝学的検査

### 1. ツェルバーガースペクトラム

12 個の *PEX* 遺伝子 (*PEX1*、*PEX2*、*PEX3*、*PEX5*、*PEX6*、*PEX10*、*PEX12*、*PEX13*、*PEX14*、*PEX16*、*PEX19*、*PEX26*) の変異

### 2. RCDP type1

*PEX7* 遺伝子の病原性変異

## <診断のカテゴリー>

### 1. ツェルバーガースペクトラム

(1) 症状で述べた項目

(2) 血中ペルオキシソーム代謝産物の異常

(3) 患者細胞を用いた免疫染色にてペルオキシソームタンパクの局在化異常を認める。

Definite としては、下記①又は②のいずれかに該当する症例とする。

① 上記、診断基準(1)~(3)の項目を全て満たすもの

② *PEX* 遺伝子変異が同定されたもの

### 2. 根性点状軟骨異形成症1型(RCDP type1)

(1) 症状で述べた項目

(2) 血中ペルオキシソーム代謝産物の測定で、フィタン酸の増加及びプラスマローゲンの減少。極長鎖脂肪酸は正常

(3) *PEX7* 遺伝子変異が同定されたもの

Definite としては、(1)~(3)の項目を全て満たすもの

## <診断基準>

### ペルオキシソーム $\beta$ 酸化系酵素欠損症の診断基準

#### A. 症状

各臨床病型の所見は以下の通りである。

##### 1. アシル CoA オキシダーゼ1 (AOX1) 欠損症

新生児期からの筋緊張低下と乳児期以降のけいれん、発達の遅れと2歳前後からの退行が認められる。顔貌異常は軽度もしくは明らかでない症例も多く、その他の症状としては眼振や視覚・聴覚障害、発育障害などに加えて、約半数に肝腫大を認める。平均生存年齢は5歳(4~10歳)とされているが、成人生存例も見つかっている。

##### 2. D-二頭酵素 (DBP) 欠損症

ほとんどが新生児期からの筋緊張低下と1か月以内のけいれんを認める。その多くは脳波異常が認められ、一部には點頭てんかんを認める。さらに哺乳不良や成長障害、眼振、視覚・聴覚障害に、ツェルベーター症候群類似の前額突出、大泉門開大、眼間開離、鼻根部扁平、高口蓋、小顎症、耳介低位などの顔貌異常に、肝腫大を認める。多くは2歳までに肺炎にて死亡するが、まれに、幼小児期の発症で緩徐な経過を示す成人例も知られており、その臨床像は、難聴、小脳性運動失調、錐体路徴候、末梢神経障害などで、言語発達の障害を防ぐために、難聴の早期診断と介入が重要である。

##### 3. ステロールキャリアプロテイン X (SCPx) 欠損症

17歳より強直性斜頸、不随意運動、小脳症状を呈し、頭部MRIで視床、橋にT2高信号域を認めた45歳男性患者が報告されている。

##### 4. 2-メチルアシル CoA ラセマーゼ (AMACR) 欠損症

乳児期に肝障害、脂溶性ビタミンの欠乏を来すタイプと、成人発症の感覚運動ニューロパチーに網膜色素変性、性腺機能低下、てんかん、発達遅滞、再発性の脳症などを伴うタイプが存在する。

#### B. 検査所見

##### 1. 血中ペルオキシソーム代謝産物の測定(診断マーカー)

###### ①極長鎖脂肪酸

C26:0、C25:0、C24:0などの直鎖脂肪酸を基質とするAOXとDBP欠損症では極長鎖脂肪酸の蓄積を認める。特にAOXではその基質特異性より、直鎖の極長鎖脂肪酸の蓄積が唯一の生化学的特徴である。一方、SCPxとAMACR欠損症では、主に分枝鎖脂肪酸を基質とするため、極長鎖脂肪酸の蓄積は認めない。

###### ②フィタン酸、プリスタン酸、胆汁酸中間代謝産物

ペルオキシソーム $\beta$ 酸化系ではプリスタン酸や胆汁酸の中間代謝産物DHCA/THCAの分枝鎖脂肪酸の短縮も行っているため、DBPやSCPx欠損症では蓄積する傾向にある。また両者のR体はAMACRによりS体に変換されてから $\beta$ 酸化を受けるため、AMACR欠損症でも蓄積を認める。さらにプリスタン

酸の前駆体であるフィタン酸も蓄積する。ただし、フィタン酸は食事に由来するため、フィタン酸とプリスタン酸値の評価は検査時の摂食状況に注意を要する。

## 2. 画像診断(頭部 MRI、頭部 CT)

AOX 欠損症ではほとんどの症例で大脳、小脳に白質異常を認める。また DBP 欠損症患者の脳 MRI や CT では脳室拡大や皮質異形成、髄鞘化遅延、脱髄、脳萎縮、germinolytic cystなどを認める。SCPx 欠損症患者では頭部 MRIにて視床、橋、後頭葉に、AMACR 欠損症では脳幹や視床、小脳に T2 高信号域を呈した症例が報告されている。

## 3. 患者細胞を用いた解析

イムノブロットや免疫染色法により、当該タンパクの欠損を認めることもある。また AOX と DBP 欠損症患者細胞の抗カタラーゼ抗体を用いた免疫染色では、カタラーゼ含有顆粒(ペルオキシソーム)が、通常より大型の形態を呈している。

## C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

### 1. AOX 及び DBP 欠損症

白質変性症や脊髄小脳変性症に、ペルオキシソーム形成異常症や副腎白質ジストロフィーなどのペルオキシソーム病

### 2. SCPx欠損症

白質変性症

### 3. AMACR 欠損症

先天性胆汁酸合成異常症、感覚運動ニューロパチーや網膜色素変性症、てんかん、発達遅滞、再発性の脳症、副腎脊髄ニューロパチー(adrenomyeloneuropathy: AMN)やレフサム病などのペルオキシソーム病

## D. 遺伝学的検査

### 1. AOX1、DBP(HSD17B4)、SCPx、AMACR 遺伝子の病原性変異

## <診断のカテゴリー>

(1)症状で述べた項目

(2)各疾患に特徴的なペルオキシソーム代謝産物の異常を認める。

(3)イムノブロット又は細胞染色による病因タンパクの欠損を認める。

Definite としては、下記①又は②のいずれかに該当する症例とする。

①上記、診断基準(1)~(3)の項目を全て満たすもの

②各疾患の(1)~(3)の項目1つ以上に病因遺伝子変異が同定されたもの

## <診断基準>

プラスマローゲン合成系酵素欠損症 根性点状軟骨異形成症2型3型 (RCDP type 2、type 3)の診断基準

### A. 症状

RCDP type 2、3とも type1 に共通する根性点状軟骨異形成症の臨床像を認める。すなわち近位優位の四肢短縮症と関節の点状石灰化、異常顔貌、白内障、重度の精神運動発達遅滞を呈する。また四肢短縮が近位優位でない例や、異常顔貌や発達遅滞などが軽度の variant type の報告もみられる。

### B. 検査所見

#### 1. 血中・組織のプラスマローゲン含量の低下

生化学的には type2、3ともに血漿・血清、赤血球や線維芽細胞等におけるプラスマローゲン含量の減少を認める。一方、type1 ではプラスマローゲン含量の減少以外に、血漿・血清でのフィタン酸の増加も認める。

#### 2. 線維芽細胞を用いたプラスマローゲン合成系酵素活性の低下

RCDP type2 では DHAP アシルトランスフェラーゼ (acyltransferase) 活性、type3 ではアルキル-DHAP シンターゼ (synthase) 活性の低下を認める。ただし、DHAP アシルトランスフェラーゼはアルキル-DHAP シンターゼとのヘテロリマーを形成して機能しているため、アルキル-DHAP シンターゼ欠損症の type3 においても type2 の欠損酵素である DHAP アシルトランスフェラーゼ活性が 15%程度減少することが報告されている。また type1 も病因である PEX7 がアルキル-DHAP シンターゼの受容体であるため、両酵素活性の低下を認める。

### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

臨床像からの鑑別としては骨系統疾患、特に根性以外の点状軟骨異形成症 (chondrodysplasia punctata) が挙げられ、放射線科専門医による臨床、X線所見の診断が重要である。RCDP type1 との鑑別はフィタン酸の蓄積やチオラーゼ (thiolase) のプロセッシングに異常を認めないことより、ツェルバーガー症候群との鑑別は極長鎖脂肪酸の蓄積を認めないことや免疫染色で形態的に細胞内ペルオキシソームが存在していることより可能である。

### D. 遺伝学的検査

1. RCDP type2 は *dihydroxyacetonephosphate (DHAP) acyltransferase*、type3 は *alkyl-DHAP synthase* 遺伝子の病理性変異

## <診断のカテゴリー>

(1)症状で述べた項目

(2)血中や組織のプラスマローゲン含量の低下。フィタン酸、極長鎖脂肪酸は正常

(3)DHAP アシルトランスフェラーゼ又はアルキル-DHAP シンターゼの活性低下

Definiteとしては、下記①又は②のいずれかに該当する症例とする。

①上記、診断基準(1)～(3)の項目を全て満たすもの

②(1)～(3)の項目1つ以上に DHAP アシルトランスフェラーゼ又はアルキル-DHAP シンターゼの遺伝子変異を認めるもの

## <診断基準>

### レフサム病の診断基準

#### A. 症状

発症年齢は7か月から50歳で、発症時期と重症度は必ずしも関連しない。多くの症例は必発である網膜色素変性症による夜盲で発症するが、小児期には気づかれないこともある。さらに視野狭窄も来す。その他の症状は頻度順に嗅覚障害、多発ニューロパチー、聴力障害、小脳失調、魚鱗癬を呈する。さらに不整脈や心筋症、突然死を来す症例も存在する。未治療症例の予後は不良で、約半数は30歳前に死亡しており、死因として心筋症による突然死が最も多い。経過は慢性進行性であるが、体重減少やストレス、外傷、感染を契機に多発ニューロパチーや筋力低下、失調などを急激に来す“急性レフサム病”の報告もある。

#### B. 検査所見

##### 1. 血中フィタン酸の測定

血漿フィタン酸は食事の影響が大きい。多くの症例で200 $\mu$ M以上を示す。またプリスタン酸の増加は認めないため、同時に測定してフィタン酸/プリスタン酸比の増加を確認することも診断に有用である。

##### 2. 髄液タンパク

細胞数の増多を伴わない髄液タンパクの増加を認める。

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

網膜色素変性症、難聴、成人発症の末梢神経障害や小脳失調、魚鱗癬や、フィタン酸の蓄積を認める他のペルオキシソーム病

#### D. 遺伝学的検査

##### 1. *PHYH* 遺伝子の病原性変異

## <診断のカテゴリー>

(1)症状で述べた項目

(2)血中フィタン酸の増加

Definiteとしては、下記①又は②のいずれかに該当する症例とする。

①上記、診断基準(1)、(2)の項目を満たすもの

② *PHYH* 遺伝子変異が同定されたもの

## <診断基準>

### 原発性高シュウ酸尿症 I 型の診断基準

#### A. 症状

発症は乳児期より 50 歳までみられるが、半数以上の症例は 5 歳以前に、90% 以上は 25 歳までに尿路結石の典型的症状である腎仙痛や無症候性血尿で発症する。その後、尿路結石を繰り返し、腎石灰化症、腎不全が進行して、ほとんどの症例で末期の腎不全状態に陥る。診断時までの臨床経過としては、①乳児期に腎結石から腎不全で、②小児から思春期に反復性尿路結石から腎不全で、③成人期に結石で、④腎移植後の再発で、⑤家族歴より発症前に、など多岐に渡る。

腎以外の症状では、致命的な症状として心筋内へのシュウ酸カルシウム沈着による不整脈が挙げられ、本の透析患者の死因の半数を占めている。さらに痛風に類似した骨痛や網膜症、歯の異常、末梢神経障害、腎不全による成長障害などがみられる。

#### B. 検査所見

##### 1. 生化学的検査

尿中シュウ酸、グリコール酸排泄量、血中シュウ酸値の増加を認める。原発性高シュウ酸尿症 II 型ではグリコール酸の尿中排泄増加は認めず、L-グリセリン酸の尿中排泄増加を認める。

##### 2. 腎エコー、単純 CT

腎、上部尿管、膀胱近傍の結石による上部尿路の閉塞のため水腎、水尿管の所見を呈する。さらなる診断には単純 CT が推奨される。

##### 3. 肝生検による AGT 酵素活性の測定

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

繰り返す尿路結石症、腎石灰化症

#### D. 遺伝学的検査

##### 1. AGXT 遺伝子の病原性変異

## <診断のカテゴリー>

(1) 症状で述べた項目

(2) 尿中シュウ酸、グリコール酸排泄量、血中シュウ酸値の上昇

(3) 肝生検による AGT 酵素活性の低下

(4) AGXT 遺伝子変異を認める。

Definite としては、下記①又は②のいずれかに該当する症例とする。

① 上記、診断基準(3)又は(4)の項目を満たすもの

② (3)および(4)が未実施でも(1)及び(2)の項目を満たすもの

## <診断基準>

### アカタラセミア(無カタラーゼ血症)の診断基準

#### A. 症状

多くは幼少期に歯肉部に発症する口腔壊疽を特徴とする。進行性で歯肉辺縁の潰瘍から歯周組織全般の壊疽、骨壊死にまで進行する重症例から、歯槽膿漏程度の軽症例までである。近年では口腔環境の改善や抗生物質の普及により、発症は減少傾向にあると考えられている。また皮膚においては過酸化水素の塗布、付着による黒化で気づく場合もある。

#### B. 検査所見

##### 1. 血中カタラーゼ活性の測定

血液が過酸化水素で黒褐色に変わることよりも可能だが、血液中のカタラーゼ活性を測定することによる。ほとんど認めなければアカタラセミア、50%程度、残存していればヒポカタラセミアと診断される。

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

進行性壊疽性口内炎、歯槽膿漏

#### D. 遺伝学的検査

##### 1. *catalase* 遺伝子の病原性変異

## <診断のカテゴリー>

(1)主要症状および臨床所見で述べた項目

(2)血中カタラーゼ活性の低下

Definite としては、下記①又は②のいずれかに該当する症例とする。

①上記、診断基準(1)、(2)の項目を全て満たすもの

②*catalase* 遺伝子変異が同定されたもの



<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	自覚症状及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	自覚症状及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: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

**食事・栄養(N)**

0. 症候なし。

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

## 呼吸(R)

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

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 258 ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症

### ○ 概要

#### 1. 概要

ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼの先天性な欠損又は活性低下により、ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の蓄積が生じる疾患である。

#### 2. 原因

常染色体性潜性遺伝(劣性遺伝)形式をとる遺伝性疾患。

#### 3. 症状

新生児早期から、哺乳開始後、不機嫌、食欲不振、下痢、嘔吐などの消化器症状、体重増加不良、採血後の止血困難などがみられる。低血糖、尿細管障害、白内障、肝障害(黄疸、肝脾腫、肝逸脱酵素上昇など)を来し、凝固系異常、溶血性貧血の所見を示すこともある。ガラクトース高値が大腸菌発育を促進するため敗血症、髄膜炎などの感染症を併発することが多い。乳糖除去を行わなければ致命的疾患である。また早期に診断され治療開始されても、慢性期に神経精神症状、卵巣機能不全などの合併症を来すことがあり注意が必要である。

#### 4. 治療法

食事療法によるガラクトース制限を行う。

#### 5. 予後

適切な治療が行われなければ致命的であり、早期診断され治療開始されても慢性期に合併症を認めることがあり注意を要する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)  
100人未満
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(進行性である。)
4. 長期の療養  
必要(食事療法の継続と合併症発生の観察が必要。)
5. 診断基準  
あり(日本先天代謝異常学会作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

小児科学会、日本先天代謝異常学会

## <診断基準>

Definite を対象とする。

### (1)臨床症状

#### ①ガラクトース血症Ⅰ型:ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ(GALT)欠損症

常染色体性潜性遺伝(劣性遺伝)疾患で、日本での発生頻度は約 1/90 万。新生児早期から、哺乳開始後、不機嫌、食欲不振、下痢、嘔吐などの消化器症状、体重増加不良がみられる。低血糖、尿細管障害、白内障、肝障害(黄疸、肝脾腫、肝逸脱酵素上昇など)を来し、敗血症、髄膜炎などの感染症を併発する。乳糖除去を行わなければ致命的疾患である。

### (2)一般検査所見

病状に応じて肝逸脱酵素の上昇、ビリルビン値の上昇、腎機能異常、易感染性を認める。

### (3)診断の根拠となる特殊検査

ガラクトース血症は新生児マススクリーニングの対象疾患であり、ポイトラー法により GALT 活性が、酵素法によりガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の定量が行われる。疾患特異的な検査として遺伝子解析も行われる。

ガラクトース血症Ⅰ型:GALT 欠損症

ポイトラー法、ペイゲン法ともに異常となる。酵素法によるガラクトース、ガラクトース-1-リン酸値の測定ではともに 40~50mg/dL 以上となることが多い。

- ① 酵素法によるガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の測定で異常高値を示す(ガラクトース-1-リン酸; 15mg/dL 以上)もの。
- ② ポイトラー法で、正常でみられる蛍光反応が減弱あるいは消失している。
- ③ 遺伝子解析で *GALT* 遺伝子に遺伝子変異を認めるもの。

### (4)鑑別診断

#### ①ガラクトース血症Ⅱ型:ガラクトキナーゼ欠損症

ガラクトース高値を認めるが、ガラクトース-1-リン酸を検出せず、ガラクトキナーゼ活性低下または *GALK1* 遺伝子に遺伝子変異を認める。

#### ②ガラクトース血症Ⅲ型:UDP ガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症

ガラクトース-1-リン酸がガラクトースよりも優位に上昇し、UDP ガラクトース-4-エピメラーゼ活性低下または *GALE* 遺伝子に遺伝子変異を認める。

#### ③ガラクトース血症Ⅳ型:ガラクトースムタロターゼ欠損症

ガラクトース高値を認めるが、ガラクトース-1-リン酸が極めて低値または検出せず、ガラクトースムタロターゼ活性低下または *GALM* 遺伝子に遺伝子変異を認める。

④胆汁うっ滞を来す疾患

ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の上昇のほか、胆汁うっ滞、肝機能障害など病状に合わせた種々の症状を認める。

⑤門脈体循環シャント

総胆汁酸高値を認めるが、ビリルビン、肝機能障害は原則として認めない。アンモニア値の高値も認めることがある。シャント血管の自然閉鎖は生後1年ころまで期待できるが、それ以降はコイル塞栓術や外科手術が必要となることが多い。胆汁酸高値が持続する場合は腹部エコー、造影CTなどで異常血管を検索する。

⑥シトルリン欠損症

胆汁うっ滞性肝障害に加え、血中アミノ酸分析においてスレオニン/セリン比の上昇、シトルリン、チロシン、フェニルアラニン、メチオニンの高値などが認められる。

⑦ファンコニー・ビッケル(Fanconi-Bickel)症候群

汎アミノ酸尿、尿糖、ガラクトース尿などを認める。

⑧G6PD 欠損症

ポイトラー法では異常を認めるが、ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の上昇は認めない。乾燥が不十分など、濾紙血の検体不良でも同様の所見となるので注意が必要である。

### 診断のカテゴリー

診断の根拠となる特殊検査の①に加え、②または③のいずれかを満たし、鑑別疾患を除外できるものを Definite とする。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)

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

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

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

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

**総合評価**

I からVIまでの各評価及び総点数をもとに最終評価を決定する。

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

**注意**

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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



## ○ 概要

## 1. 概要

大理石骨病は、破骨細胞の機能不全による骨吸収障害により、びまん性の骨硬化を呈する症候群である。破骨細胞機能不全をもたらす原因は多相であるため、遺伝的異質性の高い疾患であり、症状も早期に発症する重症の新生児型／乳児型、中等度の中間型、軽症の遅発型まで多様である。未熟骨（一次骨梁）の成熟骨（緻密骨）への置換が障害される結果、未熟骨で覆い尽くされた骨は硬化しているにもかかわらず脆い。また、過剰な未熟骨は骨髓腔の狭小化をもたらし、骨髓機能不全（貧血、易感染性、出血傾向、肝脾腫など）を引き起こす。頭蓋底の骨肥厚による脳神経症状（難聴、視力障害、顔面神経麻痺）を呈することもある。

## 2. 原因

破骨細胞の形成や機能に関連する複数の遺伝子異常（*TCIRG1*、*CLCN7*、*OSTM1*、*TNFSF11* (*RANKL*)、*TNFRSF11A* (*RANK*)、*PLEKHM1*、*CA2*、*LRP5*、*IKBK* (*NEMO*)、*FERMT3* (*KIND3*)、*RASGRP2* (*CalDAG-GEF1*)、*SNX10*) が報告されている。新生児型／乳児型及び中間型は常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）、遅発型は常染色体顕性遺伝（優性遺伝）である。

## 3. 症状

新生児型／乳児型は早期より重度の骨髓機能不全、脳神経症状、水頭症、低カルシウム血症、成長障害などを呈する。汎血球減少となるため感染や出血を生じやすく、幼児期までの死亡率は高い。中間型は小児期に発症して骨折、骨髓炎、難聴、低身長、歯牙の異常など種々の症状を呈するが、骨髓機能不全は重篤ではない。遅発型では骨髓機能不全は認められず、病的骨折、下顎の骨髓炎、顔面神経麻痺などで診断されることが多い。このタイプでは他の理由で施行されたレントゲン検査によって偶然発見されることもある。X線所見としては、頭蓋底や眼窩縁の骨硬化像、長管骨骨幹端の *undermodeling* (Erlenmeyer フラスコ状変形)、椎体終板の硬化像（サンドイッチ椎体、ラガージャージ椎体）などを共通とする。

## 4. 治療法

重症の新生児／乳児型では骨髓移植、造血幹細胞移植などが試みられているが、確立されたものはない。種々の症状に応じての対症療法が中心となるが、骨折に関しては著しい骨硬化により手術による固定材の刺入が極めて困難であり、また骨癒合も遷延化するため難治性となることが多い。特に成人期以降の骨折治療は極めて難渋する。骨髓炎は遷延化することが多く、長期にわたる薬物治療を要する。進行性の難聴に対しては補聴器が必要となる。

## 5. 予後

新生児／乳児型では重度の貧血、出血、肺炎、敗血症などにより乳幼児期に死亡するものがある。中間型の長期予後に関しては不明な点が多い。遅発型の生命予後は良い。成人期以降では骨折の遷延治癒や偽関節、骨髓炎、進行性の難聴などが日常生活における問題となり、長期にわたる治療が必要となることがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(破骨細胞の機能不全が関与しており、複数の責任遺伝子が同定されている。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(骨髄移植、造血幹細胞移植、インターフェロンやプレドニンによる薬物療法などが試みられている。)
4. 長期の療養  
必要(新生児/乳児型は生命維持のための治療が必要である。軽症型でも骨折、骨髄炎、視力、聴力障害の危険性が生涯にわたり潜在する。)
5. 診断基準  
あり(日本整形外科学会作成)
6. 重症度分類  
新生児/乳児型では生命維持が問題となる。中間型及び遅発型では骨折、視力・聴力障害、骨髄炎などにより重症度が変化するため modified Rankin Scale(mRS)を用いて3以上を対象とする。

○ 情報提供元

日本整形外科学会(小児整形外科委員会)

当該疾病担当者 名古屋大学整形外科 准教授 鬼頭浩史

日本小児科学会

当該疾病担当者 東京大学医学部附属病院リハビリテーション科 教授 芳賀信彦

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 大理石骨病の診断基準

#### A. 症状

1. 病的骨折
2. 肝脾腫
3. 脳神経症状(視力・聴力障害、顔面神経麻痺など)
4. 骨髄炎
5. 歯牙形成不全

#### B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見
  - ①貧血(11.0g/dL 以下)
  - ②白血球減少(3,000/ $\mu$ L 以下)
  - ③血小板減少(10 万/ $\mu$ L 以下)
  - ④低カルシウム血症(総血漿カルシウム濃度 8.0mg/dL 以下)
2. 画像検査所見
  - ①びまん性骨硬化像
  - ②頭蓋底や眼窩縁の骨硬化像
  - ③長管骨骨幹端の Erlenmeyer フラスコ状変形
  - ④サンドイッチ椎体・ラガージャージ椎体

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

濃化異骨症、骨斑紋症、流蠟骨症、骨線状症、カムラティ・エンゲルマン症候群(骨幹異形成症)、異骨性骨硬化症

#### D. 遺伝学的検査

*TCIRG1*、*CLCN7*、*OSTM1*、*TNFSF11 (RANKL)*、*TNFRSF11A (RANK)*、*PLEKHM1*、*CA2*、*LRP5*、*IKBK*  
*(NEMO)*、*FERMT3 (KIND3)*、*RASGRP2 (Ca/DAG-GEF1)*、*SNX10*いずれかの遺伝子変異を認める。

## <診断のカテゴリー>

Definite:

- (1) Aのうち3項目以上+Bのうち4項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの
- (2) Aのうち1項目以上+Bのうち3項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: Aのうち2項目以上+Bのうち3項目以上(ただし、Bの2のいずれかを含む。)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>

modified Rankin Scale (mRS) の評価スケールを用いて、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	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である
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	自覚症状及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: 発症以前の活動が全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	

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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