

指定難病とすべき疾病の
支給認定にかかる基準

第2回、第3回資料より
修正を行った個票

16 クロウ・深瀬症候群

○ 概要

1. 概要

これまで Crow-Fukase 症候群、POEMS 症候群、高月病、PEP 症候群などの名称で呼ばれているが、これらはすべて同一の疾患である。現在本邦においてはクロウ・深瀬症候群 (Crow-Fukase 症候群)、欧米では POEMS 症候群と呼ばれることが多い。POEMS とは、多発性神経炎、臓器腫大、内分泌異常、M 蛋白、皮膚症状の頭文字を表している。1997 年に本症候群患者血清中の血管内皮増殖因子 (VEGF) が異常高値となっていることが報告されて以来、VEGF が多彩な症状を惹起していることが推定されている。すなわち本症候群は形質細胞単クローン性増殖が基礎に存在し、多発ニューロパチーを必須として、多彩な症状を併存する症候群と定義し得る。

疫学としては、深瀬らの報告以来、我が国において多くの報告がある。発症に地域特異性はなく、全国に広く分布している。また 1995 年に高月は、発症は 20 歳代から 80 歳代と広く分布していることを報告した。平均発症年齢は男女ともに 48 歳であり、多発性骨髄腫に比較して約 10 歳若かった。2004 年の厚生労働省難治性疾患克服研究事業「免疫性神経疾患に関する調査研究班」による全国調査では、国内に約 340 名の患者がいることが推定された。欧米からの報告は少なく、日本においてより頻度の高い疾患であるとされている。

2. 原因

本症候群の多彩な病像の根底にあるのが形質細胞の増殖であり、おそらく形質細胞から分泌される VEGF が多彩な臨床症状を惹起していることが実証されつつある。VEGF は強力な血管透過性亢進および血管新生作用を有するため、浮腫、胸・腹水、皮膚血管腫、臓器腫大などの臨床症状を説明しやすい。しかし全例に認められる末梢神経障害 (多発ニューロパチー) の発症機序については必ずしも明らかではない。血管透過性亢進により血液神経関門が破綻し、通常神経組織が接することのない血清蛋白が神経実質に移行することや神経血管内皮の変化を介して循環障害がおこるなどの仮説があるが実証には至っていない。

3. 症状

約半数の患者は、末梢神経障害による手や足先のしびれ感や脱力で発症し、この症状が進行するにつれて、皮膚の色素沈着や手足の浮腫が出現する。残りの半数では、胸水・腹水や浮腫、皮膚症状、男性では女性化乳房から発症する。これらの症状は未治療では徐々に進行して行き、次第に様々な症状が加わってくる。診断は末梢神経障害や骨病変の精査、血液検査による M 蛋白の検出や血管内皮増殖因子の高値などに基づいてなされる。

4. 治療法

標準的治療法は確立されていない。現状では以下のような治療が行われており、新規治療も試みられている。少なくとも形質細胞腫が存在する症例では、病変を切除するか、あるいは化学療法にて形質細胞の増殖を阻止すると症状の改善をみると、血清 VEGF 値も減少することから、形質細胞腫とそれに伴う高 VEGF 血症が治療のターゲットとなる。

(1) 孤発性の形質細胞腫が存在する場合は、腫瘍に対する外科的切除や局所的な放射線療法が選択される。しかし腫瘍が孤発性であることの証明はしばしば困難であり、形質細胞の生物学的特性から、腫瘍部以外の骨髄、リンパ節で増殖している可能性は否定できず、局所療法後には慎重に臨床症状と VEGF

のモニターが必要である。

- (2)明らかな形質細胞腫の存在が不明な場合、又は多発性骨病変が存在する場合は全身投与の化学療法を行う。同じ形質細胞の増殖性疾患である多発性骨髄腫の治療が、古典的なメルファラン療法に加えて自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法、サリドマイド、あるいはボルテゾミブ（プロテアソーム阻害剤）などによる分子標的療法に移行していることに準じて、本症候群でも移植療法、サリドマイド療法が試みられている。副腎皮質ステロイド単独の治療は一時的に症状を改善させるが、減量により再発した際には効果がみられないことが多く推奨されない。

5. 予後

有効な治療法が行われない場合の生命予後は不良である。副腎皮質ステロイド主体の治療が行われていた 1980 年代までは平均生存期間は約3年であった。メルファラン療法が中心であった 1990 年代には平均生存期間は 5～10 年と改善が見られたが治療効果は不十分であった。全身性浮腫による心不全、心膜液貯留による心タンポナーデ、胸水による呼吸不善、感染、血管内凝固症候群、血栓塞栓症などが死因となる。2000 年頃から行われ始めた自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法の中期（治療後数年）予後は良く長期寛解が期待されているが、移植後5年以上経過すると一定の頻度で再発がみられ、長期予後については今後の検討が必要である。本邦から 9 症例におけるサリドマイド療法の有効性を示す報告がなされている、現在サリドマイド療法に関する多施設共同ランダム化群間比較の医師主導治験が進行中である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
340 人（研究班による）
2. 発病の機構
不明（VEGF の関与が示唆されている）
3. 効果的な治療方法
未確立（根治療法は確立していない。）
4. 長期の療養
必要（一定の頻度で再発がみられる）
5. 診断基準
あり（学会関与の診断基準等あり）
6. 重症度分類
Barthel Indexを用いて、85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

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

研究代表者 金沢医科大学医学部神経内科学 教授 松井 真

研究分担者 千葉大学医学部神経内科 教授 桑原 聡

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

Crow-Fukase (POEMS)症候群

DefiniteとProbableを対象とする。ただし、多発性骨髄腫の診断基準に合致するものは除く。

診断基準

Definite	大基準を3 項目とも満たしかつ小基準を1 項目以上満たす者
Probable	大基準のうち末梢神経障害（多発ニューロパチー）と血清 VEGF 上昇を満たし、かつ小基準を1 項目以上満たす者
Possible	大基準のうち末梢神経障害（多発ニューロパチー）を満たし、かつ小基準を2 項目以上満たす者

大基準： 多発ニューロパチー（必須項目）
血清VEGF上昇（1000 pg/ml 以上）
M蛋白（血清または尿中M蛋白陽性〔免疫固定法により確認〕）

小基準：骨硬化性病変、キャッスルマン病、臓器腫大、浮腫、胸水、腹水、心嚢水、内分泌異常（副腎、甲状腺、下垂体、性腺、副甲状腺、膵臓機能）、皮膚異常（色素沈着、剛毛、血管腫、チアノーゼ、爪床蒼白）、乳頭浮腫、血小板増多

※ただし、甲状腺機能異常、膵臓機能異常については有病率が高いため
単独の異常では小基準の1 項目として採用しない。

<重症度分類>

機能的評価:Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

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

17 多系統萎縮症

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

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

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

れる。

4. 治療法

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

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成24年度医療受給者証保持者数)
11,733人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(根治的治療はない)
4. 長期の療養
必要(進行性に増悪する)
5. 診断基準
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を改訂)
6. 重症度分類
Barthel Indexを用いて85点以下を対象とする。

○ 情報提供元

神経・筋疾患調査研究班(運動失調症)「運動失調症の医療基盤に関する研究班」
研究代表者 国立精神・神経医療研究センター 病院長 水澤英洋

○ 付属資料

診断基準
重症度基準

<診断基準>

Probable MSA、Definite MSA を対象とする。

1.共通事項

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

2.主要症候

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

3.画像検査所見

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

4.病型分類

初発症状による分類(MSA の疾患概念が確立する以前の分類)

オリブ橋小脳萎縮症: 小脳性運動失調で初発し、主要症候であるもの。

線条体黒質変性症: パーキンソニズムで初発し、主要症候であるもの。

シャイ・ドレーガー症候群: 自律神経障害で初発し、主要症候であるもの。

国際的 Consensus criteria による分類

MSA-C: 診察時に小脳性運動失調が主体であるもの

MSA-P: 診察時にパーキンソニズムが主体であるもの

5.診断確度の分類

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

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

6.鑑別診断

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

<重症度分類>

機能的評価:Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

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

18 脊髄小脳変性症(多系統萎縮症を除く)

○ 概要

1. 概要

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

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

2. 原因

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

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

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

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

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

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

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

3. 症状

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

4. 治療法

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

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

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

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

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

25,447 人

2. 発病の機構

不明(遺伝的素因が示唆される)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法なし)

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)

6. 重症度分類

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

○ 情報提供元

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

研究代表者 国立精神・神経医療研究センター 病院長 水澤英洋

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

【主要項目】

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

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

診断確度の分類

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

<重症度分類>

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

小脳失調

Table 2 Clinical seriousness of spinocerebellar degeneration (1992).

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

※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。

39 スティーブンス・ジョンソン症候群

○ 概要

1. 概要

スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)は、高熱や全身倦怠感などの症状を伴って、口唇・口腔、眼、外陰部などを含む全身に紅斑、びらん、水疱が多発する疾患である。

2. 原因

スティーブンス・ジョンソン症候群は薬剤やウイルス感染、マイコプラズマ感染などが契機となり、免疫学的な変化が生じ、主として皮膚・粘膜に重篤な病変がもたらされると推定されている。

基本的病態は、HLA などの遺伝的背景を有するヒトにおいて、活性化されたリンパ球が、表皮を傷害することにより生じる。傷害の機序に関しては、Fas-FasL 相互作用によるアポトーシス、グラニューライシンの関与、感染による制御性 T 細胞の機能低下などの関与が推測されているが解明されていない。

3. 症状

全身症状：高熱が出現し、全身倦怠感、食欲低下などが認められる。

皮膚病変：全身に大小さまざまな滲出性(浮腫性)紅斑、水疱を有する紅斑～紫紅色斑が多発散在する。

非典型的ターゲット(標的状)紅斑の中心に水疱形成がみられる。水疱は破れてびらんとなる。スティーブンス・ジョンソン症候群の水疱、びらんなどの表皮剥離体表面積は 10%未満である。

粘膜病変：口唇・口腔粘膜、鼻粘膜に発赤、水疱が出現し、水疱は容易に破れてびらんとなり、血性痂皮を付着するようになる。有痛性で摂食不良をきたす。眼では眼球結膜の充血、眼脂、偽膜形成などが認められる。外陰部、尿道、肛門周囲にはびらんが生じて出血をきたす。時に上気道粘膜や消化管粘膜を侵し、呼吸器症状や消化管症状を併発する。

4. 治療法

早期診断と早期治療が大切である。スティーブンス・ジョンソン症候群の治療として、まず感染の有無を明らかにした上で、被疑薬の中止を行い、原則として入院の上で加療する。いずれの原因においても発疹部の局所処置に加えて厳重な眼科的管理、補液・栄養管理、感染防止が重要である。

治療指針としてはステロイド薬の全身投与を第一選択とする。重症例においては発症早期(発症7日前後まで)にステロイドパルス療法を含む高用量のステロイド薬を開始し、発疹の進展がないことを確認して減量を進める。さらにステロイド薬投与で効果がみられない場合には、免疫グロブリン製剤大量静注療法や血漿交換療法を併用する。

5. 予後

スティーブンス・ジョンソン症候群では多臓器不全、敗血症などを合併する。死亡率は約3%である。失明に至る視力障害、瞼球癒着、ドライアイなどの眼後遺症を残すことが多い。また、閉塞性細気管支炎による呼吸器傷害や外陰部癒着、爪甲の脱落、変形を残すこともある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)
59 人(中毒性表皮壊死症との合計)
2. 発病の機構
不明(免疫学的な機序が示唆されている)
3. 効果的な治療方法
未確立(根治的治療なし)
4. 長期の療養
必要(しばしば後遺症を残す)
5. 診断基準
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)
6. 重症度分類
Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症(SJS/TEN)重症度スコア判定を用い、
中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班」

研究代表者 杏林大学医学部皮膚科学 主任教授 塩原 哲夫

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

Stevens-Johnson Syndrome

(SJS、スティーブンス・ジョンソン症候群、皮膚粘膜眼症候群)

(1) 概念

発熱を伴う口唇、眼結膜、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹および皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剥離などの表皮の壊死性障害を認める。原因の多くは、医薬品である。

(2) 主要所見(必須)

- ① 皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変(出血性あるいは充血性)がみられること。
- ② しばしば認められるびらんもしくは水疱は、体表面積の10%未満であること。
- ③ 発熱。

(3) 副所見

- ④ 疹は非典型的ターゲット状多形紅斑。
- ⑤ 眼症状は眼表面上皮欠損と偽膜形成のどちらか、あるいは両方を伴う両眼性の急性角結膜炎。
- ⑥ 病理組織学的に、表皮の壊死性変化を認める。

ただし、中毒性表皮壊死症(Toxic epidermal necrolysis: TEN)への移行があり得るため、初期に評価を伴った場合には、極期に再評価を行う。

主要項目の3項目すべてをみたす場合スティーブンス・ジョンソン症候群と診断する。

ただし、医薬品副作用被害救済制度において、副作用によるものとされた場合は対象から除く。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

重症度基準

Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症(SJS/TEN)重症度スコア判定

1 粘膜疹			
眼病変	上皮の偽膜形成	1	}
	上皮びらん		
	結膜充血		
	視力障害		
	ドライアイ		
口唇, 口腔内	口腔内広範囲に血痂, 出血を伴うびらん	1	}
	口唇にのみ血痂, 出血を伴うびらん	1	
	血痂, 出血を伴わないびらん		
	陰部びらん		1
2 皮膚の水疱, びらん			
	30% 以上		3
	10~30%	2	
	10% 未満		1
3	38℃以上の発熱		1
4	呼吸器障害		1
5	表皮の全層性壊死性変化		1
6	肝機能障害(ALT> 100IU/L)	1	

これらの項目
は複数選択可

軽症:2 点未満

中等症:2 点以上~6 点未満

重症:6 点以上 (ただし, 以下はスコアに関わらず重症と判断する)

- 1) 角結膜上皮の偽膜形成, びらんが高度なもの
- 2) SJS/TEN に起因する呼吸障害のみられるもの
- 3) びまん性紅斑進展型 TEN

※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。

40 中毒性表皮壊死症

○ 概要

1. 概要

中毒性表皮壊死症(TEN)は、高熱や全身倦怠感などの症状を伴って、口唇・口腔、眼、外陰部などを含む全身に紅斑、びらんが多発する重篤な疾患である。ライエル症候群とも称されることがある。中毒性表皮壊死症は、スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)から進展する場合が多い。

2. 原因

中毒性表皮壊死症は薬剤や感染症などが契機となり、免疫学的な変化が生じ、皮膚・粘膜に重篤な病変がもたらされると推定されている。消炎鎮痛薬、抗菌薬、抗けいれん薬、高尿酸血症治療薬などの薬剤が発症に関与することもある。

基本的病態は、HLA などの遺伝的背景を有するヒトにおいて、活性化されたリンパ球から産生される因子が、表皮を傷害することにより生じる。表皮の傷害に関与する因子としては、FasL、グラニューライシンなどの関与が考えられるが解明されていない。その他の機序として、併発する感染症による制御性 T 細胞の機能低下などが推測されている。

3. 症状

全身症状：高熱が出現し、脱水、全身倦怠感、食欲低下などが認められ、非常に重篤感がある。

皮膚病変：大小さまざまな滲出性(浮腫性)紅斑、水疱を有する紅斑～紫紅色斑が全身に多発散在する。

紅斑は急速に融合し、拡大する。水疱は容易に破れて有痛性のびらんとなる。一見正常にみえる皮膚に軽度の圧力をかけると表皮が剝離し、びらんを生じる(ニコルスキー現象と呼ばれる)。中毒性表皮壊死症の水疱、びらんなどの表皮剝離体表面積は 10%以上である。

粘膜病変：口唇・口腔粘膜、鼻粘膜に発赤、水疱が出現し、水疱は容易に破れてびらんとなり、血性痂皮を付着するようになる。口腔～咽頭痛がみられ、摂食不良をきたす。眼では眼球結膜の充血、眼脂、偽膜形成などが認められる。外陰部、尿道、肛門周囲にはびらんが生じて出血をきたす。時に上気道粘膜や消化管粘膜を侵し、呼吸器症状や消化管症状を併発する。

4. 治療法

中毒性表皮壊死症の治療として、まず感染の有無を明らかにした上で被疑薬の中止を行い、入院の上で加療する。皮疹部の局所処置に加えて厳重な眼科的管理、補液・栄養管理、感染防止が重要である。

全身性ステロイド薬投与を第一選択とし、症状の進展が止まった後に減量を慎重に進める。重症例では発症早期(発症7日前後まで)にステロイドパルス療法を含む高用量のステロイド薬を投与し、その後、漸減する。初回のステロイドパルス療法で効果が十分にみられない場合、または症状の進展が治まった後に再燃した場合は、数日後に再度ステロイドパルス療法を施行するか、あるいは後述のその他の療法を併用する。

ステロイド薬で効果がみられない場合には免疫グロブリン製剤大量静注療法や血漿交換療法を併用す

る。

5. 予後

スティーブンス・ジョンソン症候群に比べ、中毒性表皮壊死症では多臓器不全、敗血症、肺炎などを高率に併発し、しばしば、致死的状态に陥る。死亡率は約 20%である。基礎疾患としてコントロール不良の糖尿病や腎不全がある場合には、死亡率が極めて高い。視力障害、瞼球癒着、ドライアイなどの後遺症を残すことが多い。また、閉塞性細気管支炎による呼吸器傷害や外陰部癒着、爪甲の脱落、変形を残すこともある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

59 人(スティーブンス・ジョンソン症候群との合計)

2. 発病の機構

不明(免疫学的な機序が示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治的治療なし)

4. 長期の療養

必要(しばしば後遺症を残す)

5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)

6. 重症度分類

Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症重症度スコア判定を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班」

研究代表者 杏林大学医学部皮膚科学 主任教授 塩原 哲夫

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

Toxic epidermal necrolysis (TEN、中毒性表皮壊死症、ライエル症候群)

(1) 概念

広範囲な紅斑と、全身の10%以上の水疱、表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め、高熱と粘膜疹を伴う。原因の大部分は医薬品である。

(2) 主要所見(必須)

- ① 表面積の10%を超える水疱、表皮剥離、びらん。
- ② ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(SSSS)を除外できる。
- ③ 発熱。

(3) 副所見

- ④ 疹は広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑である。
- ⑤ 粘膜疹を伴う。眼症状は眼表面上皮欠損と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の急性角結膜炎。
- ⑥ 病理組織学的に、顕著な表皮の壊死を認める。

主要3項目のすべてを満たすものをTENとする。

ただし、医薬品副作用被害救済制度において、副作用によるものとされた場合は対象から除く。

○サブタイプの分類

1型: SJS進展型(TEN with spots)

2型: びまん性紅斑進展型(TEN without spots)

3型: 特殊型

○参考所見

治療等の修飾により、主要項目1の体表面積10%に達しなかったものを不全型とする。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする

重症度基準

Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症(SJS/TEN)重症度スコア判定

1 粘膜疹			
眼病変	上皮の偽膜形成	1	}
	上皮びらん	1	
	結膜充血	1	
	視力障害	1	
	ドライアイ	1	
口唇, 口腔内	口腔内広範囲に血痂, 出血を伴うびらん	1	}
	口唇にのみ血痂, 出血を伴うびらん	1	
	血痂, 出血を伴わないびらん	1	
陰部びらん		1	
2 皮膚の水疱, びらん			
30% 以上		3	
10~30%		2	
10% 未満		1	
3 38℃以上の発熱		1	
4 呼吸器障害		1	
5 表皮の全層性壊死性変化		1	
6 肝機能障害(ALT> 100IU/L)		1	

これらの項目
は複数選択可

軽症:2 点未満

中等症:2 点以上~6 点未満

重症:6 点以上 (ただし, 以下はスコアに関わらず重症と判断する)

- 1) 角結膜上皮の偽膜形成, びらんが高度なもの
- 2) SJS/TEN に起因する呼吸障害のみられるもの
- 3) びまん性紅斑進展型 TEN

※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。

35 神経線維腫症

○ 概要

1. 概要

神経線維腫症Ⅰ型(NF1、レックリングハウゼン病)はカフェ・オ・レ斑と神経線維腫を主徴とし、そのほか骨、眼、神経系、(副腎、消化管)などに多彩な症候を呈する母斑症であり、常染色体性優性の遺伝性疾患である。

神経線維腫症Ⅱ型(NF2、neurofibromatosis type2)は、両側性に発生する聴神経鞘腫(前庭神経鞘腫)を主徴とし、その他の神経系腫瘍(脳および脊髄神経鞘腫、髄膜腫、脊髄上衣腫)や皮膚病変(皮下や皮内の神経鞘腫、色素斑)、眼病変(若年性白内障)を呈する常染色体優性の遺伝性疾患である。

2. 原因

神経線維腫症Ⅰ型(NF1、レックリングハウゼン病)は、NF1 遺伝子に変異を来し、Ras の恒常的な活性化のため、Ras/MAPK 経路の活性化と PI3K/AKT 経路の活性化を生じ、神経線維腫をはじめとし、多種の病変を生じると推測されている。しかし、詳しい機構については不明な点も多い。

神経線維腫症Ⅱ型では、腫瘍抑制因子である merlin の遺伝子に異常が生じ、正常な merlin ができないために発症するとされている。神経線維腫症Ⅰ型(NF1、レックリングハウゼン病)は、原因遺伝子は 17 番染色体長腕(17q11.2)に位置し、その遺伝子産物は neurofibromin (ニューロフィブロミン)と呼ばれ、Ras 蛋白の機能を制御して細胞増殖や細胞死を抑制することにより、腫瘍の発生と増殖を抑制すると考えられている。NF1 遺伝子に変異を来した神経線維腫症Ⅰ型では、Ras の恒常的な活性化のため、Ras/MAPK 経路の活性化と PI3K/AKT 経路の活性化を生じ、神経線維腫をはじめとし、多種の病変を生じると推測されている。しかし、詳しい機構については不明な点も多い。

神経線維腫症Ⅱ型の責任遺伝子は第 22 染色体長腕 22q12 に存在し、この遺伝子が作り出す蛋白質は merlin (または schwannomin) と名付けられている。merlin は腫瘍抑制因子として働くと考えられている。神経線維腫症Ⅱ型では、merlin の遺伝子に異常が生じ、正常な merlin ができないために発症する。同様に、神経線維腫症Ⅱ型以外の一般の神経鞘腫・髄膜腫・脊髄上衣腫などでも merlin の遺伝子に異常が見つかった。

3. 症状

神経線維腫症Ⅰ型(NF1、レックリングハウゼン病)は、以下の症状を特徴とする。

カフェ・オ・レ斑や神経線維腫を認め、皮膚の神経線維腫は思春期頃より全身に多発する。このほか末梢神経内の神経線維腫、びまん性の神経線維腫がみられることもある。

その他の症候として雀卵斑様色素斑などの皮膚病変。頭蓋骨・顔面骨の骨欠損、脊柱・胸郭の変形などの骨病変。虹彩小結節などの眼病変。神経膠腫などの脳脊髄腫瘍。そのほか unidentified bright object (UBO)、gastrointestinal stromal tumor (GIST)、悪性末梢神経鞘腫瘍、学習障害・注意欠陥多動症などがみられる。神経線維腫症Ⅰ型(NF1、レックリングハウゼン病)は、以下の症状を特徴とする。

カフェ・オ・レ斑—扁平で盛り上がりのない斑であり、色は淡いミルクコーヒー色から濃い褐色に至るまで様々で、色素斑内に色の濃淡はみられない。形は長円形のものが多く、丸みを帯びたなめらかな輪郭を呈している。小児では径 0.5cm 以上、成人では径 1.5cm 以上を基準とする。

神経線維腫—皮膚の神経線維腫は思春期頃より全身に多発する。このほか末梢神経内の神経線維腫 (nodular plexiform neurofibroma)、びまん性の神経線維腫 (diffuse plexiform neurofibroma) がみられることもある。悪性末梢神経鞘腫瘍は末梢神経から発生する肉腫で患者の 2~4% に生じる。

その他の症候：皮膚病変—雀卵斑様色素斑、大型の褐色斑、貧血母斑、若年性黄色肉芽腫、有毛性褐色斑など。骨病変—頭蓋骨・顔面骨の骨欠損、四肢骨の変形・病的骨折、脊柱・胸郭の変形など。眼病変—虹彩小結節 (Lisch nodule)、視神経膠腫など。脳脊髄腫瘍—視神経膠腫、毛様細胞性星細胞腫、脊髄腫瘍など。そのほか unidentified bright object (UBO)、gastrointestinal stromal tumor (GIST)、褐色細胞腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、学習障害・注意欠陥多動症などがみられる。

神経線維腫症Ⅱ型 (NF2, neurofibromatosis type2) は、発症年齢は様々であるが、10~20 歳代の発症が多い。両側聴神経鞘腫と多数の神経系腫瘍が生じるものである。最も多い症状は、聴神経鞘腫による難聴・ふらつきで、脊髄神経鞘腫による手足のしびれ・知覚低下・脱力もおこる。その他に、頭痛、痙攣、半身麻痺、視力障害などを伴うこともある。

4. 治療法

神経線維腫症Ⅰ型 (NF1、レックリングハウゼン病)

1) 色素斑

約半数の患者が色素斑を整容上の問題と捉えて悩んでいる。しかしながら、現在のところ色素斑を完全に消失させる確実な治療法はないため、希望に応じて対症療法を行う。

2) 神経線維腫

治療を希望する患者に対して、整容的な観点ないし患者の精神的苦痛を改善させるため、外科的切除が第1選択となる。数が少なければ、局所麻酔下に切除する。数が多ければ全身麻酔下に出来る限り切除する。小型のものはトレパンによる切除、電気焼灼術、炭酸ガスレーザーによる切除も有効である。びまん性神経線維腫は内在する豊富な血管に対処しながら切除する。悪性末梢神経鞘腫瘍は早期の根治的切除術を原則とする。

3) 多臓器病変

中枢神経病変、骨病変、褐色細胞腫、消化管間質腫瘍など、種々の多臓器の病変に対する専門的な治療を診療科横断的に行なう。

神経線維腫症Ⅱ型 (NF2, neurofibromatosis type 2)

治療には手術による腫瘍の摘出と定位放射線治療が行われる。薬物療法、遺伝子治療は未だ困難である。聴神経鞘腫については左右の腫瘍サイズと残存聴力に応じて種々の病状が想定され、各病態に応じた治療方針が要求される。一般に、腫瘍が小さい内に手術すれば術後顔面神経麻痺の可能性は低く、聴力が温存できる可能性もある。外科手術の他に、ガンマーナイフなどの定位放射線手術も小さな

腫瘍には有効である。

5. 予後

神経線維腫Ⅰ型の生命の予後は比較的良く、悪性末梢神経鞘腫瘍の合併率は数パーセント以下である。

神経線維腫Ⅱ型(NF2, neurofibromatosis type 2)は、腫瘍があっても何年も無症状で経過することもあるが、特に若年者では腫瘍が成長して、急速に難聴などの神経症状が進行することがある。両側聴神経鞘腫など頭蓋内腫瘍の成長を制御できない場合には生命の危険が高い。過去の調査では、5年・10年・20年生存率は各々85%・67%・38%であった。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成24年度医療受給者証保持者数)

3,588人

2. 発病の機構

不明(遺伝子の異常などを指摘されているが詳細は不明)

3. 効果的な治療方法

未確立(手術で取り切れないことも多い)

4. 長期の療養

必要(聴覚障害、顔面神経麻痺など合併症もある)

5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)

6. 重症度分類

神経線維腫Ⅰ型はDNB分類を用いて、Stage ~~32~~以上を対象とする。

神経線維腫Ⅱ型は研究班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

「神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立研究班」

研究代表者 神戸大学大学院医学系研究科 皮膚科学分野 教授 錦織千佳子

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

神経線維腫症Ⅰ型

1. 主な症候

(1) カフェ・オ・レ斑

扁平で盛り上がりのない斑であり、色は淡いミルクコーヒー色から濃い褐色に至るまで様々で、色素斑内に色の濃淡はみられない。形は長円形のものが多く、丸みを帯びたなめらかな輪郭を呈している。

(2) 神経線維腫

皮膚の神経線維腫は思春期頃より全身に多発する。このほか末梢神経内の神経線維腫(nodular plexiform neurofibroma)、びまん性の神経線維腫(diffuse plexiform neurofibroma)がみられることもある。

2. その他の症候

- ① 皮膚病変－雀卵斑様色素斑、大型の褐色斑、貧血母斑、若年性黄色肉芽腫、有毛性褐青色斑など。
- ② 骨病変－頭蓋骨・顔面骨の骨欠損、四肢骨の変形・骨折、脊柱・胸郭の変形など。
- ③ 眼病変－虹彩小結節(Lisch nodule)、視神経膠腫など。
- ④ 脳脊髄腫瘍－神経膠腫、脳神経ならびに脊髄神経の神経線維腫など。
- ⑤ Unidentified bright object (UBO)
- ⑥ Gastrointestinal stromal tumor (GIST)
- ⑦ 褐色細胞腫
- ⑧ 悪性末梢神経鞘腫瘍
- ⑨ 学習障害・注意欠陥多動症

3. 診断上のポイント

カフェ・オ・レ斑と神経線維腫がみられれば診断は確実である。小児例(pretumorous stage)ではカフェ・オ・レ斑が6個以上あれば本症が疑われ、家族歴その他の症候を参考にして診断する。ただし両親ともに正常のことも多い。成人例ではカフェ・オ・レ斑が分かりにくいことも多いので、神経線維腫を主体に診断する。

神経線維腫症Ⅱ型

1. 診断基準

MRI 又は CT で両側聴神経腫瘍(前庭神経鞘腫)が見つければ神経線維腫症Ⅱ型と診断する。また、親・子ども・兄弟姉妹のいずれかが神経線維腫症Ⅱ型のときには、本人に①片側性の聴神経腫瘍(前庭神経鞘腫)、又は②神経鞘腫・髄膜腫・神経膠腫・若年性白内障のうちいずれか2種類が存在すれば診断が確定する。

2. 検査所見

造影 MRI、聴力検査、眼科的検査が必要で、特に造影 MRI と聴力検査は毎年1～2回定期的に行う必要がある。

頭部造影 MRI では、前庭神経鞘腫・三叉神経鞘腫を始めとする各脳神経鞘腫、髄膜腫のほかに、脳室内腫瘍や眼窩内腫瘍もみられる。また、脊髄造影 MRI では、多発する脊髄神経鞘腫と髄内腫瘍(多くは上衣腫)がみられる。これらの腫瘍は、成長せずに長期間同じ大きさでとどまることもあるが、増大することもあり、成長の予測は困難である。

聴力検査としては、純音聴力検査、語音聴力明瞭度検査、聴覚誘発聴性脳幹反応電位検査を行う。聴力レベル損失と前庭神経鞘腫の大きさは必ずしも相関せず、聴力レベル損失が長期間不変のことや急に悪化することもある。眼科的には白内障検査と視力検査を行う。若年性白内障(posterior subcapsular lenticular cataract)は外国では80%と高率に報告されている。

<重症度分類>

神経線維腫症 I 型

Stage 3以上に該当するものを対象とする

重症度分類

DNB 分類	生活機能と社会的活動度
Stage 1: D1であって、N0かつB0であるもの	日常・社会生活活動にほとんど問題ない
Stage 2: D1又はD2であってN2及びB2を含むもの	日常・社会生活活動に問題あるが軽度
Stage 3: D3であってN0かつB0であるもの	日常生活に <u>軽度の</u> 問題 <u>がないが</u> 、社会生活上の問題が大きい
Stage 4: D3であってN1又はB1のいずれかを含むもの	日常生活に <u>中等度軽度の</u> 問題があり、社会生活上の問題が大きい
Stage 5: D4、N2、B2のいずれかを含むもの	身体的異常が高度で、日常生活の支障が大きい

皮膚**病変**症状

- D1 色素斑と少数の神経線維腫が存在する
- D2 色素斑と比較的多数の神経線維腫が存在する
- D3 顔面を含めて極めて多数の神経線維腫が存在する

(1cm 程度以上のものが概ね 1000 個以上、体の一部から全体数を推定して評価してもよい)

- D4 びまん性神経線維腫などによる機能障害や著しい身体的苦痛
又は悪性末梢神経鞘腫瘍の併発あり

神経症状

- N0 神経症状なし
- N1 麻痺、痛み等の神経症状や神経系に異常所見がある
- N2 高度あるいは進行性の神経症状や異常所見あり

骨**病変**症状

- B0 骨**病変**症状なし
- B1 軽度ないし中等度の骨病変(手術治療を必要としないの脊柱変形またはないし四肢骨変形)あり
- B2 高度の骨病変あり[dystrophic type ないし手術治療を要する難治性の脊柱変形(側弯あるいは後弯)、四肢骨の高度の変形・偽関節・病的骨折、頭蓋骨欠損又は顔面骨欠損] 高度の骨病変あり
[頭蓋骨欠損又は顔面骨欠損、四肢骨の変形・骨折
・偽関節、dystrophic type の脊柱変形(側弯あるいは後弯)]

| _____

神経線維腫症Ⅱ型 重症分類

Stage 1 以上を対象とする。

神経症状

右聴力~~レベル損失~~()dB

右聴力~~レベル低下~~ 70dB 以上 100dB 未満 あり(1 点)

右聴力~~レベル低下~~ 100dB 以上 あり(2 点)

左聴力~~レベル損失~~()dB

右聴力~~レベル低下~~ 70dB 以上 100dB 未満 あり(1 点)

右聴力~~レベル低下~~ 100dB 以上 あり(2 点)

一側顔面神経麻痺 あり(1 点)

両側顔面神経麻痺 あり(2 点)

小脳失調 あり(1 点)

一側又は両側顔面知覚低下 あり(1 点)

嚥下障害または構音障害 あり(2 点)

複視 あり(1 点)

一側失明 あり(2 点)

両側失明 あり(4 点)

半身麻痺 あり(2 点)

失語 あり(2 点)

記銘力低下 あり(1 点)

痙攣発作 あり(1 点)

軽度脊髄症状 あり(2 点)

高度脊髄症状 あり(4 点)

重症度分類

	Score 合計	日常生活	社会生活
Stage 0	0	ほとんど問題ない	ほとんど問題ない
Stage 1	1	軽度の問題あり	軽度の問題あり
Stage 2	2	軽度の問題あり	問題あり
Stage 3	3	問題あり	重度の問題あり
Stage 4	4 以上	支障が大きい	重度の問題あり

※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。

37 表皮水疱症

○ 概要

1. 概要

表皮水疱症は、主として先天的素因により、日常生活で外力の加わる部位に水疱が反復して生ずることを主な臨床症状とする一群の疾患である。本症は、遺伝形式、臨床症状ならびに電顕所見に基づき30以上の亜型に細分されるが、各亜型間に共通する特徴をまとめることにより、7型、4型、又は3型に大別される(表)。これらの分類法のうち、5大病型、すなわち、①単純型、②接合部型、③優性栄養障害型、及び④劣性栄養障害型、⑤キンドラー症候群に分ける方法が最新の分類である。

2. 原因

一般に、単純型と優性栄養障害型は常染色体優性遺伝、接合部型と劣性栄養障害型、キンドラー症候群は常染色体劣性遺伝形式をとる。単純型の水疱はトノフィラメントの異常に起因する基底細胞やヘミデスモゾームの脆弱化に基づく。前者はケラチン5、14 遺伝子、後者はプレクチン遺伝子異常に起因する。プレクチン遺伝子の変異で、幽門閉鎖や筋ジストロフィーを合併することがある。

接合部型は、重症なヘルリッツ型と比較的軽症な非ヘルリッツ型に大別される。ヘルリッツ型は、ラミニン 332(以前はラミニン5と呼ばれる)の遺伝子の変異が原因である。

一方、非ヘルリッツ型の水疱は、その原因として 17 型コラーゲン、ラミニン 332 の遺伝子変異が同定されている。また、 $\alpha 6$ や $\beta 4$ 遺伝子の変異で、幽門閉鎖を合併することがある。

栄養障害型では、優性型も劣性型も、係留線維の構成成分である7型コラーゲンの変異で生ずる。

3. 症状

一般に、四肢末梢や大関節部などの外力を受けやすい部位に、軽微な外力により水疱やびらんを生ずる。水疱・びらん自体は、比較的速やかに治癒し、治癒後、瘢痕も皮膚萎縮も残さないものもあるが、難治性で治癒後に瘢痕を残すものもある。

合併症としては、皮膚悪性腫瘍、食道狭窄、幽門狭窄、栄養不良、貧血(主に鉄欠乏性)、関節拘縮、成長発育遅延などがあり、とくに重症型において問題になることが多い。

4. 治療法

現段階では根治療法は無く、対症療法のみである。その対症療法も病型により異なるので、まず正確な病型診断が必須不可欠である。最新の知見として、劣性重症汎発型の栄養障害型表皮水疱症において、骨髄移植を行い皮疹の改善を認めたという報告がなされている。

また本症は病型によっては種々の合併症を発生することにより、病状が増悪し、患者の日常生活を著しく制限することがあるので、各種合併症に対する処置も必要になる。さらに本症は難治の遺伝性疾患であるため、家系内患者の再発の予防にも配慮する必要がある。

5. 予後

生後間もなく死に至るものから普通の社会生活を送ることが可能な軽症な病型もあるため、まず

正確な病型診断が必要不可欠である。

接合部型あるいは劣性栄養障害型表皮水疱症では、有棘細胞癌などの皮膚悪性腫瘍を併発することが多く、予後を左右することがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

347 人

2. 発病の機構

不明(遺伝子異常が示唆されている)

3. 効果的な治療方法

対症療法のみ

4. 長期の療養

必要(生後間もなく死に至るものから普通の社会生活を送ることが可能な軽症な病型もある)

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あり)

6. 重症度分類

~~平成 12 年度版を用いて、~~中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」

研究代表者 慶應義塾大学医学部皮膚科 教授 天谷 雅行

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

1. 概念

表皮水疱症は、主として先天的素因により、日常生活で外力の加わる部位に水疱が反復して生ずることを主な臨床症状とする一群の疾患である。本症は、遺伝形式、臨床症状ならびに電顕所見に基づき30以上の亜型に細分されるが、各亜型間に共通する特徴をまとめることにより、7型、4型、又は3型に大別される(表)。これらの分類法のうち、5大病型、すなわち、①単純型、②接合部型、③優性栄養障害型、及び④劣性栄養障害型、⑤キンドラー症候群に分ける方法が最新の分類である。

2. 病名診断(表皮水疱症であるか否かの診断)

(1) 主要事項

① 臨床的事項

- (a) 軽微な機械的刺激により皮膚(ときには粘膜)に容易に水疱を生ずる。
- (b) 原則として乳幼児期に発症し、長年月にわたり症状が持続する。
- (c) 薬剤・感染・光線過敏・自己免疫・亜鉛欠乏・重症魚鱗癬・皮膚萎縮症による水疱症を除外できる。

② 病理学的事項: 光顕検査、電顕検査又は表皮基底膜部抗原局在検査により、水疱形成の初発位置は表皮・真皮境界部(表皮内、接合部又は真皮内のいずれか)に一定している。

- (2) 判定: ①(a) (b) (c)のすべてを満たし、かつ②を満たすものを表皮水疱症と診断する。

3. 病型診断(表皮水疱症のうちどの病型であるかの診断)

電顕検査又は表皮基底膜部抗原局在検査により水疱初発位置を確定したのち、次のように病型診断を行う。

- (1) 水疱初発位置が表皮内の場合: 単純型と診断する。
- (2) 水疱初発位置が接合部の場合: 接合部型と診断する。
- (3) 水疱初発位置が真皮内である場合

① 家族内に患者が2人以上発生している場合で、

- (a) 患者が親子関係にあるものは優性栄養障害型と診断する。
- (b) 患者が同胞関係にあるものは劣性栄養障害型またはキンドラー症候群と診断する。

① 家族内に患者が1人のみ(孤発例)の場合で、

- (a) 指間癒着が著しいものは劣性栄養障害型と診断する。
- (b) 指間癒着が認められない場合、もしくは乳幼児のため

これらの症状に関する判定が困難な場合は、

A) 特定の施設に依頼して患者ならびに両親の血液DNAにつき、Ⅶ型コラーゲン遺伝子

(COL7A1)およびKindlin遺伝子検査を実施する。その結果、Ⅶ型コラーゲン遺伝子

(COL7A1)が患児のみに認められ健常な両親に認められなかった場合は優性栄養障害型と診断する。いずれかの遺伝子の病的変異が患者のみならず健常な両親にも認められた場合は劣性栄養障害型またはKindler症候群と診断する。

- 1) 遺伝子検査が実施できない場合は、患児の年齢が3~5歳に達し、症状が完成するのを待ってから鑑別診断を行う。

表:表皮水疱症の分類

4大分類	5大分類	8大分類	35病型
単純型	単純型	優性単純型	Köbner 型 Weber-cockayne 型 Dowling-Meara 型 色素異常型 色素異常を伴う疱疹状型 Ogna 型 表在型 棘融解型
		劣性単純型	筋ジストロフィー合併型致死型 Kallin 型 劣性疱疹状型
		伴性劣性単純型	Mendes da Costa 型
接合部型	接合部型	劣性接合部型	Herlitz 型 軽症汎発性萎縮型(非 Herlitz 型) 限局性萎縮型 反対性萎縮型 進行型 瘢痕性接合部型 PA-JEB 症候群
		優性接合部型	Traupe-Belter-Kolde-Voss 型
栄養障害型	優性栄養障害型	優性栄養障害	Cockayne-Touraine 型 Pasini 型 前頸骨型 新生児一過性型 Bart 型 限局型 優性痒疹型
	劣性栄養障害型	劣性栄養障害	Hallopeau-Siemens 型 非 Hallopeau-Siemens 型 限局型 求心型 強皮症型 劣性痒疹型
その他の病型			Kindler症候群

<重症度分類>

重症度判定スコア表

中等症以上を対象とする。

病状・状態	3 点	2 点	1 点	0 点
皮膚症状				
皮膚水疱の新生	連日	1週間に数個	1か月に数個以下	なし
粘膜水疱の新生	連日	1週間に数個	1か月に数個以下	なし
潰瘍・びらん・面積	2%以上	0.5～2%	0.5%以下	なし
哺乳障害(乳児)	常時困難	頻回困難	まれに困難	なし
爪甲変形・脱落	全指趾	10 指趾以上	10 指趾未満	なし
半年以上続く潰瘍	2つ以上あり	1つあり	過去にあり	なし
掻破による症状悪化	連日	1週間に数日	1か月に数日以下	なし
頭部脱毛	全体	広範囲	部分的	なし
掌蹠の角化	全体	広範囲	部分的	なし
瘢痕形成	関節拘縮を伴う	肥厚性瘢痕	萎縮性瘢痕	なし
手指や足趾の癒着	棍棒状	DIP* 関節まで	PIP** 関節まで	なし
合併症				
歩行障害	車椅子使用	歩行が困難	走行が困難	なし
開口障害(開口時の切 歯間距離)	10mm 未満	10～19mm	20～30mm	なし
歯牙形成不全	すべて	半分以上	数本	なし
眼瞼癒着	開眼時疼痛あり	開眼制限あり	開眼制限なし	なし
眼瞼外反	閉眼不能	閉眼障害あり	閉眼障害なし	なし
角膜混濁・翼状片	本が読めない	視力障害あり	視力障害なし	なし
食道狭窄	水分摂取困難	固形物摂取困難	軽度嚥下障害	なし
心不全	安静時動悸 息切れ	歩行時動悸 息切れ	運動時動悸 息切れ	なし
貧血 (Hb g/dl)	5.0 未満	5.0～9.9	10 以上	なし
低栄養 (Alb g/dl)	2.0 未満	2.0～2.9	3.0 以上	なし
ネフローゼ症候群	尿蛋白 4+以上	尿蛋白 3+	尿蛋白 2+以下	なし

* DIP: distal interphalangeal joint (遠位指節間関節)

** PIP: proximal interphalangeal joint (近位指節間関節)

重症度判定基準:軽症:3 点以下、中等症:4～7 点、重症:8 点以上

注)表皮水疱症の診断を得た上で、以下の事項が明らかであれば上記の点数に関係なく重症と認定する。

1) ヘルピット型表皮水疱症の確定診断がついている場合

(ラミニン 5 蛋白の完全欠損または同遺伝子の蛋白完全欠損型変異を証明)

2) 家族(2親等以内)にヘルリッツ型表皮水疱症の罹患者がいる場合

3) 幽門閉鎖を合併する場合

4) 筋ジストロフィー合併型の確定診断がついている場合

(プレクチン蛋白の完全欠損または同遺伝子の蛋白完全欠損型変異を証明)

5) 家族(2親等以内)に筋ジストロフィー合併型表皮水疱症の罹患者がいる場合

6) 重症劣性栄養障害型の確定診断がついている場合

(VII型コラーゲン蛋白の完全欠損または同遺伝子の完全欠損型変異を証明)

7) 家族(2親等以内)に重症劣性栄養障害型表皮水疱症の罹患者がいる場合

8) 有棘細胞癌の合併またはその既往がある場合

—

平成12年度に稀少難治性皮膚疾患調査研究班(順天堂大学小川秀興班長)で作成した重症度判定基準を参照し、中等症以上を対象とする

I. 新生児

症状・状態	3点	2点	1点	0点
水疱・びらん新生	1 W10 個以上	5～9 個	4 個以下	なし
難治性潰瘍面積	15%以上	5～15 %	5 %以下	なし
口腔内水疱・びらん	常にあり	1 M に数回	1 M ni 1～2 個	なし
哺乳困難	高度	中等度	軽度	なし
体重	減少	維持	軽度増加	順調増加
MRSA 感染	全身症状あり		皮膚感染あり	なし

軽症：5点以下、中等症、6～10点、重症11点以上

注) 以下の事項が明らかであれば、上記の点数に関係なく重症とする。

- 1) 致死型の診断が下された場合(ラミニン5のサブユニット欠損を証明)
- 2) 同胞に致死例がある場合
- 3) 肥厚性幽門閉鎖の場合
- 4) 同胞に筋ジストロフィーの合併症がある場合
- 5) 同胞に重症劣性栄養障害型症例がある場合

II. 接合部型

症状・状態	3 点	2 点	1 点	0 点
水疱・びらん新生		1 W 4 個以上	1 ～ 3 個	なし
難治性潰瘍面積	15%以上	5 ～15%	5 %以下	なし
口腔内水疱・びらん	常にあり	1 M に数回	1 M に 1 ～ 2 個	なし
低慎重	－20%超	－20～－10%	－10%未満	なし
低体重	－20%超	－20～－10%	－10%未満	なし
貧血	－20%超	－20～－10%	－10%未満	なし
蛋白血漿	－20%超	－20～－10%	－10%未満	なし
MRSA 感染	前新症状あり		皮膚感染あり	なし

軽症：7 点以下、中等症、8 ～14 点、重症 15 点以上

注）以下の事項が明らかであれば、上記の点数に関係なく重症とする。

- 1) 皮膚悪性腫瘍（特に扁平上皮癌）の発生
- 2) 反応性アミロイドーシスの発生
- 3) 致死型の診断が下された場合（ラミニン 5 のサブユニット欠損を証明）
- 4) 同胞に致死症例がある場合
- 5) 肥厚性幽門閉鎖の場合

Ⅲ. 栄養障害型

症状・状態	3点	2点	1点	0点
水疱・びらん新生		1 W 4 個以上	1 ～ 3 個	なし
難治性潰瘍面積	15%以上	5 ～ 15%	5 %以下	なし
口腔内水疱・びらん	常にあり	1 M に数回	1 M に 1 ～ 2 個	なし
瘢痕形成	高度	中等度	軽度	なし
手指・足趾癒着	棍棒状	中等度	軽度	なし
食道狭窄	水分摂取不可	固形物摂取不可	軽度嚥下困難	なし
低慎重	－20%超	－20～－10%	－10%未満	なし
低体重	－20%超	－20～－10%	－10%未満	なし
貧血	－20%超	－20～－10%	－10%未満	なし
蛋白血漿	－20%超	－20～－10%	－10%未満	なし
骨塩減少	－20%超	－20～－10%	－10%未満	MRSA 感染
前新症状あり		皮膚感染あり	なし	

軽症：10点以下、中等症、11～18点、重症19点以上

注）以下の事項が明らかであれば、上記の点数に関係なく重症とする。

- 1）皮膚悪性腫瘍（特に扁平上皮癌）の発生
- 2）応性アミロイドーシスの発生

※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。

041 高安動脈炎

○ 概要

1. 概要

高安動脈炎は大動脈及びその主要分枝や肺動脈、冠動脈に閉塞性、あるいは拡張性病変をきたす原因不明の非特異的大型血管炎である。これまで高安動脈炎(大動脈炎症候群)とされていたが国際分類に沿って、高安動脈炎と統一した。また、橈骨動脈脈拍の消失がよく見られるため、脈無し病とも呼ばれている。病名は 1908 年に本疾患を発見した金沢大学眼科の高安右人博士の名に由来する。

2. 原因

高安動脈炎の発症の機序は依然として不明であるが、何らかのウイルスなどの感染が本症の引き金になっている可能性がある。それに引き続いて自己免疫的な機序により血管炎が進展すると考えられている。また、特定の HLA との関連や疾患感受性遺伝子(SNP)も見つかっており、発症には体質的な因子が関係していると考えられる。

3. 症状

男女比は 1:8 と女性に多い。発症のピークは女性では 20 歳前後であるが、中高年での発症例も稀でない。本邦では大動脈弓ならびにその分枝血管に障害を引き起こすことが多い。狭窄ないし閉塞をきたした動脈の支配臓器に特有の虚血障害、あるいは逆に拡張病変による動脈瘤がその臨床病態の中心をなす。病変の生じた血管の支配領域により臨床症状が異なるため多彩な臨床症状を呈する。本症には特異的な診断マーカーがなく、病初期より微熱または高熱や全身倦怠感が数週間や数ヶ月続く。そのため不明熱の鑑別のなかで本症が診断されることが多い。臨床症状のうち、最も高頻度に認められるのは、上肢乏血症状である。とくに左上肢の脈なし、冷感、血圧低値を認めることが多い。上肢の挙上(洗髪、洗濯物干し)に困難を訴える女性が多い。顎部痛、上方視での脳虚血症状は本症に特有である。下顎痛から抜歯を受けることがある。本症の一部に認められる大動脈弁閉鎖不全症は本症の予後に大きな影響を与える。また、頻度は少ないが、冠動脈に狭窄病変を生じることがあり、狭心症さらには急性心筋梗塞を生じる場合もある。頸動脈病変による脳梗塞も生じうる。本邦の高安動脈炎は大動脈弓周囲に血管病変を生じることが多い。下肢血管病変は腹部大動脈や総腸骨動脈などの狭窄により生じる。腹部血管病変も稀ならず認められ、間欠性跛行などの下肢乏血症状を呈する。また 10%程度に炎症性腸疾患を合併する。下血や腹痛を主訴とする。

4. 治療法

内科療法は炎症の抑制を目的として副腎皮質ステロイドが使われる。症状や検査所見の安定が続けば漸減を開始する。漸減中に、約 7 割が再燃するとの報告がある。この場合は、免疫抑制薬の併用を検討する。また血栓性合併症を生じるため、抗血小板剤、抗凝固剤が併用される。外科療法は特定の血管病変に起因する虚血症状が明らかで、内科的治療が困難と考えられる症例に適用される。炎症が沈静化してから手術が望ましい。外科的治療の対象になる症例は全体の約 20%である。脳乏血症状に対する頸動脈再

建が行われる。急性期におけるステントを用いる血管内治療は高率に再狭窄を発症し成績は不良である。また、大動脈縮窄症、腎血管性高血圧に対する血行再建術は、1)薬剤により有効な降圧が得られなくなった場合、2)降圧療法によって腎機能低下が生じる場合、3)うっ血性心不全をきたした場合、4)両側腎動脈狭窄の場合である。いずれも緊急の場合を除いて、十分に炎症が消失してから外科手術または血管内治療を行うことが望まれる。

5. 予後

MRIやCT、PETによる検査の普及は本症の早期発見を可能とし、治療も早期に行われるため予後が著しく改善しており、多くの症例で長期の生存が可能になり QOL も向上してきている。血管狭窄をきたす以前に診断されることも多くなった。予後を決定するもっとも重要な病変は、腎動脈狭窄や大動脈縮窄症による高血圧、大動脈弁閉鎖不全によるうっ血性心不全、心筋梗塞、解離性動脈瘤、動脈瘤破裂、脳梗塞である。従って、早期からの適切な内科治療と重症例に対する適切な外科治療、血管内治療によって長期予後の改善が期待できる。比較的短期間で炎症が沈静化して免疫抑制薬から離脱できる症例もあるが、長期に持続することが多い。高安動脈炎は若い女性に好発するため、妊娠、出産が問題となるケースが多い。炎症所見が無く、重篤な臓器障害を認めず、心機能に異常がなければ基本的には出産は可能である。しかし一部の症例では出産を契機として炎症所見が再燃し、血管炎が再燃することがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数__)
5,881 人(大動脈炎症候群)
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(重篤な合併症や再燃がある)
5. 診断基準
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)
6. 重症度分類
高安動脈炎の重症度分類を用いて、Ⅲ-Ⅳ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者 杏林大学第一内科学教室 腎臓・リウマチ膠原病内科 教授 有村義宏

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

1 疾患概念と特徴

大動脈とその主要分枝及び肺動脈に炎症性壁肥厚をきたし、またその結果として狭窄、閉塞又は拡張病変をきたす原因不明の非特異性炎症性疾患。狭窄ないし閉塞をきたした動脈の支配臓器に特有の虚血障害、あるいは逆に拡張病変による動脈瘤がその臨床病態の中心をなす。病変の生じた血管領域により臨床症状が異なるため多彩な臨床症状を呈する。全身の諸臓器に多彩な病変を合併する。若い女性に好発する。

2 症状

- (1) 頭部虚血症状:めまい、頭痛、失神発作、片麻痺など
- (2) 上肢虚血症状:脈拍欠損、上肢易疲労感、手指のしびれ感、冷感、上肢痛
- (3) 心症状:息切れ、動悸、胸部圧迫感、狭心症状、不整脈
- (4) 呼吸器症状:呼吸困難、血痰、咳嗽
- (5) 高血圧
- (6) 眼症状:一過性又は持続性の視力障害、失明
- (7) 耳症状:一過性または持続性の難聴、耳鳴
- (8) 下肢症状:間欠性跛行、脱力、下肢易疲労感
- (9) 疼痛:下顎痛、歯痛、頸部痛、背部痛、胸痛、腰痛
- (10) 全身症状:発熱、全身倦怠感、易疲労感、リンパ節腫脹(頸部)
- (11) 皮膚症状:結節性紅斑

3 診断上重要な身体所見

- (1) 上肢の脈拍ならびに血圧異常(橈骨動脈の脈拍減弱、消失、著明な血圧左右差)
- (2) 下肢の脈拍ならびに血圧異常(大動脈の拍動亢進あるいは減弱、血圧低下、上下肢血圧差)
- (3) 頸部、胸部、背部、腹部での血管雑音
- (4) 心雑音(大動脈弁閉鎖不全症が主)
- (5) 若年者の高血圧
- (6) 眼底変化(低血圧眼底、高血圧眼底、視力低下)
- (7) 難聴
- (8) 炎症所見:発熱、頸部圧痛、全身倦怠感

4 診断上参考となる検査所見

- (1) 炎症反応:赤沈亢進、CRP 高値、白血球増加、 γ グロブリン増加
- (2) 貧血
- (3) 免疫異常:免疫グロブリン増加(IgG, IgA)、補体増加(C3, C4)、IL-6 増加、(MMP-3 高値は本症の炎症の程度を反映しない)
- (4) HLA:HLA-B52, HLA-B67

5 画像診断による特徴

- (1) FDG-PET での大動脈およびその分枝への集積増加
- (2) 大動脈石灰化像: 胸部単純写真, CT
- (3) 大動脈壁肥厚: CT, MRA
- (4) 動脈閉塞, 狭窄病変: CT, MRA, DSA
限局性狭窄からびまん性狭窄、閉塞まで 様々である。
- (5) 拡張病変: 超音波検査, CT, MRA, DSA
上行大動脈拡張は大動脈弁閉鎖不全の合併することが多い。
びまん性拡張から限局拡張、数珠状に狭窄と混在するなど様々な病変が認められる。
- (6) 肺動脈病変: 肺シンチ, DSA, CT, MRA
- (7) 冠動脈病変: 冠動脈造影、冠動脈 CT
- (8) 頸動脈病変: CT、MRA、頸動脈エコー(マカロニサイン)
- (9) 心エコー: 大動脈弁閉鎖不全、上行大動脈拡張、心のう水貯留、左室肥大、び慢性心収縮低下

6 診断

- (1) 確定診断は画像診断(CT, MRA, FDG-PET、DSA、血管エコー)によって行う。
- (2) 若年者で大動脈とその第一次分枝に壁肥厚、閉塞性あるいは拡張性病変を多発性に認めた場合は、炎症反応が陰性でも高安動脈炎を第一に疑う。
- (3) これに炎症反応が陽性ならば、高安動脈炎と診断する。ただし、活動性があっても CRP の上昇しない症例がある。
- (4) 上記の自覚症状、検査所見を有し、下記の鑑別疾患を否定できるもの。

7 鑑別疾患

- ① 動脈硬化症
- ② 炎症性腹部大動脈瘤
- ③ 血管ベーチェット病
- ④ 梅毒性中膜炎
- ⑤ 巨細胞性動脈炎
- ⑥ 先天性血管異常
- ⑦ 細菌性動脈瘤

<重症度分類>

高安動脈炎の重症度分類

Ⅲ-Ⅳ度以上を対象とする。

- | | |
|----|--|
| Ⅰ度 | 高安動脈炎と診断しうる自覚的(脈なし、頸部痛、発熱、めまい、失神発作など)、他覚的(炎症反応陽性、γグロブリン上昇、上肢血圧左右差、血管雑音、高血圧など)所見が認められ、かつ血管造影(CT、MRI、MRA、FDG-PET を含む)にても病変の存在が認められる。
ただし、特に治療を加える必要もなく経過観察するかあるいはステロイド剤を除く治療を短期間加える程度 |
| Ⅱ度 | 上記症状、所見が確認され、ステロイド剤を含む内科療法にて軽快あるいは経過観察が可能 |
| Ⅲ度 | ステロイド剤を含む内科療法、あるいはインターベンション(PTA)、外科的療法にもかかわらず、しばしば再発を繰り返し、病変の進行、あるいは遷延が認められる。 |
| Ⅳ度 | 患者の予後を決定する重大な合併症(大動脈弁閉鎖不全症、動脈瘤形成、腎動脈狭窄症、虚血性心疾患、肺梗塞)が認められ、強力な内科的、外科的治療を必要とする。 |
| Ⅴ度 | 重篤な臓器機能不全(うっ血性心不全、心筋梗塞、呼吸機能不全を伴う肺梗塞、脳血管障害(脳出血、脳梗塞)、虚血性視神経症、腎不全、精神障害)を伴う合併症を有し、厳重な治療、観察を必要とする。 |

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

62 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、貧血をきたす病態である。自己抗体の出現につながる病因の詳細は未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、好発年齢などさまざま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てい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。とく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 Evans 症候群と呼ぶ。
- (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きたす。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

カ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。おそらく特発性の 80～90%はステロイド薬単独で管理が可能と考えられる。CAD および PCH の根本治療法はなく、保温がもっとも基本的である。温式・冷式ともに抗体療法 (rituximab) の有用性が報告されている。

5. 予後

IIHA は臨床経過から急性と慢性に分けられ、急性は 6 ヶ月までに消退するが、慢性は年単位また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 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。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（研究班による。溶血性貧血の有病者全体の推計数）
約 2,600 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、~~Stage2~~Stage3 以上を医療費助成の対象とする。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。

○ 情報提供元

「特発性造血障害に関する調査研究班」

研究代表者 東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 教授 黒川 峰夫

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

1. 溶血性貧血（※）の診断基準を満たす。
2. 広スペクトル抗血清による直接Coombs 試験が陽性である。
3. 同種免疫性溶血性貧血（不適合輸血、新生児溶血性疾患）および薬剤起因性免疫性溶血性貧血を除外する。
4. 1. ～3. によって診断するが、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)および3)に区分する。
 - 1) 温式自己免疫性溶血性貧血
臨床像は症例差が大きい。特異抗血清による直接Coombs 試験でIgG のみ、またはIgG と補体成分が検出されるのが原則であるが、抗補体また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
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。直接Coombs 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
ヘモグロビン尿を特徴とし、血清中に二相性溶血素（Donath-Landsteiner 抗体）が検出される。
5. 以下によって経過分類と病因分類を行う。
 - 急性 : 推定発病または診断から6か月までに治癒する。
 - 慢性 : 推定発病または診断から6か月以上遷延する。
 - 特発性 : 基礎疾患を認めない。
 - 続発性 : 先行または随伴する基礎疾患を認める。
6. 参 考
 - 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) 温式AIHA では、常用法による直接Coombs 試験が陰性のことがある（Coombs 陰性AIHA）。この場合、患者赤血球結合IgGの定量が診断に有用である。
 - 3) 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（Evans 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。
 - 4) 寒冷凝集素症での溶血は寒冷凝集素価と平行するとは限らず、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）。
 - 5) 自己抗体の性状の判定には抗体遊出法などを行う。
 - 6) 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る。
 - 7) 薬剤起因性免疫性溶血性貧血でも広スペクトル抗血清による直接Coombs 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。

(※) 溶血性貧血の診断基準

1. 臨床所見として、通常、貧血と黄疸を認め、しばしば脾腫を触知する。ヘモグロビン尿や胆石を伴うことがある。
2. 以下の検査所見がみられる。
 - 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) 骨髓赤芽球増加
3. 貧血と黄疸を伴うが、溶血を主因としない他の疾患（巨赤芽球性貧血、骨髓異形成症候群、赤白血病、congenital dyserythropoietic anemia、肝胆道疾患、体質性黄疸など）を除外する。
4. 1. 2. によって溶血性貧血を疑い、3. によって他疾患を除外し、診断の確実性を増す。しかし、溶血性貧血の診断だけでは不十分であり、特異性の高い検査によって病型を確定する。

<重症度分類>

Stage²³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。

温式自己免疫性溶血性貧血（AIHA）の重症度基準

厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班（平成 16 年度修正）

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	7 g/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	7 g/dl 未満
stage 5	最重症	薬物療法および脾摘を行ってヘモグロビン濃度	7 g/dl 未満

※当該重症度基準は温式 AIHA のものであるが、冷式 AIHA については、暫定的に当該重症度基準を使用する。ただしこの場合は最重症と診断しない。

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

66 原発性免疫不全症候群

○ 概要

1. 概要

原発性免疫不全症候群は、先天的に免疫系のいずれかの部分に欠陥がある疾患の総称であり、後天的に免疫力が低下するエイズなどの後天性免疫不全症候群と区別される。障害される免疫担当細胞（例えば、好中球、T細胞、B細胞）などの種類や部位により200近くの疾患に分類される。

原発性免疫不全症候群で問題となるのは、感染に対する抵抗力の低下である。重症感染のため重篤な肺炎、中耳炎、膿瘍、髄膜炎などを繰り返す。時に生命の危険を生じることもあり、中耳炎の反復による難聴、肺感染の反復により気管支拡張症などの後遺症を残すこともある。

2. 原因

多くは免疫系に働く蛋白の遺伝子の異常である。この10年間に代表的な原発性免疫不全症候群の原因遺伝子は多くが解明され、確定診断や治療に役立っている。しかし、IgGサブクラス欠乏症の一部、乳児一過性低 γ グロブリン血症のように一時的な免疫系の未熟性、慢性良性好中球減少症のように自己抗体によると思われる疾患もある。

3. 症状

主な症状は易感染性である。つまり、風邪症状がなかなか直らなかったり、何度も発熱したりし、入院治療が必要である。重症のタイプでは感染が改善せず、致死的となることもある。好中球や抗体産生の異常による疾患では細菌感染が多く、T細胞などの異常ではウイルスや真菌感染が多い傾向がある。

原発性免疫不全症を疑う10の徴候があり、以下に示す。

1. 乳児で呼吸器・消化器感染症を繰り返し、体重増加不良や発育不良がみられる。
2. 1年に2回以上肺炎にかかる。
3. 気管支拡張症を発症する。
4. 2回以上、髄膜炎、骨髄炎、蜂窩織炎、敗血症や、皮下膿瘍、臓器内膿瘍などの深部感染症にかかる。
5. 抗菌薬を服用しても2か月以上感染症が治癒しない。
6. 重症副鼻腔炎を繰り返す。
7. 1年に4回以上、中耳炎にかかる。
8. 1歳以降に、持続性の鰐口瘡、皮膚真菌症、重度・広範な疣贅（いぼ）がみられる。
9. BCGによる重症副反応（骨髄炎など）、単純ヘルペスウイルスによる脳炎、髄膜炎菌による髄膜炎、EBウイルスによる重症血球貧食症候群に罹患したことがある。
10. 家族が乳幼児期に感染症で死亡するなど、原発性免疫不全症候群を疑う家族歴がある。

これらの所見のうち1つ以上当てはまる場合は、原発性免疫不全症の可能性がないか専門の医師に相談する。この中で、乳児期早期に発症することの多い重症複合免疫不全症は緊急に治療が必要である。

4. 治療法

疾患・重症度により治療法が選択される。

軽症例では、抗菌薬、抗ウイルス剤、抗真菌剤の予防内服が効果的である。抗体欠乏を主徴とする免疫不全症では、月1回ほどの静注用ヒト免疫グロブリン製剤の補充により感染はほぼ予防できる。好中球減少症では G-CSF の定期投与、慢性肉芽腫症では IFN- γ の定期投与が効果ある。

重症複合免疫不全症などの重症なタイプでは早期に骨髄や臍帯血による造血幹細胞移植が選択される。ドナーが見つからない場合は遺伝子治療が考慮される。

5. 予後

疾患や重症度によりかなり異なる。軽症例では抗菌薬の予防内服やヒト免疫グロブリンの補充療法などにより通常の日常生活が送れる。それに対し、重症複合免疫不全症などは造血幹細胞移植をしないと多くは2歳以上まで生存できない。また、慢性肉芽腫症などは予防内服をしていても、30 歳以上になるとかなり予後不良となる。なによりも、まれな疾患でもあり専門の施設での診断、治療、経過観察が大切である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)
1,383 人
2. 発病の機構
不明(遺伝子の異常)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみで根治的療法なし)
4. 長期の療養
必要(継続的な感染症対策が必要)
5. 診断基準
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂)
6. 重症度分類
研究班による重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「原発性免疫不全症候群に関する調査研究班」

研究代表者 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 教授 原 寿郎

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

国際免疫学会の原発性免疫不全症分類専門委員による分類に準じ、厚生労働省原発性免疫不全症候群調査研究班および日本免疫不全症研究会の作製した診断基準を用いる。

1 主要項目

(1) 原発性免疫不全症候群に含まれる疾患（国際免疫学会の分類に準ずる）

① 複合免疫不全症

- I. X連鎖重症複合免疫不全症
- II. 細網異形成症
- III. アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症
- IV. オーメン (Omenn) 症候群
- V. プリンヌクレオシドホスホリラーゼ欠損症
- VI. CD8欠損症
- VII. ZAP-70欠損症
- VIII. MHCクラスI欠損症
- IX. MHCクラスII欠損症
- X. IからXまでに掲げるもののほかの、複合免疫不全症

② 免疫不全を伴う特徴的な症候群

- I. ウィスコット・オルドリッチ (Wiskott-Aldrich) 症候群
- II. 毛細血管拡張性運動失調症
- III. ナイミーヘン染色体不安定 (Nijmegen breakage) 症候群
- IV. ブルーム (Bloom) 症候群
- V. ICF症候群
- VI. PMS2異常症
- VII. RIDDLE症候群
- VIII. シムケ (Schimke) 症候群
- IX. ネザートン (Netherton) 症候群
- X. 胸腺低形成 (DiGeorge症候群、22q11.2欠失症候群)
- XI. 高IgE症候群
- XII. 肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症
- XIII. 先天性角化不全症

③ 液性免疫不全を主とする疾患

- I. X連鎖無ガンマグロブリン血症

- II. 分類不能型免疫不全症
- III. 高IgM症候群
- IV. IgGサブクラス欠損症
- V. 選択的IgA欠損症
- VI. 特異抗体産生不全症
- VII. 乳児一過性低ガンマグロブリン血症
- VIII. IかVIIまでに掲げるもののほかの、液性免疫不全を主とする疾患

④ 免疫調節障害

- I. チェディアック・東 (Chédiak-Higashi) 症候群
- II. X連鎖リンパ増殖症候群
- III. 自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS)
- IV. IからIIIに掲げるもののほかの、免疫調節障害

⑤ 原発性食細胞機能不全症および欠損症

- I. 重症先天性好中球減少症
- II. 周期性好中球減少症
- III. I及びIIに掲げるもののほかの、慢性の経過をたどる好中球減少症
- IV. 白血球接着不全症
- V. シュワツハマン・ダイヤモンド (Shwachman-Diamond) 症候群
- VI. 慢性肉芽腫症
- VII. ミエロペルオキシダーゼ欠損症
- VIII. メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症
- IX. IVからVIIIに掲げるもののほかの、白血球機能異常

⑥ 自然免疫異常

- I. 免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症
- II. IRAK4欠損症
- III. MyD88欠損症
- IV. 慢性皮膚粘膜カンジダ症
- V. IからIVに掲げるもののほかの、自然免疫異常

⑦ 先天性補体欠損症

- I. 先天性補体欠損症
- II. 遺伝性血管性浮腫 (C1インヒビター欠損症)
- III. I及びIIに掲げるもののほかの、先天性補体欠損症

⑧好酸球増加症

I. 好酸球増加症

(2) 除外事項

続発性免疫不全状態をきたすことの多い慢性代謝性疾患、染色体異常、~~HIV~~などのウイルス感染、悪性腫瘍や抗癌剤、免疫抑制剤投与、移植などによる医原性免疫不全状態が除外されていること。

2 参考事項

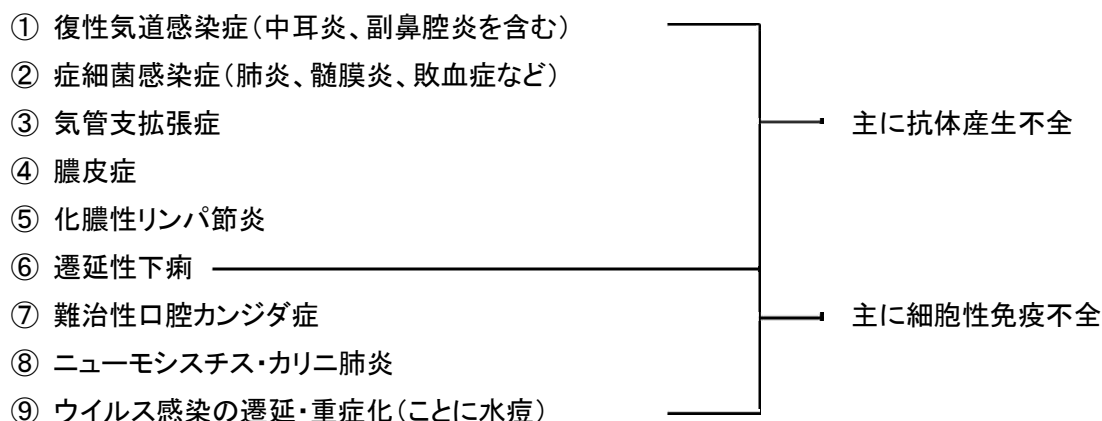
免疫不全症の多くに共通してみられる易感染性は、次のように要約される。

(1) 様々な部位の頻回の罹患傾向に加え、個々の感染が重症化しやすく、治癒が遷延する。

(2) 肺炎、髄膜炎、敗血症など重症感染症の反復罹患

(3) ニューモシスチス・カリニ、カンジダ、サイトメガロウイルスなどの日和見感染

この結果、免疫不全症では、下記の感染症状が様々な組合わせでみられる。



<診断基準>

(1) 原発性免疫不全症候群に含まれる疾患(国際免疫学会の分類に準ずる)

① 複合免疫不全症

< I X連鎖重症複合免疫不全症 >

1. 通常生後数ヶ月以内に日和見感染を含む様々な重症感染症を発症し、根治的治療である造血幹細胞移植を行わなければ生後1年以内に死亡する。
2. 基本的には男児に発症
3. 通常末梢血T細胞とNK細胞数は欠損または著減し(<300/ul)、B細胞数は正常(T-B+NK-)。
4. PHA幼若化反応が正常の10%未満
5. 無～低ガンマグロブリン血症: 出生後数ヶ月間は母体からのIgG型移行抗体が存在するため必ずしも低値とならない。またIgG値の正常値は月齢や年齢によって大きく異なる。

6. common γ (γ c) 鎖遺伝子の異常による。

γ c遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ) (<http://pidj.rcai.riken.jp/>)の患者相談フォームで相談することが可能さらに、一部の施設ではフローサイトメトリー法でリンパ球表面 γ c鎖発現解析も行っている。

稀に母からのT細胞が生着したり、変異が一部のリンパ球分画で正常に戻る(reversion)現象が観察されており、T細胞が存在する例も存在するので、専門施設に早期に相談することが望ましい。

< II 細網異形成症 >

1. 通常生後数ヶ月以内に日和見感染を含む様々な重症感染症を発症し、根治的治療である造血幹細胞移植を行わなければ生後1年以内に死亡する。
2. 男児、女児いずれにも発症する。
3. 末梢血T細胞は欠損または著減:<300/ulし、
好中球も欠損または著減:<200/ul
4. 典型例では感音性難聴を呈する。
5. PHA幼若化反応が正常の10%未満
6. 骨髄系細胞分化障害の骨髄所見
7. 無～低ガンマグロブリン血症:出生後数ヶ月間は母体からのIgG型移行抗体が存在するため必ずしも低値とならない。またIgG値の正常値は月齢や年齢によって大きく異なる。
8. 非典型例では再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、骨髄不全との鑑別が困難である。
9. adenylate kinase 2 (AK2)遺伝子の異常による。

AK2遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。

Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(<http://pidj.rcai.riken.jp/>)の患者相談フォームで相談することが可能

< III アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症 >

1. 通常生後数ヶ月以内に日和見感染を含む様々な重症感染症を発症し、根治的治療である造血幹細胞移植を行わなければ生後1年以内に死亡する。
2. 男児、女児いずれにも発症する。
3. 通常末梢血リンパ球が全て欠損または著減(<500/ul)し(T-B-NK-)、T細胞は欠損または著減:<300/ul
4. PHA幼若化反応が正常の10%未満
5. 無～低ガンマグロブリン血症:出生後数ヶ月間は母体からのIgG型移行抗体が存在するため必ずしも低値とならない。またIgG値の正常値は月齢や年齢によって大きく異なる。
6. 発達遅滞、痙攣、難聴の合併などがみられる。

7. 末梢血単核球、赤血球、線維芽細胞などのADA活性が低下

8. ADA遺伝子の異常による。

ADA遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。

Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(<http://pidj.rcai.riken.jp/>)の患者相談フォームで相談することが可能。さらに、北海道大学小児科では末梢血単核球、赤血球や線維芽細胞のADA活性測定が可能。稀に母からのT細胞が生着したり、変異が一部のリンパ球分画で正常に戻る (reversion)現象が観察されており、リンパ球が存在する例も存在するので、専門施設に早期に相談することが望ましい。

<Ⅳ オーメン(Omenn)症候群>

通常生後数ヶ月以内に日和見感染を含む様々な重症感染症を発症し、根治的治療である造血幹細胞移植を行わなければ生後1年以内に死亡する。

1. 特徴的臨床症状

生後まもなくよりの湿疹様皮膚病変、リンパ節腫大、肝脾腫、易感染性など

2. 特徴的検査所見

末梢血T細胞は存在(>300/ul)し、好酸球増加、高IgE血症を伴う。

3. RAG1、RAG2を含む重症複合免疫不全症の責任遺伝子の異常による。

RAG1、RAG2などの遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。

Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(<http://pidj.rcai.riken.jp/>)の患者相談フォームで相談することが可能

<Ⅴ プリンスクレオシドホスホリラーゼ欠損症>

1. 男児、女児いずれにも発症する。

2. 血清尿酸値の低下(<1 mg/ml)

3. 通常末梢血T細胞が進行性に減少し、B細胞数は正常B細胞が減少する場合もある。

4. 末梢血単核球、赤血球、線維芽細胞などのPNP活性が低下

5. PNP遺伝子の異常による。

PNP遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(<http://pidj.rcai.riken.jp/>)の患者相談フォームで相談することが可能

<Ⅵ CD8欠損症>

1. 男児、女児いずれにも発症する。

2. 通常末梢血リンパ球は正常だが、CD8陽性細胞が欠損CD8 α 遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。

Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(<http://pidj.rcai.riken.jp/>)の患者相談フォームで相談することが可能

<Ⅶ ZAP-70欠損症>

1. 男児、女児いずれにも発症する。
2. 通常末梢血リンパ球、T細胞は正常だが、CD8陽性細胞は欠損または著減(0～5%)
3. PHA幼若化反応が正常の10%未満
4. ZAP-70遺伝子の異常による。

ZAP-70遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(<http://pidj.rcai.riken.jp/>)の患者相談フォームで相談することが可能

<Ⅷ MHCクラスI欠損症>

1. 男児、女児いずれにも発症するが、無症状の場合もある。
2. CD8陽性細胞が減少
3. リンパ球細胞表面MHC class Iの発現が欠損または低下
4. NK細胞活性化が低下
5. 既知の責任遺伝子はTAP1、TAP2、TAPBP

TAP1、TAP2、TAPBP遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。

Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(<http://pidj.rcai.riken.jp/>)の患者相談フォームで相談することが可能

<Ⅸ MHCクラスII欠損症>

1. 男児、女児いずれにも発症する。
2. 通常末梢血リンパ球、T細胞数は正常だが、CD4陽性細胞が減少
3. B細胞表面MHC class IIの発現が欠損
4. 無～低ガンマグロブリン血症:出生後数ヶ月間は母体からのIgG型移行抗体が存在するため必ずしも低値とならない。またIgG値の正常値は月齢や年齢によって大きく異なる。
5. 既知の責任遺伝子はRFXANK、CIITA、RFX5、RFXAP

RFXANK、CIITA、RFX5、RFXAP遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。

Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(<http://pidj.rcai.riken.jp/>)の患者相談フォームで相談することが可能

< I からⅨまでに掲げるもののほかの、複合免疫不全症 >

複合免疫不全症 (CID)はT細胞系、B細胞系両者の免疫不全を伴った疾患の総称である。2011年の IUIS分類の段階でも30以上のCID責任遺伝子が明らかになっており、今後もさらに増えることが予想される。

2013年に提唱されたCID診断criteria(JACI、Nov27)によると重症型CID(SCID)は末梢血T細胞が欠損または著減し(<300/ul)PHA幼若化反応が正常の10%未満のものそれよりも軽症なCID (leaky SCID)は末梢血T細胞が2~4歳<800 ul4歳~<600 ulPHA幼若化反応が正常の30%未満のものと分類されている。多くのCIDは、リンパ球やそれぞれのリンパ球分画の減少の有無などによってある程度鑑別は可能である。

多くのCIDは、リンパ球やそれぞれのリンパ球分画の減少の有無などによってある程度鑑別は可能である。しかし、最終的な確定診断のためには遺伝子診断が必要である。CIDの責任遺伝子解析については Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(<http://pidj.rcai.riken.jp/>)の患者相談フォームで相談することが可能

② 免疫不全を伴う特徴的な症候群

< I Wiskott-Aldrich) 症候群 >

診断方法:

A. 主要臨床症状

1. 易感染性

易感染性の程度は症例により異なるのが特徴である。

2. 血小板減少

ほぼ全例で見られ、血便、皮下出血が多い。小型血小板を伴う。

3. 湿疹

湿疹はアトピー性湿疹様で、難治である。

B. 重要な検査所見

1. 小型血小板を伴う血小板減少を伴う。

2. T細胞数の減少とCD3抗体刺激に対する反応低下がみられる。

3. B細胞では免疫グロブリンはIgM低下、IgA上昇、IgE上昇を認める。抗多糖類抗体、同種血球凝集素価などの特異抗体産生は低下する。

4. NK活性は半数で低下する。

5. 補体価は正常とされるが、好中球および単球の遊走能は低下する例が多い。

確定診断には、フローサイトメトリー法による WASP 蛋白発現低下と WASP あるいは WIP 遺伝子変異を同定する。WASP 遺伝子変異は X 連鎖性、WIP 遺伝子変異は常染色体劣性遺伝形式をとる。

< II 毛細血管拡張性運動失調症 >

診断方法:

A. 主要臨床症状

1. 歩行開始と共に明らかになる歩行失調(体幹失調): 必発症状
徐々に確実に進行(2 歳から 5 歳までの間には進行がマスクされることもある)
2. 小脳性構語障害・流涎
3. 眼球運動の失行、眼振
4. 舞踏病アテトーゼ(全例ではない)
5. 低緊張性顔貌
6. 眼球結膜・皮膚の毛細血管拡張
6 歳までに 50%、8 歳時で 90%があきらかになる。
7. 免疫不全症状(反復性気道感染症)
但し 30%では免疫不全症状を認めない。
8. 悪性腫瘍:特に T 細胞性腫瘍の発生頻度が高い。
9. その他:
発育不良、内分泌異常(耐糖能異常:インスリン非依存性糖尿病)、皮膚、頭髮、血管の早老性変化

B. 重要な検査所見

1. α フェトプロテインの上昇(2 歳以降:95%で)
2. CEA の増加(認めることがある)
3. IgG(IgG2)、IgA、IgE の低下
4. T 細胞数の低下、CD4 陽性 T 細胞中 CD4+CD45RA+細胞の比率の低下
5. 電離放射線高感受性

リンパ球と線維芽細胞の染色体不安定性

確定診断には、ATM 蛋白発現低下と ATM 遺伝子変異を同定する。常染色体劣性遺伝形式をとる。

類縁疾患として、Ataxia-telangiectasia like disease (ATLD)があり、MRE11 遺伝子異常を伴う。常染色体劣性遺伝形式をとる。

<Ⅲ Nijmegen breakage)症候群>

診断方法:

A. 主要臨床症状

1. 小頭症
2. 特徴的な鳥様顔貌
3. 低身長
4. 免疫不全による易感染性
5. 放射線感受性の亢進

リンパ系悪性腫瘍、固形腫瘍の合併が高率である。

B. 重要な検査所見

1. T 細胞数の低下
2. B 細胞数の低下、IgG サブクラスと IgA、IgE の低下、IgM の上昇

3. 放射線高感受性

リンパ球と線維芽細胞の染色体不安定性

確定診断には、NBS1(Nibrin)遺伝子変異を同定する。常染色体劣性遺伝形式をとる。

<IV ブルーム(Bloom)症候群>

診断方法:

A. 主要臨床症状

1. 小柄な体型
2. 特徴的な鳥様顔貌
3. 日光過敏性紅斑
4. 造血不全
5. 放射線感受性の亢進
造血器腫瘍(白血病、リンパ腫)の合併が高率である。
6. 糖尿病の合併
7. 不妊

B. 重要な検査所見

1. 上記の症状が認められた場合は、姉妹染色体分体の交換(sister chromatid exchange)の頻度を解析する。
Bloom 症候群では、sister chromatid exchange の頻度の上昇が認められる。
2. T 細胞数は正常
3. B 細胞数は正常。免疫グロブリン値の低下。
確定診断には、DNA ヘリカーゼをコードする BLM 遺伝子変異を同定する。常染色体劣性遺伝形式をとる。

<V ICF 症候群>

診断方法:

A. 主要臨床症状

1. 特徴的顔貌
眉間解離、低位耳介、巨舌
2. 易感染性
3. 栄養吸収不全

B. 重要な検査所見

1. T 細胞数は減少あるいは正常
2. B 細胞数は減少あるいは正常
3. 低ガンマグロブリン血症を呈する。
確定診断として、DNA メチル化に重要な DNA メチルトランスフェラーゼ-3b をコードする DNMT3B 遺伝子変異を同定する。常染色体劣性遺伝形式をとる。

<VI PMS2 異常症 >

診断方法:

A. 主要臨床症状

1. 易感染性による反復性感染症
2. カフェオレ班
3. 悪性腫瘍の高頻度合併
造血器腫瘍、大腸癌、脳腫瘍、その他

B. 重要な検査所見

1. T 細胞数は正常
2. B 細胞数の減少
3. IgG と IgA の低下、IgM の上昇

免疫グロブリンクラススイッチ異常による。

確定診断には、DNA ミスマッチ修復に重要な PMS2 遺伝子異常を同定する。常染色体劣性遺伝形式をとる。

類縁疾患概念としてリンチ症候群があり、DNA ミスマッチ修復遺伝子群 (MLH1、MSH2、MSH6、PMS2) の生殖細胞系列の変異による遺伝性疾患である。

<VII RIDDLE 症候群>

診断方法:

A. 主要臨床症状

1. 放射線高感受性
2. 免疫不全による易感染性
3. 特徴的顔貌
4. 学習障害

B. 重要な検査所見

DNA 二重鎖損傷に対する修復機構として、ATM や制御因子の凝集体形成が必要であるが、これらの DNA 損傷部位への凝集体リクルートが欠損している。

確定診断として、RING 型 E3 ユビキチンリガーゼをコードする RNF168 遺伝子異常を同定する。

常染色体劣性遺伝形式をとる。

<VIII シムケ (Schimke) 症候群>

診断方法:

A. 主要臨床症状

1. 骨格系異形成による低身長、子宮内発育不全
2. 不均衡体型
3. 顔貌異常
4. 腎障害

5. 細胞性免疫不全による易感染性
6. 造血不全

B. 重要な検査所見

1. T 細胞数の減少
2. B 細胞数および免疫グロブリン値は正常
3. 確定診断として、染色体リモデリングに重要な SMARCA1 遺伝子変異を同定する。常染色体劣性遺伝形式をとる。

<XII ネザートン(Netherton)症候群>

診断方法:

A. 主要臨床症状

1. 先天性魚鱗癬
乳児期より発症する。
2. 毛髪異常
頭髪はまばらで短く、もろい。体毛も異常である。
3. アトピー体質
蕁麻疹、血管性浮腫、アトピー性皮膚炎、喘息
4. 発育不良
5. 易感染性
6. 一部で精神発達遅滞

B. 重要な検査所見

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

<X 胸腺低形成(DiGeorge 症候群、22q11.2 欠失症候群)>

診断方法:

A. 主要臨床症状

1. 副甲状腺低形成による低カルシウム血症による症状
2. 胸腺低形成による易感染性
3. 心流出路奇形
ファロー四徴症、円錐動脈管心奇形、大動脈弓離断、右大動脈弓、右鎖骨下動脈起始異常等の心奇形など
4. 特異的顔貌
口蓋裂、低位耳介、小耳介、瞼裂短縮を伴う眼角隔離症、短い人中、小さな口、小顎症など

5. 精神発達遅滞、言語発達遅滞

B. 重要な検査所見

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

<XI 高 IgE 症候群>

診断方法:

A. 主要臨床症状:

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

を 3 主徴とする。

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

B. 重要な検査所見

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

<XII 肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症>

診断方法:

A. 主要臨床症状

1. 肝中心静脈閉鎖
2. 肝脾腫

3. 反復する呼吸器感染
4. 血小板減少

B. 重要な検査所見

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

< 先天性角化不全症 >

診断方法:

テロメア長の維持機能の障害を背景とし、主に皮膚、爪、口腔粘膜に特徴的な所見を有する遺伝子骨髄不全症候群である。古典的な先天性角化不全症の他に最重症型である Hoyeraal-Hreidarsson 症候群、Revesz 症候群の他、不全型である再生不良性貧血や家族性肺線維症などが存在する。

A. 主要臨床症状

狭義な意味での先天性角化不全症は、骨髄不全および1つ以上の大症状と2つ以上の小症状を満たす場合に診断する。

1. 骨髄不全症

一系統以上の血球減少と骨髄低形成を認める

2. 大症状(皮膚、粘膜所見)

- 1)網状色素沈着
- 2)爪の萎縮
- 3)口腔粘膜白斑症

3.小症状(その他の身体所見)

- 1)頭髪の消失、白髪
- 2)歯牙の異常
- 3)肺病変
- 4)低身長、発達遅延
- 5)肝障害
- 6)食道狭窄
- 7)悪性腫瘍
- 8)小頭症
- 9)小脳失調
- 10)骨粗鬆症

B. 重要な検査所見

1. T 細胞数の減少

2. B 細胞数の減少
3. NK 細胞数の減少と機能低下
4. 汎血球減少
5. 確定診断として、染色体テロメア長の制御に重要な遺伝子群の変異を同定する。X 連鎖性遺伝形式をとる DKC1(dyskerin)、常染色体性形式をとる TERC、TERT、NHP2、NOP10、TINF2 遺伝子などの変異を同定する。

③ 液性免疫不全を主とする疾患

< I X 連鎖無ガンマグロブリン血症 >

診断方法

1. 男児に発症
 2. 生後 4～8 か月頃から感染症にかかりやすくなる
 3. 血清免疫グロブリン値著減 (IgG <200mg/dl、IgA および IgM は感度以下)
 4. 末梢血 B 細胞欠損 (<2%)
 5. 扁桃、リンパ節は痕跡程度
 6. 細胞性免疫能は正常
 7. 家族歴 (兄弟、母方従兄弟またはおじ)
 8. BTK 遺伝子変異または BTK 蛋白欠損
- ・ 女児においても発症し、臨床像ならびに検査所見から区別しがたい常染色体劣性無ガンマグロブリンが存在する。その原因遺伝子として μ 重鎖、Ig α 、Ig β 、 λ 5、BLNK がある。

< II 分類不能型免疫不全症 >

診断方法

1. 血清 IgG の著明な低下を示し、IgA および IgM の低下を伴う
 2. 予防接種に対する反応の低下または欠損
 3. その他の免疫不全症がないこと
- ・ TACI、ICOS、BAFF-R、CD19、CD81、CD20、CD21 変異例が報告されている

< III 高 IgM 症候群 >

診断方法

1. 血清 IgG、IgA、IgE の欠損を伴う
 2. 血清 IgM は正常または高値
- ・ CD40 リガンド (CD154) 変異による X 連鎖高 IgM 症候群が最も多いが、常染色体劣性高 IgM 症候群として CD40、AICDA または AID、UNG 変異によるものもある。

< IV IgG サブクラス欠損症 >

診断方法

1. 反復性の重症感染症を呈する
2. ひとつまたはそれ以上の IgG サブクラス欠損
3. トータルの IgG は正常か正常に近い濃度である

< V 選択的 IgA 欠損症 >

診断方法

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

< VI 特異抗体産生不全症 >

診断方法

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

< VII 乳児一過性低ガンマグロブリン血症 >

診断方法

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

< VIII そのほかの液性免疫不全を主とする疾患 >

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

④ 免疫調節障害

< I チェディアック・東 (Chédiak-Higashi) 症候群 >

【診断方法】

A. 症状

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

B. 検査所見

1. 白血球内の巨大顆粒 (ミエロペルオキシダーゼや酸フォスファターゼが陽性)

2. NK 細胞活性の低下
3. 細胞傷害性 T 細胞の機能障害
4. *LYST* 遺伝子変異

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

<Ⅱ X連鎖リンパ増殖症候群>

【診断方法】

A. 症状

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

B. 検査所見

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

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

<Ⅲ 自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS)>

【診断基準】

A. 必須項目

1. 6 ヶ月を超えて慢性に経過する非腫瘍性、非感染性のリンパ節腫脹または脾腫、もしくはその両方
2. $CD3^+ TCR\alpha\beta^+ CD4^- CD8^-$ T 細胞 (ダブルネガティブ T 細胞) の増加 (末梢血リンパ球数が正常または増加している場合で、全リンパ球中の 1.5%以上、もしくは $CD3^+$ T 細胞の 2.5%以上)

B. 付帯項目

1. 一次項目
 - 1) リンパ球のアポトーシスの障害 (2 回の独立した検索が必要)
 - 2) *FAS*、*FASLG*、*CASP10* のいずれかの遺伝子における体細胞もしくは生殖細胞系列での変異
2. 二次項目
 - 1) 血漿 sFASL (> 200 pg/mL)、血漿 IL-10 (> 20 pg/mL)、血清または血漿ビタミン B12 (> 1500 ng/L)、血漿 IL-18 (> 500 pg/mL) のいずれかの増加
 - 2) 典型的な免疫組織学的所見 (経験豊富な血液病理学者による)
 - 3) 自己免疫性血球減少 (溶血性貧血、血小板減少または好中球減少) かつ多クローン性 IgG の増加
 - 4) 自己免疫の有無に関わらず非腫瘍性/非感染性のリンパ球増殖症の家族歴

- ・必須項目 2 つと付帯項目の一次項目 1 つを満たせば、確定診断される
- ・必須項目 2 つと付帯項目の二次項目 1 つを満たせば、本症の可能性が高い
- ・類縁疾患にカススペース 8 欠損症、RAS 関連自己免疫性リンパ増殖症候群様疾患 (RALD)、FADD 欠損症が知ら

れている

< I からⅢに掲げるもののほかの、免疫調節障害 >

【診断方法】

そのほかの免疫調節障害として、家族性血球貪食症候群(FHL)、カンジダ感染と外胚葉形成異常を伴う自己免疫性多腺性内分泌不全症(APECED)、IPEX 症候群、CD25 欠損症、ITCH 欠損症などが知られている。

家族性血球貪食症候群(FHL)では、症状や一般検査から他の原因による血球貪食症候群と FHL を鑑別することは困難である。FHL の病型には、FHL1(原因遺伝子不明)、FHL2(パーフォリン欠損症)、FHL3(Munc13-4 欠損症)、FHL4(Syntaxin11 欠損症)、FHL5(Munc18-2 欠損症)が知られている。FHL2～FHL5 では、それぞれの原因遺伝子の変異が認められれば、確定診断される。またそれぞれの蛋白発現解析によるスクリーニングが可能である。NK 細胞活性や細胞傷害性 T 細胞の機能は一般に低下する。

APECED は内分泌症候群、IPEX 症候群は慢性消化器症候群の項を参照。

⑤ 原発性食細胞機能不全症および欠損症

< I 重症先天性好中球減少症 >

1. 生後早期からの反復する重症細菌感染症
2. 慢性好中球減少(末梢血好中球絶対数が200/ml未満)
3. 骨髓像で骨髓顆粒球系細胞の正形成～低形成と前骨髓球を認める
4. 既知の遺伝子として、ELANE HAX1、GFI1、CSF3R、WAS、G6PC3が挙げられる

・好中球エラスターゼをコードするELANE遺伝子の変異が約60%

・その他に、HAX1遺伝子やGFI1遺伝子、G-CSF受容体である

CSF3R遺伝子の変異、Wiskott-Aldrich Syndrome protein (WAS)

の恒常活性型変異、先天性心疾患、静脈拡張、泌尿生殖器異常を伴うG6PC3遺伝子異常がある

< II 周期性好中球減少症 >

1. 約21日周期での好中球減少
 2. 周期に一致した発熱、口内炎、全身倦怠感
 3. 3～5日で自然回復する。
 4. 好中球減少(末梢血好中球絶対数が500/ μ l未満)
 5. ほぼ全例で好中球エラスターゼ遺伝子(ELANE)変異が認められる。
- ・末梢血での血液検査に先行し骨髓像の変化(低形成～過形成)がみられるが、周期によって違うため骨髓像からの診断は難しい

< I 及び IIに掲げるもののほかの、慢性の経過をたどる好中球減少症 >

その他に慢性的な経過をたどる好中球減少症として様々な責任遺伝子が明らかになっており、今後も増えることが予想される。代表的なものとして、Hermansky-Pudlak症候群^{2型}(AP3B1)、Griscelli症候群^{2型}(RAB27A)、

p14欠損症(P14/MAPBPIP)、WHIM症候群(CXCR4)や糖原病Ib型(G6PT1)などが挙げられる。責任遺伝子を括弧内に示す。

<Ⅳ 白血球接着不全症>

LADタイプI:b2インテグリンの欠損による接着障害

1. 生後早期からの細菌感染症
2. 非化膿性の皮膚感染症、臍帯脱落遅延、歯肉炎、歯周囲炎
3. 白血球異常高値
4. 粘着能、遊走能、貪食能の低下
5. フローサイトメトリーによるCD18、CD11の欠損にて診断される。
6. 責任遺伝子はINTGB2である。

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

<Ⅴ シュワツハマン・ダイヤモンド(Shwachman-Diamond)症候群>

1. 常染色体劣性遺伝
2. 好中球減少症による易感染性、貧血、血小板減少
3. 瞬眼分泌異常
4. 骨格異常(低身長など)を伴うことが多い
5. 骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病を発症することが多い
6. 90%でSBDS遺伝子に変異が認められる

上記臨床症状のもとSBDS遺伝子解析により確定診断にいたる

<Ⅵ 慢性肉芽腫症>

活性酸素産生好中球が正常コントロールの5%未満で、下記のうち一つを満たす

1. 深部感染症(カタラーゼ陽性菌、真菌等)の罹患歴
2. 気道、消化管、尿路系のびまん性肉芽腫形成
3. 発育不全、肝脾腫またはリンパ節腫脹を認める

上記臨床症状のもと以下の遺伝子解析により確定診断にいたる

gp91phox、p22phox、p47phox、p67phox p40phoxの異常により活性酸素産生能が低下することもある。

<Ⅶ ミエロペルオキシダーゼ欠損症>

1. 常染色体劣性遺伝
2. 好中球の細胞内殺菌能低下
3. カンジダ症罹患(5% 未満)
4. 好中球のMPO染色によるMPO欠損、減少
5. 偶然発見され、無症状の症例も多い

上記臨床症状のもとMPO遺伝子解析により確定診断にいたる

<Ⅷ メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症>

1. BCG、非結核性抗酸菌に対する易感染性
2. サルモネラ等の細胞内寄生菌感染症による重篤化
3. 多発性骨髓炎
4. 他の感染症に対しては易感染性を示さない

上記臨床症状のもと以下の遺伝子解析により確定診断にいたる

IL12B、IL12RB1、IFNGR1、IFNGR2、STAT1、IKBKKG、CYBB、TYK2、IRF8、ISG15

<ⅣからⅧに掲げるもののほかの、白血球機能異常>

白血球機能異常を示す上記以外の疾患。

⑥ 自然免疫異常

- I. 免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症
- II. IRAK4欠損症
- III. MyD88欠損症
- IV. 慢性皮膚粘膜カンジダ症
- V. 1から4に掲げるもののほかの、自然免疫異常

診断方法

自然免疫において重要な役割を果たす分子の先天的な欠損あるいは機能異常があり、それによる自然免疫機構の障害によって易感染性を呈する疾患であり、多くの場合、その分子の欠損あるいは機能異常に直接的に関連する遺伝子異常が認められる。

診断は、各疾患の特徴的な臨床像に加えて、以下のいずれかがある場合を原則とする。

1. 該当する分子の欠損が証明できる場合。
2. 該当する遺伝子異常が、該当する分子の欠損や機能異常に結び付くことが直接的に証明できる場合。
3. 該当する分子や責任遺伝子の異常がない、あるいは原因が解明されていないが、該当する疾患の病態の根本的な基盤となる現象を、免疫学的あるいは分子生物学的手法を用いて証明できる場合。
4. 易感染性が、該当する疾患以外では医学的に説明できない場合。

この疾患は、以下のように細分類される。細分類ごとに、上記の方法によって診断する。

現在判明している責任遺伝子を各々括弧内に示す。

免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症 (*IKBKG*、*IKBA*)

無汗性外胚葉形成異常と種々の病原体に対する易感染性を特徴とする。無汗症や外胚葉形成不全の症状、易感染性の程度は様々である。

IRAK4 欠損症 (*IRAK4*)

肺炎球菌、ブドウ球菌、連鎖球菌、緑膿菌などによる侵襲性細菌感染症を特徴とする。特に肺炎球菌による化膿性髄膜炎は死亡率が高い。

MyD88 欠損症 (*MYD88*)

IRAK4 欠損症と臨床像は類似している。

慢性皮膚粘膜カンジダ症 (*IL17RA*、*IL17F*、*STAT1*、*ACT1*)

皮膚や粘膜、爪の慢性的なカンジダ症を呈する疾患である。抗真菌剤は一時的に有効であるが、長期的に完全に病変を治癒させることは困難である。通常深部臓器の真菌症は伴わない。

ほかの自然免疫異常

これには、WHIM (warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis) 症候群、Epidermodysplasia verruciformis、単純ヘルペス脳炎、*CARD9* 欠損症、Trypanosomiasis があり、それぞれ、*CXCR4*、*EVER1/EVER2*、*TLR3/UNC93B1/ TRAF3/ TRIF/ TBK1*、*CARD9*、*APOL-1* が責任遺伝子である。

⑦ 先天性補体欠損症

- I. 先天性補体欠損症
- II. 遺伝性血管性浮腫 (C1インヒビター欠損症)
- III. 1及び2に掲げるもののほかの、先天性補体欠損症

診断方法

補体は 30 種類以上の様々な機能をもつ分子群であり、先天的な欠損による臨床症状は様々である。大きく分類すると、

1. 前期反応経路の異常
2. 後期反応経路の異常
3. 制御因子、およびその受容体の異常

に分けられる。1 では、欠損する補体成分に関連した易感染性だけでなく、全身性エリテマトーデス類似の自己免疫疾患おこりやすい。2 では、ナイセリア属に対する易感染性が見られるが、全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患の頻度は少ない。C9 欠損症は日本人で頻度が高いが、髄膜炎菌による化膿性髄膜炎の頻度が正常人よりも高いとされる。3 には、C1 インヒビター欠損による遺伝性血管浮腫、および Factor I や Factor H、MCP などの第 2 経路の異常によるものがあり、後者では非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の原因となる。ここでは、aHUS や、補体系による溶血を呈する発作性夜間欠色素尿症については、他のカテゴリーに属するものとする。補体欠損症には胎生期の細胞の遊走能異常をおこすものもある。

補体欠損症は以下のように細分類される

・先天性補体欠損症

先天性補体欠損症は、以下のようにさらに細分類される。現在判明している責任遺伝子を各々括弧内に示す。診断は、補体成分の欠損を証明するか、対応する責任遺伝子にそれに直接関連した異常を認めることで診断する。なお、感染症や自己免疫疾患等に付随しておこる補体の消費等による二次的な補体成分の低下は、この疾患に含めてはならない。

C1q 欠損症 (C1QA、C1QB、C1QC)、C1r 欠損症 (C1R)、C1s 欠損症 (C1S)、C4 欠損症 (C4A、C4B)、C2 欠損症 (C2)、C3 欠損症 (C3)、C5 欠損症 (C5A、C5B)、C6 欠損症 (C6)、C7 欠損症 (C7)、C8 欠損症 (C8A、C8B)、C9 欠損症 (C9)、Factor D 欠損症 (CFD)、Properdin 欠損症 (PFC)、Factor I 欠損症 (CFI)、Factor H 欠損症 (CFH)、MASP1 欠損症 (MASP1)、3MC 症候群 (CLK1)、MASP2 欠損症 (MASP2)、Ficolin 3 関連免疫不全症 (FCN3)

・遺伝性血管性浮腫

これには以下の3つの病型が含まれる。

1 型: C1 インヒビターの活性、蛋白量ともに低下している。

2 型: C1 インヒビターの活性は低下しているが、蛋白量は正常または上昇している。

3 型: 遺伝性であるが、C1 インヒビターの活性、蛋白量ともに正常である。

診断は、遺伝性血管性浮腫の臨床像をもとに、C1 インヒビター活性を測定し、正常値の ~~30~~70% 以下であれば、家族歴を問わず、遺伝性血管性浮腫と診断する。なお、発作時の C4 値の低値は診断の参考となる。3 型はきわめてまれであるが、典型的な臨床像を呈し、家族性に認められれば、C1 インヒビター活性が低値でなくても、遺伝性血管性浮腫と診断して良い(これまで国内からは報告されていない)。

・ほかの先天性補体欠損症

特徴的な臨床像を呈し、補体成分の欠損とそれに直接関連した責任遺伝子の異常が確認できれば診断する。

好酸球増加症

< I 好酸球増加症 >

【診断方法】

A. 症状

末梢血液中の好酸球が1mm³あたり1500個以上に増加し、全身の結合組織を侵す病気である。発熱、発疹、胸水、腹水、全身倦怠感、心不全、リンパ節の腫れなどの全身症状を起こす。

1. 心臓障害(心内膜炎、心筋障害、心不全)
2. 呼吸器障害(胸膜炎)
3. 肺浸潤、関節病変(3か所以上の関節炎が6週間以上持続)
4. 皮膚症状(皮膚潰瘍、指尖出血血栓)
5. 中枢神経障害、消化器障害(腹痛、下痢、下血)

6. 腎障害(血尿、蛋白尿1.0g/日以上、血清クレアチニン高値)

B. 検査所見

1. 末梢血液中の好酸球が1mm³あたり1500個以上に増加
2. 下記の2カ所異常の臓器病変が存在する
 1. 心臓障害(心内膜炎、心筋障害、心不全)
 2. 呼吸器障害(胸膜炎)
 3. 肺浸潤、関節病変(3か所以上の関節炎が6週間以上持続)
 4. 皮膚症状(皮膚潰瘍、指尖出血血栓)
 5. 中枢神経障害、消化器障害(腹痛、下痢、下血)
 6. 腎障害(血尿、蛋白尿1.0g/日以上、血清クレアチニン高値)
3. 病理組織所見で好酸球浸潤による1か所以上の臓器障害が認められる

以下の疾患を鑑別除外する。

- (1) アレルギー性疾患: 気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、薬物アレルギー、急性アレルギー性じんま疹
- (2) 感染症: 寄生虫、原虫、細菌、真菌、クラミジア
- (3) 皮膚疾患: 湿疹、天疱瘡、類天疱瘡、好酸球増加性回帰性血管浮腫、乾癬、Sezary症候群
- (4) 膠原病等: 結節性動脈周囲炎、ウェゲナー肉芽腫症、好酸球性筋膜炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg-Strauss症候群)
- (5) 悪性腫瘍: Hodgkin病、悪性リンパ腫
- (6) 血液疾患: 急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、好酸球性白血病、木村病

<重症度分類>

原発性免疫不全症候群全体について、中等症以上を対象とする。

重症

治療で、補充療法(阻害薬等の代替治療薬の投与を含む)、G-CSF 療法、除鉄剤の投与、抗凝固療法、ステロイド薬の投与、免疫抑制薬の投与、抗腫瘍薬の投与、再発予防法、感染症予防療法、造血幹細胞移植、腹膜透析、血液透析のうち、一つ以上を継続的に実施する(断続的な場合も含めて概ね 6 か月以上)場合。

中等症

上記治療が継続的には必要で無い場合。

軽症

上記治療が不要な場合。

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

72 特発性大腿骨頭壊死症

○ 概要

1. 概要

大腿骨頭壊死症は大腿骨頭が阻血性壊死に陥って圧潰し、股関節機能が失われる難治性疾患である。大腿骨頭壊死症のうち、明らかな基礎疾患がないものが特発性大腿骨頭壊死症とされている。特発性大腿骨頭壊死症の治療は長期間に及ぶこともあり、医療経済学的に問題が大きい。また、青・壮年期に好発して労働能力を著しく低下させることから労働経済学的にも大きな損失を生じる。患者のQOLに大きな影響を与えるため、早期に適切な診断を行い、適切な治療へと結びつけていく必要がある。

2. 原因

病因として、酸化ストレスや血管内皮機能障害、血液凝固能亢進、脂質代謝異常、脂肪塞栓、骨細胞のアポトーシスなどの関与が指摘されている。これらのなかで、最新の研究成果として血管内皮細胞の機能障害が注目されている。しかし、本疾患発生に至る一義的原因としての十分な科学的根拠までは得られていないのが現状であり、動物モデルを用いた基礎的研究や臓器移植症例を対象とした臨床的病態解析が続けられている。

3. 症状

骨壊死が発生しただけの時点では自覚症状はない。自覚症状は大腿骨頭に圧潰が生じたときに出現し、この時点が大腿骨頭壊死症の発症である。大腿骨頭壊死症の発生と発症の間には数ヵ月から数年の時間差があることを十分に認識すべきである。

自覚症状としては、急に生じる股関節部痛が特徴的であるが、股関節周辺には自覚症状がなく、腰痛、膝部痛、殿部痛などで初発する場合もあるので注意が必要である。また、初期の疼痛は安静により2～3週で消退することが多いことや、再び増強したときにはすでに大腿骨頭の圧潰が進行していることも知っておくべきである。アルコール愛飲歴やステロイド大量投与歴のある患者がこれらの症状を訴えた場合は、まず本症を念頭に置いてX線で骨壊死所見が明らかでなくてもMRIを撮像することが望ましい。

4. 治療法

治療法の選択には、患者背景（年齢、内科的合併症、職業、活動性、片側性か両側性か）、病型分類や病期分類を考慮する。

(1) 保存療法

病型分類で予後がよいと判断できる症例や症状が発症していない症例は保存療法の適応である。杖などによる免荷が基本となり、生活指導を行う。疼痛に対しては鎮痛消炎剤の投与で対処する。しかし、これらの方法では進行防止は大きく期待できないため、圧潰進行が危惧される病型では骨頭温存のための手術療法の時機を逸しないことが重要である。

(2) 手術療法

症状があり圧潰の進行が予想されるときは速やかに手術適応を決定する。若年者においては関節温

存手術が第一選択となるが、壊死範囲の大きい場合や骨頭圧潰が進んだ症例では人工関節置換術が必要となることもある。

5. 予後

壊死領域の大きさと位置により、大腿骨頭の圧潰が将来発生するかどうかはほぼ予測できる。ごく小範囲の壊死であれば自然修復する場合があることが報告されている。壊死領域が小さく、非荷重部に存在する場合は無症状で経過できる可能性が高い。壊死領域が比較的大きくても、関節温存手術のよい適応となる範囲であれば、術後は良好な予後も期待できるが、変形性関節症への進展の有無につき継続的な診療が必要となる。関節温存手術を行う際には、手術時機を逸しないことが重要である。荷重部に広範な壊死が存在している場合には、骨頭温存手術は困難であるが、骨頭圧潰が著明で疼痛のため QOL が低下した場合は人工関節置換術を行うことによって良好な予後も期待できるが、術後の脱臼やゆるみの有無のチェックが継続的に必要であり、10～15 年程度の経過で、人工関節再置換術が必要となることが多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

15,388 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要(徐々に大腿骨の圧壊が進行する)

5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)

6. 重症度分類

以下のいずれかを対象とする

病型分類を用いて、TypeB、TypeCまたは、病期分類 Stage2以上を対象とする。

日本整形外科学会股関節機能判定基準を用いて、患側について「70点以上80点未満:可」、

「70点未満:不可」を対象とする

○ 情報提供元

「特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究 岩本班」

研究代表者 九州大学大学院医学研究院整形外科学 教授 岩本 幸英

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

確定診断されたものを対象とする。ただし、医薬品副作用被害救済制度において、ステロイド等の副作用によるものとされた症例を除く。

X線所見（股関節単純X線の正面像及び側面像で判断する。関節裂隙の狭小化がないこと、臼蓋には異常所見がないことを要する）

1. 骨頭圧潰あるいはcrescent sign（骨頭軟骨下骨折線像）
2. 骨頭内の帯状硬化像の形成

検査所見

3. 骨シンチグラム：骨頭の cold in hot 像
4. MRI：骨頭内帯状低信号域（T1 強調画像でのいずれかの断面で、骨髄組織の正常信号域を分界する像）
5. 骨生検標本での骨壊死像（連続した切片標本内に骨及び骨髄組織の壊死が存在し、健全域との界面に線維性組織や添加骨形成などの修復反応を認める像）

診断：

上記項目のうち、2つ以上を満たせば確定診断とする。

除外診断：

腫瘍及び腫瘍類似疾患、骨端異形成症は診断基準を満たすことがあるが、除外を要する。なお、外傷（大腿骨頸部骨折、外傷性股関節脱臼）、大腿骨頭すべり症、骨盤部放射線照射、減圧症などに合併する大腿骨頭壊死、及び小児に発生するペルテス病は除外する。

<重症度分類>

TypeB、TypeCまたは、Stage2以上を対象とする。

特発性大腿骨頭壊死症の壊死域局在による病型分類

Type A: 壊死域が臼蓋荷重面の内側 1/3 未満にとどまるもの、または壊死域が非荷重部のみに存在するもの

Type B: 壊死域が臼蓋荷重面の内側 1/3 以上 2/3 未満の範囲に存在するもの

Type C: 壊死域が臼蓋荷重面の内側 2/3 以上におよぶもの

Type C-1: 壊死域の外側端が臼蓋縁内にあるもの

Type C-2: 壊死域の外側端が臼蓋縁をこえるもの

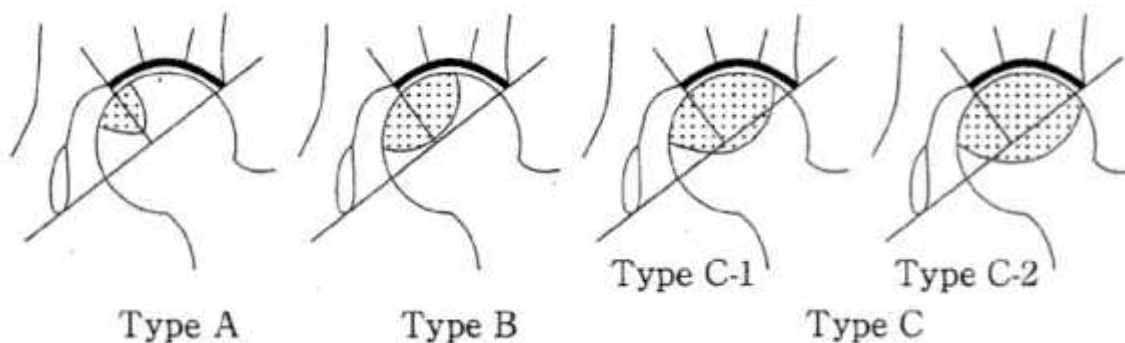
注 1) X 線/MRI の両方またはいずれかで判定する。

注 2) X 線は股関節正画像で判定する。

注 3) MRI は T1 強調像の冠状断骨頭中央撮像面で判定する

注 4) 臼蓋荷重面の算定方法

臼蓋縁と涙痕下縁を結ぶ線の垂直2等分線が臼蓋と交差した点から外側を臼蓋荷重面とする。



特発性大腿骨頭壊死症の病期(Stage)分類

Stage 1: X 線像の特異的異常所見はないが、MRI、骨シンチグラム、または病理組織像で特異的異常所見がある時期

Stage 2: X 線像で帯状硬化像があるが、骨頭の圧潰(collapse)がない時期

Stage 3: 骨頭の圧潰があるが、関節裂隙は保たれている時期(骨頭および臼蓋の軽度な骨棘形成はあってもよい)

Stage 3A: 圧潰が 3mm 未満の時期

Stage 3B: 圧潰が 3mm 以上の時期

Stage 4: 明らかな関節症性変化が出現する時期

注: 1 骨頭の正面と側面の2方向 X 線像で評価する(正面像では骨頭圧潰が明らかでなくても側面像で圧潰が明らかであれば側面像所見を採用して病期を判定すること)

2 側面像は股関節屈曲 90 度・外転 45 度・内外旋中間位で正面から撮影する(杉岡法)

日本整形外科学会股関節機能判定基準を用いて、患側について「可」、「不可」を対象とする

日本整形外科学会股関節機能判定基準 (JOA Hip score)

疼痛 (40点満点)

評価	右	左
股関節に関する愁訴が全く無い	40	40
不定愁訴(違和感、疲労感)があるが痛みが無い	35	35
歩行時痛みがない。ただし歩行開始時、長距離歩行後、疼痛を伴うことがある	30	30
自発痛は無い。歩行時疼痛はあるが短時間の休息で消退する。	20	20
自発痛が時々ある。歩行時疼痛はあるが、休息により軽快する。	10	10
持続する自発痛、または夜間痛がある。	0	0

可動域 (20点満点)

評価	右	左
屈曲 ・関節角度を10度刻みとし、10度毎に1点。ただし120度以上は全て12点とする。 (屈曲拘縮のある場合にはこれを引き、可動域で評価する)	()度 ()点	()度 ()点
外転 ・関節角度を10度刻みとし、10度毎に1点。ただし30度以上は全て8点とする。	()度 ()点	()度 ()点

歩行能力 (20点満点)

評価	右	左
長距離歩行、速足が可能、歩容は正常	20	20
長距離歩行、速足が可能だが軽度の跛行を伴うことがある	18	18
杖なしで30分または2kmの歩行が可能。跛行があるが、日常生活にはほとんど支障が無い	15	15
杖なしで10-15分、または500mの歩行が可能。跛行がある。それ以上の場合1本杖が必要。	10	10
屋内活動はできるが屋外活動は困難。2本杖を必要とする	5	5
ほとんど歩行不能	0	0

日常生活動作 (20点満点)

評価	容易	困難	不可
腰掛け	4	2	0
立ち仕事(家事を含む) (持続時間約30分。休憩を要する場合は困難とする。5分くらいしかできない場合は不可とする)	4	2	0
しゃがみ込み・立ち上がり(支持が必要な場合は困難とする)	4	2	0
階段の昇り降り(手すりを要する場合は困難とする)	4	2	0
車、バスなどの乗り降り	4	2	0

左右各100点満点

90点以上:優

80点以上90点未満:良

70点以上80点未満:可

70点未満:不可

※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。

82 先天性副腎皮質酵素欠損症

○ 概要

1. 概要

副腎皮質では鉱質ミネラルコルチコイド、グルコ糖質コルチコイド、副腎性アンドロゲン(性ステロイド)が産生されている。副腎皮質酵素欠損症は、このステロイドホルモンを作る過程に関与する酵素が先天的に欠損することで起こる病気である。ステロイドホルモンが作られる過程には五つのチトクローム酵素(P450)と 3β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの六つの酵素が関与している。したがって副腎皮質酵素欠損症として六つの病気があることになる。このうち、特にコルチゾールができないことにより、下垂体からACTH(副腎皮質刺激ホルモン)が過剰に分泌される結果副腎が過形成をきたすものを先天性副腎過形成症と呼ぶ。これにはリポイド過形成症、21 水酸化酵素欠損症、 11β -水酸化酵素欠損症、 17α -水酸化酵素欠損症、 3β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(3β -HSD)欠損症の五つの病気がある。その他、鉱質コルチコイドができないもので、過剰な ACTH 分泌過剰をきたさないものとして 18-ヒドロキシラーゼ欠損症がある。遅発型を示すものは 21 水酸化酵素欠損症、 11β -水酸化酵素欠損症でみられている。さらに最近では 21 水酸化酵素、 17α 水酸化酵素活性がともに低下し、骨奇形を伴う酵素欠損症が報告された(P450 オキシドレダクターゼ欠損症)。

2. 原因

副腎皮質酵素欠損症は、責任酵素の遺伝子の異常によるとされている。ただし、リポイド副腎過形成は、ミトコンドリアのコレステロール輸送蛋白の StAR の異常もしくはステロイド合成酵素のコレステロール側鎖切断酵素の異常によって起こる。

3. 症状

先天性副腎過形成症では病型を問わず、コルチゾールの低下をきたすことから、未治療例では、易疲労感等の副腎不全症状を呈する場合もあるが、無症状例も存在する。21 水酸化酵素欠損症、リポイド副腎過形成などの鉱質コルチコイドが不足する疾患では塩喪失に伴う低血圧、ショックなどの症状がみられる。また ACTH 過剰による症状として皮膚に色素沈着もみられる。またリポイド副腎過形成、 17α -水酸化酵素活性低下症では、性ホルモンが不足することから、男女とも性腺機能不全症を認める。すなわち、男子では外陰部の女性化等の男性仮性半陰陽が、女子では無月経、乳房発育不良等の二次性徴の欠落症状を認める。一方、21-水酸化酵素欠損症、 11β -水酸化酵素欠損症、 3β -HSD 欠損症女児では、アンドロゲン過剰のために男性化兆候を認める。その他、 11β -水酸化酵素欠損症、 17α -水酸化酵素欠損症では高血圧を呈する。P450 オキシドレダクターゼ欠損症では女児では出生時、外性器の異常が認められる。またこの病気では頭蓋骨癒合症、橈骨上腕骨癒合症、大腿骨の彎曲、関節拘縮を伴うことがある。

4. 治療法

副腎皮質ステロイドの補充を行う。急性副腎不全の症状がある場合には、副腎皮質ステロイドの静脈内投与や電解質異常の正常化をはかる。ことが行われる。

5. 予後

不足している副腎皮質ステロイドを服用していれば生命予後は良好である。

しかし、薬をきちんと決められた量で飲まないと、成長障害、二次性発達不全、生理不順などがみられる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(研究班より)

約 1,800 人

2. 発病の機構

不明(遺伝子の異常などが示唆される)

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(生涯にわたりグルココルチコイドとミネラルコルチコイドの補充が必要となる)

5. 診断基準

あり(研究班による)

6. 重症度分類

研究班提案のものを使用し、「血中コルチゾールの低下を認める」、「負荷試験への反応性低下」、「何らかの副腎不全症状がある」、「ステロイドを定期的に補充している者」を対象とする

○ 情報提供元

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班」

研究代表者 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科 教授 柳瀬 敏彦

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

1. 先天性リポイド過形成症

臨床症状

1. 副腎不全症状

哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。

2. 皮膚色素沈着

全身のびまん性の色素沈着。

口腔粘膜、口唇、乳輪、臍、外陰部に強い色素沈着。

3. 外性器所見(注 1)

ほぼ全例女性型外性器。

参考検査所見

1. 画像検索による副腎皮質の腫大(注 2)

2. 血漿 ACTH 高値

3. PRA 高値

4. 尿中ステロイドプロファイルにおいて、ステロイド代謝物の全般的低下。特に新生児期の胎生皮質ステロイド異常低値(注 3)

5. 低 Na 血症、高 K 血症

染色体検査

遺伝子診断

・Steroidogenic acute regulatory protein (StAR) 遺伝子の異常(90%以上の症例で同定される)

・コレステロール側鎖切断酵素(P450_{scc})遺伝子(CYP11A)の異常

除外項目

・先天性副腎低形成症

・ACTH 不応症

・21-水酸化酵素欠損症

・3 β 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症

(注 1)本症では殆どが外性器は女性型であるが、一部外性器の軽度の男性化を示す 46, XY 女性例(StAR 異常、P450_{scc} 異常)、外性器が完全な男性型を示す 46, XY 男子例(StAR 異常症)が存在する。

(注 2)先天性リポイド過形成症(とくに P450_{scc} 異常)でも副腎の腫大を認めない場合があり、その場合先天性副腎低形成との鑑別は難しい。特に治療開始後に副腎の腫大を認めない際に、本症を否定することはできない。遺伝子診断を参考に診断する。

(注 3)国内ではガスクロマトグラフ質量分-選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイルが可能であり、診断に有用である。(ただし本検査のみで先天性リポイド過形成症と先天性副腎低形成症との鑑別は不可)。

＜確定診断＞

除外項目を除外した上で、

- ・ 3つの臨床症状、副腎の腫大を認めた場合は、「先天性リポイド過形成症」と診断する。特に副腎 CT における fat density を伴う副腎腫大は診断的価値が高い。
- ・ 注 1、注 2 にあるように非典型例では臨床症状、各種検査所見を組み合わせで診断を行う。但し副腎不全をきたしているときは治療が優先される。ステロイド補充は各種内分泌検査、染色体検査の結果を待たずに行う。症状が落ち着いてから、各種検査結果を総合して診断を確定する。必要であれば遺伝子診断を行う。

2. 3β -水酸化ステロイド脱水素酵素(3β -HSD)欠損症

臨床症状

1. 副腎不全症状

哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。

2. 皮膚色素沈着

全身のびまん性の色素沈着。

口腔粘膜、口唇、乳輪、臍、外陰部に強い色素沈着。

3. 外性器所見

46, XY 症例では尿道下裂、停留精巣などの不完全な男性化。

46, XX 症例では正常女性型から軽度の陰核肥大、陰唇癒合(軽度の男性化)。

参考検査所見

1. 血漿 ACTH 高値

2. PRA の高値

3. Pregnenolone/Progesterone、17-OH pregnenolone/17-OH progesterone、DHEA/ Δ 4-androstenedione 比の上昇(注1)

4. 低 Na 血症、高 K 血症

染色体検査

遺伝子診断

タイプ II 3β HSD 遺伝子(HSD3B2)の異常

除外項目

- ・21-水酸化酵素欠損症
- ・ 11β -水酸化酵素欠損症
- ・ 17α -水酸化酵素欠損症
- ・POR 欠損症

(注 1) 内分泌学的に Δ 5-/ Δ 4-ステロイド比の上昇がマーカーになるが 17-OHP、 Δ 4-androstenedione の上昇を認める場合もある。いくつかの検査項目は保険収載されていないが、一部の民間検査機関で測定可能である。ただし生後 6 ヶ月までは、免疫化学的測定-直接法による血中ステロイドホルモン測定は診断に必ずしも有用ではない。(測定に胎生皮質ステロイドの影響を受けるからである。)

<確定診断>

除外項目を除外した上で、

- ・3つの臨床症状を認める場合は 3β -HSD-水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症と診断する。
- ・染色体検査は時間がかかるため、副腎不全をきたしている場合は治療が優先される。この場合症状が落ちついてから、各種検査結果を総合して診断を確定する。必要があれば遺伝子診断を行う。

3. 21-水酸化酵素欠損症

臨床症状

1. 副腎不全症状

哺乳力低下、体重増加不良、嘔気・嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。

2. 男性化徴候

女児における陰核肥大、陰唇癒合、共通泌尿生殖洞。女性における多毛。

男子における伸展陰茎長の増大。男性における無精子症。

3. 皮膚色素沈着

全身のびまん性の色素沈着。

口腔粘膜、口唇、乳輪、臍、外陰部に強い色素沈着。

4. 低身長

男女とも副腎アンドロゲンの過剰は早期身長発育を促すが、早期骨端線閉鎖により最終的には低身長をきたす。

検査所見

血清 17-OHP の高値

参考検査所見

1. 尿中 PT 高値(注1)

2. 尿中 Pregnanetriolone (Ptl) 高値。

尿中 11-hydroxyandosterone(11-OHAn)/Pregnanediol(PD)高値(注2)。

~~3. 尿中 17KS 高値、尿中 17-OHCS 高値(注3)。~~

~~34. 血漿 ACTH 高値~~

~~45. PRA 高値~~

~~56. 低 Na 血症、高 K 血症~~

染色体検査

遺伝子診断

P450c21 遺伝子(CYP21A2)の異常

除外項目

・3 β 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症

・P450 オキシドレダクターゼ(POR)欠損症

・11 β -水酸化酵素欠損症

(注 1) 新生児期においては特異性が低い。

(注 2) 国内では尿 Ptl はガスクロマトグラフ質量分析ー選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイルで測定可能であり、診断に有用である。一方、ガスクロマトグラフ法では偽高値となる。

(注 3) 新生児において基準値はなく、特異性も低い。

＜確定診断＞

除外項目を除外した上で、

- ・ 臨床症状を認め、新生児マススクリーニングで 17-OHP 高値が認められれば 21-水酸化酵素欠損症と診断する。
- ・ 副腎不全、塩喪失状態を認めない男性化徴候を認める女児では血清 17-OHP 高値であれば診断する。ただし、血清 17OHP-RIA 法の在胎週数別、年齢別基準範囲は必ずしも確立しておらず、慎重に判断する。
- ・ 副腎不全、塩喪失状態を認めない男児では血清 17-OHP 高値で色素沈着を認める場合は診断する。ただし、血清 17OHP-RIA 法の在胎週数別、年齢別基準範囲は必ずしも確立しておらず、慎重に判断する。
- ・ 新生児期に臨床症状を認めない男児、女児において血清 17-OHP 上昇のみの場合には、偽陽性、一過性高 17-OHP 血症、あるいは非古典型の可能性がある。（とくに早期産児の場合偽陽性が多いことに注意）。ガスクロマトグラフ質量分析－選択的イオンモニタリング法による尿 Ptl により鑑別診断を行うこと。

4. 11~~β~~-~~β~~水酸化酵素欠損症

臨床症状

主症状

1. 高血圧

DOC 過剰産生による若年高血圧(注 1)

2. 男性化(46, XX 女性)

生下時陰核肥大、陰唇陰囊融合など外性器男性化。

出生後も男性型体型、乳房発育不良、多毛などの男性化症状の進行。

3. 性早熟(46, XY 男性)

男児において性器肥大、陰毛出現などの性早熟。

副症状

低身長(男女とも)。

男女とも副腎アンドロゲンの過剰は早期身長発育を促すが、早期骨端線閉鎖により最終的には低身長をきたす。

参考検査所見

1. 血漿 ACTH 高値

2. PRA 低値

3. 血清 DOC、11-deoxycortisol の基礎値、負荷後 ACTH の高値(注2)。

4. 血清テストステロン高値、DHES(DHEA-S)高値

5. 尿ステロイドプロファイルにおける DOC・11-deoxycortisol 代謝物高値(注3)。

染色体検査

遺伝子診断

P45011 β 遺伝子(CYP11B1)の異常

除外項目

・21-水酸化酵素欠損症

・17 α -水酸化酵素欠損症

(注 1) まれに高血圧が認められない症例が存在する。

(注 2) 生後 6 ヶ月までは、免疫化学的測定-直接法による血中ステロイドホルモン測定は診断に必ずしも有用ではない。測定に胎生皮質ステロイドの影響を受けるからである。

(注 3) 国内ではガスクロマトグラフ質量分析-選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイルが可能であり、診断に有用である。

<確定診断>

除外項目を除外した上で、

- ・ 主症状のうち 1, 2 を認める場合は副症状、各種検査を参考にして 11- β 水酸化酵素欠損症と診断する。
- ・ 主症状のうち 1, 3 を認める場合は副症状、各種検査を参考にして 11- β 水酸化酵素欠損症と診断する。
- ・ 注 1 のように高血圧を認めない例では、主症状 2 または 3, 副症状、各種検査を参考にして診断するが、まれな事例であり、慎重に診断する。

5. 17α -水酸化酵素欠損症

臨床症状

主症状

1. 高血圧

DOC やコルチコステロンの過剰産生による若年性高血圧(注 1)

2. 性腺機能低下症(注 2)

外陰部は女性型。原発性無月経, 乳房発育不全などの二次性徴の欠落。

男女とも性毛(腋毛、恥毛)の欠如。

副症状

ミネラルコルチコイド過剰による低 K 血症に伴い、筋力低下を認めることがある。

参考検査所見

1. PRA 低値、血漿 ACTH 高値ではない

2. 血清 DOC、コルチコステロン(B)の基礎値、ACTH 負荷後のこれらの高値

3. 血清テストステロン、エストロゲンの低値

4. 尿中 17-OHCS 、 17KS の低値

5. 尿ステロイドプロファイルにおける progesterone、DOC、corticosterone 代謝物の高値(注 3)

染色体検査

遺伝子診断

P450c17 遺伝子(CYP17)の異常

除外項目

- ・ 21- 水酸化酵素欠損症
- ・ $11\beta\text{-}$ 水酸化酵素欠損症
- ・POR 欠損症

(注 1) まれに高血圧の認められない症例が存在する。

(注 2) 軽症 46, XY 症例で外性器の男性化を認める症例もある。軽症 46, XX 症例では月経を認める症例もある。

(注 3) 国内ではガスクロマトグラフ質量分析-選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイルが可能であり、診断に有用である。

<確定診断>

除外項目を除外した上で、

- ・主症状のいずれも認める場合は各種検査を参考にして 17α -水酸化酵素欠損症と診断する。
- ・主症状のうち 1 つを認める場合は副症状、各種検査を参考にして 17α -水酸化酵素欠損症と診断する。

6. P450 オキシドレダクターゼ(POR)欠損症

臨床症状

主症状

1. 外性器異常

女児における陰核肥大、陰唇の癒合などの外陰部の男性化。

男児における小陰茎、尿道下裂、停留精巣などの不完全な男性化。

2. 骨症状(注1)

頭蓋骨癒合症、顔面低形成、大腿骨の彎曲。関節拘縮、くも状指。

副症状

1. 二次性徴の欠如、原発性無月経

2. 母体の妊娠中期からの男性化と児出生後の改善

3. 副腎不全

検査所見

血清 17-OHP の高値(注2)

参考検査所見

1. ACTH 負荷試験:CYP21 と CYP17 酵素活性の複合欠損の生化学診断(注3)

ACTH 負荷試験後のプロゲステロン、17-OH pregnenolone、17-OH progesterone、deoxycorticosterone、corticosterone の上昇。

dehydroepiandrosterone (DHEA)、androstenedione ($\Delta 4A$) の上昇は認めない。

2. 尿中ステロイドプロファイルによる CYP21 と CYP17 酵素活性の複合欠損の生化学診断(注4)。新生児期～乳児期早期:尿中 Pregnanetriolone (Ptl) 高値、および 11-hydroxyandosterone(11-OHAn)/Pregnanediol (PD)低値。乳児期後期以降:pregnenolone・progesterone・DOC・corticosterone・17OHP・21-deoxycortisol 代謝物高値。

3. 特徴的骨レントゲン所見(橈骨上腕骨癒合症、大腿骨彎曲など)

染色体検査

遺伝子診断

POR 遺伝子の異常

除外項目

・21-水酸化酵素欠損症

・17 α -水酸化酵素欠損症

・3 β 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症

・アロマトラーゼ欠損症

(注1) まれに骨奇形が軽度、あるいは認めない症例が存在する。その場合は内分泌検査や遺伝子診断を行い診断する。

(注2) 新生児期においては正常上限付近のことが多い。

(注 3) CYP21 と CYP17 活性の低下を証明する必要がある。いくつかの検査項目は保険収載されていないが、一部の民間検査機関で測定可能である。ただし生後 6 ヶ月までは、免疫化学的測定-直接法による血中ステロイドホルモン測定は胎生皮質ステロイドの影響を受け、生化学診断は必ずしも有用ではない。

(注 4) 国内ではガスクロマトグラフ質量分析-選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイルが可能であり、診断に有用である。

<確定診断>

除外項目を除外した上で、

- ・ 主症状をすべて認め、血清 17-OHP が上昇している場合は P450 オキシドレダクターゼ(POR)欠損症と診断する。
- ・ 骨症状および特徴的骨レントゲン所見を認めない場合は検査所見、参考所見を検討し P450 オキシドレダクターゼ(POR)欠損症と診断する。
- ・ なお、グルココルチコイドの補充方法、量については各症例によって異なる。突然死の報告もあるので、ストレス時のグルココルチコイドの補充について症例毎に必要性を検討すべきである。

<重症度分類>

日常生活が障害されており、かつ以下の43項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを対象とする。

1)「血中コルチゾールの低下を認める」

血中コルチゾール基礎値 $4\mu\text{g/dL}$ 未満

2)「負荷試験への反応性低下」

迅速 ACTH 負荷($250\mu\text{g}$)に対する血中コルチゾールの反応 $15\mu\text{g/dL}$ 未満

3)「何らかの副腎不全症状がある」

以下に示すような何らかの副腎不全症状がある

- ・特徴的な色素沈着
- ・半年間で5%以上の体重減少
- ・低血圧
- ・脱毛
- ・低血糖症状
- ・消化器症状(悪心、嘔吐など)
- ・精神症状(無気力、嗜眠、不安など)
- ・関節痛
- ・過去1年間に急性副腎皮質不全症状に伴う入院歴がある

4)「ステロイドを定期的に補充している者」

※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。

83 先天性副腎低形成症

○ 概要

1. 概要

先天性副腎低形成症は、先天性の要因により、ミネラルコルチコイドであるアルドステロン、グルココルチコイドであるコルチゾール、副腎アンドロゲンであるデヒドロエピアンドロステロン(DHEA)とその硫酸塩であるデヒドロエピアンドロステロンサルフェート(DHEA-S)の分泌が生体の必要量以下に慢性的に低下した状態である。

2. 原因

副腎の発生・分化に関わる転写因子(DAX-1 あるいは SF-1)の異常により副腎欠損を呈するものや、DAX-1 遺伝子を含む大きな遺伝子欠失のために近傍のデュシャンヌ型筋ジストロフィー遺伝子やグリセロールキナーゼの欠損を伴う隣接遺伝子症候群によるものが主な原因としてある。その他 ACTH 不応症における遺伝子異常としては ACTH 受容体の MC2R 異常、ACTH 受容体と相互作用蛋白 MRAP 異常が同定されている。さらには ALADIN 遺伝子欠損による Triple 症候群(Allgrove 症候群; ACTH 不応症、無涙症とアカラシアを合併する)による副腎皮質低形成もみられる。その他、原因不明なものとして IMAge 症候群(子宮内発育不全、骨幹端異形成、停留精巣・小陰茎などの外陰部異常、副腎低形成)がある。続発性のものとして下垂体の発生に関与する遺伝子欠損(PROP1, HESX1, LHX4, TPIT, GLI2 など)や ACTH 合成異常によるものがある。

3. 症状

- ・X 連鎖性(DAX-1 異常症):嘔吐、哺乳不良、色素沈着、低血圧、ショック症状などで発症する。発症時期は主に新生児期～乳幼児期であるが、成人になってから発症する例がある。思春期年齢になっても二次性徴の発達がみられない(低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を合併する)。また精巣での精子形成は障害される。
- ・常染色体性(SF-1 異常症)副腎不全を呈する例は稀で、主に性腺形成不全による症状、XY 女性と二次性徴発達不全を呈する。
- ・IMAge 症候群:子宮内発育不全、骨幹端異形成症、外性器異常(小陰茎、停留精巣)と副腎低形成を合併する。
- ・ACTH 不応症:グルココルチコイド、副腎アンドロゲンの分泌不全による症状がみられる。多くは新生児期に発症する。嘔吐、哺乳不良、皮膚色素沈着がみられる。また新生児黄疸が重症・遷延化することもある。低血糖がみられる。なかに高身長を呈する患者もいる。
- ・Triple A 症候群(Allgrove 症候群):ACTH 不応症に無涙症(alacrima)とアカラシア(achalasia)を伴う。精神運動発達遅滞、構音障害、筋力低下、運動失調、自律神経障害などがみられる。

4. 治療法

急性副腎不全の発症時には、グルココルチコイドとミネラルコルチコイドの速やかな補充と、水分・塩分・

糖分の補給が必要であり、治療が遅れれば生命にかかわる。その後も生涯にわたりグルコルチコイドとミネラルコルチコイドの補充が必要である。新生児期・乳児期には食塩の補充も必要となる。治療が軌道に乗った後も、発熱などのストレスにさらされた際には副腎不全を起こして重篤な状態に陥ることがあるため、ストレス時にはグルコルチコイドの内服量を通常の2～3倍服用する。適切な治療が行われれば予後は比較的良好である。低ゴナドトロピン性性腺機能低下症に対しては、hCG-hFSH 療法あるいはテストステロン療法が必要となる。これらの治療により二次性徴は順調に進行するものの、精子形成能の獲得は必ずしも保証されない。

5. 予後

副腎機能の回復は期待できないので、生涯にわたりグルコルチコイドとミネラルコルチコイドの補充が必要である。新生児期・乳児期には食塩の補充も必要となる。治療が軌道に乗った後も、発熱などのストレスにさらされた際には副腎不全を起こして重篤な状態に陥ることがあるため、ストレス時にはグルコルチコイドの内服量を通常の2～3倍服用する。適切な治療が行われれば予後は比較的良好である。低ゴナドトロピン性性腺機能低下症に対しては、hCG-hFSH 療法あるいはテストステロン療法が必要となる。これらの治療により二次性徴は順調に進行するものの、精子形成能の獲得は必ずしも保証されない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(研究班による)

約 1,000 人

2. 発病の機構

不明(遺伝子の異常などが示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし)

4. 長期の療養

必要(生涯にわたりグルコルチコイドとミネラルコルチコイドの補充が必要となる)

5. 診断基準

あり(研究班による)

6. 重症度分類

研究班提案のものを使用し、「血中コルチゾールの低下を認める」、「負荷試験への反応性低下」、「何らかの副腎不全症状がある」、「ステロイドを定期的に補充している者」を対象とする

○ 情報提供元

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班」

研究代表者 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科 教授 柳瀬 敏彦

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

いずれも確実、ほぼ確実例を対象とする。

DAX-1 異常症(X連鎖性)

I. 臨床症状

1. 副腎不全症状:発症時期は新生児期から成人期までさまざまである
哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。
2. 皮膚色素沈着
全身のび慢性の色素沈着。
3. 低ゴナドトロピン性性腺機能不全
停留精巣、ミクロペニス、二次性徴発達不全(年長児)(注1)
4. 精子形成障害

II. 検査所見

1. 全ての副腎皮質ホルモンの低下
 - (1) 血中コルチゾールの低値
 - (2) 血中アルドステロンの低値
 - ~~(3) 血中副腎性アンドロゲンの低値~~(3) 血中副腎性アンドロゲンの低値
 - ~~(4) 尿中 17-OHCS/コルチゾール, 17-KS の低値~~
 - ~~(45)~~ ACTH 負荷試験で全ての副腎皮質ホルモンの分泌低下
 - ~~(56)~~ 尿中ステロイドプロファイルにおいて、ステロイド代謝物の全般的低下、特に新生児期の胎生皮質ステロイド異常低値(注2)
2. 血中 ACTH、PRA の高値
3. 血中ゴナドトロピン低値
4. 画像診断による副腎低形成の証明

III. 遺伝子診断

DAX-1(NR0B1)遺伝子の異常

IV. 除外項目

- ・SF-1 異常症
- ・ACTH 不応症(コルチゾール低値、アルドステロン正常)
- ・先天性リポイド過形成症

V. 副腎病理所見

永久副腎皮質の形成障害と、空胞形成を伴う巨大細胞で形成された胎児副腎皮質の残存とを特徴とする cytomegalic form を示す。

VI. 参考所見

Duchene 型筋ジストロフィ症に先天性副腎低形成症を合併することがある。精神発達遅滞、成長障害、glycerol kinase 欠損症を伴う DAX-1 遺伝子欠失による。

(注1) 例外的にゴナドトロピン非依存性の思春期早発症を来した症例の報告がある。

(注2) 国内ではガスクロマトグラフ質量分析－選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイルが可能であり、診断に有用である。(ただし本検査のみで先天性副腎低形成症と先天性リポイド過形成との鑑別は不可)

[診断基準]

確実、ほぼ確実例を対象とする。

確実例: I, II, III および IV を満たすもの

ほぼ確実例: I, II および IV を満たすもの

疑い例: IV を満たし、I および II の一部を満たすもの

SF-1/Ad4BP 異常症(常染色体性)

I. 臨床症状

1. 副腎不全症状:伴わない場合がある
哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。
2. 46、XY 性分化異常症
さまざまな程度の性分化異常を呈する。

II. 検査所見

1. 副腎不全症状を有する場合:全ての副腎皮質ホルモンの低下
 - (1)血中コルチゾールの低値
 - (2)血中アルドステロンの低値
 - (3)血中副腎性アンドロゲンの低値
 - ~~(4)尿中17-OHCS/コルチゾール、17-KSの低値~~
 - ~~(45)~~ACTH負荷試験で全ての副腎皮質ホルモンの分泌低下
 - ~~(56)~~尿中ステロイドプロファイルにおいて、ステロイド代謝物の全般的低下、特に新生児期の胎生皮質ステロイド異常低値(注1)
2. 副腎不全症状を有する場合:血中 ACTH の高値
3. 画像診断による副腎低形成の証明・

III. 遺伝子診断

SF-1/Ad4BP(NR5A1)遺伝子の異常

IV. 除外項目

- ・DAX-1 異常症
- ・ACTH 不応症(コルチゾール低値、アルドステロン正常)
- ・先天性リポイド過形成症

[診断基準]

確実、ほぼ確実例を対象とする。

確実例:I, II, III および IV を満たすもの

ほぼ確実例:I, II および IV を満たすもの

疑い例: IV を満たし、I および II の一部を満たすもの

IMAge 症候群(原因不明)

I. 臨床症状

1. 子宮内発育遅延(intrauterine growth retardation: IUGR)
2. 骨幹端異形成症(metaphyseal dysplasia)
3. 先天性副腎低形成(adrenal hypoplasia congenita)
副腎不全症状、皮膚色素沈着。
4. 外性器異常(genital anomalies)
ミクロペニス、尿道下裂など。

II. 検査所見

1. 全ての副腎皮質ホルモンの低下:軽症例の報告がある
 - (1)血中コルチゾールの低値
 - (2)血中アルドステロンの低値
 - (3)血中副腎性アンドロゲンの低値
 - (5)ACTH 負荷試験で全ての副腎皮質ホルモンの分泌低下
2. 血中 ACTH の高値
3. 画像診断による副腎低形成の証明
4. X線による長管骨の骨端部異形成
5. 高カルシウム尿症を認める場合がある
6. 骨年齢の遅延

III. 除外項目

- ・DAX-1 異常症
- ・SF-1/AD4BP 異常症
- ・ACTH 不応症(コルチゾール低値、アルドステロン正常)
- ・先天性リポイド過形成症

[診断基準]

確実、ほぼ確実例を対象とする。

確実例:Iのすべて、IIおよびIIIを満たすもの

ほぼ確実例:Iの一部、IIおよびIIIを満たすもの

疑い例:I、IIの一部、およびIIIを満たすもの

＜重症度分類＞

日常生活が障害されており、かつ以下の43項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを対象とする。

1)「血中コルチゾールの低下を認める」

血中コルチゾール基礎値 $4\mu\text{g/dL}$ 未満

2)「負荷試験への反応性低下」

迅速 ACTH 負荷($250\mu\text{g}$)に対する血中コルチゾールの反応 $15\mu\text{g/dL}$ 未満

3)「何らかの副腎不全症状がある」

以下に示すような何らかの副腎不全症状がある

- ・特徴的な色素沈着
- ・半年間で 5%以上の体重減少
- ・低血圧
- ・脱毛
- ・低血糖症状
- ・消化器症状(悪心、嘔吐など)
- ・精神症状(無気力、嗜眠、不安など)
- ・関節痛
- ・過去 1 年間に急性副腎皮質不全症状に伴う入院歴がある

4)「ステロイドを定期的に補充している者」

※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。

84 アジソン病

○ 概要

1. 概要

原発性の慢性副腎不全は 1855 年英国の内科医である Thomas Addison により初めて報告された疾患であることから、Addison 病とも呼ばれている。その後、この原発性慢性副腎皮質機能低下症の病因として、副腎皮質ステロイド合成酵素欠損症による先天性副腎皮質過形成症、先天性副腎低形成(X連鎖性、常染色体性)、ACTH 不応症などが同定され責任遺伝子も明らかにされ先天性のものはアジソン病とは独立した疾患単位として扱われるようになった。このため、アジソン病は後天性の成因による病態を総称する用語として用いられている。

2. 原因

病因として原因不明の特発性と、感染症あるいはその他原因によるものがある。特発性アジソン病は自己免疫性副腎皮質炎による副腎皮質低下症であり、しばしば他の自己免疫性内分泌異常を合併し多腺性自己免疫症候群と呼ばれている。これには特発性副甲状腺機能低下症、皮膚カンジダ症を合併するⅠ型(HAM 症候群)と、橋本病などを合併するⅡ型(Schmidt 症候群)がある。特発性アジソン病では抗副腎抗体陽性のことが多く(60～70%)、ステロイド合成酵素の P450c21, P450c17 などが標的自己抗原とされている。感染症に続発するものでは、結核性が代表的であるが、真菌性や後天性免疫不全症候群(AIDS)に合併するものが増えている。しかし、感染の後に全員に発生するわけではなく、発症の機序も不明である。

3. 症状

副腎皮質ホルモンの欠落により、易疲労感、全身倦怠感、脱力感、筋力低下、体重減少、低血圧などがみられる。食欲不振、悪心・嘔吐、下痢などの消化器症状、精神症状(無気力、不安、うつ)など様々な症状を訴える。いずれも非特異的な症状である。色素沈着は皮膚、肘や膝などの関節部、爪床、口腔内にみられる。

4. 治療法

急性副腎不全の発症時には、グルココルチコイドとミネラルコルチコイドの速やかな補充と、水分・塩分・糖分の補給が必要であり、治療が遅れば生命にかかわる。その後も生涯にわたりグルココルチコイドとミネラルコルチコイドの補充が必要である。新生児期・乳児期には食塩の補充も必要となる。

治療が軌道に乗った後も、発熱などのストレスにさらされた際には副腎不全を起こして重篤な状態に陥ることがあるため、ストレス時にはグルココルチコイドの内服量を通常の2～3倍服用する。適切な治療が行われれば予後は比較的良好である。

5. 予後

副腎機能の回復は期待できないので、グルココルチコイドによる補充療法を生涯にわたって続けることにより症状もなく良好な一生を過ごすことができる。グルココルチコイドをストレス時に増量しなかったり、服用

を忘れたりするとショックを起こし、生命の危険となる。適切な治療が行われれば予後は比較的良好である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 1,000 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(生涯にわたりグルココルチコイドとミネラルコルチコイドの補充が必要となる)

5. 診断基準

あり(研究班による診断基準等あり)

6. 重症度分類

研究班による重症度分類を使用し、「血中コルチゾールの低下を認める」、「負荷試験への反応性低下」、「何らかの副腎不全症状がある」、「ステロイドを定期的に補充している者」を対象とする

○ 情報提供元

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班」

研究代表者 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科 教授 柳瀬 敏彦

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

部分的アジソン病を含めて対象とする。

1. 自覚症状

- ①色素沈着：あるいはまれに白斑、関節部、手術創、乳輪、手掌の皮溝、歯齦、口腔粘膜、舌、口唇などに特徴的。
- ②易疲労、脱力感。
- ③体重減少
- ④消化器症状：食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、腹痛
- ⑤精神症状：無気力、無関心、不安感
- ⑥急性副腎皮質不全症状：全身倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐、発熱などの非特異的症状に始まり、急速に進行して意識障害、呼吸困難、ショック

2. 他覚症状

- ①低血圧：起立性低血圧症をきたしやすい。
- ②脱毛、性腺機能低下：女性では腋毛、恥毛の脱落、月経異常、男性では性欲低下
- ③低血糖症状

3. 検査所見

①内分泌学的検査成績

血漿コルチゾール~~低値~~や尿中~~17-OHCSの低値~~と血漿 ACTH の高値を認め、迅速 ACTH 負荷試験で血漿コルチゾールの増加反応を認めなければ、本症と診断できる。血漿コルチゾールは正常下限でも、や尿中~~17-OHCSは正常下限でも~~、ACTH 負荷に対して血漿コルチゾールの反応性が欠如、あるいは低下しているものを~~欠くものを~~部分的アジソン病とよぶ。

②末梢血液像：軽度の貧血や白血球数の減少および相対的リンパ球増加と好酸球増加。

③血清生化学

アルドステロン欠乏による血清 Na、Cl の低下と K の上昇。血清 Na(mEq/l)／K(mEq/l)比が 30 以下(正常は 32)。ときに高 Ca 血症、代謝性アシドーシス、水利尿の低下。

④免疫学的検査

自己免疫機序の関与する特発性アジソン病では、抗副腎抗体を検出することがある。

<重症度分類>

日常生活が障害されており、かつ以下の43項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを対象とする。

1)「血中コルチゾールの低下を認める」

血中コルチゾール基礎値 $4\mu\text{g/dL}$ 未満

2)「負荷試験への反応性低下」

迅速 ACTH 負荷($250\mu\text{g}$)に対する血中コルチゾールの反応 $15\mu\text{g/dL}$ 未満

3)「何らかの副腎不全症状がある」

以下に示すような何らかの副腎不全症状がある

- ・特徴的な色素沈着
- ・半年間で5%以上の体重減少
- ・低血圧
- ・脱毛
- ・低血糖症状
- ・消化器症状(悪心、嘔吐など)
- ・精神症状(無気力、嗜眠、不安など)
- ・関節痛
- ・過去1年間に急性副腎皮質不全症状に伴う入院歴がある

4)「ステロイドを定期的に補充している者」

※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。

112 非典型溶血性尿毒症症候群

○ 概要

1. 概要

溶血性尿毒症症候群(HUS)は、微小血管症性溶血性貧血、血小板減少、急性腎障害を3徴候とする、5歳未満の小児に多く見られる疾患である。HUSの約90%は下痢を伴い、O157等の病原性大腸菌に感染することで発症する。一方で、病原性大腸菌感染によらないHUSが約10%存在し、それらは血栓性微小血管症(TMA)から病原性大腸菌感染によるHUS、ADAMTS13活性低下(<10%)による血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、薬剤・移植などによる2次性TMAを除外したものとして、非典型(atypical,a)HUSと呼ばれている。病原性大腸菌によるHUSは比較的予後が良いのに対し、aHUSでは致死率が約25%と予後が非常に悪い。海外では、毎年100万人に2人発症、小児では100万人に7人発症と報告がある。日本腎臓学会／日本小児科学会合同委員会によるaHUSの診断基準は、「血栓性微小血管症(TMA)から志賀毒素によるHUSおよびADAMTS13活性著減によるTTPを除いたもの」としているが、医療費助成の対象とすべき疾病の範囲は、補体制御異常によるaHUSのみに対してであり、注意を要する。

2. 原因

aHUSはTMAを来す多彩な疾患を含み、そのうちの一部が補体活性化制御因子の遺伝子異常によることが分かってきた。これらの遺伝子異常はaHUS患者の約70%で見つかり、欧米ではH因子(FH)の異常が高頻度で見られるが、本邦ではC3の異常が多い。また、最近では血管内皮細胞上で抗血栓作用を持つトロンボモジュリン(TM)の遺伝子異常も原因の1つとして報告されている。日本腎臓学会／日本小児科学会合同委員会によるaHUSの診断基準は、「血栓性微小血管症(TMA)から志賀毒素によるHUSおよびADAMTS13活性著減によるTTPを除いたもの」としているが、一部の欧米の論文ではこの補体制御異常によるaHUSのみに対してaHUSという用語を使用している場合があり、注意を要する。

3. 症状

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

4. 治療法

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

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
100 人未満(研究班による)
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常などが示唆されている)
3. 効果的な治療方法
未確立(血漿交換や血漿輸注などの血漿療法がある)
4. 長期の療養
必要(約半数が透析が必要な高度の腎不全に至る)
5. 診断基準
あり(日本腎臓学会および小児科学会関与の診断基準あり)
6. 重症度分類
研究班作成の重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「非定型溶血性尿毒症症候群の診断法と治療法の確立研究班」

研究代表者 奈良県立医科大学 輸血部 教授 藤村 吉博

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

委員長 徳島大学 小児科 教授 香美 祥二

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

病因分類における(1)補体制御異常によるもののうち、Definite、Probable を対象とする。

Definite:

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

微小血管症性溶血性貧血; Hb10g/dl 未満

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

血小板減少; PLT 15 万/ μ l 未満

急性腎障害(AKI) ;

小児例:年齢・性別による血清クレアチニン基準値の 1.5 倍

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

Probable:

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

付則事項

① 志賀毒素産生性大腸菌感染症の除外診断:

大腸菌の関与を確認する方法:培養検査・志賀毒素直接検出法(EIA)・

抗 LPS-IgM 抗体など

② 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の除外診断:

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

③ 明確な他の原因による TMA の除外診断:

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

④ Probable に該当すれば、aHUS の可能性を念頭に置き、

各種鑑別診断に必要な検査検体の採取に努める。

aHUS の診療に精通した施設にコンサルトし治療方針を決定する。

⑤ HUS の病態を呈し、以下の状況にある場合には、下痢の有無にとらわれず aHUS を考慮する。

・生後 6 か月未満の症例

・発症時期が明確でない症例 (潜在性発症例)

・HUS の既往がある症例(再発症例)

- ・原因不明の貧血の既往
- ・腎移植後 HUS の再発
- ・HUS の家族歴(食中毒事例は除外する)
- ・下痢や血便を伴わない症例

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

(1)補体制御異常:

(ア) 先天性

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

(イ) 後天性

抗 H 因子抗体などの自己抗体産生 * 3

(2)コバラミン代謝異常症 * 4

(3)感染症*5

(ア) 肺炎球菌

(イ) HIV

(ウ) 百日咳

(エ) インフルエンザ

(オ) 水痘

(4)薬剤性*6

(ア) 抗悪性腫瘍薬

(イ) 免疫抑制薬

(ウ) 抗血小板薬

(5)妊娠関連

(ア) HELLP 症候群

(イ) 子癇

(6)自己免疫疾患・膠原病*7

(ア) SLE

(イ) 抗リン脂質抗体症候群

(7)骨髄移植・臓器移植関連

(8)その他

*1 ADAMTS13、フォンビルブランド因子(von Willebrand factor, VWF) の特異的切断酵素

*2 溶血試験、補体蛋白・制御因子の蛋白量定量、遺伝子解析。ただし、補体蛋白や補体制御因子の蛋白量が正常範囲内であっても、補体関連の aHUS を否定する根拠にはならない。

*3 ELISA、ウェスタンブロット法による抗 H 因子抗体などの検出

*4 発症年齢で考慮: 生後6か月未満、血漿アミノ酸分析で高ホモシステイン血症、低メチオニン血症

*5 病原微生物の同定、血清学的検査による確定診断

*6 原因薬剤の同定

*7 自己抗体検査、抗リン脂質抗体検査、血清学的検査による確定診断

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

<鑑別のための検査>

コバラミン代謝異常症：血漿ホモシスチン、血漿メチルマロン酸、尿中メチルマロン酸

感染症：培養、抗体

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

抗体

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

aHUS 重症度分類

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

軽症 下記以外

中等症 1 と 2 を満たす

重症 1 あるいは 2 を満たし、3 ～ 11 のいずれかを満たす

AKI 病期 (KDIGO 2013)

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

	<u>血清クレアチニン</u>	<u>尿量</u>
<u>病期 1</u>	<u>基準値の 1.5-1.9 倍</u>	<u>6 から 12 時間で<0.5ml/kg/時</u>
<u>病期 2</u>	<u>基礎値の 2.0-2.9 倍</u>	<u>12 時間以上で<0.5ml/kg/時</u>
<u>病期 3</u>	<u>基礎値の3 倍</u> <u>または血清クレアチニン$\geq$</u> <u>4.0mg/dl の増加</u> <u>または腎代替療法の開始</u> <u>または、18 歳未満の患者では</u> <u>eGFR<35ml/min/1.73m² の低下</u>	<u>24 時間以上で<0.3ml/kg/時</u> <u>または</u> <u>12 時間以上の無尿</u>

基礎値の実測値がない場合は予測される基礎値で判定

日本人小児の年齢・性別ごとの血清 Cr 基準

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

日本人小児の年齢・性別ごとの血清 Cr 基準値

aHUS 重症度分類

1. ~~溶血性貧血~~
2. ~~血小板減少~~
3. ~~急性腎障害(病期2以上)~~
4. ~~精神神経障害~~
5. ~~心臓障害(心筋梗塞、心不全等)~~
6. ~~呼吸障害(呼吸器管理の必要性等)~~
7. ~~虚血性腸管障害~~
8. ~~高血圧緊急症~~
9. ~~血漿治療抵抗性~~
10. ~~再発例~~
11. ~~治療依存性~~

~~重症 3～9のいずれかを満たす~~

~~中等症 3～9はないが、10あるいは11を満たす~~

~~軽症 3～11はないが、1と2を満たす~~

~~※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~~

12 先天性筋無力症候群

○ 概要

1. 概要

神経筋接合部分子の先天性な欠損ならびに機能異常により、筋力低下や易疲労性を来す疾患である。アセチルコリン受容体が欠損をする「終板アセチルコリン受容体欠損症」、アセチルコリン受容体のイオンチャンネルの開口時間が異常延長する「スローチャンネル症候群」、異常短縮する「ファーストチャンネル症候群」、骨格筋ナトリウムチャンネルの開口不全を起こす「ナトリウムチャンネル筋無力症」、アセチルコリン分解酵素が欠損をする「終板アセチルコリンエステラーゼ欠損症」、神経終末のアセチルコリン再合成酵素が欠損をする「発作性無呼吸を伴う先天性筋無力症」に分類される。

2. 原因

神経筋接合部で機能をする多数の分子のうちのひとつの分子をコードする遺伝子の配列が正常者と異なることによって、十分な量の分子を作ることができない、あるいはその分子が本来持つ機能を果たせなくなることが原因である。原因となる欠損分子には、19 種類(*CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*)が知られている。スローチャンネル症候群のみが常染色体優性遺伝形式で、他は常染色体劣性遺伝である。

3. 症状

多くの例において、出生直後に泣く力が弱かったり、母乳を吸う力が弱かったりという軽度の筋力低下から、呼吸困難のために人工呼吸器が必要になるという重度の筋力低下まで認められる。出生直後のこれらの症状が一旦軽快し、幼少児期に再度、持続的な筋力低下や、運動するにつれて筋力が弱くなる筋無力症状が出る。筋無力症状による筋力低下の日内変動(午前中は筋力が強いが午後になると筋力がなくなる)が明らかではなく、むしろ日ごとに筋力が異なる日差変動が認められることも多い。

眼球運動障害は有ることも無いこともある。出生直後の一時的な筋力低下を含めて2歳以下に何らかの筋無力症状を発症することが多いが、スローチャンネル症候群においては成人発症のことも多い。また、口蓋の位置が高かったり、両耳の付け根が高かったりという顔面小奇形や、四肢の筋萎縮を認めることも多い。

4. 治療法

病態に応じて有効な薬剤が存在するものがある。終板アセチルコリン受容体欠損症やファーストチャンネル症候群に対して抗コリンエステラーゼ剤や3,4-ジアミノピリジンを使用、終板アセチルコリンエステラーゼ欠損症とDok7筋無力症に対してエフェドリン使用する。また、スローチャンネル症候群に対してキニジンやフルオキセチン、ナトリウムチャンネル筋無力症に対してアセタゾラミドを使用する。

5. 予後

進行性はないが症状は継続する。呼吸筋の筋力低下や易疲労性に伴う呼吸困難を認めることがあり、特に「発作性無呼吸を伴う先天性筋無力症」は乳児突然死症候群の原因となるため睡眠時呼吸モニターが必須である。嚥下障害による誤嚥性肺炎に注意が必要である。脊柱筋の脱力による脊柱側湾があり、必要に応じて手術による矯正が必要である。

○ 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(遺伝子の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(呼吸困難、誤嚥性肺炎などを呈し長期療養を要する)
5. 診断基準
あり(研究班の診断基準等あり)
6. 重症度分類
Barthel Indexを用いて、85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「先天性筋無力症候群の診断・病態・治療法開発研究班」

研究代表者 名古屋大学大学院医学系研究科・神経遺伝情報学 教授 大野 欽司

○ 付属資料

診断基準
重症度基準

<診断基準>

2歳以下発症の骨格筋易疲労性・骨格筋低形成、ならびに反復神経刺激による複合筋活動電位の異常減衰により本症を疑い、遺伝子異常により診断する。

肋間筋生検の電気生理学的な解析、もしくは19種類の遺伝子を対象とした遺伝子診断が確定診断には必要である。肋間筋生検の電気静学的な検査は本邦では行われていない。19種類(*CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNA1*)の遺伝子を対象とした遺伝子診断はエキソームシーケンシング解析にて診断が可能である。

臨床補助診断としては、重症筋無力症において認められる抗体(抗アセチルコリン受容体抗体・抗 MuSK 抗体・抗 LRP4 抗体)が陰性であることに加えて、反復神経刺激による異常な筋複合活動電位の減衰が必要条件である。

<重症度分類>

機能的評価:Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

※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。

13 多発性硬化症／視神経脊髄炎

○ 概要

1. 概要

多発性硬化症 multiple sclerosis (MS) は中枢神経系の慢性炎症性脱髄疾患であり、時間的・空間的に病変が多発するのが特徴である。通常、詳細な病歴聴取や経時的な神経学的診察により時間的・空間的な病変の多発性を証明し、他の疾患を否定することで診断が確定する。

一方、主として視神経と脊髄に由来する症候を呈する患者の中には視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica: NMO) の病態を有する患者が含まれている。NMO は、元来、視神経と脊髄を比較的短期間に強く障害する炎症性の病態を背景にした、再発しない疾患として知られていたが、近年再発性の病態が一般的であることが明らかにされ、血清中に存在する抗アクアポリン4 (AQP4) 抗体の病態形成への関与が解明されつつある。MS と NMO は、現時点では、一つの疾患群としてとらえられている。

2. 原因

MS の原因はいまだ明らかではないが、病巣にリンパ球やマクロファージの浸潤があり、自己免疫機序を介した炎症により脱髄が起こると考えられる。また、人種差があることなどから遺伝要因や環境因子の関与の指摘もあるが明確になっていない。NMO については、抗 AQP4 抗体の関与が明らかになりつつある。

3. 症状

MS の全経過中にみられる主たる症状は視力障害、複視、小脳失調、四肢の麻痺 (単麻痺、対麻痺、片麻痺)、感覚障害、膀胱直腸障害、歩行障害、有痛性強直性痙攣等であり、病変部位によって異なる。このほか MS に特徴的な症状として Uhthoff (ウートフ) 徴候がある。これは体温の上昇に伴って神経症状が悪化し、体温の低下により元に戻るものである。NMO の視神経炎は重症で、脊髄炎は横断性のことが多い。また延髄病変による難治性吃逆や嘔吐など脳病変による症状も起こることがある。

4. 治療法

MS の治療は急性増悪期の治療、再発防止及び進行防止の治療、急性期及び慢性期の対症療法、リハビリテーションからなる。

MS の急性期には、ステロイド大量点滴静注療法 (パルス療法と呼ぶ) や、血液浄化療法を施行する。特に抗 AQP4 抗体陽性 NMO では血液浄化療法が有用なことが多い。

MS の再発を確実に防止する方法はまだないが、本邦で認可されている再発予防薬としてインターフェロン β 注射薬 (ベタフェロンおよびアボネックス)、フィンゴリモド (イムセラまたはジレニア)、ナタリズマブ (タイサブリ) がある。MS の再発を促進する因子として知られるストレス、過労、感染症などを回避するよう患者

の指導に努めることも重要である。MS、NMO の急性期、慢性期には種々の対症療法が必要となる。リハビリテーションは多発性硬化症の回復期から慢性期にかけての極めて重要な治療法である。

5. 予後

MS は若年成人を侵し再発寛解を繰り返して経過が長期にわたる。視神経や脊髄、小脳に比較的強い障害が残り ADL が著しく低下する症例が少なからず存在する。NMO ではより重度の視神経、脊髄の障害を起こすことが多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

17,073 人

2. 発病の機構

不明(自己免疫機序を介した炎症により脱髄が起こると考えられている)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法なし)

4. 長期の療養

必要(再発寛解を繰り返し慢性の経過をとる)

5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準から 2014 年版へ変更)

6. 重症度分類

総合障害度(EDSS)に関する評価基準を用いて、EDSS4.5 以上、または、網膜色素変性症の重症度分類においてⅡ、Ⅲ、Ⅳ度の者を対象とする

○ 情報提供元

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

研究代表者 近畿大学医学部神経内科 教授 楠 進

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

研究代表者 金沢医科大学医学部神経内科学 教授 松井 真

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

多発性硬化症／視神経脊髄炎

1. 多発性硬化症 MS (Multiple Sclerosis)

中枢神経内に時間的空間的に病変が多発する炎症性脱髄疾患である。

A) 再発寛解型 MS の診断

下記の1)あるいは2)を満たすこととする。

- 1) 中枢神経内の炎症性脱髄に起因すると考えられる臨床的発作が2回以上あり、かつ客観的臨床的証拠がある2個以上の病変を有する。ただし客観的臨床的証拠とは、医師の神経学的診察による確認、過去の視力障害の訴えのある患者における視覚誘発電位(VEP)による確認、あるいは過去の神経症状を訴える患者における対応部位でのMRIによる脱髄所見の確認である。
- 2) 中枢神経内の炎症性脱髄に起因すると考えられ、客観的臨床的証拠のある臨床的発作が少なくとも1回あり、さらに中枢神経病変の時間的空間的な多発が臨床症候、あるいは以下に定義されるMRI所見により証明される。

MRIによる空間的多発の証明:

4つのMSに典型的な中枢神経領域(脳室周囲、皮質直下、テント下、脊髄)のうち少なくとも2つの領域にT2病変が1個以上ある(造影病変である必要はない。脳幹あるいは脊髄症候を呈する患者では、それらの症候の責任病巣は除外する。)

MRIによる時間的多発の証明:

無症候性のガドリニウム造影病変と無症候性の非造影病変が同時に存在する(いつの時点でもよい)。あるいは基準となる時点のMRIに比べてその後(いつの時点でもよい)に新たに出現した症候性または無症候性のT2病変及び/あるいはガドリニウム造影病変がある。

発作(再発、増悪)とは、中枢神経の急性炎症性脱髄イベントに典型的な患者の症候(現在の症候あるいは1回は病歴上の症候でもよい)であり、24時間以上持続し、発熱や感染症がない時期にもみられることが必要である。突発性症候は、24時間以上にわたって繰り返すものでなければならない。独立した再発と認定するには、1ヵ月以上の間隔があることが必要である。

ただし診断には、他の疾患の除外が重要である。特に小児の急性散在性脳脊髄炎(ADEM)が疑われる場合には上記2)は適用しない。

B) 一次性進行型 MS の診断

1年間の病状の進行(過去あるいは前向き観察で判断する)及び

以下の3つの基準のうち2つ以上を満たす。1)と2)のMRI所見は造影病変である必要はない。脳幹あるいは脊髄症候を呈する患者では、それらの症候の責任病巣は除外する。

- 1) 脳に空間的多発の証拠がある(MSに特徴的な脳室周囲、皮質直下、あるいはテント下に1個以上のT2病変がある)
- 2) 脊髄に空間的多発の証拠がある(脊髄に2個以上のT2病変がある)

3) 髄液の異常所見(等電点電気泳動法によるオリゴクローナルバンド及び/あるいは IgG インデックスの上昇) ただし、他の疾患の厳格な鑑別が必要である。

C) 二次性進行型 MS の診断

再発寛解型としてある期間経過した後に、明らかな再発がないにもかかわらず病状が徐々に進行する。

2. 視神経脊髄炎 NMO (Neuromyelitis Optica)

Devic 病とも呼ばれ、重症の視神経炎と横断性脊髄炎を特徴とする。視神経炎は失明することもまれではなく、視交叉病変により両眼性視覚障害を起こすこともある。また脊髄炎は MRI 矢状断ではしばしば 3 椎体以上に及ぶ長い病変を呈し、軸位断では慢性期には脊髄の中央部に位置することが多い。アクアポリン 4 抗体(AQP4 抗体)は NMO に特異的な自己抗体であり、半数以上の症例で陽性である。

NMO の診断基準として 2006 年の Wingerchuk らの基準が広く用いられている。

Definite NMO の診断基準(Wingerchuk ら, 2006)

視神経炎

急性脊髄炎

3 つの支持基準のうち少なくとも 2 つ

1. 3 椎体以上に及ぶ連続的な脊髄 MRI 病変
2. MS のための脳 MRI の基準(*)を満たさない
3. NMO-IgG(AQP4 抗体)陽性

* 脳 MRI 基準は Paty の基準(4 個以上の病変、あるいは 3 個の病変がありそのうち 1 個は脳室周囲にある)とする

しかし AQP4 抗体陽性症例には、上記の Wingerchuk の基準を満たす視神経炎と横断性脊髄炎の両者を有する症例だけではなく、視神経炎あるいは脊髄炎のいずれか一方のみを呈する症例もある。また種々の症候性あるいは無症候性脳病変を呈することもまれではない。そこで AQP4 抗体陽性で急性炎症性中枢性病変をとまなう場合は、他の疾患が除外されれば、NMO の範疇(NMO Spectrum Disorders, NMOSD)に加える。NMO ではオリゴクローナル IgG バンドはしばしば陰性である。

NMO の再発の定義は MS に準ずる。

3. Baló 病(バロー同心円硬化症)

病理または MRI にて同心円状病巣が確認できるものをいう。

＜総合障害度(EDSS)の評価基準＞EDSS4.5以上を対象とする。

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

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

網膜色素変性症の重症度分類

小脳機能:脱力(錐体路機能[grade 3]以上)により判定困難な場合、grade とともにチェックする。

視覚機能: 耳側蒼白がある場合、grade とともにチェックする。

重症度分類のⅡ、Ⅲ、Ⅳ度の者を対象とする。

Ⅰ度: 矯正視力 0.7 以上、かつ視野狭窄なし

Ⅱ度: 矯正視力 0.7 以上、視野狭窄あり

Ⅲ度: 矯正視力 0.7 未満、0.2 以上

Ⅳ度: 矯正視力 0.2 未満

注1: 矯正視力、視野ともに、良好な方の眼の測定値を用いる。

注2: 視野狭窄ありとは、中心の残存視野がゴールドマン I-4 視標で 20 度以内とする。

※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。

22 もやもや病

○ 概要

1. 概要

もやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)は日本人に多発する原因不明の進行性脳血管閉塞症であり、脳血管撮影検査で両側の内頸動脈終末部に狭窄ないしは閉塞とその周囲に異常血管網を認める。

家族性の発症を 10-20%に認め、男女比は 1:2.5 で有病率は最近の検討では 10 万人に対して 3-10.5 人とされる。発症年齢は二峰性分布を示し 5-10 歳を中心とする高い山と 30~40 歳を中心とする低い山を認める。

2. 原因

もやもや病は、遺伝的背景に何らかの環境要因が作用して発症する多因子疾患と考えられてきた。2011 年には、RNF213 遺伝子がもやもや病の感受性遺伝子であることが確認された。RNF213 遺伝子上の一塩基多型(Single Nucleotide Polymorphism: SNP)が p.R4810K というミスセンス変異をもたらすが、現時点で RNF213 遺伝子変異単独では疾患の発症を説明できていない。一方、RNF213 は従来動脈硬化性病変とされていた頭蓋内動脈閉塞性病変にも高率に見られることが判明し、頭蓋内閉塞性変化を来す共通した素因があることが示唆される。た。

3. 症状

無症状(偶然発見)のものから一過性ないしは固定性の神経症状を呈するものまで症状は軽重・多岐にわたる。小児例では脳虚血症状が大半を占め、また成人例には頭蓋内出血を来す例が 30-40%に観察される。脳虚血型(TIA 型、脳梗塞型)、脳出血型、てんかん、無症候型などに大きく分類される。

(1)小児例は脳の虚血による神経症状を初発とするものが多く、意識障害、脱力発作(四肢麻痺、片麻痺、単麻痺)、感覚異常、不随意運動、けいれん、頭痛などが生じる。虚血発作は過呼吸(啼泣など)で誘発され、反復発作的に出現し、時には病側の左右が交代することもある。症状はその後継続して生じる場合と、停止する場合がある。脳梗塞の部位に応じた神経脱落症状を呈するが、特に広範梗塞例、後大脳動脈閉塞を伴う例では、運動麻痺、言語障害に加えて知能低下、視野障害(皮質盲を含む)などが見られる。

(2)成人例は頭蓋内出血が(多くは脳室内出血、その他くも膜下出血、脳内出血)40-50 代を中心として観察される。脳虚血発作の形で発症する場合、小児例と同様な高度な脳循環不全を呈するものもあるが、症状が限局し脳循環不全の軽微な例も観察される。死亡例の約半数が出血例である。

(3)虚血型、出血型が大部分を占めるが最近は無症候で発見されるもやもや病が増加している。(3~16%)。無症候型においても脳卒中リスクは存在し、年間 2~3%と考えられる。

(4)7%程度に頭痛型もやもや病があり、20-30%に頭痛を呈し、特に小児例では朝方に嘔気を伴う強い頭痛を呈し血行再建術後に軽快することが多いため、何らかの脳循環不全との関連が示唆される。

4. 治療法

脳虚血、出血の急性期は血圧コントロールや脳圧亢進対策などの内科的治療を行う。脳虚血発作に対しては外科的血行再建術が有効とされ慢性期に行うことが多い。外科的治療は浅側頭中大脳動脈吻合術を中心とする直接血行再建術と側頭筋接着術を主に行う間接血行再建術、及び両者を併用した複合血行再建術がある。頭蓋内出血例における直接及び複合血行再建術は脳出血再発予防効果があることが最近の研究により明らかになった。

5. 予後

小児例では、乳児期発症例の機能予後は悪く精神機能障害、知能低下をきたす。脳梗塞の部位により失語、全盲などにいたる場合もある。一方、一過性脳虚血発作で発症した例において適切な外科的治療がなされた症例の社会的予後は良好である。

成人例は頭蓋内出血による脳卒中で突然発症する例が半数近くを占め、死亡例の約半数が出血例である。

無症候型においても脳卒中リスクは存在し、年間 2～3%と考えられる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

15,177 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(重症進行例もある)

4. 長期の療養

必要(軽症例においても長期の経過観察を要する。)

5. 診断基準

現行基準あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準あり)

6. 重症度分類

~~BarthelIndexを用いて、85 点以下もしくは、外科的治療を受けた場合を対象とする。~~

1、小児例(18 才以下)

小児慢性疾患制度に準ずる

* 小児慢性特定疾病の要件

運動障害、知的障害、意識障害、自閉傾向、行動障害(自傷行為、多動)、けいれん発作、皮膚所見(疾病に特徴的で、治療を要するもの)、呼吸異常、体温調節異常、温痛覚低下、骨折または脱臼のうち一つ以上の症状が続く場合

* 小児の知的障害に関しては、適切な高次脳機能検査(WISC-IVなど)を行い、かつ、画像上の脳梗塞などの器質的異常があるものとする。

2、成人例

1) Barthel Index が 85 点以下

2) 成人例では、画像上、脳梗塞などの明らかな器質的な変化があり、その上で高次脳機能検査の結果を参考として、主治医(今後は、指定医となります)の総合的判断で、高次脳機能低下と判断された場合

3) 手術適応者及び術後 5 年間以内の手術患者は、症状の有無に関わらず重症患者と考える

4) 再発例(画像上の新たな梗塞、出血の出現)

☐ 情報提供元

「ウイルス動脈輪閉塞症の診断・治療に関する研究」

研究代表者 北海道大学病院病院長 医学研究科脳神経外科教授 寶金清博

☐ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

もやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)の新診断基準

- 1 診断上、脳血管造影などの画像診断は必須であり、少なくとも次の所見がある
 - (1) 頭蓋内内頸動脈終末部を中心とした領域に狭窄又は閉塞がみられる
 - (2) もやもや血管(異常血管網)が動脈相においてみられる
- 2 もやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)は原因不明の疾患であり、下記に伴う類似の脳血管病変は除外する
 - (1) 動脈硬化が原因と考えられる内頸動脈閉塞性病変
 - (2) 自己免疫疾患
 - (3) 髄膜炎
 - (4) 脳腫瘍
 - (5) ダウン症候群
 - (6) フォンレックリングハウゼン病
 - (7) 頭部外傷
 - (8) 頭部放射線照射の既往
 - (9) その他

【画像診断法】

- 1 もやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)の確定診断に脳血管造影は必須である。とくに片側性病変や動脈硬化を合併する病変の場合には脳血管造影を行うことが必須である。
- 2 ただし、MRI では、1.5T以上(3.0 テスラーではさらに有用)の静磁場強度の機種を用いた TOF (Time of Flight) 法により、以下の所見を見た場合には、確定診断としてよい。
 - (1) MRA で頭蓋内内頸動脈終末部に狭窄又は閉塞がみられる。
 - (2) MRA で大脳基底核部に異常血管網がみられる。(注) MRI 上、大脳基底核部に少なくとも一側で 2 つ以上の明らかな flow void を認める場合、もやもや血管(異常血管網)と判定してよい。

表: MRI・MRA (magnetic resonance imaging・angiography)による画像診断のための指針

-
- (1) 磁気共鳴画像(MRI) と磁気共鳴血管画像(MRA)により、通常の脳血管撮影における診断基準に照らして、下記のすべての項目を満たしうる場合は、通常の脳血管撮影は省いてもよい。
 - ① 頭蓋内内頸動脈終末部、前及び中大脳動脈近位部に狭窄又は閉塞がみられる。
 - ② 大脳基底核部に異常血管網がみられる。
 - ③ ①と②の所見が両側性にある。
 - (2) 撮像法及び判定
 - ① 磁場強度は1.0tesla 以上の機種を用いることが望ましい。
 - ② MRA 撮像法は特に規定しない。
 - ③ 磁場強度・撮像法・造影剤の使用の有無などの情報をもやもや病臨床調査個人票に記入すること。
 - ④ MRI 上、両側大脳基底核部に少なくとも一側で2 つ以上の明らかな flow void

を認める場合、異常血管網と判定してよい。

⑤ 撮像条件により病変の過大・過小評価が起こり疑陽性病変が得られる可能性がある
あるので、確診例のみを提出すること。

(3) 成人例では他の疾患に伴う血管病変と紛らわしいことが多いので、MRI・MRA のみ
での診断は小児例を対象とすることが望ましい。

(4) MRI・MRA のみで診断した場合は、キーフィルムを審査のため提出すること。

<重症度分類>

1、小児例(18才以下)

小児慢性疾患制度に準ずる

* 小児慢性特定疾病の要件

運動障害、知的障害、意識障害、自閉傾向、行動障害(自傷行為、多動)、けいれん発作、皮膚所見(疾病に特徴的で、治療を要するもの)、呼吸異常、体温調節異常、温痛覚低下、骨折または脱臼のうち一つ以上の症状が続く場合

* 小児の知的障害に関しては、適切な高次脳機能検査(WISC-IVなど)を行い、かつ、画像上の脳梗塞などの器質的異常があるものとする。

2、成人例

1)～4)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) Barthel Index が 85 点以下

2) 成人例では、画像上、脳梗塞などの明らかな器質的な変化があり、その上で高次脳機能検査の結果を参考として、主治医(今後は、指定医となります)の総合的判断で、高次脳機能低下と判断された場合

3) 手術適応者及び術後 5 年間以内の手術患者は、症状の有無に関わらず重症患者と考える※

4) 再発例(画像上の新たな梗塞、出血の出現)

※<手術適応について>

1. 虚血発症例

2. 出血発症例

3. SPECT や PET などにより術前の脳循環代謝を評価し、障害が認められる症例が手術適応となる。

機能的評価:Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

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

28 全身性アミロイドーシス

○ 概要

1. 概要

全身性アミロイドーシス (amyloidosis) は線維構造をもつ蛋白質であるアミロイドが、全身臓器に沈着することによって機能障害を引き起こす一連の疾患群である。

アミロイドは、病理学的にアルカリコンゴ赤染色で橙赤色に染まり、偏光顕微鏡下で緑色の複屈折を示すものである。蛋白質が立体構造(コンフォメーション)を変化させて凝集し疾患を引き起こすことから、コンフォメーション病の1つとして捉えられている。

2. 原因

これまでに30種類のアミロイドーシスが報告されており、それぞれにおけるアミロイドの形成、沈着機序に違いがあるものの、すべてに共通すると考えられているアミロイド線維形成機序は、まずアミロイド原因(前駆体)蛋白質が産生され、次にそれがプロセッシングを受け、重合、凝集してアミロイド線維となる、というものである。

3. 症状

アミロイドーシスの症状は、アミロイドの沈着による臓器・組織の障害に基づくもので、病型ごとに多彩である。全身性アミロイドーシスで特に注目すべき症状は全身衰弱、貧血、心アミロイド沈着による心症状、消化器障害、腎症状(ネフローゼなど)、手足のしびれなどである。

認知症の原因の過半数はアルツハイマー病であること、また、高齢者では脳血管壁へのアミロイド沈着(アミロイドアンギオパチー)により、脳葉型の脳出血をしばしば多発・再発することも知っておくべき重要な知識である。

4. 治療法

対症療法が主体であったが、近年原因療法が可能になりつつある。原発性 AL アミロイドーシスに対して自己末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)で肝移植が行われている。透析アミロイドーシスの予防として透析膜が改良されている。更に、トランスサイレチン型 FAP では抗炎症薬ジフルニサルを用いた治療、AA アミロイドーシスは抗 IL-6 受容体抗体を用いた治療が臨床試験にて評価されつつある。また、アルツハイマー病ではコリンエステラーゼ阻害薬である塩酸ドネペジルが用いられ、症状を軽減させ、進行を遅らせる効果を有する。更に、アミロイドに対するワクチン療法等が現在開発中である。

5. 予後

病型により異なり、個人差もあるが、基本的に進行性の経過をたどる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)
1,802 人
2. 発病の機構
不明(アミロイド蛋白が原因だが, その機序は不明である)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法が主体)
4. 長期の療養
必要(進行性である)
5. 診断基準
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂)
6. 重症度分類
アミロイドーシスの重症度分類を用いて 2 度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「アミロイドーシスに関する調査研究班」

研究代表者 熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学分野 教授 安東 由喜雄

○ 付属資料

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
重症度基準(アミロイドーシスの重症度分類)

<診断基準>

指定難病の対象となる病型は、免疫グロブリン性アミロイドーシス、家族性アミロイドーシス及び老人性トランスサイレチン型（TTR）アミロイドーシスに限り、「確実」例、「疑い」例を対象とする。多発性骨髄腫の診断基準に合致するものは除く。

1 免疫グロブリン性、反応性 AA 及び老人性 TTR アミロイドーシス

免疫グロブリン性、反応性 AA 及び老人性 TTR アミロイドーシスは、臨床症状の類似点が多く、そのみでは鑑別することが困難であるので1つの診断基準として作成している。

(1) 概念

免疫グロブリンに由来する免疫グロブリン性アミロイドーシスは、旧分類の原発性アミロイドーシスの大部分と骨髄腫に伴うアミロイドーシスが含まれる。

反応性 AA アミロイドーシスは続発性アミロイドーシスの大部分で、関節リウマチ、炎症性腸疾患、気管支拡張症、結核に続発する。

老人性 TTR アミロイドーシスは、主として心臓、手関節を代表とする大関節に沈着し、そのアミロイド蛋白は野性型トランスサイレチンである。

(2) 主要事項

まず免疫グロブリン性、反応性 AA 及び老人性 TTR アミロイドーシスの可能性を思いつくこと、症状が多彩であるため念頭にないことが多い。生検のみが生前確診の手段であるので、本症の可能性を考えつつ生検して診断に至るべきである。骨髄腫及び類縁疾患のときはもちろん、長期にわたる難治性炎症性疾患（特に関節リウマチ）では必ず本疾患の可能性を考えてみる必要がある。

① 主要症状及び所見

- (a) 全身衰弱・体重減少・貧血・浮腫・呼吸困難・胸痛・紫斑
- (b) 心電図における低電位・不整脈・伝導ブロック・QS 型(V1～V3)・低血圧・起立性低血圧・心肥大
- (c) 頑固な便秘・下痢を主徴とする胃腸障害、吸収不良症候群
- (d) 蛋白尿・腎機能障害
- (e) 肝腫大・脾腫・ときにリンパ節腫大
- (f) 巨舌
- (g) shoulder-pad sign、その他関節腫大
- (h) 多発性ニューロパチー
- (i) 手根管症候群
- (j) 皮膚の強皮症様肥厚、結節
- (k) 甲状腺、唾液腺などの硬性腫大
- (l) 免疫グロブリン異常:血清中に M 蛋白又は尿中にベンス・ジョーンズ蛋白をみることがある。

② 参考事項

[皮膚症状からみた全身性アミロイドーシス診断基準]

全身性アミロイドーシスの中で、原発性アミロイドーシスと多発性骨髄腫に合併するアミロイドーシスの半数以上に皮膚症状がみられ、診断の手がかりになる。アミロイドの沈着しやすい眼瞼、頸、頭、外陰及び肛門周囲に、沈着量に応じて米粒大位の丘疹から大きな腫瘤まで生じる。硬く、黄色調を帯び、しばしば紫斑を伴う。強皮症様に硬くなることもある。

(3) 生検

皮膚・腎などで疑わしい病変があれば生検する。そのような部位がなければ内視鏡下の胃・十二指腸生検、直腸生検が望ましい。胃生検は胃前庭部で粘膜筋板以下まで深めにとることが重要であり、十二指腸では球部後壁から採取する。また、従来より行われている直腸生検では浣腸後（通常はグリセリン浣腸液 120ml でよい）、直腸後壁から粘膜下組織を含む小片をとる。また近年、腹壁の脂肪吸引生検（abdominal fat aspiration biopsy）が広く行われている。臍周囲部の腹壁を局麻後、18 ゲージの注射針で脂肪層を強く吸引して脂肪滴を得て、スライドガラス上に脂肪滴を数個載せて2枚のスライドガラスで押しつぶすようにして塗抹標本作製し、乾燥後に検討を行う。生検組織はヘマトキシリン・エオシン染色のほか、アルカリコンゴ赤染色をし、またその標本を偏光顕微鏡下で観察する。偏光観察には簡単に普通顕微鏡に装着できる偏光板が安価で市販されている。アミロイドは緑色の強く輝く複屈折を呈する。免疫組織化学的染色でAL、AA、トランスサイレチンを証明することができる（もし、不可能ならば専門家に連絡することが望ましい）。電子顕微鏡観察も有用であり、それが不可能ならば小片を2%グルタルアルデヒドで固定し、4℃に保存して、専門家に連絡することが望ましい。

(4) 免疫グロブリン性、反応性 AA 及び老人性 TTR アミロイドーシスの疑いのある患者で避けるべき検査

① 肝生検

出血の危険がある。

② 多量のベンス・ジョーンズ蛋白尿があるときは IVP（経静脈腎盂撮影）で無尿を誘発する危険がある。

(5) 診断の基準

~~以下の①、②を対象とする。~~

① 確定

生検で陽性。

② 疑い

主要症状及び所見のうち(a)～(k)の1つ以上を認め、かつ(l)が陽性の場合には免疫グロブリン性（原発性）アミロイドーシスが疑われる。

③ 可能性を考慮

主要症状及び所見のうち(a)、(b)の1つ以上が存在する場合は一応免疫グロブリン性、反応性 AA あるいは老人性 TTR アミロイドーシスの可能性を考慮してみる。

2 家族性アミロイドニューロパチー

(1) 概念

初期には末梢神経と自律神経に高度のアミロイド沈着が起こり、進行期には、心臓、消化管、腎臓も障害される。主要病像は多発性ニューロパチーと自律神経機能不全である。沈着するアミロイド蛋白質はⅠとⅡ型では変異トランスサイレチン、Ⅲ型は変異アポリポ蛋白 AⅠ、Ⅳ型では変異ゲルソリンである。また新たに変異型 β_2 ミクログロブリンもアミロイド原蛋白質として報告されている。

(2) 主要事項

① 主要症状

(a) 感覚障害

左右対称性に、下肢又は上肢末端から始まる。温度覚、痛覚が早く、かつ強く侵され(解離性感覚障害)、振動覚、位置覚は進行期に侵される。手根管症候群で発症する場合もある。

(b) 運動障害

感覚障害より数年遅れて出現し、筋萎縮、筋力低下が下肢又は上肢末端から始まる。

(c) 自律神経系の障害

1 陰萎(男性)

2 胃腸症状(激しい嘔気・嘔吐発作、ひどい便秘と下痢の交代、不定な腹痛、腹部重圧感)

3 起立性低血圧(立ちくらみ、失神)

4 膀胱障害(排尿障害、尿失禁など)

5 皮膚症状(皮膚栄養障害、発汗異常、難治性潰瘍)

6 心障害(心伝導障害による不整脈、心不全)

② 発病は緩徐で、経過は漸次進行性である。

③ 遺伝様式

常染色体優性(問診のみでは遺伝歴が不明なことがある)

④ 組織所見

末梢神経、胃・直腸、皮膚、腹壁脂肪の吸引生検でアミロイド沈着を認める。

(3) 参考事項

① 発病年齢は通常 20～40 歳代であるが、集積地以外の家系は 50 歳以後の高齢発症である。

② 初発症状は四肢末端のしびれと自律神経障害

③ 感覚障害が体幹に及ぶと、胸腹部に島状の感覚低下領域を認める。

④ 心障害、腎障害は遅れて出現し、次第に心不全、尿路感染症、尿毒症を合併し、悪液質となる。

⑤ 瞳孔の不整、対光反射の消失を認めることがある。

⑥ 硝子体混濁を初発症状とすることがある。

⑦ 末梢神経、皮膚、胃・直腸などの臓器生検でアミロイド沈着を認める。

⑧ 検査所見

(a) 心電図:伝導障害と心筋障害

- (b) 心エコー: 心筋の肥厚とエコー輝度の増強
- (c) Technetium-99m-Pyrophosphate(Tc-99m-PYP)心筋シンチグラフィー: 陽性画像
- (d) 末梢神経伝導速度の低下

- ⑨ Mass spectrometry やラジオイムノアッセイ法による血清中の変異トランスサイレチンの検出
- ⑩ トランスサイレチン、ゲルソリン等の遺伝子診断

(4) 臨床診断の基準

~~以下の①、②を対象とする。~~

① 確実

主要事項①の中の(a)～(c)の2つ以上とアミロイド前駆蛋白の遺伝子異常を認める場合

② 疑い

家系内に確実者があり、主要事項①の中の(a)～(c)の1つ以上を認める場合

＜重症度分類＞

2 度以上を対象とする。

-
- | | |
|-----|---|
| 1 度 | 組織学的にアミロイド沈着が確認される、もしくは、アミロイド沈着を疑わせる検査所見があるが、アミロイド沈着による明らかな臓器機能障害を認めない。 |
|-----|---|
-
- | | |
|-----|---|
| 2 度 | 組織学的にアミロイド沈着が確認される、もしくは、アミロイド沈着を疑わせる検査所見があり、かつアミロイド沈着による軽度の臓器機能障害を単一臓器に認める。 |
| 3 度 | 組織学的にアミロイド沈着が確認される、もしくは、アミロイド沈着を疑わせる検査所見があり、かつアミロイド沈着による複数の臓器機能障害を認める。 |
| 4 度 | 組織学的にアミロイド沈着が確認され、かつアミロイド沈着による中等度以上の臓器機能障害を単一もしくは複数の部位に認める。 |
| 5 度 | 組織学的にアミロイド沈着が確認され、かつアミロイド沈着による重度の臓器機能障害を複数の部位に認める。 |
-

注1:アミロイド沈着を確認された部位は、臓器障害を認める部位と必ずしも一致する必要はない。

注2:アミロイドーシス原因蛋白質の同定および病型診断を行うことが望ましい。

注3:臓器障害は、神経、心臓、腎臓、消化管、呼吸器、泌尿器、眼、骨・関節、内分泌など。

※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。

55 成人スチル病

○ 概要

1. 概要

若年性特発性関節炎(juvenile idiopathic arthritis)のうち全身型は、小児の熱性疾患として Still(1897)により記載されたスチル病と同じものである。スチル病には成人発症例もあることが、Bywaters(1971)の報告以来知られている。16 才以上を成人とするが、小児例と病像は同様、治療方針も同じである。小児発症で成人まで遷延した例と合わせて成人スチル病と呼ばれ、本邦集計で成人例の 88%が成人発症型であった。

成人例の発症年齢は、本邦集計で 20 才前後をピークに年齢とともに集計数が減少し、6割は 16~35 才に分布し、女性が男性の2倍である。高年齢では女性に偏り、稀に 80 才代の発症例もある。

2. 原因

病因は未定であり、ウイルスを含む様々な病原体との関連を述べた症例報告が多数あるが、有力候補はない。特定の HLA アレルとの相関も報告はあるが、確定的なものがない。自己抗体は検出されないが、ステロイド治療が著効する炎症性疾患であり、自己炎症性疾患の病像と共通点が多い。血清中にインターフェロン γ 、インターロイキン 6(IL-6)、IL-1 β 、IL-18、腫瘍壊死因子(TNF α)。血清 IL-18 が著増し、血清フェリチン上昇と相関する。マクロファージ活性化に起因すると考えられている。

3. 症状

成人発症スチル病で関節炎は診断条件ではないが、一過性のものを含めれば集計率は 100%である。ふつう破壊性でないが、スワンネックを含む変形もみられ、一部の症例には関節リウマチと類似した骨びらんもみられる。

高い弛張熱、ないし間欠熱が必発であり、悪寒を伴うこともある。初期あるいは再燃しつつある時期には、回帰的発熱(平熱の日を含む)もみられる。サーモンピンク疹といわれる皮疹の“出没”が、スチル病の有力な証拠となる。膨疹または隆起のない径数 mm の桃色の皮疹である。掻痒は一般にない。発熱時に出現し、解熱時に消退する傾向があるが、無熱時にもみられる。熱性病態に伴う皮疹をスチル病のものとはみなすには、“出没”に注目する。また、咽頭痛、リンパ節腫大がみられる。肝脾腫は高頻度にみられるが、遷延したウイルス感染症、悪性リンパ腫にもみられる非特異的な所見である。初発時、再燃時ともに血球貪食症候群またはマクロファージ活性化症候群がみられる。

その他の臨床像としては、間質性肺炎、胸膜炎、心外膜炎が欧米症例で高頻度にみられ、本邦でも稀でない。稀に腎障害、肉芽腫性肝炎、急性肝不全、心内膜炎、麻痺性イレウス、末梢神経障害、顔面神経麻痺、頭蓋内圧亢進、無菌性髄膜炎がある。

検査所見としては、白血球の著明な上昇は特徴的である。CRP 上昇、肝機能異常および LDH 上昇、血清フェリチン上昇、血小板数の異常または播種性血管内凝固症候群(DIC)などもみられる。

4. 治療法

一般にステロイド治療に反応する良性疾患である。NSAIDs のみで寛解する例は少なく、ステロイド薬の中

等量から大量(プレドニゾン相当 1mg/kg/日、分割内服)が用いられるが、必要用量と期間は、症例ごとに異なるので一律のプロトコールは存在しない。初期量で熱性病態および炎症反応(CRP)が消失することを目安に、減量を始め、維持量で管理する。

トシリズマブ(抗 IL-6 受容体モノクローナル抗体)が小児スチル病の標準治療薬となり、成人例に使用した文献報告もみられる。

5. 予後

良性疾患であるが、マクロファージ活性化症候群、DIC、前述の稀な合併症を生じたときは、重症化することがある。いずれも活動期にみられる。ときに、炎症が持続してアミロイドーシスを生じる例、関節炎遷延例がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 4,800 人(研究班による)

2. 発病の機構

不明(病因は未定であり、有力候補はない)

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(合併症により重症化、炎症が持続する例がある)

5. 診断基準

あり(学会関与の診断基準等あり)

6. 重症度分類

研究班において作成されたものを用い、中等症以上を対象とする。

○ 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 筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー) 教授 住田 孝之

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

Yamaguchi らの分類基準(1992 年)

大項目

- 1) 39℃以上の発熱が1週間以上続く
- 2) 関節症状が2週間以上続く
- 3) 定型的な皮膚発疹
- 4) 80%以上の好中球増加を伴う白血球増多(10000/mm³ 以上)

小項目

- 1) 咽頭痛
- 2) リンパ節腫脹あるいは脾腫
- 3) 肝機能障害
- 4) リウマトイド因子陰性および抗核抗体陰性

除外項目

- I. 感染症(特に敗血症、伝染性単核球症)
 - II. 悪性腫瘍(特に悪性リンパ腫)
 - III. 膠原病(特に結節性多発動脈炎、悪性関節リウマチ)
- 2項目以上の大項目を含む総項目数5項目以上で成人スチル病と診断する。
ただし、除外項目は除く。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

成人スチル病重症度スコア	
漿膜炎	無 0 ☐ 有 1 ☐
DIC	無 0 ☐ 有 2 ☐
血球貪食症候群	無 0 ☐ 有 2 ☐
好中球比率増加(85%以上)	無 0 ☐ 有 1 ☐
フェリチン高値(3,000 ng/ml 以上)	無 0 ☐ 有 1 ☐
著明なリンパ節腫脹	無 0 ☐ 有 1 ☐
副腎皮質ホルモン不応性ステロイド治療抵抗性 (プレドニン換算で 0.4mg/kg 以上で治療抵抗性の場合)	無 0 ☐ 有 1 ☐
スコア合計点	0～9 点 成人スチル病重症度基準 重症: 3 点以上 中等症: <u>2 点以上</u> 軽症: 1 点以下

※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 特発性拡張型心筋症

○ 概要

1. 概要

心筋収縮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(冠動脈性)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、 β 遮断薬を早期に用いる。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。 β 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病的洞結節症候群などの除拍性不整脈を合併している場合には人工ペースメーカーの適応を検討する。

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、左房拡大が伴う心房細動の例で心房内血栓が生じる場合もある。このため、予防的にワルファリンによる抗凝固療法を行う。

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(平成 24 年度衛生行政報告例)

25,233 人

2. 発病の機構

不明(ウイルス感染による未知の機序、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(安静、塩分制限、水分制限を長期にわたり継続)

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 NYHA 分類を用いて中等症Ⅱ度以上を対象とする

○ 情報提供元

「特発性心筋症に関する調査研究」

研究代表者 国立循環器病研究センター 臨床研究部 部長 北風 政史

○ 付属資料

診断基準

重症度分類

<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、心筋収縮不全と左室内腔の拡張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

(2) 他覚所見

浮腫, 不整脈

(3) 聴診

Ⅲ音, Ⅳ音, 奔馬調律, 収縮期雑音(僧帽弁閉鎖不全による雑音)

(4) 胸部X線

心陰影の拡大

(5) 心電図

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

(6) 心エコー図・左室造影

左室径・腔拡大と駆出率低下(びまん性の収縮不全), 僧帽弁B-B' step, 経僧帽弁血流波形の偽正常化

(7) 冠動脈造影※2

びまん性の収縮不全の原因となる冠動脈病変を認めない。

(8) 心筋シンチ

欠損像の出現や心筋灌流低下を高頻度に認める。

(9) MRI

左室径・腔拡大と駆出率低下(びまん性の収縮不全)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繊維化を認める。

(12) 家族歴

家族歴が認められることがある。

注: 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。

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。以下の疾患は特定心筋疾患 specific heart muscle disease（二次性心筋疾患 secondary myocardial 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その他（アミロイドーシス，サルコイドーシスなど）

3 参考事項

※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。

<重症度分類>

Ⅱ度以上を対象とする

(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著しい疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じない。
Ⅱ度	心疾患があり、身体活動が軽度に制約されるもの。 安静時または軽労作時には障害がないが、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)によって、上記の愁訴が出現するもの。
Ⅲ度	心疾患があり、身体活動が著しく制約されるもの。 安静時には愁訴はないが、比較的軽い日常労作でも、上記の愁訴が出現するもの。
Ⅳ度	心疾患があり、いかなる程度の身体労作の際にも上記愁訴が出現し、また、心不全症状、または、狭心症症候群が安静時においてもみられ、労作によりそれらが増強するもの。

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 ¹⁾	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) ¹⁾	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	中等症の基準をみさない
中等症	軽度 (NYHA II)	非持続性心室頻拍 ²⁾ または心房細動など 上室性頻脈性不整脈	1回	100-499 400-1999	NYHAⅡ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 (NYHAⅢ～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 (NYHAⅣ)		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

<参考資料>

1) 活動度制限の評価に用いる指標

NYHA 分類

<u>I 度</u>	<u>心疾患はあるが身体活動に制限はない。</u> <u>日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは</u> <u>狭心痛(胸痛)を生じない。</u>
<u>II 度</u>	<u>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。</u> <u>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、</u> <u>失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。</u>
<u>III 度</u>	<u>高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。</u> <u>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</u> <u>(胸痛)を生ずる。</u>
<u>IV 度</u>	<u>心疾患のためいかなる身体活動も制限される。</u> <u>心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。</u> <u>わずかな身体活動でこれらが増悪する。</u>

NYHA: New York Heart Association

<u>NYHA 分類</u>	<u>身体活動能力</u> <u>(Specific Activity</u> <u>Scale; SAS)</u>	<u>最大酸素摂取量</u> <u>(peakVO₂)</u>
<u>I</u>	<u>6 METs 以上</u>	<u>基準値の 80%以上</u>
<u>II</u>	<u>3.5～5.9 METs</u>	<u>基準値の 60～80%</u>
<u>III</u>	<u>2～3.4 METs</u>	<u>基準値の 40～60%</u>
<u>IV</u>	<u>1～1.9 METs 以下</u>	<u>施行不能あるいは</u> <u>基準値の 40%未満</u>

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 _____ Met s

※ Met: metabolic equivalent (代謝当量) の略。安静坐位の酸素摂取量 (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。
- ・ぞうきんがけをしてみたが、少しつらかった。
- ・ぞうきんがけをしてみたが、つらかった。 → つらい
- ・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。
- ・ぞうきんがけをしばらくやっていないので、できるかどうかわからない。 → 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。

※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。

59 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来す心筋疾患である。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」と定義し、「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を生じる。常染色体性優性の家族歴を有す例が多い。

2. 原因

心筋収縮関連蛋白(β -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が悪化し、全身に血液が十分に送られなくなることによっても生じる。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出来る。心エコー検査による検診は、本症と診断された血縁ご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、 β 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、経皮的の中隔心筋焼灼術や心室筋切除術が考慮され、左室収縮能低下による難治性心不全例では心移植が適応となる。

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(平成 24 年度医療受給者証保持者数)
3,144 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(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)
6. 重症度分類
NYHA分類を用いてⅡ度以上を対象とする

○ 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 国立循環器病研究センター 臨床研究部 部長 北風 政史

○ 付属資料

診断基準
重症度基準

<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、心筋収縮不全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)心臓超音波検査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。

おのこの条件を以下に記載する。

(1) 心臓超音波検査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 ≥ 1.3 ）など心筋の局限性肥大。

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

心筋収縮不全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

高血圧性心疾患、心臓弁膜疾患、先天性心奇形などの除外診断

鑑別すべき疾患として、

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、

さらに、特定心筋疾患（二次性心筋疾患）：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、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LDH 等）や心筋利尿ペプチド（ANP, proBNP）が持続的に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 ≥ 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。

(7) 心筋生検:肥大心筋細胞、心筋細胞の錯綜配列など。

(8) 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。

(9) 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NYHAⅡ度以上かつ [(推定Mets6 以下) or (peak VO₂ < 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・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≥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) により診断に必要な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。診断技術の進歩とともに、認定基準が変更されることがある。

<重症度分類>

Ⅱ度以上を対象とする

(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著しい疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じない。
Ⅱ度	心疾患があり、身体活動が軽度に制約されるもの。 安静時または軽労作時には障害がないが、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)によって、上記の愁訴が出現するもの。
Ⅲ度	心疾患があり、身体活動が著しく制約されるもの。 安静時には愁訴はないが、比較的軽い日常労作でも、上記の愁訴が出現するもの。
Ⅳ度	心疾患があり、いかなる程度の身体労作の際にも上記愁訴が出現し、また、心不全症状、または、狭心症候群が安静時においてもみられ、労作によりそれらが増強するもの。

肥大型心筋症 重症度分類

重症度分類	活動度制限 ¹⁾	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 ³⁾	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	中等症の基準をみさない
中等症	軽度(NYHA II)	非持続性心室頻拍 ²⁾ または心房細動など 上室性頻脈性不整脈	1回	あり	NYHAⅡ度で、かつ不整脈、入院歴、突然死リスクのいずれかをみたす
重症	中等度～重度(NYHAⅢ～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す
最重症	重度(NYHAⅣ)		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>30mmのうち2項目以上

<参考資料>

1) 活動度制限の評価に用いる指標

NYHA 分類

<u>I 度</u>	<u>心疾患はあるが身体活動に制限はない。</u> <u>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。</u>
<u>II 度</u>	<u>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。</u> <u>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。</u>
<u>III 度</u>	<u>高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。</u> <u>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。</u>
<u>IV 度</u>	<u>心疾患のためいかなる身体活動も制限される。</u> <u>心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。</u> <u>わずかな身体活動でこれらが増悪する。</u>

NYHA: New York Heart Association

<u>NYHA 分類</u>	<u>身体活動能力</u> <u>(Specific Activity</u> <u>Scale; SAS)</u>	<u>最大酸素摂取量</u> <u>(peakVO₂)</u>
<u>I</u>	<u>6 METs 以上</u>	<u>基準値の 80%以上</u>
<u>II</u>	<u>3.5～5.9 METs</u>	<u>基準値の 60～80%</u>
<u>III</u>	<u>2～3.4 METs</u>	<u>基準値の 40～60%</u>
<u>IV</u>	<u>1～1.9 METs 以下</u>	<u>施行不能あるいは</u> <u>基準値の 40%未満</u>

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。安静坐位の酸素摂取量 (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。
- ・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。 → つらい
- ・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。
- ・ぞうきんがけをししばらくやっていないので、できるかどうかわからない。 → 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。

※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。

60 拘束型心筋症

○ 概要

1. 概要

2005 年に発表された特発性心筋症調査研究班による診断の手引きによると、拘束型心筋症の基本病態は左心室拡張障害であり、(1)硬い左心室(stiff left ventricle)の存在、(2)左室拡大や肥大の欠如、(3)正常または正常に近い左室収縮機能、(4)原因(基礎心疾患)不明の4項目が診断の必要十分条件とされている。

2. 原因

不明。

3. 症状

軽症の場合は無症状のことがあるが、病気が進行すると心不全、不整脈、塞栓症などがおこる。心不全症状としては、息切れや呼吸苦、動悸、全身倦怠感、手足や顔の浮腫が現れる。さらに、重症になると、黄疸、胸水、腹水などもみられる。種々の不整脈や、頻脈による胸部不快感及び動悸を感じるがよくある。また、心臓の内腔壁に血栓が付着しそれが剥がれて末梢の塞栓症をきたすことがあり、合併症として脳梗塞、腎梗塞、肺梗塞などが起こる。

4. 治療法

拘束型心筋症は収縮性心膜炎と臨床像がまざらわしいことがあるが治療法が異なるので専門医による鑑別診断が重要である。対症療法として、心不全、不整脈および血栓・塞栓症の治療が大切である。

a. 心不全の治療

この病気の主症状はうっ血性心不全であり、他の疾患による心不全患者の治療法と特に大きく異なることはない。ただし、本症の心不全の病態の特徴は拡張不全であり心臓の収縮能は保たれているため、治療薬の主流は利尿薬である。心不全に対してジギタリス剤を用いることもある。

b. 不整脈の治療

この病気では不整脈とくに心房細動がしばしばみられる。この心房細動の出現によって、急激に症状が悪化することがあるので、抗不整脈薬を使って治療する。薬だけでうまく治療できない場合には、心臓カテーテルによる房室結節焼灼術と永久ペースメーカー植え込み術の併用を行うことがある。

c. 血栓・塞栓症の予防

脳梗塞や心房細動があり、心臓のなかに血栓の形成が疑われる患者には、塞栓症の予防のために長期にわたる抗血小板療法や、ワーファリンによる抗凝固療法が必要である。

5. 予後

米国における成人を対象とした予後調査報告では5年生存率は 64%、10 年生存率は 37%であった。生存率に影響する因子として、男性・NYHA 機能分類・胸部エックス線写真上の肺うっ血・肺動脈楔入圧が

18mmHg 以上・左房径 60mm 以上が負の因子として考えられている。なお、小児例では極めて予後不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)
24 人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立
4. 長期の療養
必要
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もとに研究班にて改訂)
6. 重症度分類

拘束型心筋症重症度分類NYHA分類を用いて中等症Ⅱ度以上を対象とする。

○ 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 国立循環器病研究センター 臨床研究部 部長 北風 政史

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

【基本病態】

左室拡張障害を主体とする①硬い左室、②左室拡大や肥大の欠如、③正常または正常に近い左室収縮能④原因不明の4項目を特徴とする。左室収縮機能、壁厚が正常にもかかわらずうつ血性心不全がある患者では本症を疑う。小児例と成人例では予後が異なることを留意しなければならない。

【拘束型心筋症の診断基準】

拘束型心筋症の診断は、統合的に判断する必要があるが、①心拡大の欠如、②心肥大の欠如、③正常に近い心機能、④硬い左室、所見が必須であり、⑤ほかの類似疾患との鑑別診断 がされていることが必要である。

おのこの条件を記載する。

- ①心拡大の欠如：心臓超音波検査、MRIなどによる左室内腔拡大の欠如
- ②心肥大の欠如：心臓超音波検査、MRIなどによる心室肥大の欠如
- ③正常に近い心機能：心臓超音波検査、左室造影、MRIなどによる正常に近い左室駆出分画
- ④硬い左室：心臓超音波検査・右心カテーテル検査による左室拡張障害所見
- ⑤鑑別診断：肥大型心筋症・高血圧性心疾患・収縮性心膜炎などの除外診断

・鑑別診断すべき疾病は下記である。

- | | | |
|-------------|------------|------------|
| ・収縮性心膜炎 | ・虚血性心疾患の一部 | ・高血圧性心疾患 |
| ・肥大型心筋症 | ・拡張型心筋症 | |
| ・二次性心筋症 | | |
| 心アミロイドーシス | 心サルコイドーシス | 心ヘモクロマトーシス |
| グリコーゲン蓄積症 | 放射線心筋障害 | 家族性神経筋疾患など |
| ・心内膜心筋線維症など | | |

さらに、認定には心不全症状があることが必要であるものとする。

【診断のための参考事項】

(1) 自覚症状

呼吸困難、浮腫、動悸、易疲労感、胸痛など。

(2) 他覚所見

頸静脈怒張、浮腫、肝腫大、腹水など。

(3) 聴診

IV音。

(4)心電図

心房細動、上室性期外収縮、低電位差、心房・心室肥大、非特異的ST-T異常、脚ブロックなど。

(5)心エコー図

心拡大の欠如、正常に近い心機能、拡張機能障害、心肥大の欠如※1。心房拡大、心腔内血栓など。

(6)心臓カテーテル検査

冠動脈造影：有意な冠動脈狭窄を認めない。

左室造影：正常に近い左室駆出分画※2。

右心カテーテル検査：左室拡張障害（右房圧上昇、右室拡張末期、圧上昇、肺動脈楔入圧上昇、収縮性心膜炎様血行動態除外など）。

左心カテーテル検査：左室拡張末期圧上昇。

(7) MRI

左室拡大・肥大の欠如、心膜肥厚・癒着の欠如。

(8)運動耐容能

最大酸素摂取量および嫌気性代謝閾値の低下を認める。

(9)心内膜下心筋生検

特異的な所見はないが、心筋間質の線維化、心筋細胞肥大、心筋線維錯綜配列、心内膜肥厚などを認める※3。心アミロイドーシスやヘモクロマトーシスの除外。

(10)家族歴

家族歴が認められることがある。

注釈

※1. 心エコー所見

(項目)	(計測値)
①心拡大の欠如	左室拡張末期径 $\leq 55\text{mm}$ 左室拡張末期径係数 $< 18\text{mm}$
②心肥大の欠如	心室中隔壁厚 $\leq 12\text{mm}$ 左室後壁厚 $\leq 12\text{mm}$
③ドプラ検査	TMF：偽正常化もしくは拘束型パターン ※病初期は呈さないことあり。 経僧帽弁血流および経三尖弁血流の呼吸性変動の評価
④心腔内血栓	
⑤左房拡大	左房径 $> 50\text{mm}$ 、左房容積 $> 140\text{ml}$

※2. 心臓カテーテル検査:

(項目)	(計測値)
正常に近い左室駆出分画	左室駆出分画 $\geq$ 50%

※3. 冠動脈造影(冠動脈 CT)、心内膜下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。

【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。診断に必要な所見が呈示されていること。) または心臓カテーテルの所見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、心内膜下心筋生検が施行されることが望ましい。また、冠動脈造影または冠動脈CTは、冠動脈疾患の除外が必要な場合には必須である。

<重症度分類>

Ⅱ度以上を対象とする

(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著しい疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じない。
Ⅱ度	心疾患があり、身体活動が軽度 に 制約されるもの。 安静時または軽労作時には障害がないが、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)によって、上記の愁訴が出現するもの。
Ⅲ度	心疾患があり、身体活動が著しく制約されるもの。 安静時には愁訴はないが、比較的軽い日常労作でも、上記の愁訴が出現するもの。
Ⅳ度	心疾患があり、いかなる程度の身体労作の際にも上記愁訴が出現し、また、心不全症状、または、狭心症候群が安静時においてもみられ、労作によりそれらが増強するもの。

拘束型心筋症 重症度分類

重症度分類	活動度制限 ¹⁾	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) ¹⁾	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室期外収縮	なし	<100 <400	中等症の基準をみさない
中等症	軽度 (NYHA II)	非持続性心室頻拍 ²⁾ または心房細動など 上室性頻脈性不整脈	1回	100-499 400-1999	NYHAⅡ度であり、かつ不整脈・入院歴・BNPの項目のいずれかをみtas
重症	中等度～重度 (NYHAⅢ～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tas
最重症	重度 (NYHAⅣ)		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tas

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

<参考資料>

1) 活動度制限の評価に用いる指標

NYHA 分類

<u>I 度</u>	<u>心疾患はあるが身体活動に制限はない。</u> <u>日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは</u> <u>狭心痛(胸痛)を生じない。</u>
<u>II 度</u>	<u>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。</u> <u>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、</u> <u>失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。</u>
<u>III 度</u>	<u>高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。</u> <u>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</u> <u>(胸痛)を生ずる。</u>
<u>IV 度</u>	<u>心疾患のためいかなる身体活動も制限される。</u> <u>心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。</u> <u>わずかな身体活動でこれらが増悪する。</u>

NYHA: New York Heart Association

<u>NYHA 分類</u>	<u>身体活動能力</u> <u>(Specific Activity</u> <u>Scale; SAS)</u>	<u>最大酸素摂取量</u> <u>(peakVO₂)</u>
<u>I</u>	<u>6 METs 以上</u>	<u>基準値の 80%以上</u>
<u>II</u>	<u>3.5～5.9 METs</u>	<u>基準値の 60～80%</u>
<u>III</u>	<u>2～3.4 METs</u>	<u>基準値の 40～60%</u>
<u>IV</u>	<u>1～1.9 METs 以下</u>	<u>施行不能あるいは</u> <u>基準値の 40%未満</u>

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 _____ Met s

※ Met: metabolic equivalent (代謝当量) の略。安静坐位の酸素摂取量 (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。
- ・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。 → つらい
- ・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。
- ・ぞうきんがけをししばらくやっていないので、できるかどうかわからない。 → 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。

※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。

87 肺動脈性肺高血圧症

○ 概要

1. 概要

旧来の典型的な(特発性肺動脈性肺高血圧症)IPAH/(遺伝性肺高血圧症)HPAH は、極めて稀な、特に原因と思われる基礎疾患を持たない高度の肺高血圧を主徴とする疾患である。男女比は 1:1.7 と女性に多く、発症年齢も若年で、妊娠可能年齢の若い女性に好発する。発症頻度は 100 万人に 1~2 人と稀な疾患で、治療介入を行わなかった場合、診断からの平均生存期間が 2.8 年と非常に予後不良であった。しかし最近の検討では小児期にも好発年齢帯が存在し、この時期の発症例では性差はないことも知られてきた。本症はこれまで治療法が皆無であったが、1990 年以降に次々と治療薬が開発され、現時点では作用機序の異なる 3 種類の治療薬が存在し、これらの単剤または組み合わせにより生命予後は改善してきた。しかし薬剤抵抗性の例では、適切な時期に肺移植を考慮する必要がある。

2. 原因

HPAH の発症原因として遺伝子異常の存在が確認されている。これまでの報告では HPAH の約 70 % に、家族歴の確認されていない IPAH と診断された例でも約 20%に BMPR2 遺伝子の変異の存在が確認されている。また、他にも ACVRL1 遺伝子等の変異が報告がされつつある。しかし、遺伝子変異のない例における発症原因は未解決である。IPAH の発症原因は、現在も不明である。

3. 症状

肺高血圧症の自覚症状としては、労作時呼吸困難、息切れ、易疲労感、動悸、胸痛、失神、咳嗽、腹部膨満感などがみられる。いずれも軽度の肺高血圧では出現しにくく、症状が出現したときには、すでに高度の肺高血圧が認められることが多い。また、高度肺高血圧症には労作時の突然死の危険性がある。さらに進行例では、頸静脈怒張、肝腫大、下腿浮腫、腹水などがみられる。その他、肺高血圧症の原因となる基礎疾患に伴う様々な身体所見がみられる。

4. 治療法

IPAH/HPAH に対する内科的治療法は近年飛躍的に発展した。現在我が国ではプロスタサイクリン経路に属するプロスタサイクリンとその誘導体、エンドセリン経路に属するエンドセリン受容体拮抗薬(ERA)、および一酸化窒素(NO)経路に属するホスホジエステラーゼ 5 阻害薬(PDE5-I)のそれぞれ異なった 3 系統の特異的 PAH 治療薬が存在する。

5. 予後

IPAH/HPAH の自然歴は極めて不良で、旧来の報告では、発症後の平均生存期間は成人例未治療の場合 2.8 年で、死因は突然死、右心不全、喀血が多いとされていた。小児の未治療 IPAH/HPAH の予後は成人に比較してさらに不良で、平均生存期間が 10 か月であると報告されている。我が国では IPAH/HPAH の自然予後に関する全国規模でのデータは存在しない。単施設の結果ではあるが、治療薬が存在しなかった

時期の自験例の調査の結果では、1 年生存率、3 年生存率、5 年生存率が各々 67.9%、40.2%、38.1%であり、海外例との間に予後に大きな差異は認められなかった。近年の欧米における大規模症例登録の解析結果では、本症の予後は改善してきている。これは最近の特異的 PAH 治療薬の開発に負うところが大きいと考えられる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)
2,299 人
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常が示唆されている)
3. 効果的な治療方法
未確立(根治治療なし)
4. 長期の療養
必要(進行性)
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
NYHA 心機能分類と、WHO 肺高血圧機能分類をもとに作成した研究班の重症度分類を用いて、
新規申請時は Stage 3 以上を対象とする。
更新時は Stage 3 以上または NYHA II 度以上または肺血管拡張薬を使用している場合を対象とする。

○ 情報提供元

呼吸器系疾患調査研究班(呼吸不全)「呼吸不全に関する調査研究」
研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授 巽 浩一郎

○ 付属資料

診断基準
重症度基準

<診断基準>

肺動脈性肺高血圧症の診断には、右心カテーテル検査による肺動脈性の肺高血圧の診断とともに、臨床分類における鑑別診断、および他の肺高血圧を来す疾患の除外診断が必要である。

(1) 検査所見

① 右心カテーテル検査で

(a) 肺動脈圧の上昇(安静時肺動脈平均圧で 25mmHg 以上、肺血管抵抗で 3 Wood unit、 $240\text{dyne}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ 以上)

(b) 肺動脈楔入圧(左心房圧)は正常(15mmHg 以下)

② 肺血流シンチグラムにて区域性血流欠損なし(特発性または遺伝性肺動脈性肺高血圧症では正常又は斑状の血流欠損像を呈する)

(2) 参考とすべき検査所見

① 心エコー検査にて、三尖弁収縮期圧較差 40mmHg 以上で、推定肺動脈圧の著明な上昇を認め、右室**拡大肥大**所見を認めること。

② 胸部 X 線像で肺動脈本幹部の拡大、末梢肺血管陰影の**狭小細小**化

③ 心電図で右室肥大所見

(3) 主要症状及び臨床所見

① 労作時の息切れ

② 易疲労感

③ 失神

④ 肺高血圧症の存在を示唆する聴診所見(Ⅱ音の肺動脈成分の亢進など)

(4) 肺動脈性肺高血圧症の臨床分類

以下のいずれかについて鑑別すること。

① 特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症

② 膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症

③ 先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症

④ 門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症

⑤ HIV 感染に伴う肺動脈性肺高血圧症

⑥ 薬剤誘発性の肺動脈性肺高血圧症

但し、先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症の場合は、手術不能症例、及び手術施行後も肺動脈性肺高血圧症が残存する場合を対象とする。その際は、心臓カテーテル検査所見、心エコー検査所見、胸部 X 線・胸部 CT などの画像所見、などの検査所見を添付すること。

(5) 下記の肺高血圧をきたす疾患を除外できること

以下の疾患は肺動脈性肺高血圧症とは病態が異なるが、肺高血圧ひいては右室肥大、**慢性肺性心**を招来しうるので、これらを除外する。

- ① 左心系疾患による肺高血圧症
- ② 呼吸器疾患及び／又は低酸素血症による肺高血圧症
- ③ 慢性血栓栓性肺高血圧症
- ④ その他の肺高血圧症

サルコイドーシス、ランゲルハンス細胞組織球症、リンパ脈管筋腫症、大動脈炎症候群、肺血管の先天性異常、肺動脈原発肉腫、肺血管の外圧迫などによる二次的肺高血圧症但し、呼吸器疾患及び／又は低酸素血症による肺高血圧症では、呼吸器疾患及び／又は低酸素血症のみでは説明のできない高度の肺高血圧が存在する症例がある。この場合には肺動脈性肺高血圧症の合併と診断して良い。その際には、心臓カテーテル検査所見、胸部X線、胸部CTなどの画像所見、呼吸機能検査所見などの検査所見を添付すること。

(6) 認定基準

以下の項目をすべて満たすこと。

- 1) 診断のための検査所見の右心カテーテル検査所見および肺血流シンチグラム所見を満たすこと。
- 2) 除外すべき疾患のすべてを除外できること。
- 3) 肺動脈性肺高血圧症の臨床分類①～⑥のいずれかに該当すること。

<重症度分類>

Stage3以上を対象とする。

肺高血圧機能分類

NYHA 心機能分類

I 度:通常の身体活動では無症状

II 度:通常の身体活動で症状発現、身体活動がやや制限される

III 度:通常以下の身体活動で症状発現、身体活動が著しく制限される

IV 度:どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現

WHO 肺高血圧症機能分類 (WHO-PH)

I 度:身体活動に制限のない肺高血圧症患者

普通の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神などを生じない。

II 度:身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者

安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。

III 度:身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者

安静時に自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。

IV 度:どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者

これらの患者は右心不全の症状を表している。

安静時にも呼吸困難および/または疲労がみられる。

どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。

(新規申請時)

新規申請時	自覚症状		平均肺動脈圧(mPAP)	心係数(CI)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I	and	$mPAP \geq 25$ mmHg		使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I	and	$mPAP \geq 40$ mmHg		使用なし
Stage 3	WHO-PH/NYHA I	and	$mPAP \geq 40$ mmHg		使用あり
	WHO-PH/NYHA II	or	$mPAP \geq 40$ mmHg		使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA III	and	$40 > mPAP \geq 25$ mmHg		使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-PH/NYHA III	and	$mPAP \geq 40$ mmHg	$CI < 2.5$ L/min/m ²	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA IV	and	$40 > mPAP \geq 25$ mmHg		使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA IV	and	$mPAP \geq 40$ mmHg	$CI < 2.5$ L/min/m ²	使用の有無に係らず
					PGI2 持続静注、皮下注患者はすべて Stage 5

新規申請時	自覚症状	平均肺動脈圧(mPAP)	心係数(CI)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I~II	$40 > mPAP \geq 25$ mmHg	—	使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I~II	$mPAP \geq 40$ mmHg	—	使用なし
Stage 3	WHO-PH/NYHA I~II	$mPAP \geq 25$ mmHg	—	使用あり
—	WHO-PH/NYHA III~IV	$mPAP \geq 25$ mmHg	$CI \geq 2.5$ L/min/m ²	使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-PH/NYHA III~IV	$mPAP \geq 25$ mmHg	$CI < 2.5$ L/min/m ²	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA IV	$mPAP \geq 40$ mmHg	—	使用の有無に係らず
—	—	—	—	PGI2 持続静注・皮下注継続使用が必要な場合は自覚症状の程度、mPAP の値に関係なく Stage 5

自覚症状、mPAP、CI、肺血管拡張薬使用の項目すべてを満たす最も高い Stage を選択

(参考)

stage3以上では少なくとも2年に一度の心カテによる評価が望ましい。しかし、小児、高齢者、併存症の

多い患者など、病態により心カテ施行リスクが高い場合は心エコーでの評価も可とする。

- ・~~正確ではないが、TRPG(三尖弁圧較差)の 40mmHg は、mPAP の 25 mmHg に匹敵する。TRPG の 60mmHg は、mPAP の 40mmHg に匹敵する。~~

(更新時)

更新時	自覚症状		心エコー検査での三尖弁収縮期圧較差 (TRPG)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I, II	and	TRPG < 40 mmHg	使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I, II	and	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
	WHO-PH/NYHA I	and	TRPG < 40 mmHg	使用あり
Stage 3	WHO-PH/NYHA I, II	and	TRPG ≥ 40 mmHg	使用あり
	WHO-PH/NYHA II, III	and	TRPG < 40 mmHg	使用あり
	WHO-PH/NYHA III	and	TRPG ≥ 40 mmHg	使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-PH/NYHA II, III	and	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA IV	and	TRPG < 60 mmHg	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA IV	and	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず
				PGI2 持続静注、皮下注患者はすべて Stage 5

更新時	自覚症状	心エコー検査での三尖弁収縮期圧較差 (TRPG)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I, II	TRPG < 40 mmHg または、有意な TR なし	使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I, II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
	WHO-PH/NYHA I	TRPG < 40 mmHg または、有意な TR なし	使用あり
Stage 3	WHO-PH/NYHA I~II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用あり
	WHO-PH/NYHA III	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
	WHO-PH/NYHA II, III	TRPG < 40 mmHg	使用あり
Stage 4	WHO-PH/NYHA II, III	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA IV	TRPG < 60 mmHg	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA IV	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず
—	—	—	PGI2 持続静注・皮下注継続使用 が必要な場合は WHO-PH 分類、 mPAP の値に関係なく Stage 5

自覚症状、TRPG、肺血管拡張薬使用の項目すべてを満たす最も高い Stage を選択

更新時は Stage 3 以上または NYHA II 度以上または肺血管拡張薬を使用している場合を対象とする。

(参考)

- stage3以上では少なくとも2年に一度の心カテによる評価が望ましい。しかし、小児、高齢者、併存症の多い患者など、病態により心カテ施行リスクが高い場合は心エコーでの評価も可とする。
- 正確ではないが、TRPG の 40mmHg は、mPAP の 25 mmHg に匹敵する。TRPG の 60mmHg は、mPAP の 40mmHg に匹敵する。

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

88 肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症

○ 概要

1. 概要

肺静脈閉塞症 (pulmonary veno-occlusive disease: PVOD) は極めて稀な疾患である。特発性肺動脈性肺高血圧症とは異なる疾患であり、治療に抵抗性で非常に予後不良である。病理組織学的には肺内の静脈が主な病変部位であり、肺静脈の内膜肥厚や線維化等による閉塞を認める。肺毛細管腫症 (pulmonary capillary hemangiomatosis: PCH) は病理組織学的に肺胞壁の毛細管増生を特徴とするが、両疾患ともに肺内の静脈閉塞を生じ、肺静脈中枢側である肺動脈の血圧 (肺動脈圧) の持続的な上昇を来たすことになる。そのため、臨床的には両者の鑑別は困難である。さらに病態的には他の肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) と類似しており、一般内科診療において臨床所見からだけでは PVOD／PCH を疑うことは困難である。典型例では胸部 CT 像において、すりガラス状陰影、小葉間隔壁の肥厚などが観察されるが、確定診断は現在でも肺組織からの病理組織診断でのみ可能である。したがって、特発性肺動脈性肺高血圧症と診断されていることが多く、正確な発症数は把握されていないのが現状である。PVOD／PCH はあらゆる年代に発症し、喫煙者が多いとされている。成人例では男性にやや多い傾向がある。15 歳未満の症例では男女差は無いといわれている。

2. 原因

現時点では PVOD／PCH の原因は不明である。ほとんどの症例が孤立性であるが、家族内発症の報告例もある。最近の報告では、両者は遺伝的に類縁疾患であることが示唆されている。

3. 症状

肺高血圧に伴う進行性の非特異的症状である。症状は PAH と類似するが、安静時および労作時低酸素血症が PAH よりも顕著である。労作時の息切れ、慢性の咳嗽、下肢の浮腫、胸痛、労作時の失神などである。低酸素血症に伴い、ばち状指なども時に認められる。

4. 治療法

本症の原因が明らかではないため、疾患の進行を阻止できる治療はなく対症療法が主体である。安静、禁煙が必要であり、妊娠も症状を悪化させる。利尿剤に加え、選択的肺血管拡張薬 (プロスタグランジン系製剤 (PGI₂、エポプロステノールなど)、ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤 (PDE-5 Inhibitor)、エンドセリン受容体拮抗薬 (ERA)) などが投与されるが、肺血管拡張薬による肺水腫惹起の危険性があるため、十分な管理下での使用が望まれる。さらに一時的な効果が認められた場合でも長期的には効果が限定され、現時点では肺移植のみが完治療法である。治験的に投与されたイマチニブの有効例も報告されているが、これについては今後の検討課題である。

5. 予後

治療に抵抗性であり、非常に予後不良である。合併症として低酸素血症、右心不全がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(研究班による)

約 100 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療なし)

4. 長期の療養

必要(治療に抵抗性で非常に予後不良)

5. 診断基準

あり(学会関与の診断基準等)

6. 重症度分類

NYHA 心機能分類と、WHO 肺高血圧機能分類をもとに作成した研究班による肺動脈性肺高血圧症の重症度分類を用いて、新規申請時は Stage 3 以上を対象とする。

更新時は Stage 3 以上または NYHA II 度以上または肺血管拡張薬を使用している場合を対象とする。

○ 情報提供元

「呼吸不全に関する調査研究」

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授 巽 浩一郎

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<臨床診断基準>

主要項目

- ① 右心カテーテル所見が肺動脈性肺高血圧症(PAH)の診断基準を満たす
新規申請時の右心カテーテル検査所見
 - (a) 肺動脈圧の上昇(安静時肺動脈平均圧で 25mmHg 以上、肺血管抵抗で 3 Wood Unit、 $240\text{dyne}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ 以上)
 - (b) 肺動脈楔入圧(左心房圧)は正常(15mmHg 以下)
- ② PVOD/PCH を疑わせる胸部高解像度 CT(HRCT)所見(小葉間隔壁の肥厚、粒状影、索状影、スリガラス様影(ground glass opacity)、縦隔リンパ節腫大)があり、かつ間質性肺疾患など慢性肺疾患や膠原病疾患を除外できる
- ③ 選択的肺動脈血管拡張薬(ERA、PDE5 inhibitor、静注用 PGI₂)による肺うっ血/肺水腫の誘発

副次的項目

- ① 安静時の動脈血酸素分圧の低下 (70mmHg 以下)
- ② 肺機能検査: 肺拡散能の著明な低下 (%DLco < 55%)
- ③ 肺血流シンチ: 亜区域性の血流欠損を認める、または正常である

参考所見

- ① 気管支肺胞洗浄液中のヘモジデリン貪食マクロファージを認める
- ② 男性に多い
- ③ 喫煙歴のある人に多い

<鑑別診断>

以下の疾患を除外する。

特発性 PAH、遺伝性 PAH、薬物／毒物誘発性 PAH、各種疾患に伴う PAH(膠原病、門脈圧亢進症、先天性心疾患など)、呼吸器疾患に伴う PAH、慢性血栓塞栓性肺高血圧症

<指定難病の認定基準>

以下の「診断確実例」および「臨床診断例」を指定難病の対象とする。

なお、「PVOD/PCH 疑い例」は、基本的に PAH で申請することとする。

「診断確実例」

- 主要項目①② + 病理診断例

「臨床診断例」

下記基準のいずれかを満たすものとする

- 主要項目①② + 主要項目③ + 副次項目のうち二項目以上
- 主要項目①② + 副次項目全て

「PVOD/PCH 疑い例」

- 主要項目①② + 副次項目のうち一項目

<病理診断所見>

PVOD:末梢肺静脈(特に小葉間静脈)のびまん性かつ高度(静脈の30～90%)な閉塞所見.

PCH:肺胞壁の毛細管様微小血管の多層化および増生。さらにPVODに準じた末梢肺静脈病変を認める場合もあり

<重症度分類>

Stage3以上を対象とする。

肺高血圧機能分類

NYHA 心機能分類

I 度: 通常の身体活動では無症状

II 度: 通常の身体活動で症状発現、身体活動がやや制限される

III 度: 通常以下の身体活動で症状発現、身体活動が著しく制限される

IV 度: どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現

WHO 肺高血圧症機能分類 (WHO-PH)

I 度: 身体活動に制限のない肺高血圧症患者

普通の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神などを生じない。

II 度: 身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者

安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。

III 度: 身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者

安静時に自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。

IV 度: どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者

これらの患者は右心不全の症状を表している。

安静時にも呼吸困難および/または疲労がみられる。

どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。

(新規申請時)

新規申請時	自覚症状		平均肺動脈圧(mPAP)	心係数(CI)	肺血管拡張薬使用
Stage-1	WHO-PH/NYHA-I	and	$mPAP \geq 25$ mmHg		使用なし
Stage-2	WHO-PH/NYHA-I	and	$mPAP \geq 40$ mmHg		使用なし
Stage-3	WHO-PH/NYHA-I	and	$mPAP \geq 40$ mmHg		使用あり
	WHO-PH/NYHA-II	or	$mPAP \geq 40$ mmHg		使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA-III	and	$40 > mPAP \geq 25$ mmHg		使用の有無に係らず
Stage-4	WHO-PH/NYHA-III	and	$mPAP \geq 40$ mmHg	$CI < 2.5$ L/min/m ²	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA-IV	and	$40 > mPAP \geq 25$ mmHg		使用の有無に係らず
Stage-5	WHO-PH/NYHA-IV	and	$mPAP \geq 40$ mmHg	$CI < 2.5$ L/min/m ²	使用の有無に係らず
					PGI2 持続静注、皮下注患者はすべて Stage-5

新規申請時	自覚症状	平均肺動脈圧(mPAP)	心係数(CI)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I~II	$40 > mPAP \geq 25$ mmHg	—	使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I~II	$mPAP \geq 40$ mmHg	—	使用なし
Stage 3	WHO-PH/NYHA I~II	$mPAP \geq 25$ mmHg	—	使用あり(過去使用も含む)
—	WHO-PH/NYHA III~IV	$mPAP \geq 25$ mmHg	$CI \geq 2.5$ L/min/m ²	使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-PH/NYHA III~IV	$mPAP \geq 25$ mmHg	$CI < 2.5$ L/min/m ²	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA IV	$mPAP \geq 40$ mmHg	—	使用の有無に係らず
—	—	—	—	PGI2 持続静注・皮下注継続使用が必要な場合は自覚症状の程度、mPAP の値に関係なく Stage 5

自覚症状、mPAP、CI、肺血管拡張薬使用の項目すべてを満たす最も高い Stage を選択

なお、選択的肺血管拡張薬を使用したため病態が悪化し、投薬を中止した場合には、肺血管拡張薬の使用がなくても、Stage 3 以上とする(登録時に、過去の肺血管拡張薬使用歴を記載すること)。

(参考)

- ~~stage3以上では少なくとも2年に一度の心カテによる評価が望ましい。しかし、小児、高齢者、併存症の多い患者など、病態により心カテ施行リスクが高い場合は心エコーでの評価も可とする。~~
 - ~~正確ではないが、TRPG(三尖弁圧較差)の40mmHgは、mPAPの25 mmHgに匹敵する。TRPGの60mmHgは、mPAPの40mmHgに匹敵する。~~
-

(更新時)

更新時	自覚症状		心エコー検査での三尖弁収縮期圧較差 (TRPG)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I, II	and	TRPG < 40 mmHg	使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I, II	and	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
	WHO-PH/NYHA I	and	TRPG < 40 mmHg	使用あり
Stage 3	WHO-PH/NYHA I, II	and	TRPG ≥ 40 mmHg	使用あり
	WHO-PH/NYHA II, III	and	TRPG < 40 mmHg	使用あり
	WHO-PH/NYHA III	and	TRPG ≥ 40 mmHg	使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-PH/NYHA II, III	and	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA IV	and	TRPG < 60 mmHg	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA IV	and	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず
				PGI2 持続静注、皮下注患者はすべて Stage 5

更新時	自覚症状	心エコー検査での三尖弁収縮期圧較差 (TRPG)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I, II	TRPG < 40 mmHg または、有意な TR なし	使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I, II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
	WHO-PH/NYHA I	TRPG < 40 mmHg または、有意な TR なし	使用あり
Stage 3	WHO-PH/NYHA I~II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用あり(過去使用も含む)
	WHO-PH/NYHA III	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
	WHO-PH/NYHA II, III	TRPG < 40 mmHg	使用あり
Stage 4	WHO-PH/NYHA II, III	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA IV	TRPG < 60 mmHg	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA IV	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず
			PGI2 持続静注・皮下注継続使用が必要な場合は WHO-PH 分類、mPAP の値に関係なく Stage 5

自覚症状、TRPG、肺血管拡張薬使用の項目すべてを満たす最も高い Stage を選択

なお、選択的肺血管拡張薬を使用したため病態が悪化し、投薬を中止した場合には、肺血管拡張薬の使用がなくても、Stage 3 以上とする(登録時に、過去の肺血管拡張薬使用歴を記載すること)。

~~更新時は Stage 3 以上または NYHA II 度以上または肺血管拡張薬を使用している場合を対象とする。~~

(参考)

- stage3以上では少なくとも 2 年に一度の心カテによる評価が望ましい。しかし、小児、高齢者、併存症の多い患者など、病態により心カテ施行リスクが高い場合は心エコーでの評価も可とする。
- 正確ではないが、TRPG の 40mmHg は、mPAP の 25 mmHg に匹敵する。TRPG の 60mmHg は、mPAP の 40mmHg に匹敵する。

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

89 慢性血栓塞栓性肺高血圧症

○ 概要

1. 概要

慢性肺血栓塞栓症とは器質化した血栓により肺動脈が閉塞し、肺血流分布ならびに肺循環動態の異常が6か月以上にわたって固定している病態である。また慢性肺血栓塞栓症において平均肺動脈圧が25mmHg 以上の肺高血圧を合併している例を慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH) という。本症は、旧来厚生労働省が指定する治療給付対象疾患として特発性慢性肺血栓塞栓症 (肺高血圧型) という名称が用いられてきたが、2009 年 10 月、ダナポイント分類に合わせて名称が変更され、CTEPH に統一された。

2. 原因

CTEPH では肺動脈閉塞の程度が、肺高血圧症の要因として重要で、多くの症例では肺血管床の 40% 以上の閉塞を認めるとされている。血栓塞栓の反復と肺動脈内での血栓の進展が病状の悪化に関与していることも考えられ、①PAH でみられるような亜区域レベルの弾性動脈での血栓性閉塞、②血栓を認めない部位の増加した血流に伴う筋性動脈の血管病変、③血栓によって閉塞した部位より遠位における気管支動脈系との吻合を伴う筋性動脈の血管病変など、small vessel disease の関与も病態を複雑化していると考えられる。CTEPH は海外では性差はないが、我が国では女性に多く、また深部静脈血栓症では頻度が低い HLA-B*5201 や HLA-DPB1*0202 と関連する症例がみられことが報告されている。これらの HLA は欧米では極めて頻度の少ないタイプのため、欧米例と異なった発症機序を持つ症例の存在が示唆されている。

3. 症状

肺高血圧症の自覚症状としては、労作時呼吸困難、易疲労感、動悸、胸痛、失神などがみられる。いずれも軽度の肺高血圧では出現しにくく、症状が出現したときには、すでに高度の肺高血圧が認められることが多い。また、高度肺高血圧症には労作時の突然死の危険性がある。さらに進行例では、頸静脈怒張、肝腫大、下腿浮腫、腹水などがみられる。その他、肺高血圧症の原因となる基礎疾患に伴う様々な身体所見がみられる。

4. 治療法

本症に対し有効であることがエビデンスで確立されている治療法としては、肺動脈血栓内膜摘除術がある。しかし近年我が国では手術適応とされなかった末梢側血栓が主体の CTEPH に対し、カテーテルを用いた経皮経管的肺動脈拡張術 (BPA または PTPA) の有効性が発表されつつある。さらに、手術適用のない末梢型あるいは術後残存あるいは再発性肺高血圧症を有する本症に対して、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬であるリオシグアトが用いられる。CTEPH の治療方針では、まず正確な確定診断と重症度評価を行うことが必要である。次いで病状の進展防止を期待して血栓再発予防と二次血栓形成予防のための抗凝固療法を開始する。抗凝固療法が禁忌である場合や抗凝固療法中の再発などに対して、下大静脈フィルタ

一を留置する場合もある。低酸素血症対策、右心不全対策も必要ならば実施する。さらに、重要な点は、本症の治療に習熟した専門施設へ紹介し、肺動脈内膜摘除術または経皮経管的肺動脈拡張術の適応を検討する必要がある。前者が優先されるが、末梢病変例、高齢者や他臓器疾患合併などのハイリスク例、患者が手術を希望しない例などを中心に後者の選択をする。末梢病変例や術後残存肺高血圧例に対しては、リオシグアトの投与を考慮する。また、その他の肺血管拡張薬が有効な場合もある。

5. 予後

CTEPH には過去に急性肺血栓塞栓症を示唆する症状が認められる反復型と、明らかな症状のないまま病態の進行がみられる潜伏型がある。比較的軽症の CTEPH では、抗凝固療法を主体とする内科的治療のみで病態の進行を防ぐことが可能な例も存在する。しかし平均肺動脈圧が 30mmHg を超える症例では、肺高血圧は時間経過とともに悪化する場合も多く、一般には予後不良である。一方、CTEPH に対しては手術（肺動脈血栓内膜摘除術）により QOL や予後の改善が得られる。また、最近では非手術適応例に対してカテーテルを用いた経皮経管的肺動脈拡張術も開始され、手術に匹敵する肺血管抵抗改善が報告されている。手術適用のない例に対して、肺血管拡張薬を使用するようになった最近の CTEPH 症例の5年生存率は87%と改善がみられている。一方、肺血管抵抗が $1000\text{--}1100\text{dyn.s.cm}^{-5}$ を超える例の予後は不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

1,810 人

2. 発病の機構

不明

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（肺高血圧の症状が残存する）

5. 診断基準

あり（現行の特定疾患治療研究事業のもの）

6. 重症度分類

NYHA 心機能分類と、WHO 肺高血圧機能分類をもとに作成した研究班の重症度分類を用いて、Stage 2 以上を対象とする。

○ 情報提供元

「呼吸不全に関する調査研究」

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授 巽 浩一郎

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

慢性血栓塞栓性肺高血圧症は、器質化した血栓により肺動脈が慢性的に閉塞を起こし、肺高血圧症を合併し、臨床症状として労作時呼吸困難の息切れなどを強く認めるものである。本症の診断には、右心カテーテル検査による肺高血圧の診断とともに、他の肺高血圧をきたす疾患の除外診断が必要である。

(1) 検査所見

① 右心カテーテル検査で

1. 肺動脈圧の上昇(安静時の肺動脈平均圧が25mmHg 以上、~~肺血管抵抗で3 Wood Unit、240 dyne・sec・cm⁻⁵以上~~)
2. 肺動脈楔入圧(左心房圧)が正常(15mmHg 以下)

② 肺換気・血流シンチグラム所見

換気分布に異常のない区域性血流分布欠損(segmental defects)が、血栓溶解療法又は抗凝固療法施行後も6カ月以上不変あるいは不変と推測できる。推測の場合には、6カ月後に不変の確認が必要である。

③ 肺動脈造影所見

慢性化した血栓による変化として、1. pouch defects、2. webs and bands、3. intimal irregularities、4. abrupt narrowing、5. complete obstruction の5つのうち少なくとも1つが証明される。

④ 胸部造影 CT 所見

造影 CT にて、慢性化した血栓による変化として、1. mural defects、2. webs and bands、3. intimal irregularities、4. abrupt narrowing、5. complete obstruction の5つのうち少なくとも1つが証明される。

(2) 参考とすべき検査所見

① 心エコー

1. ~~右室拡大、中隔の扁平化右室肥大、右房及び右室の拡大、左室の圧排像~~
2. 心ドプラー法にて肺高血圧に特徴的なパターン又は高い右室収縮期圧の所見(三尖弁収縮期圧較差40mmHg 以上)
3. TAPSE(三尖弁輪収縮期偏位)の低下

② 動脈血液ガス所見

1. 低炭酸ガス血症を伴う低酸素血症 ($\text{PaCO}_2 \leq 35\text{Torr}$ 、 $\text{PaO}_2 \leq 70\text{Torr}$)
2. AaDO_2 の開大 ($\text{AaDO}_2 \geq 30\text{Torr}$)

③ 胸部 X 線写真

1. 肺門部肺動脈陰影の拡大(左第Ⅱ弓の突出、又は右肺動脈下行枝の拡大:最大径18mm以上)
2. 心陰影の拡大($\text{CTR} \geq 50\%$)
3. 肺野血管陰影の局所的な差(左右又は上下肺野)

④ 心電図

1. 右軸偏位及び~~右房負荷肺性P~~
2. V1での $R \geq 5\text{ mm}$ 又は $R/S > 1$ 、V5での $S \geq 7\text{ mm}$ 又は $R/S \leq 1$

(3) 主要症状及び臨床所見

- ① 労作時の息切れ。
- ② 急性例にみられる臨床症状(突然の呼吸困難、胸痛、失神など)が、以前に少なくとも1回以上認められている。
- ③ 下肢深部静脈血栓症を疑わせる臨床症状(下肢の腫脹及び疼痛)が以前に少なくとも1回以上認められている。
- ④ 肺野にて肺血管性雑音が聴取される。
- ⑤ 胸部聴診上、肺高血圧症を示唆する聴診所見の異常(Ⅱp(II)音の亢進、Ⅲ/Ⅳ音、肺動脈弁逆流音、三尖弁逆流音のうち、少なくとも1つⅡ音肺動脈成分の亢進、Ⅳ音、肺動脈弁弁口部の拡張期心雑音、三尖弁弁口部の収縮期心雑音のうち、少なくとも1つ)がある。

(4) 除外すべき疾患

以下の肺高血圧症を呈する病態は、慢性血栓塞栓性肺高血圧症ではなく、肺高血圧ひいては右室肥大・慢性肺性心を招来しうるので、これらを除外すること。

1. 特発性または遺伝性肺動脈性肺高血圧症
2. 膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症
3. 先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症
4. 門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症
5. HIV 感染に伴う肺動脈性肺高血圧症
6. 薬剤／毒物に伴う肺動脈性肺高血圧症
7. 肺静脈閉塞性疾患、肺毛細血管腫症
8. 新生児遷延性肺高血圧症
9. 左心性心疾患に伴う肺高血圧症
10. 呼吸器疾患及び／又は低酸素血症に伴う肺高血圧症
11. その他の肺高血圧症(サルコイドーシス、ランゲルハンス細胞組織球症、リンパ脈管筋腫症、大動脈炎症候群、肺血管の先天性異常、肺動脈原発肉腫、肺血管の外圧迫などによる二次的肺高血圧症)

(5) 認定基準

以下の項目をすべて満たすこと。

①新規申請時

- 1) 診断のための検査所見の右心カテーテル検査所見を満たすこと。
- 2) 診断のための検査所見の肺換気・血流シンチグラム所見を満たすこと。
- 3) 診断のための検査所見の肺動脈造影所見ないしは胸部造影 CT 所見を満たすこと。
- 4) 除外すべき疾患のすべてを除外できること。
- 5) 手術予定例ならびに BPA(PTPA)施行予定例については予定月を記載すること。

②更新時

手術例ならびに BPA(PTPA) 施行例とそれ以外の例に大別をして更新をすること。

1) 手術例ならびに BPA (PTPA) 施行例

a) 手術日あるいは BPA 初回施行日の記載があること。

b) 診断のための検査所見の肺換気・血流シンチグラム所見ないしは胸部造影 CT 所見ないしは肺動脈造影所見のいずれか有すること(前回より重症度を上げる場合は必須とする)。

c) 右心カテーテル検査所見または参考とすべき検査所見の中の心臓エコー検査の所見を満たすこと。

d) 除外すべき疾患のすべてを除外できること。

2) 非手術例

リオシグアト等の肺血管拡張療法などの治療により、肺高血圧症の程度は新規申請時よりは軽減もしくは正常値になっていても、治療継続が必要な場合。

a) 診断のための検査所見の肺換気・血流シンチグラム所見、胸部造影 CT 所見ないしは肺動脈造影所見のいずれかを有すること(前回より重症度を上げる場合は必須とする)。

b) 右心カテーテル検査所見または参考とすべき検査所見の中の心臓エコー検査の所見を満たすこと。

c) 除外すべき疾患のすべてを除外できること。



<重症度分類>

NYHA 心機能分類と、WHO 肺高血圧機能分類をもとに作成した研究班の重症度分類を用いて、Stage 2 以上を対象とする。

肺高血圧機能分類

NYHA 心機能分類

I 度: 通常の身体活動では無症状

II 度: 通常の身体活動で症状発現、身体活動がやや制限される

III 度: 通常以下の身体活動で症状発現、身体活動が著しく制限される

IV 度: どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現

WHO 肺高血圧症機能分類 (WHO-PH)

I 度: 身体活動に制限のない肺高血圧症患者

普通の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神などを生じない。

II 度: 身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者

安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。

III 度: 身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者

安静時に自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。

IV 度: どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者

これらの患者は右心不全の症状を表している。

安静時にも呼吸困難および/または疲労がみられる。

どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。

(新規申請時)

新規申請時	自覚症状		平均肺動脈圧 (mPAP)	肺血管抵抗(PVR)	HOT、肺血管 拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I	and	$mPAP \geq 25 \text{ mmHg}$		問わず
Stage 2	WHO-PH/NYHA II	and	$mPAP \geq 25 \text{ mmHg}$		HOT、肺血管 拡張薬使用なし
Stage 3	WHO-PH/NYHA II	and	$mPAP \geq 25 \text{ mmHg}$		HOT、肺血管 拡張薬使用あり
	WHO-PH/NYHA II	and	$mPAP \geq 30 \text{ mmHg}$		問わず
	WHO-PH/NYHA III~IV	and	$mPAP \geq 25 \text{ mmHg}$		問わず
Stage 4	WHO-PH/NYHA III~IV	and	$mPAP \geq 30 \text{ mmHg}$		問わず
Stage 5	WHO-PH/NYHA I~IV	and		$PVR \geq 1,000 \text{ dyn.s.cm}^{-5}$ (12.5 Wood Unit)	問わず

新規申請時	自覚症状	平均肺動脈圧 (mPAP)	肺血管抵抗 (PVR)	安静時・室内気 PaO2 (Torr)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I	$mPAP \geq 25 \text{ mmHg}$	—	—	使用の有無に係らず
Stage 2	WHO-PH/NYHA II	$mPAP \geq 25 \text{ mmHg}$	—	$PaO_2 \geq 70 \text{ torr}$	使用の有無に係らず
Stage 3	WHO-PH/NYHA II	$mPAP \geq 25 \text{ mmHg}$	—	$PaO_2 < 70 \text{ torr}$	使用の有無に係らず
—	WHO-PH/NYHA II	$mPAP \geq 25 \text{ mmHg}$	—	—	使用あり
—	WHO-PH/NYHA III~IV	$mPAP \geq 25 \text{ mmHg}$	—	—	使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-PH/NYHA III~IV	$mPAP \geq 30 \text{ mmHg}$	—	—	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA I~IV	—	$PVR \geq 1,000 \text{ dyn.s.cm}^{-5}$ (12.5 Wood Unit)	—	使用の有無に係らず

自覚症状、mPAP、PVR、安静時・室内気 PaO2、肺血管拡張薬の項目すべてを満たす最も高い Stage を選択

(更新時)

更新時	自覚症状		心エコー検査での 三尖弁収縮期圧 較差 (TRPG)	右心カテ施行時の平 均肺動脈圧 (mPAP)、肺血管抵 抗 (PVR)	HOT、肺血管拡 張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I				問わず
Stage 2	WHO-PH/NYHA II				HOT、肺血管拡 張薬使用あり
	WHO-PH/NYHA II	and	TRPG < 40 mmHg	mPAP < 25 mmHg	HOT、肺血管拡 張薬使用なし
Stage 3	WHO-PH/NYHA II~IV	and	TRPG < 40 mmHg	mPAP < 25 mmHg	HOT、肺血管拡 張薬使用あり
	WHO-PH/NYHA II	and	TRPG ≥ 40 mmHg	mPAP ≥ 25 mmHg	問わず
Stage 4	WHO-PH/NYHA III~IV	and	TRPG ≥ 40 mmHg	mPAP ≥ 25 mmHg	問わず
Stage 5	WHO-PH/NYHA I~IV	and		PVR ≥ 1,000- dyn.s.cm ⁻⁵ (12.5WU)	問わず
	WHO-PH/NYHA III~IV	and	TRPG ≥ 60 mmHg		問わず

更新時	自覚症状	心エコー検査での三 尖弁収縮期圧較差 (TRPG)	右心カテ施行時の平均 肺動脈圧 (mPAP)、肺 血管抵抗 (PVR)	肺血管拡張薬または HOT 使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I	—	—	使用の有無に係らず
Stage 2	WHO-PH/NYHA II	—	—	使用の有無に係らず
Stage 3	WHO-PH/NYHA II~IV	TRPG < 40 mmHg	mPAP < 25 mmHg	使用あり
—	WHO-PH/NYHA II	TRPG ≥ 40 mmHg	mPAP ≥ 25 mmHg	使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-PH/NYHA III~IV	TRPG ≥ 40 mmHg	mPAP ≥ 25 mmHg	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA I~IV	—	PVR ≥ 1,000 dyn.s.cm ⁻⁵ (12.5WU)	使用の有無に係らず
—	WHO-PH/NYHA III~IV	TRPG ≥ 60 mmHg	—	使用の有無に係らず

自覚症状、TRPG、mPAP、PVR、肺血管拡張薬またはHOT 使用、の項目すべてを満たす最も高い Stage を選択

(参考)

- 三尖弁収縮期圧較差 (TRPG) の値は、更新時に心カテを施行した場合には、可能であればその値を使用する。

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

90 リンパ脈管筋腫症

○ 概要

1. 概要

リンパ脈管筋腫症(LAM)は、平滑筋様の腫瘍細胞(LAM細胞)が増殖し、肺に多発性嚢胞を形成する、緩徐進行性かつ全身性の腫瘍性疾患である。結節性硬化症(TSC)に伴って発生する TSC-LAM と、単独で発生する孤発性 LAM とに分類される。主として妊娠可能年齢の女性に発症し、進行に伴って労作時呼吸困難、咳嗽、血痰、乳び胸水などの症状や所見が出現し、自然気胸を反復することが多い。腎臓などに血管筋脂肪腫を合併することがある。肺病変が進行すると呼吸機能が低下し呼吸不全を呈するが、進行の速さは症例ごとに多様である。本疾患は 1940 年前後から複数の疾患名を用いての症例報告がみられたが、現在ではリンパ脈管筋腫症(LAM: lymphangioleiomyomatosis)という疾患名でほぼ統一されている。

2. 原因

孤発性 LAM、TSC-LAM とともに TSC の原因遺伝子として同定された *TSC* 遺伝子の異常が発症に関与している。*TSC* は全身の臓器に種々の過誤腫を形成する遺伝性疾患であり、原因遺伝子として *TSC1* と *TSC2* が同定されている。*TSC* 遺伝子異常により形質転換した LAM 細胞は、病理形態学的には癌と言える程の悪性度は示さないがリンパ節や肺に転移し、肺にはびまん性、不連続性の病変を形成する。また、LAM 細胞はリンパ管内皮細胞増殖因子である VEGF-C および VEGF-D を強く発現し、LAM 病変内には、豊富なリンパ管新生を伴っており、LAM 病変の進展や転移にリンパ管新生が中心的役割を担っている可能性が考えられている。

3. 症状

主に妊娠可能年齢の女性に発症し、平均発症年齢は30歳台中頃であるが、閉経後に診断されることもある。男性では、孤発性 LAM は極めて稀である。肺病変の進行に伴い労作時呼吸困難が出現することにより、または自然気胸を契機として診断される場合が多いほか、無症状のまま胸部検診での異常影として発見される場合がある。その他の症状として咳嗽、血痰、喘鳴などの呼吸器症状や、乳び胸水または腹水、下肢のリンパ浮腫、腹部腫瘤(リンパ脈管筋腫)、腎血管筋脂肪腫に伴う症状(腹痛、血尿、貧血など)を認める場合がある。

4. 治療法

閉塞性換気障害を認める症例では気管支拡張薬が症状改善に有用であり、作用機序の異なる薬剤を単独あるいは併用して投与する。本症の発症と進行には女性ホルモンの関与が推測されるため、ホルモン療法が考慮されてきたが、効果に関して一定の見解は得られていない。近年、分子標的治療薬の一種であり mTOR 阻害薬であるシロリムスの有効性が報告され、本邦において 2014 年7月に薬事承認された。シロリムスは、肺機能の低下を防止する、乳び胸水や腹水を減少させる、腎血管筋脂肪腫を縮小する、等の効果が報告されている。

LAM では気胸の再発が多くみられるため、早期に胸膜癒着術や外科的治療を行い、再発防止策を講じ

る必要がある。

肺病変の進行により呼吸不全に至った症例では呼吸リハビリテーションと酸素療法が COPD などの他疾患と同様に検討される。末期呼吸不全に対して肺移植が適応となるが、移植肺に LAM が再発し得ることが知られている。

尚、妊娠、出産は患者にとって重要な課題であるが、病状が悪化する可能性がある。必ずしも禁忌とは言えないが、妊娠、出産が LAM の病勢へ及ぼす影響を考慮し慎重に考える必要がある。

5. 予後

臨床経過は多様であり、慢性に進行し呼吸不全に至る予後不良な症例もあれば、無治療でも進行が緩徐で長期間にわたり呼吸機能が良好に保たれる症例もある。しかし、LAM のうちのどれくらいの割合が安定した経過を示すのかは明らかにはなっていない。

平成 15・18 年度に本邦で行われた全国調査の結果、10 年予測生存率は 85%であったが、横断的調査であり参考値である。米国 LAM Foundation による登録患者 410 症例からの解析の結果、10 年生存率（移植なし）は 86%と報告されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）
526 人
2. 発病の機構
不明（有力な原因遺伝子が特定されているが、発病までの機序は明らかではない）
3. 効果的な治療方法
未確立（根治的治療はないが、シロリムスは有効）
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もの）
6. 重症度分類
研究班による重症度分類とし、重症度Ⅱ以上を対象とする

○ 情報提供元

「呼吸不全に関する調査研究」

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授 巽 浩一郎

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

診断確実例、診断ほぼ確実例、臨床診断例いずれも対象とする。

リンパ脈管筋腫症(Lymphangioleiomyomatosis:LAM)は、平滑筋様細胞(LAM細胞)が肺、体軸リンパ節(肺門・縦隔、後腹膜腔、骨盤腔など)で増殖して病変を形成し、病変内にリンパ管新生を伴う疾患である。通常、生殖可能年齢の女性に発症し、労作時息切れ、気胸、血痰などを契機に診断される。本症の診断には、LAMに一致する胸部CT所見があり、かつ他の嚢胞性肺疾患を除外することが必須であり、可能であれば病理学的診断を行うことが推奨される。

1. 主要項目

(1) 必須項目

LAMに一致する胸部CT所見(注2)があり、かつ他の嚢胞性肺疾患を除外できる。

(2) 診断の種類: 診断根拠により以下に分類する。

① 診断確実例: 必須項目+病理診断確実例(注3)

② 診断ほぼ確実例

②-1 組織診断例: 必須項目+病理診断ほぼ確実例(注3)

②-2 細胞診断例: 必須項目+乳糜胸腹水中にLAM細胞クラスター(注4)を認めるもの

③ 臨床診断例

③-1 : 必須項目+LAMを示唆する他の臨床所見(注5)

③-2 : 必須項目のみ

2. 鑑別診断

以下のような肺に嚢胞を形成する疾患を除外する。

- ・ブラ、ブレブ
- ・COPD(慢性閉塞性肺疾患)
- ・ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)
- ・シェーグレン症候群に伴う肺病変
- ・アミロイドーシス(嚢胞性肺病変を呈する場合)
- ・空洞形成性転移性肺腫瘍
- ・Birt-Hogg-Dubé 症候群
- ・リンパ球性間質性肺炎lymphocytic interstitial pneumonia (LIP)
- ・Light-chain deposition disease

3. 指定難病の対象範囲

上記①②③いずれも対象とする。

但し、③臨床診断例の申請にあたっては臨床調査個人票の主治医意見欄に病理診断できない理由、結節性硬化症の診断根拠、穿刺検査で確認した乳糜胸水や乳糜腹水の合併、などの必要と思われる意見を記載すること。胸部CT画像(高分解能CT)も提出すること。さらに、(注5)の(2)または(4)にあたる場合には、腎血管筋脂肪腫の病理診断書のコピー、あるいは根拠となる適切な画像(腹部や骨盤部のCTあるいはMRI)を胸部CT画像に加えて提出すること。

(注1) LAM は全身性疾患であるため、肺病変と肺外病変がある。肺外病変のみのLAM症例が診断される可能性は否定できないが、この LAM 認定基準では予後を規定する肺病変の存在を必須項目とする。

(注2) LAM に一致する胸部 CT 所見

境界明瞭な薄壁を有する嚢胞(数mm～1cm大が多い)が、両側性、上～下肺野に、びまん性あるいは散在性に、比較的均等に、正常肺野内に認められる。

高分解能CT 撮影(スライス厚1～2mm)が推奨される。

(注3) 病理学的診断基準

LAM の基本的病変は平滑筋様細胞(LAM細胞)の増生である。集簇して結節性に増殖する。病理組織学的にLAMと診断するには、このLAM細胞の存在を証明することが必要である。肺(嚢胞壁、胸膜、細気管支・血管周囲など)、体軸リンパ節(肺門・縦隔、後腹膜腔、骨盤腔など)に主に病変を形成し、リンパ管新生を伴う。

(1) LAM細胞の所見

① HE染色

LAM細胞の特徴は、①細胞は紡錘形～細類上皮様形態を呈し、②核は類円形～紡錘形で、核小体は0～1個、核クロマチンは微細、③細胞質は好酸性もしくは泡沫状の所見を示す。

②免疫組織化学的所見

LAM 細胞は、抗 α -smooth muscle actin (α -SMA)抗体、抗HMB45 抗体(核周囲の細胞質に顆粒状に染色)に陽性を示し、核は抗 estrogen receptor (ER)抗体、抗progesterone receptor (PR)抗体に陽性を示す。LAM 細胞はこれらすべてに陽性となるわけではない。

(2) LAM 細胞の病理学的診断基準

病理診断確定:

(1)-①(HE染色所見)+1)-②の α -SMA (+)+HMB45 (+)

病理診断ほぼ確定:

(1)-①(HE染色所見)+1)-②の α -SMA (+)+HMB45 (－)かつ、ERか PR のいずれか一つでも陽性の場合。

(注4) LAM 細胞クラスターは、表面を一層のリンパ管内皮細胞で覆われた LAM 細胞集塊である。 α -SMA、HMB45、ER、PR、D2-40(あるいは VEGFR-3)による免疫染色で確認する。

(注5) LAM を示唆する他の臨床所見とは、以下の項目をいう。

(1)結節性硬化症の合併

結節性硬化症 の臨床診断は、日本皮膚科学会による結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン(日皮会誌:118 (9)、1667—1676, 2008)に準じる。

但し、「臨床診断例」の場合では LAM の病理診断や細胞診断が得られていない状況であるため、

LAM を除外した項目で結節性硬化症の臨床診断基準を満たすことが必要である。

なお、LAMが主となる診断の場合と、結節性硬化症が主となる診断の場合の腎血管筋脂肪腫に対する治療適用基準には一定の見解が得られていないので、注意が必要である。

(2)腎血管筋脂肪腫の合併(画像診断可)

- (3) 穿刺検査で確認した乳糜胸水や乳糜腹水の合併
- (4) 後腹膜リンパ節や骨盤腔リンパ節の腫大

<重症度分類>

重症度分類Ⅱ以上を対象とする。

【重症度分類】★重症度Ⅰ～Ⅳとし、一つ以上の項目を満たす最も高い重症度を採用する。						
	呼吸機能障害		気胸	腎血管筋脂肪腫	乳び胸水・腹水・リンパ浮腫	リンパ脈管筋腫
I	$80\text{Torr} \leq \text{PaO}_2$	$80\% \leq \%FEV_1$		4cm 未満、かつ症状や動脈瘤(径 5mm 以上)を認めない		症状を有さないリンパ脈管筋腫
II	$70\text{Torr} \leq \text{PaO}_2 < 80\text{Torr}$	$70\% \leq \%FEV_1 < 80\%$	1 年以内の気胸発症は左記の呼吸機能障害の段階を一つ上げる	4 cm 以上であるが、症状や動脈瘤(径 5 mm 以上)を認めない	内科的管理*によりコントロールされている(*脂肪制限食、生活指導、利尿剤など)	症状を有するリンパ脈管筋腫
III	$60\text{Torr} \leq \text{PaO}_2 < 70\text{Torr}$	$40\% \leq \%FEV_1 < 70\%$		大きさに関係なく 4cm 以上の大きさで症状*を認める(*背部痛、腹痛、血尿など)、あるいは径 5 mm 以上の動脈瘤を認める	内科的管理*によりコントロールが困難(*脂肪制限食、生活指導、利尿剤など)	
IV	$\text{PaO}_2 < 60\text{Torr}$	$\%FEV_1 < 40\%$		動脈瘤破裂により腫瘍内外に出血を認める		

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

91 網膜色素変性症

○ 概要

1. 概要

遺伝子変異が原因で網膜の視細胞及び色素上皮細胞が広範に変性する疾患である。初期には、夜盲と視野狭窄を自覚する。徐々に進行し、老年に至って社会的失明(矯正視力約 0.1 以下)となる例も多いが、生涯良好な視力を保つ例もある。進行に個人差が大きい。

視細胞のうち杆体細胞のみの変性を杆体ジストロフィ、杆体細胞と錐体細胞両者の変性を杆体錐体ジストロフィと称する。

2. 原因

遺伝子変異が原因で網膜の視細胞及び色素上皮細胞が広範に変性すると考えられている。

3. 症状

両眼性である。進行は緩徐である。

(1)夜盲

(2)視野狭窄

(3)視力低下

後期には色覚異常や光視症、羞明などを自覚する。

4. 治療法

現時点では治療法が確立されていない。遺伝子治療、人工網膜、網膜再生、視細胞保護治療などについて研究が推進されている。本症に合併する白内障や黄斑浮腫に対しては、通常の治療法が行われている。

5. 予後

病型により異なるが、全て両眼性進行性で、早いものでは 40 代に社会的失明状態になる。医学的失明(光覚なし)にいたる割合は高くない。60 代でも中心に視野が残り視力良好例もあるが、視野狭窄のため歩行など視野を要する動作が困難となり生活に支障を来す。白内障など、合併症による視力低下の一部は手術によって視機能が改善する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

27,158 人

2. 発病の機構

不明(遺伝子変異が原因と考えられている)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治的治療なし)

4. 長期の療養

必要(徐々に進行)

5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)

6. 重症度分類

現行の特定疾患治療研究事業の重症度分類を用いて、Ⅱ，Ⅲ，Ⅳ度の者を対象とする。

☐ 情報提供元

「網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班」

研究代表者 名古屋市立大学医学部眼科 教授 小椋祐一郎

☐ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

1 自覚症状

- ① 夜盲
- ② 視野狭窄
- ③ 視力低下
- ④ 羞明(または昼盲)

2 臨床検査所見

(1) 眼底所見

網膜血管狭小
粗造な網膜色調
骨小体様色素沈着
多発する白点
視神経萎縮
黄斑変性

(2) 網膜電図の異常(減弱型、陰性型、消失型)

- (3)眼底自発蛍光所見で網膜色素上皮萎縮による過蛍光または低蛍光
- (4) 光干渉断層像で中心窩における IS/OS の異常(不連続または消失)

3 診断の判定

- ① 進行性の病変である。
- ② 自覚症状で、上記のいずれか 1 つ以上がみられる。
- ③ 眼底所見で、上記のいずれか 2 つ以上がみられる。
- ④ 網膜電図で、上記の所見がみられる。
- ⑤ 炎症性又は続発性でない。

上記, ①～⑤のすべてを満たすものを, 指定難病としての網膜色素変性症と診断する。

＜重症度分類＞

重症度分類のⅡ、Ⅲ、Ⅳ度の者を対象とする。

Ⅰ度：矯正視力 0.7 以上、かつ視野狭窄なし

Ⅱ度：矯正視力 0.7 以上、視野狭窄あり

Ⅲ度：矯正視力 0.7 未満、0.2 以上

Ⅳ度：矯正視力 0.2 未満

注1：矯正視力、視野ともに、良好な方の眼の測定値を用いる。

注2：視野狭窄ありとは、中心の残存視野がゴールドマン I-4 視標で 20 度以内とする。

※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。

95 原発性硬化性胆管炎

○ 概要

1. 概要

原発性硬化性胆管炎(PSC)は肝内外の胆管の線維性狭窄を生じる進行性の慢性炎症疾患である。胆管炎、AIDS の胆管障害、胆管悪性腫瘍(PSC 診断後および早期癌は例外)、胆道の手術や外傷、総胆管結石、先天性胆道異常、腐食性硬化性胆管炎、胆管の虚血性狭窄、floxuridine 動注による胆管障害や狭窄に伴うものは2次性硬化性胆管炎として除外される。また、自己免疫性膵炎に伴うものを含めて、IgG4 関連硬化性胆管炎も除外される。2012 年の全国アンケート調査によれば、頻度は男性にやや多く、発症年齢は 20 歳と 60 歳代の 2 峰性である。肝内肝外胆管両方の罹患例が多く、潰瘍性大腸炎の合併を 34%に、胆管癌の合併を 7.3%に認めた。

2. 原因

自己免疫性肝炎や原発性胆汁性肝硬変と同様に免疫学的異常よると考えられているが、詳細は不明である。炎症性腸疾患の合併が多く、病因との関連が示唆されている。

3. 症状

全国調査によれば、黄疸が 28%に、掻痒感が 16%に認められており、最終的に肝硬変へ至る。

4. 治療法

ウルソデオキシコール酸やベザフィブラートは ALP や γ -GTP 値を低下させるが、予後を改善するかについては不明である。局所的狭窄に対するバルーン拡張や一時的なドレナージなどの内視鏡的治療が有用のこともある。進行例では、肝移植が唯一の救命法であり、脳死肝移植が少ない本邦では生体肝移植が主に行われているが、生体肝移植後 PSC の再発率が高い可能性がわが国から報告されている。

5. 予後

全国調査の結果からは、肝移植なしの 5 年生存率は 75%であった。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班の疫学調査 2007 年度)

約 400 人

2. 発病の機構

不明(免疫学的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、進行例では肝移植が唯一の救命法であるが再発も多い)

4. 長期の療養

必要(肝移植なしの 5 年生存率は 75%)

5. 診断基準

あり(研究班が作成した診断基準)

6. 重症度分類

1)または2)を対象とする。

1)有症状の患者(黄疸、皮膚掻痒、胆管炎、腹水、消化管出血、肝性脳症、胆管癌など)

2)ALPが施設基準値上限の2倍以上の患者 Child-Pugh 分類を用い、B 及び C を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」

研究代表者 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授 坪内 博仁

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

硬化性胆管炎(PSC)

肝内胆管障害を惹起する代表的な疾患として硬化性胆管炎(SC)がある。SCには、①原発性(PSC)、②IgG4関連(IgG4SC)、③続発性があり、臨床像においては胆汁うっ滞に伴う症状は共通であるが、臨床経過や選択されるべき治療方法が異なるため精度の高い鑑別診断と的確な対処が必要である。以下に、原発性SC(PSC)臨床的特徴を示し、IgG4SC、続発性との鑑別点を挙げる。

1. 臨床的特徴(症状、臨床経過)

- (1)胆汁うっ滞による症状(腹痛、発熱、黄疸など)
- (2)炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病)の病歴
- (3)血液検査値異常(6か月以上にわたるALP値上昇(正常上限の2～3倍))
- (4)IgG4SC、続発性(2次性)の除外(下記)
 - 1)胆道感染症による胆管炎(AIDSを含む)
 - 2)悪性腫瘍
 - 3)胆道外科手術後
 - 4)胆管結石
 - 5)腐食性硬化性胆管炎
 - 6)先天性胆道異常
 - 7)Floxadine動注による胆管障害
 - 8)虚血性狭窄上記の(1)は原発性も続発性も同様である。

2. 画像診断

肝内胆管(および肝外胆管、胆嚢)に特徴的な画像所見を示す。

- (1)US
 - 1)散在する胆管内腔の狭窄と拡張
 - 2)散在する胆管壁肥厚
 - 3)胆嚢拡張
- (2)ERC
 - 1)狭窄像(輪状狭窄、膜状狭窄、帯状狭窄および二次的変化として憩室様突出や数珠状を呈する)
 - 2)胆管壁不整像(毛羽立ち、刷子縁様)
 - 3)肝内胆管分枝像の減少
 - 4)肝外胆管の狭窄に対して必ずしも肝内胆管が拡張しない。
- (3)MRC(ERCと同様)
- (4)CT(ERC、MRCの胆管内腔の情報に加えて胆管壁や肝実質・周辺臓器との関係を把握する)
(3～4)にて肝内胆管の狭窄と拡張の散在性の混在を確認する。

3. 病型分類

- (1) 肝内型(病変が肝内胆管に限局するもの)
- (2) 肝外型(病変が肝外胆管に限局するもの)
- (3) 肝内外型(病変が肝内および肝外胆管におよぶもの)

4. 鑑別診断

鑑別すべき疾患は、IgG4関連SCである。自己免疫性膵炎(AIP)やIgG4関連疾患では肝内胆管の硬化性変化を伴って肝内胆汁うっ滞を惹起し、それによる黄疸などの臨床症状を呈することがある。これらは病態や治療がPSCとは異なるため、精度の高い鑑別診断が必要である。大部分のIgG4関連SCは自己免疫性膵炎を合併するため、自己免疫性膵炎合併を参考に診断可能であるが、自己免疫性膵炎自体の診断が難しい症例や自己免疫性膵炎を合併しない症例の診断は難しい。以下に、IgG4関連SCの特徴を示す。

- (1) 胆汁うっ滞による症状(腹痛、発熱、黄疸など)は同様。
- (2) 炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病)の病歴は稀である。他臓器のIgG4関連疾患を合併することがある。
- (3) 血液検査値異常(6か月以上にわたるALP値上昇(正常上限の2～3倍))を呈することはあるが、AIPに伴う胆管病変は肝外が主体で閉塞性黄疸が主な症状である。
 - 1) 血清 γ グロブリン2g/dl以上、IgG1800mg/dl以上またはIgG4上昇(135mg/dl以上)
 - 2) 自己抗体陽性率が高い(抗核抗体、リウマチ因子)
- (4) IgG4関連SCではステロイドが著効する場合が多い。
- (5) 画像上の鑑別点
 - 1) 狭窄部の上流胆管の拡張
 - 2) 比較的長い狭窄
 - 3) 時に局所的な胆管狭窄
 - 4) 下部胆管が狭窄の主座
 - 5) PSCに特徴的な狭窄像(輪状狭窄、膜状狭窄、帯状狭窄および二次的変化として憩室様突出や数珠状を呈する)を認めない。

<重症度分類>

1)または2)を対象とする。

1)有症状の患者(黄疸、皮膚掻痒、胆管炎、腹水、消化管出血、肝性脳症、胆管癌など)

2)ALPが施設基準値上限の2倍以上の患者[Child-Pugh分類]

B及びCを対象とする。

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

—各項目のポイントを加算しその合計点で分類する A 5～6点 B 7～9点 C 10～15点

※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。

96 自己免疫性肝炎

○ 概要

1. 概要

自己免疫性肝炎は、肝細胞障害の成立に自己免疫機序が関与していると考えられる慢性に経過する肝炎であり、中年以降の女性に好発することが特徴である。原則的には既知の肝炎ウイルス、アルコール、薬物による肝障害、及び他の自己免疫疾患に基づく肝障害は除外される。また、治療に際し免疫抑制剤、特にコルチコステロイドが著効を奏す。一方、最近の調査により、急性肝炎様に発症する症例の存在が明らかとなっている。発症年齢は 60 歳を中心とする一峰性を示し、多くは中年以降の発症であり、最近高齢化がみられる。男女比は約~~4~~:~~6~~1:6 で女性に多い。

2. 原因

自己免疫性肝炎の病因は解明されていないが、日本人では 60%の症例で HLA-DR4 陽性、欧米では HLA-DR3 と HLA-DR4 陽性例が多いことから何らかの遺伝的素因が関与していると思われる。

また、ウイルス感染(A 型肝炎ウイルス、Epstein-Barr ウイルス、サイトメガロウイルス、麻疹ウイルス)や一部の薬剤が自己免疫性肝炎発症の誘因として報告されている。

3. 症状

我が国では初発症状としては、倦怠感が 60%と最も多く、黄疸(35 %)、食思不振(27%)がこれに次ぐ。またウイルス性慢性肝炎では通常ない関節痛、発熱を初発とするものがそれぞれ約 15%にみられる。また、合併する他の自己免疫疾患による症状を初発症状とするものもある。自己免疫疾患あるいは膠原病の合併はおよそ 1/3 の症例でみられ、合併頻度の高いものとしては慢性甲状腺炎(9%程度)、シェーグレン症候群(7%程度)、関節リウマチ(3%程度)がある。身体症候としては、他のウイルス性慢性肝炎、肝硬変と異なることはない。

4. 治療法

治療目標は血清トランスアミナーゼ(AST[GOT], ALT[GPT])の持続正常化である。第一選択薬はプレドニゾロンである。血清トランスアミナーゼと IgG の改善を指標にする。ステロイドパルス療法による予後改善効果については、現時点では不明である。一方、急性肝不全(劇症肝炎・遅発性肝不全)例にステロイドパルス療法を行う際には、感染症(特に、真菌感染)に対する十分な注意が必要である。2 年間以上血清トランスアミナーゼと IgG が正常内で推移すれば、プレドニゾロンの中止も検討可能である。しかし、血清トランスアミナーゼや IgG が持続的に正常化していない症例では、治療中止により高率に再燃がみられる。治療を中止した症例の 80%で再燃がみられ、60%の症例は 1 年以内に再燃するため、治療中止後も十分な経過観察が必要である。初回のプレドニゾロン治療に良好に反応した症例の多くでは、再燃時においてもプレドニゾロンの増量により血清トランスアミナーゼの正常化を得ることができる。副腎皮質ステロイド治療にもかかわらず再燃を繰り返す症例や副腎皮質ステロイドが使用できない症例では、免疫抑制剤アザチオプリンの使用が有効である。アザチオプリン投与時には、血液障害(汎血球減少、貧血、無顆粒球症、血小板

減少)、感染症、肝障害などに注意が必要である。プレドニゾロン漸減時や軽度の再燃時には、ウルソデオキシコール酸を併用することで血清トランスアミナーゼの持続正常化を得られる場合がある。自己免疫性肝炎による急性肝不全(劇症肝炎・遅発性肝不全)例の予後は不良であり、肝移植を視野に入れた治療方針の決定が必要である。

5. 予後

適切な治療が継続的に行われた自己免疫性肝炎症例の予後は、概ね良好であり、生存期間についても一般人口と差を認めない。しかし、適切な治療が行われないと、他の慢性肝疾患に比べて早期に肝硬変・肝不全へと進行する。

予後を良好に保つためには血清トランスアミナーゼの持続正常化が重要であり、繰り返す再燃は予後不良(肝不全、肝癌)につながる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(研究班による)

約 10,000 人

2. 発病の機構

不明(自己免疫的機序の関与が示唆される)

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(適切な治療が行われないと、早期に肝硬変・肝不全へと進行する)

5. 診断基準

あり(「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 自己免疫性肝炎分科会の診断基準等)

6. 重症度分類

自己免疫性肝炎診療ガイドライン(2013 年)重症度判定の中等症以上、

または組織学的あるいは臨床的に肝硬変と診断される症例を医療費助成の対象とする。

○ 情報提供元

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」

研究代表者 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 客員研究員 坪内 博仁

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

典型例及び非典型例を対象とする。

1. 他の原因による肝障害が否定される
2. 抗核抗体陽性あるいは抗平滑筋抗体陽性
3. IgG 高値(>基準上限値 1.1 倍)
4. 組織学的に interface hepatitis や形質細胞浸潤がみられる
5. 副腎皮質ステロイドが著効する

典型例

上記項目で 1 を満たし、2～5 のうち 3 項目以上を認める。

非典型例

上記項目で 1 を満たし、2～5 の所見の 1～2 項目を認める。

註

1. 副腎皮質ステロイド著効所見は治療的診断となるので、典型例・非典型例ともに、治療開始前に肝生検を行い、その組織所見を含めて診断することが原則である。ただし、治療前に肝生検が施行できないときは診断後速やかに副腎皮質ステロイド治療を開始する。
2. 国際診断スコアが計算できる場合にはその値を参考とし、疑診以上は自己免疫性肝炎と診断する。
3. 診断時、既に肝硬変に進展している場合があることに留意する。
4. 急性発症例では、上記項目 2, 3 を認めない場合がある。また、組織学的に門脈域の炎症細胞を伴わず、中心静脈域の壊死、炎症反応と形質細胞を含む単核球の浸潤を認める症例が存在する。
5. 診断が確定したら、必ず重症度評価を行い、重症の場合には遅滞なく、中等症では病態に応じ専門機関へ紹介する。なお、1 のみを満たす症例で、重症度より急性肝不全が疑われる場合も同様の対応をとる。
6. 簡易型スコアが疑診以上の場合には副腎皮質ステロイド治療を考慮する。
7. 抗ミトコンドリア抗体が陽性であっても、簡易型スコアが疑診以上の場合には副腎皮質ステロイド治療を考慮する。自己免疫性肝炎での抗ミトコンドリア抗体陽性率は約 10%である。
8. 薬物性肝障害 (Drug-induced liver injury: DILI) の鑑別には DDW-J 2004 薬物性肝障害診断スコアおよびマニュアルを参考にする。
9. 既知の肝障害を認め、この診断指針に該当しない自己免疫性肝炎も存在する。

(参考)

●簡易型スコア

Simplified Criteria for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis (2008 年)

抗核抗体(ANA) or 抗平滑筋抗体(SMA)	40 倍以上	1 点
抗核抗体(ANA) or 抗平滑筋抗体(SMA)	80 倍以上	2 点
肝腎マイクロゾーム抗体(LKM)	40 倍以上	2 点
SLA 抗体(SLA)	陽性	2 点
IgG	> 正常上限	1 点
	> 1.1 倍	2 点
肝生検	適応像	1 点
	典型像	2 点
ウイルス性肝炎の否定	可能	2 点

6 点以上: 疑診 (probable AIH)

7 点以上: 確診 (definite AIH)

●国際診断スコア

項 目		点数	註
女性		+2	
ALP:AST または ALP:ALT	<1.5 1.5~3.0 >3.0	+2 0 -2	1. ALP と ALT 値との比は, それぞれを正常の上限値で除した比で表される. すなわち, (ALP 値÷ALP 正常上限値)÷(AST 値÷AST 正常上限値). ALT についても同様に計算する.
血清グロブリンまたは IgG 値・正常上限値との 比	>2.0 1.5~2.0 1.0~1.5 <1.0	+3 +2 +1 0	
ANA,SMA または LKM-1 抗体	>1:80 1:80 1:40 <1:40	+3 +2 +1 0	2. ゲッ歯目組織切片を用いた間接免疫蛍光法による自己抗体力価. ANA 力値は Hep-2 細胞を用いた間接免疫蛍光法による測定も可. 小児は低力価でも陽性.
AMA 陽性		-4	
肝炎ウイルスマーカー	陽性 陰性	-3 +3	3. A型, B型, C型肝炎ウイルスマーカー. (すなわち IgM anti-HAV, HBs Ag, IgM anti-HBc, Anti-HCV および HCV RNA). これらの肝炎ウイルスマーカーが陰性であつ

項 目		点数	註
			ても肝障害を惹起し得るウイルス (CMV, EBV など) の関与が想定される場合には, それぞれのウイルスマーカーを測定する.
薬物服用歴	陽性 陰性	-4 +1	4. 肝障害出現時まで肝障害を惹起し得る既知またはその可能性のある薬物服用歴.
平均アルコール摂取量	<25g/日 >60g/日	+2 -2	
肝組織像	interface hepatitis リンパ球や形質細胞優位の細胞浸潤 肝細胞のロゼット形成 上記のいずれの所見も認めない 胆管病変 他の病変	+3 +1 +1 -5 -3 -3	5. 胆管病変とは, PBC または PSC に特徴的な病変 (適切な生検肝組織標本により確認された胆管消失を伴う肉芽腫性胆管炎や胆管周囲の高度の同心円状線維化) および/または銅/銅関連蛋白の沈着を伴った門脈周囲の顕著な胆管反応 (いわゆる marginal bile duct proliferation with cholangiolitis). 6. 異なる病因を示唆する明らかな病変または複数の疑わしい病変.
他の自己免疫疾患の合併		+2	7. 患者または一親等での他の自己免疫疾患の合併.
付加項目	他の自己抗体陽性 HLADR3 または DR4 陽性治療反応性	+2 +1	8. 他の自己抗体や HLA DR3 または DR4 に対する加点は, ANA, SMA および LKM-1 のいずれも陰性の症例に限る. 9. 他の自己抗体とは測定方法が確立され, AIH への関連が明らかとされた自己抗体で, pANCA, anti-LC1, anti-SLA, anti-ASGP-R, LSP, anti-LP, anti-sulfatid などが含まれる (成書参照). 10. HLA DR3 や DR4 は主として北欧コーカソイドや日本民族に関連している. 他の人

項 目		点数	註
	寛解	+2	種では AIH との関連が明らかとされた DR3, DR4 以外の HLA class II 抗原が陽性の場合1点加点する. 11. 治療にたいする反応性(別表に示す)の評価時期は問わず, 治療前の合計得点に加点する.
	再燃	+3	
総合点数による評価	AIH 確診例 (definite)	> 15	
治療前	AIH 疑診例 (probable)	10~15	
治療後	AIH 確診例 (definite)	> 17	
	AIH 疑診例 (probable)	12~17	

<重症度分類>

1) または2)を対象とする。

1) 自己免疫性肝炎診療ガイドライン(2013 年)重症度判定を用いて、中等度中等症以上

2) 組織学的あるいは臨床的に肝硬変と診断される症例を対象とする。

自己免疫性肝炎診療ガイドライン(2013 年)重症度判定

臨床徴候	臨床検査所見	画像検査所見
①肝性脳症あり	①AST, ALT>200IU/ℓ	①肝サイズ縮小
② 肝濁音界縮小または消失	②ビリルビン>5mg/dℓ	②肝実質の不均質化
	③プロトロンビン時間<60%	
重 症: 次の 1, 2, 3 のいずれかが見られる. 1. 臨床徴候:①または②, 2. 臨床検査所見:①+③または②+③, 3. 画像検査所見:①または②		
中等症: 臨床徴候:①, ②, 臨床検査所見:③, 画像検査所見:①, ②が見られず, 臨床検査所見:①または②が見られる.		
軽 症: 臨床徴候:①, ②, 臨床検査所見:①, ②, ③, 画像検査所見:①, ②のいずれも見られない.		

註

1. 重症と判断された場合、遅滞なく肝臓専門医のいる医療機関への紹介を考慮する。
2. 重症の場合、劇症肝炎分科会の予後予測モデル、MELD も参考にする。
3. 中等症の症例で、プロトロンビン時間が 60%以下、あるいは黄疸高度の場合も専門機関への紹介を考慮する。

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

101 好酸球性消化管疾患

○ 概要

1. 概要

消化管を主座とする好酸球性炎症症候群（以下 Eosinophilic Gastro-Intestinal Disorder: EGID とする）は、新生児-乳児における食物蛋白誘発胃腸炎（ここでは日本における Food-Protein Induced Enterocolitis Syndrome という意味で N-FPIES と呼ぶ）、幼児-成人における好酸球性食道炎（EoE）、好酸球性胃腸炎（EGE）の総称である。特に新生児期-乳児期の患者は、1990 年台末から急激に増加していると考えられている。また、EGE は本邦に特に患者が多い。診断法、治療法が確立していないことから、多くの患者が苦しんでいる。

新生児-乳児における食物蛋白誘発胃腸炎（N-FPIES）では 10%の患者は、生命にかかわる重大な合併症を引き起こすため、緊急の治療が必要となる。治療困難症例の場合、症状は一生続く。

幼児-成人における好酸球性食道炎（EoE）では嚥下障害のために日常生活が障害されるとともに長期経過例では食道狭窄を起こし観血的な治療が必要となる。

幼児-成人における好酸球性胃腸炎（EGE）は胃-大腸にいたる重要な臓器が障害されるが、欧米では症例数が少ないこともあり、診断治療研究が進んでいない。多くの患者を抱える我が国で研究を進歩させる必要がある。60%程度の例で再発を繰り返し、慢性化してステロイド依存性となるなどして薬剤治療にともなうさまざまな副作用が問題となる。日本では好酸球性胃腸炎（EGE）は、以前から症例報告が多いが、好酸球性食道炎（EoE）は少ない。逆に欧米では好酸球性食道炎（EoE）が多く、EGE は少ない。世界的に EGE の診断治療法に関する研究は遅れている。

2. 原因

免疫反応の異常により、消化管で炎症が起きることが原因である。この免疫学的異常についての詳細は明らかになっていないが、消化管において好酸球の著明な浸潤が見られることが特徴である。

3. 症状

新生児-乳児における食物蛋白誘発胃腸炎（N-FPIES）は、主に反復する嘔吐、下痢、血便、体重増加不良が見られ、10%の重症者は腸閉塞、腸破裂、低蛋白血症、発達遅滞、ショック（循環不全）などを合併する。

幼児-成人における好酸球性食道炎（EoE）は、食道のみに炎症が見られ、食物が飲み込みにくい、つかえ感などを生じる。

好酸球性胃腸炎（EGE）は、全消化管に炎症が及ぶ可能性があるが、食欲不振、嘔吐、腹痛、下痢、血便、体重減少、腹水などが見られる。また、重症者では、消化管閉塞、腸破裂、腹膜炎を起こすことがある。

4. 治療法

新生児-乳児における食物蛋白誘発胃腸炎（N-FPIES）は、炎症の引き金となっている食物を同定できた場合は、これを除去することで改善することが多い。しかし、この同定は困難な場合も多く、これが不可能な

場合、炎症は持続する。

好酸球性食道炎（EoE）については、食道のみに効果を与える局所ステロイド薬が効果を示すが、中止すると再発することが多い。

好酸球性胃腸炎（EGE）は、全身性のステロイド薬が使用されることが多い。しかし、根本的に炎症を寛解させることが難しいため、長期にわたって使用せざるを得ないステロイド薬の副作用、つまり糖尿病、骨粗鬆症、うつ状態などに苦しむことが多い。

5. 予後

腸閉塞、腸破裂、腹膜炎、低蛋白血症、発達遅滞、ショック（循環不全）などがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 5,000 人(研究班による)

2. 発病の機構

不明(好酸球の活性化に關与するサイトカインの影響が示唆されている)

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(食道や胃腸の正常な機能が障害、慢性炎症が持続)

5. 診断基準

あり(研究班の診断基準等)

6. 重症度分類

中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「消化管を主座とする好酸球性炎症症候群の診断治療法開発、疫学、病態解明に関する研究」

研究代表者 国立成育医療研究センター 免疫アレルギー研究部および、アレルギー科 上級研究員 野村伊知郎

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

以下の3疾患と診断されたものを対象とする。

1. 新生児乳児食物蛋白誘発胃腸炎 N-FPIES 診断治療指針

Step3 で対象とする。

診断と治療の手順

以下の 5 つのステップに分かれている。

- Step 1. 症状から本症を疑う
- Step 2. 検査による他疾患との鑑別
- Step 3. 治療乳へ変更し症状消失を確認
- Step 4. 1 ヶ月ごとに体重増加の確認
- Step 5. 確定診断および離乳食開始のための負荷試験

Step 1. 症状から本症を疑う; 新生児期、乳児期早期に哺乳開始後、不活発、腹部膨満、嘔吐、胆汁性嘔吐、哺乳力低下、下痢、血便のいずれかの症状が見られた場合に疑う。

また、体重増加不良、活動性低下など非特異的な症状のみで、消化器症状が見られない場合も 10% 以上あり、注意が必要である。血便のみが見られ、全身状態が良好な群は Food-protein induced proctocolitis という病名で呼ばれ、緊急性は低い。

Step 2. 検査による他疾患との鑑別; 血液検査(血算、血液像、凝固能、血液生化学スクリーニング、血液ガス、補体、CRP、総 IgE、牛乳特異的 IgE)、便粘液細胞診、便培養、寄生虫卵検査、画像診断、場合によってはファイバースコープ、腸生検組織診を行い、以下の疾患を鑑別する。

壊死性腸炎
消化管閉鎖
細菌性腸炎
偽膜性腸炎
溶血性尿毒症症候群
寄生虫疾患
乳糖不耐症
新生児メレナ
メッケル憩室症
中腸軸捻転
腸重積
幽門狭窄症
ヒルシュスプルング病
クローン病
潰瘍性大腸炎

本症は検査に以下の特徴があるが、現時点では有症状期の確定診断が難しいため、とりあえず治療を開始(栄養の変更)して症状改善を観察すべきと思われる。

- a) 質の高いリンパ球刺激試験で基準値を越える値
- b) 便粘液細胞診にて、好酸球が石垣状に見られる
- c) 腸粘膜組織検査で多数の好酸球を認める(400x で 20 個以上)
- d) 末梢血好酸球増加、平均+3SD 以上の高値では診断価値が高い。
- e) 牛乳特異的 IgE 抗体 (FPIES の初発時陽性率は 32.1%である 10)
- f) (パッチテスト、プリックテストは研究段階にある。)

a-c)のいずれかが陽性の場合には単独で検査から“強い疑い症例”とする。a-c) が陰性または行えない場合、d, e)がともに陽性の場合にも“強い疑い症例”とする。d, e)のいずれかひとつが陽性の場合“疑い症例”とする。a~e)すべてが陰性であっても本症を否定することはできない。このときも負荷試験で確定診断が可能である。

末梢血好酸球は平均+3SD 以上(簡単にいえば 30%以上)の高値では単独で強い疑いとするべきである(後述)。

Step 3. 治療乳への変更;以上から本症を疑い、治療乳に変更する。同症であればすみやかに症状が改善することが多い。牛由来ミルクで発症した場合には母乳、母乳で発症した場合は加水分解乳、アミノ酸乳を選択する。炎症が慢性化している場合は、数週間症状が遷延する場合もある。加水分解乳においてもアレルギー症状を示す症例が少なからず存在する。重症感のある場合は、最初からアミノ酸乳とすべき場合もある。

Step 4. 体重増加の確認;治療乳にて1ヶ月ごとに、症状が見られず、体重増加が良好であることを確認する。同時に保護者の疑問、不安に答えて、自信を持って養育できるように導く必要がある。

Step 5. 確定診断のための負荷試験;症状寛解後2週間~5か月で、確定診断のためにミルク負荷テストを行う。発症時の症状から重症であるとみなされる場合、保護者が望まない場合は負荷を延期したり、行わないこともある。事前にプリックテスト、特異的 IgE 検査により、I 型アレルギーの危険性を予測しておく。負荷試験の詳細は後述する。

また、本症は米、大豆、小麦などに対しても反応を起こすことがあるため、離乳食に備えてこれらの負荷テストを家庭などで行うとよい。

2. 好酸球性食道炎の診断指針

1. 症状(嚥下障害、つかえ感等)を有する。
2. 食道粘膜の生検で上皮内に 20/HPF 以上の好酸球が存在している。
(生検は食道内の数ヶ所を行うことが望ましい)
3. 内視鏡検査で食道内に白斑、縦走溝、気管様狭窄を認める。
4. CT スキャンまたは超音波内視鏡検査で食道壁の肥厚を認める。

5. 末梢血中に好酸球増多を認める。
6. 男性
7. プロトンポンプ阻害薬は無効でグルココルチコイド製剤が有効である。

1と2を満たすものを対象とする。これら以外の他の項目は参考とする。

3. 好酸球性胃腸炎の診断指針

1. 症状(腹痛、下痢、嘔吐等)を有する。
2. 胃、小腸、大腸の生検で粘膜内に好酸球主体の炎症細胞浸潤が存在している。
(20／HPF 以上の好酸球浸潤、生検は数ヶ所以上で行い、また他の炎症性腸疾患を除外することを要する)
3. 腹水が存在し腹水中に多数の好酸球が存在している。
4. 喘息などのアレルギー疾患の病歴を有する。
5. 末梢血中に好酸球増多を認める。
6. CT スキャンで胃、腸管壁の肥厚を認める。
7. 内視鏡検査で胃、小腸、大腸に浮腫、発赤、びらんを認める。
8. グルココルチコイドが有効である。

1、と2または3を満たすものを対象とする。これら以外の項目は参考とする。

＜重症度分類＞

●N-FPIES 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎の重症度分類

中等症以上を対象とする。

- I. 重症 ; 以下に挙げる重度の症状を伴う場合
 - 腸穿孔
 - 腸閉塞
 - 外科手術が必要となった
 - 重度のショック
 - 成長障害
 - 低蛋白血症
- II. 中等症 ; QOL の低下があり、疾患最盛期の症状スコア（別表）が 20 点以上の場合
- III. 軽症 ; QOL の低下を伴わない場合
少量の血便が持続しているなど

N-FPIES 症状スコア表

40 点以上重症 20-39 点中等症 19 点以下軽症

西暦 年 月 日

全身状態

- ☐ 調子良く、活動制限なし 0
- ☐ 月齢相応の活動が、通常より制限される 6
- ☐ 状態不良でしばしば活動制限あり 12
- ☐ 発達の明らかな遅れあり 18

体重、SD

- ☐ -1SD 以上 0
- ☐ -1SD 未満 3
- ☐ -2SD 未満 12
- ☐ -3SD 未満 18

嘔吐

- ☐ 嘔気なし 0
- ☐ 1-2回／日の嘔吐 6
- ☐ 3-5回／日の嘔吐 12
- ☐ 6回／日以上嘔吐 16

食欲不振

- ☐ 食欲はある 0
- ☐ 食欲がないことがある 6
- ☐ 食欲はいつもない 12
- ☐ 食欲はほとんどなく、経管栄養などを必要とする 16

下痢

- ☐ 0-1回／日の水様便まで 0
- ☐ 2-5回／日の水様便。月に7日~~回~~以上 6
- ☐ 6回以上／日の水様便。1日以上。~~6~~12
- ☐ 脱水を起こし、点滴を必要とした 16

血便

- ☐ 血便なし 0

- ☐ 少量の血が混じる程度。月に4日以上1回以上 6
- ☐ 明らかな血便。月に4日以上1回以上 12
- ☐ ~~連日、~~大量の血便。月に4日以上 16

●EGE, EoE, 好酸球性胃腸炎、好酸球性食道炎(2～19 歳対象)

重症度

抗炎症薬の使用の程度により、ステップアップさせる

- I. 重症; 以下に挙げる重度の症状を伴う場合
 - 腸穿孔
 - 腸閉塞
 - 外科手術が必要となった
 - 重度のショック
 - 成長障害
 - 低蛋白血症
 - ステロイド長期使用による副作用
- II. 中等症; QOL の低下がある場合
一年間で最も重症であった時期の症状スコア(別ページ)が 15 点以上の場合
- III. 軽症; QOL の低下を伴わない場合
一年間で最も重症であった時期の症状スコア(別ページ)が 15 点以下の場合

EGE, EoE の 2-19 歳における症状スコア採点表 (N-FPIES のスコア表は、一部が異なる)

Pediatric EGID Activity Index ver.20120922

症状の chronicity について

- ☐ Persistent type (food suspected;)
☐ Intermittent type (Season; food suspected;)
☐ 分類不能、もしくは混合型

治療について

- ☐ 副作用が懸念される抗炎症薬治療あり ()
☐ 副作用の懸念低い抗炎症薬治療あり ()

点 / 計 100 点 直前の 1 か月間で判定 40 点以上重症 15-39 点中等症 14 点以下軽症

全身状態 (EGID による状態悪化が推定される場合)

- 0 調子よく、行動制限なし
 3 年齢相応の行動が、通常より制限される
 6 状態不良でしばしば行動制限あり
 10 発達の明らかな遅れあり

腹痛

- 0 腹痛なし
 3 軽度、短時間で、活動を制限しない
 6 中等度、連日で長く続いたり、就眠後に起こる
 9 重度、鎮痛剤の使用を必要とする痛みが常にある

体重

- 0 体重増加、もしくは安定
 3 体重が増えない
 6 体重 < -2SD
 9 体重 < -3SD

下部消化管を代表する症状(1)下痢、一日の回数

- 0 0-1 回の水様便まで
 3 2-5 回の水様便 月に 4 日以上
 6 6 回以上の水様便。月に 4 日以上
 9 脱水を起こした。

身長

- 0 -1SD ≤ 身長
 3 -2SD ≤ 身長 < -1SD
 (両親の身長から問題なければカウントしない)
 6 身長 < -2SD
 9 身長 < -3SD

下部消化管を代表する症状(2)血便 一日の回数

- 0 血便なし
 3 少量の血が混じる程度 1 回以上
 6 明かな血便 1 回以上
 9 連日、大量の血便

上部消化管を代表する症状(1)嘔吐

- 0 嘔気なし
 3 嘔気あり (嘔吐なし) 月に 4 日以上
 5 1 回/日の嘔吐 月に 4 日以上
 7 2-5 回/日の嘔吐 月に 4 日以上
 9 6 回/日以上嘔吐 月 1 日以上

検査所見

- 0 アルブミン(Alb)、ヘモグロビン(Hb) とも異常なし
 3 3.0 ≤ Alb < 3.5, and/or 9.0 ≤ Hb < 11.0
 6 Alb < 3.0 and/or Hb < 9.0
 9 Alb < 2.0 and/or Hb < 7.0

上部消化管を代表する症状(2)嚥下障害

- 0 普通に食物を飲み込める
 3 飲み込みにくいことがある 月に 4 日以上
 6 いつも飲み込みにくく苦勞する
 9 食物圧入、または内視鏡による摘出を経験した

末梢血好酸球割合

- 0 0 から 5%未満
 3 5%以上 10%未満
 6 10%以上 20%未満
 9 20% <

上部消化管を代表する症状(3)食欲不振

- 0 食欲はある
 3 食欲がないことがある 月に 4 日以上
 6 食欲はいつもない
 9 食欲はほとんどなく、経管栄養などを必要とする

●好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎の重症度分類

疾患最盛期の症状スコア(成人 EGID 重症度評価票)

計 100 点 **40 点以上重症** **15-39 点中等症** 14 点以下軽症

中等症以上を対象とする。

上部消化管を代表する症状(1) 嘔吐 3 嘔気あり(嘔吐なし) 5 1 回/日の嘔吐 月に 4 日以上 7 2-5 回/日の嘔吐 月に 4 日以上 9 6 回/日以上嘔吐 月 1 日以上 上部消化管を代表する症状(2) 嚥下障害 6 いつも飲み込みにくく苦労する 9 食物圧入、または内視鏡による摘出を経験した 上部消化管を代表する症状(3)食欲不振 6 食欲はいつもない 9 食欲はほとんどなく、経管栄養などを必要とする 腹痛 3 軽度、短時間で、活動を制限しない 6 中等度、連日で長く続いたり、就眠後に起こる 9 重度、鎮痛剤の使用を必要とする痛みが常にある 下部消化管を代表する症状(1) 下痢 3 23-5 回の水様便 月に 4 日以上 6 6 回以上水様便 月に 44+ 日以上 9 脱水を起こした。点点滴を必要とした 下部消化管を代表する症状(2) 血便 3 少量の血が混じる程度 月に 1 回以上 6 明かな血便 月に 1 回以上 9 連日、大量の血便 検査所見 (最小値をお選びください) 3 $3.0 \leq \text{Alb} < 3.5$ 6 $2.0 \leq \text{Alb} < 3.0$ 9 $\text{Alb} < 2.0$	末梢血好酸球割合(最大値をお選びください) 3 5%以上 10%未満 6 10%以上 20%未満 9 20%< これまでに以下のいずれかの重大事象があったか 0 ない 5 ある EGID の合併症(穿孔、狭窄など)を解除するために手術を行った EGID が原因で低蛋白血症($\text{TP} < 5.0$, $\text{Alb} < 3.0$)を起こしたことがある 消化管出血のために、ヘモグロビン 9.0g/dl 以下となったことがある、もしくは定常状態よりも 3.0g/dl 以上の低下を見た EGID の治療目的で過去一年間にステロイド、免疫抑制薬などの副作用が懸念される薬剤を使用したか 0 使用していない 5 使用した
--	---

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