

指定難病の診断基準等のアップデート案について  
情報提供のあった疾病  
(個票 (見え消し))  
(第 65 回指定難病検討委員会において検討する疾病)

告示番号	疾患名	疾患群	ページ数
17	多系統萎縮症.....	神経・筋.....	1
18	脊髄小脳変性症.....	神経・筋.....	10
33	シュワルツ・ヤンペル症候群.....	神経・筋.....	19
337	ホモシスチン尿症.....	代謝.....	25
94	原発性硬化性胆管炎.....	消化器.....	35
65	原発性免疫不全症.....	免疫.....	41
67	多発性嚢胞腎.....	腎・泌尿器.....	90
86	肺動脈性肺高血圧症.....	呼吸器.....	103
87	肺静脈閉塞症/肺毛細血管腫症.....	呼吸器.....	114
88	慢性血栓塞栓性肺高血圧症.....	呼吸器.....	124
230	難治性肺胞低換気症候群.....	呼吸器.....	134
34	神経線維腫 1 型.....	皮膚・結合組織.....	146
172	低ホスファターゼ症.....	骨・関節.....	156
304	若年発症両側性感音難聴.....	聴覚・平衡機能.....	161

## 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  $\alpha$  シヌクレインが蓄積し、進行性の細胞変性脱落を来す疾患である。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 (striato-nigral degeneration: SND)、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シャイ・ドレーガー症候群と各々の原著に従い称されてきた。いずれも進行するとこれら三大症候は重複してくること、画像診断でも脳幹と小脳の萎縮や線条体の異常等の所見が認められ、かつ組織病理も共通していることから多系統萎縮症と総称されるようになった。現在は、臨床亜型として、診断時に小脳失調が前景に立つ MSA-C (MSA with predominant cerebellar ataxia) と診断時にパーキンソン症状が前景に立つ MSA-P (MSA with predominant parkinsonism) に大別される。これは各々、OPCA、SND に該当する。MSA-C と MSA-P の比率は国によって異なる。本邦では MSA-C が多く、欧米では MSA-P が多いという特徴がある。両者共に自律神経症状を伴う場合が多い。

#### 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  $\alpha$  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。ほとんどは孤発例であるが、ごくまれに家族内発症が見られ、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

—我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。MSA-C は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 MSA-P は、筋強剛、無動、姿勢反射障害などの症候パーキンソニズムが初発時より見られるので、パーキンソン病との鑑別を要する。パーキンソン病と比べて、安静時振戦が少なく、進行は早く、抗パーキンソン病薬が効きにくい。起立性低血圧や排尿障害など自律神経症候で初発するものは、シャイ・ドレーガー症候群とよばれる。その他、頻度の高い自律神経症候としては、起立性低血圧や排尿障害、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。いず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 **MSA** 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、が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。しかし MSA では線条体に変性するので、パーキンソン病に比べて治療効果は乏しい。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。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。

#### 5. 予後

—多系統萎縮症では線条体に変性するのでいずれの病型においても、経過と共に小脳症候、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、小脳症状やパーキンソニズム、自律神経障害も加わってくるためは重複し、さらに錐体路徴候を伴うことが多い。症状は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 令和4年度 医療受給者証保持者数)

—11,733 10,808 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)

あり

##### 6. 重症度分類

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが

3以上を対象とする。

情報提供元

神経・筋疾患調査研究班(運動失調症)「運動失調症の医療基盤水準, 患者 QOL の向上に関する資する研究班」

研究代表者 ~~国立精神・神経医療研究センター~~ 理事長・総長 ~~水澤英洋~~ 新潟大学脳研究所 教授 小野寺理

---

## <診断基準>

主要な運動症候に基づき、臨床的に MSA-P、もしくは MSA-C に分類する。

Definite-MSA、と Probable MSA、Possible MSA を対象とする。

### ※1. 共通事項

— 成年期 (>30 歳以降) に発症する。主要症候は小脳症候、パーキンソニズム、自律神経障害である。発病初期から前半期にはいずれかの主要症候が中心となるが、進行期には重複してくる。ほとんどは孤発性であるが、ごくまれに家族発症が見られることがある。

### 2. 主要症候

#### ① 小脳症候:

A. 必須所見: 30 歳をこえる発症で家族歴がなく、進行性の経過を示すこと

#### B. 中核的臨床所見

1. 以下の a. を満たし、b. c. のいずれかを満たすこと

a. 以下の (ア) (イ) (ウ) 少なくとも 1 つを認めること

(ア) 100 ml 以上の排尿後残尿量を認める排尿障害

(イ) 切迫性尿失禁※2

(ウ) 神経原性起立性低血圧 神経原性起立性低血圧(起立後または head up tilt 試験で3分以内に収縮期血圧 20 mmHg または拡張期血圧 10 mmHg 以上の下降)

b. L-ドパ不応性※3のパーキンソニズム※4を認める

c. 小脳症候群 (歩行失調(歩行障害)と声帯麻痺、構音障害、四肢の運動失調又は小脳性眼球運動障害

②パーキンソニズム: 筋強剛を伴う動作緩慢、姿勢反射障害(姿勢保持障害)が主で(安静時)振戦などの不随意運動はまれである。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。

③自律神経障害: 排尿障害、頻尿、尿失禁、頑固な便秘、勃起障害(男性の場合)、起立性低血圧、発汗低下、睡眠時障害(睡眠時喘鳴、睡眠時無呼吸、REM 睡眠行動異常(RBD))など。

④錐体路徴候: 腱反射亢進とバビンスキー徴候・チャドック反射陽性、他人の手徴候/把握反射/反射性ミオクローヌス

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

### 3. 画像検査所見

①MRI/CT: 小脳・脳幹・橋の萎縮を認め※、橋に十字状の T2 高信号、中小脳脚の T2 高信号化を認める。被殻の萎縮と外縁の直線状の T2 高信号、鉄沈着による後部の低信号化を認めることがある。(※×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、信号変化を見られる MRI が望ましい。)

②脳 PET/SPECT: 小脳・脳幹・基底核の脳血流・糖代謝低下を認める。黒質線条体系シナプス前ドパミン障害の所見を認めることがある。

#### 4. 病型分類

初発症状による分類(MSAの疾患概念が確立する以前の分類)

オリブ橋小脳萎縮症:小脳性運動失調で初発し、主要症候であるもの

線条体黒質変性症:パーキンソニズムで初発し、主要症候であるもの

シャイ・ドレーガー症候群:自律神経障害で初発し、主要症候であるもの

国際的 Consensus criteriaによる分類(Gilman分類)

MSA-C:診察時に小脳性運動失調が主体であるもの

MSA-P:診察時にパーキンソニズムが主体であるもの

#### 5. 診断のカテゴリ

①Possible MSA:パーキンソニズム(筋強剛を伴う運動緩慢、振戦若しくは姿勢反射障害)又は小脳症候(歩行失調、小脳性構音障害、小脳性眼球運動障害、四肢運動失調)に自律神経症候(②の基準に満たない程度の起立性低血圧や排尿障害、睡眠時喘鳴、睡眠時無呼吸若しくは勃起不全)を伴い、かつ錐体路徴候が陽性であるか、若しくは画像検査所見(MRI若しくはPET・SPECT)で異常を認めるもの。のうち少なくとも2つ)を認める

②Probable MSA:レボドパに反応性

2. 以下の乏しいパーキンソニズムもしくは小脳症候a. b. c. のいずれかに明瞭な自律神経障害2つを呈するもの(抑制困難な尿失禁、残尿など満たすこと

a. 以下の排尿力低下、勃起(ア)(イ)(ウ)少なくとも1つを認めること

(ア) 残尿を伴う排尿障害、起立後3分(残尿量は問わない)、

(イ) 切迫性尿失禁※2

(ウ) 起立後の血圧低下神経原性起立性低血圧(起立後または head up tilt 試験で 10 分以内において収縮期血圧が 30mmHg もしくは 20mmHg または拡張期血圧が 15mmHg 10 mmHg 以上の下降)

b. パーキンソニズム※4を認める

c. 小脳症候群(歩行失調、四肢運動失調、小脳性構音障害、小脳性眼球運動障害のうち少なくとも1つ)を認める

#### C. 支持的臨床所見

##### 1. 支持的運動所見

a. 運動症状発症から3年以内の1つを認める。)。急速な進行

③Definite b. 運動症状発症から3年以内の中等度から重度の姿勢保持障害

c. 四肢のジスキネジアがなく、L-ドパで誘発または増悪する頭頸部ジストニア

d. 運動症状発症から3年以内の重度の構音障害

e. 運動症状発症から3年以内の重度の嚥下障害

- f. 他疾患で説明できないバビンスキー徴候
- g. 不規則なミオクローヌ様の姿勢時または運動時振戦
- h. 姿勢異常(頸部の前屈・側屈, camptocormia, Pisa 症候群, 手足の拘縮)

## 2. 支持的非運動所見

- i. Stridor 吸気性喘鳴(喉頭鏡検査での他疾患の除外が推奨される)
- j. Inspiratory sighs 深い吸気
- k. 手足の冷たさと変色
- l. 勃起障害(probable MSA の診断の際には 60 歳未満の場合)
- m. 病的泣き笑い

## D. MRI マーカー所見: 1.5 T または 3.0 T MRI により下記の少なくとも1つを認めること

### ・MSA-P(病理学的)

- a. 被殻の萎縮と T2\* 強調画像もしくは磁化率強調画像での鉄沈着の増加、もしくは、中小脳脚、橋、小脳 のいずれかの萎縮
- b. “Hot cross bun” sign: 橋に確定診断されたもの。における T2 強調画像での十字型高信号
- c. 被殻または中小脳脚の diffusivity 拡散能の増加(みかけ上の拡散係数高値)

### ・MSA-C

- a. 被殻、もしくは、中小脳脚、橋いずれかの萎縮
- b. “Hot cross bun” sign: 橋における T2 強調画像での十字型高信号
- c. 被殻の diffusivity 拡散能の増加(みかけ上の拡散係数高値)

※ MSA-C における小脳単独の萎縮や中小脳脚の拡散能の増加は他の小脳失調症でも見られる所見のため診断の根拠にならない

## E. 鑑別基準すべき症候・所見

1. ドパミン作動薬に対する実質的かつ持続的な有益な反応
2. 嗅覚喪失
3. 注意や明晰さの著明な変化を伴う認知の変動と、早期の視覚認知障害
4. 発症から3年以内の薬物によらない反復性の幻視
5. 発症から3年以内の認知症
6. 下向きの核上性麻痺、または垂直サッカードの遅延
7. 他の疾患を示唆する脳 MRI 所見(進行性核上性注視麻痺、多発性硬化症、血管性パーキンソニズム、その他の小脳疾患など)

## F. 鑑別診断

—以下の疾患を除外できる。

自律神経障害、運動失調、パーキンソニズムを引き起こし、患者の症状を説明しうる他疾患(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、大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、レビー小体型認知症、二次性 など)

#### <診断のカテゴリー>

Definite: A及びBの1を満たし、Cのうち少なくとも2つを認め、Dを満たし、E及びFを除外できる

Probable: A及びBの2を満たし、Cのうち少なくとも1つ、もしくはDを認め、E及びFを除外できる

Possible: A及びBの2を満たし、E及びFを認めないこと

#### <参考事項>

##### ※1 診断基準の分類名について

本診断基準は「難病の患者に対する医療等に関する法律(難病法)」における指定難病の診断を目的としていることを鑑み、従来の分類と同様に Definite、Probable とする。

本基準の Definite、Probable は、主たる参考資料 MDS 基準(Mov Disord. 2022 Jun;37(6):1131-1148)における Clinically established MSA、Clinically probable MSA に準拠しつつ、さらに本邦の実情にあわせ、頭部 MRI 所見を Probable 診断基準に組み込んだもの。

※2 切迫性尿失禁: 尿路感染症なしに切迫感を伴う不随意的尿失禁の訴え。骨盤手術の既往など非神経原性の原因の除外が必要。

※3 L-ドパ不応性: 病歴で判断する。もしくは必要性・忍容性に応じて L-DOPA を最大 1000mg の用量で1カ月間投与しても、専門医の診断で MDS-UPDRS Ⅲが 30%未満の改善にとどまるものと定義される。

※4 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。: MDS-UPDRS Ⅲに記載してある方法を用いて専門医が判断した、運動緩慢+筋強剛または振戦の存在。

<重症度分類>

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

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

日本脳卒中学会版

**食事・栄養(N)**

0. 症候なし。

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

2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸(R)

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

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 18 脊髄小脳変性症(多系統萎縮症を除く。)

### ○ 概要

#### 1. 概要

—脊髄小脳変性症とは、運動失調あるいは痙性対麻痺を主症状とし、原因が、感染症、中毒、腫瘍、栄養素の欠乏、奇形、血管障害、自己免疫性疾患等によらない疾患の総称である。遺伝性と孤発性に大別される。

—臨床的には小脳性の運動失調症候あるいは痙性対麻痺を主体とする。いず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。劣性潜性遺伝性の一部で後索性の運動失調症候を示すものがある。同じく、緩慢進行性の痙性対麻痺を主徴とする疾患群においては、臨床的に痙性対麻痺を主症候とする病型(純粋型)と、他の系統障害の症候を伴う病型(複合型)に区別される。

#### 2. 原因

—平成 15 年の「運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究班」(研究代表者、辻省次)での解析結果では、脊髄小脳変性症の 67.2%が孤発性で、27%が常染色体優性顕性遺伝性、1.8%が常染色体劣性潜性遺伝性、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二次性の小脳失調症との鑑別が重要である。

—遺伝性の場合、多くは優性顕性遺伝性である。少数の常染色体劣性潜性遺伝性、まれに X 染色体遺伝性のもが存在する。このうち、我が国で頻度が高い遺伝性脊髄小脳変性症は、SCA3(脊髄小脳失調症3型、マシャド・ジョセフ病)、SCA6、SCA31、DRPLA(歯状核赤核淡蒼球萎縮症)である。

—優性顕性遺伝性の 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、優性顕性遺伝性の SCA8、10、31、36、潜性遺伝性の CANVAS(小脳性運動失調・ニューロパチー・全体反射消失症候群)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起こる。脆弱 X 関連振戦/運動失調症候群(FXTAS)も同様の機序で起きる疾患で、運動失調症を呈する。これらの疾患群は、「非翻訳リピート病」とも呼ばれ、繰り返し配列の部分が転写され RNA となって病態を起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起きる疾患も多数同定された。優性顕性遺伝性の SCA5、14、15、劣性潜性遺伝性の「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。

この他に、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では脊髄小脳変性症と臨床診断されることがあるため注意を要する。

### 3. 症状

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

### 4. 治療法

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

薬物療法としては、失調症状全般に甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)や TRH 誘導体が使われる。疾患ごとの症状に対して対症的に使われる薬剤がある。有痛性筋痙攣に対する塩酸メキシレチン、反復発作性の失調症状、めまい症状に対するアセタゾラミド等が挙げられる。

ポリグルタミン病に関しては、ポリグルタミン鎖又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、現在のところ、有効性が証明されたものはない。

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

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

ポリグルタミン病に関しては、ポリグルタミン鎖又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、現在のところ、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年度令和4年度医療受給者証保持者数)

—25,44726,476人

2. 発病の機構

—不明(遺伝的素因が示唆される。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法なし。)

4. 長期の療養

—必要

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが

3以上を対象とする。

情報提供元

神経・筋疾患調査研究班(運動失調症)——「運動失調症の医療基盤水準、患者 QOL の向上に関する資する  
研究班」

研究代表者 国立精神・神経医療研究センター——理事長・総長——水澤英洋 新潟大学脳研究所 教授 小野  
寺理

## <診断基準>

Definiteと Probableを対象とする。

### 【主要項目】

#### A. 臨床症状・経過・家族歴

1. 脊髄小脳変性症は、運動失調を主要に合致する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又、もしくは痙性対麻痺を主要に合致する症候とする。がある。

②a. 脊髄小脳変性症: 以下の小脳性運動失調を認める

眼振、小脳性構音障害、失調性(ふらつき)歩行、開脚歩行、四肢の測定障害、企図振戦、筋トーン低下、(深部感覚障害、Romberg 徴候)など

b. 痙性対麻痺: 両下肢の痙縮を伴う筋力低下、筋トーン亢進(痙縮)、クローヌス、腱反射亢進、病的反射、筋力低下などを認める。

2. 徐々に発病し、経過は緩発症し緩徐進行性である。-

③病型によっては遺伝性を示す。その場合、常染色体優性遺伝性であることが多いが、常染色体あるいはX染色体劣性遺伝性の場合もある。-

④その他の症候として、錐体路症候、パーキンソニズム(振戦、筋強剛、無動)、自律神経症候(排尿困難、発汗障害、起立性低血圧)、末梢神経症候(しびれ感、表在感覚低下、深部覚低下)、高次脳機能障害(幻覚[非薬剤性]、失語、失認、失行[肢節運動失行以外])などを示すものがある。-

⑤3. 家系内(第1-3度近親者)に類症の患者がいる。

第1度近親者: 患者の両親、同胞、子供

第2度近親者: 患者の祖父母、おじ、おば、孫、甥、姪

第3度近親者: 患者の曾祖父母、いとこ

#### B. 画像検査所見

頭部CTもしくは頭部MRIやX線CTにて検査で、小脳や脳幹の対称性の萎縮を認めることが多いが、病型や時期。

#### C. 病理学的検査

家系内(第1-3度近親者)の類症者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。ついて、神経病理検査で本疾患であることが確定している。

⑥以下の原因による二次性小脳失調症を鑑別する: 脳血管障害、腫瘍、アルコール中毒、ビタミンB<sub>1</sub>・B<sub>12</sub>・葉酸欠乏、薬剤性(フェニトインなど)、炎症[神経梅毒、多発性硬化症、傍腫瘍性小脳炎、免疫介在性小脳炎(橋本脳症、シェーグレン症候群、グルテン失調症、抗-GAD抗体小脳炎)]、甲状腺機能低下症、低セルロプラスミン血症、脳腱黄色腫症、ミトコンドリア病、二次性痙性対麻痺(脊柱疾患に伴うミエロパチー、脊髄の占拠性病変に伴うミエロパチー、多発性硬化症、視神経脊髄炎、脊髄炎、HTLV-1関連ミエロパチー、アルコール性ミエロパチー、副腎ミエロニューロパチーなど。

#### D. 遺伝学的検査

以下のいずれかを満たす。

1. 本人に、以下の疾患の原因遺伝子の病的バリエーションがある。
2. 家系内(第1-3度近親者)の類症患者に、以下の疾患の原因遺伝子の病的バリエーションがある。  
*SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA17, SCA27B, SCA31, FXTAS, DRPLA, CANVAS*など

#### E. 鑑別診断

1. 脊髄小脳変性症で、下記の条項を全て満たす。

以下により、小脳・脳幹発達障害、外傷性運動失調症、腫瘍性運動失調症、血管障害性運動失調症、炎症性運動失調症、傍腫瘍性運動失調症、代謝性運動失調症、中毒性運動失調症を除外できる。

- a. 画像検査(頭部 CT、頭部 MRI、SPECT 検査、PET 検査)で小脳失調症を説明しうる占拠性、虚血性、炎症性病変がない。
- b. 体幹部 CT で運動失調症を説明しうる腫瘍性病変がない。
- c. 運動失調症状を説明しうる甲状腺異常がない。
- d. アルコール性小脳障害ではない。
- e. 運動失調症状を説明しうるビタミン B1, B12, E, 銅、葉酸異常がない。
- f. フェニトイン、メロニタゾールなどによる薬剤性小脳障害でない。
- g. 脳脊髄液検査を施行した場合は、蛋白質、細胞の著明な増加がない。
- h. その他、多系統萎縮症、二次性小脳失調症(脳血管障害、腫瘍、代謝性、中毒性、炎症性、自己免疫性疾患など)を示唆する検査所見を認めない。

2. 痙性対麻痺で、下記の条項を全て満たす。

これにより、脳・脊髄血管障害、外傷性脊髄障害、腫瘍性脊髄障害、HTLV-1 関連脊髄症、副腎脊髄ニューロパチー、炎症性脊髄障害、代謝性脊髄障害、中毒性脊髄障害を除外できる。

- a. 画像検査にて脊髄に信号変化がない、もしくは軽度の異常で痙性対麻痺への影響が否定的である。
- b. 血清で HTLV-1 抗体が陰性である
- c. 血漿で極長鎖脂肪酸が正常である。
- d. その他、二次性痙性対麻痺(脳・脊髄血管障害、代謝性、中毒性、炎症性、自己免疫性疾患など)を示唆する検査所見を認めない。

#### ＜診断のカテゴリ＞

●—>

Definite: 脊髄小脳変性症・痙性対麻痺に合致する症候と経過があり、遺伝子診断か神経病理学的診断がなされている場合。

●—Aの1及び2を満たし、CもしくはDを満たす

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及び⑥を満たす場合、若しくは痙性対麻痺に合致する症候があり、主要項目①②及び⑥を満たす場合。

又は

(2)当該患者本人に脊髄小脳変性症・痙性対麻痺に合致する症状があり、かつその家系内の他の発症者と同一とみなされる場合(遺伝子診断がなされていない場合も含む)。

•—Possible:—

1:(脊髄小脳変性症・痙性対麻痺に合致する症候があり、診断基準の主要項目①②⑤を満たす、又は痙性対麻痺に合致する症候があり、主要項目①②を満たすが、⑥が除外できない場合。) Aの1～3を全て満たし、かつEの1を満たす

---

Probable2: (脊髄小脳変性症) Aの1と2及びBを満たし、かつEの1を満たす

Probable3: (痙性対麻痺) Aの1と2及びEの2を満たす

<重症度分類>

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

3以上を対象とする。

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養(N)

0. 症候なし。

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

2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。

3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。

4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。

5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸(R)

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。

2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。

3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。

4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。

5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

ことが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

## 33 シュワルツ・ヤンペル症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

シュワルツ・ヤンペル症候群 (Schwartz-Jampel syndrome: SJS) は、別名、軟骨異栄養性筋強直症と称され、ミオトニア症状と骨・軟骨異常を伴う遺伝性疾患である。生命予後は良い比較的良好であるが、成長とともに日常生活動作が障害されることがある。顔面筋の緊張のため眼瞼裂は狭小となり、口を尖らせた特長的特徴的な顔貌を呈する。骨格異常としては、低身長、や大関節の屈曲拘縮等などが認められる。この疾患では、骨格異常とミオトニアという特異な臨床症状の組合せが知られていた。ミオトニアとは、筋の持続収縮、弛緩障害を意味し、通常筋原性の症状を指すが、本疾患におけるミオトニアは、筋緊張性ジストロフィーや、先天性ミオトニア等で観察されるミオトニアとは異なった特徴を持つため病因遺伝子の発見とその分子機構解明が待たれていた。

ミオトニアとは筋の弛緩が遅れる現象を指すが、本疾患のミオトニアは他のミオトニア疾患とは異なる特徴を有する。

SJS は、1997 年に Giedion らにより臨床型から 1A、1B、2 として 1A、1B、2 型に分類されていた。1A と 1B は重症度によって分類されていたが、明確な区分は難しい。筋症状と骨・軟骨異常を合併し、された。乳児期致死を呈する 2 型は、現在では、leukemia inhibitory factor receptor (LIFR) 遺伝子変異に起因する よる Stuve-Wiedemann 症候群と同一の疾患として区別されている。1A と 1B は重症度による分類であるが 明確な区分は難しく、現在では両者を合わせてシュワルツ・ヤンペル症候群とすることが一般的である。

本邦では骨・軟骨異常が筋症状より先行して認められる症例も報告されており、診断上の重要な視点と考えられている。また、分節性致死性軟骨異栄養症 (dyssegmental dysplasia: DD) のうち重症型である Silverman-Handmaker 型 (DDSH) は、ヘパラン硫酸プロテオグリカンであるパールカンの完全欠損により発症することが知られている。さらに近年、軽症型である Rolland-Desbuquois 型 (DDRD) においても HSPG2 遺伝子変異を有する症例が報告されている。これらの知見から、SJS を含む HSPG2 関連骨系統疾患は連続した表現型スペクトラムを形成する可能性が示唆されている。

#### 2. 原因

2000 年代に入り、SJS 本疾患は ヘパラン硫酸プロテオグリカンであるパールカン(をコードする HSPG2) 遺伝子の変異疾患であるにより生じることが示され、また同時に、明らかとなった。パールカンが、アセチルコリンエステラーゼを は神経筋接合部においてアセチルコリンエステラーゼを局在させる必須ために重要な分子であることが示されたが、発症の機序は不明である 示されている。しかし、本疾患の発症機序の詳細は なお十分には解明されていない。

#### 3. 症状

一般に 本疾患は多くの場合 出生時には明らかな症状を認めず 認めないが、乳児期以降、に低身長や、特徴的な顔貌、関節拘縮などの骨格異常や筋の持続収縮に気付かれ、3歳位よるミオトニア症状が徐々に明らかとなる。多くは 幼児期 までに診断される。 症状の出現順序には個人差があり、骨・軟骨異常が筋症

状に先行して認められる場合もある。

顔面筋の緊張のため眼瞼裂は狭小となり、口を尖らせた仮面のような様顔貌を呈する。筋の自発持続収縮によるミオトニアと骨格病変を主症状とする。本疾患で観察されるミオトニアは、持続性、全身性に出現し、筋電図上もでは静止時に複合反復放電(complex repetitive discharge)と称される特徴的な所見を示す。

骨格異常としては、低身長、大関節の屈曲拘縮、脊椎の後弯脊椎後弯などが認められる。X線所見にて、では扁平椎体椎、骨端異形成、骨幹端異形成などが認められるが、骨端、骨幹端異形成が見られるが、骨端、骨幹端異形成は主として大関節に限られる認められる。大腿骨頭の変化は比較的強く、内反股を認める呈することがある。

#### 4. 治療法

効果的現在のところ有効な対症療法、根治療法がは確立していない。いない。

#### 5. 予後

合併症としては生命予後は比較的良好であるが、筋の持続収縮や関節拘縮のため、成長とともに日常生活動作が障害されることがある。合併症として、小眼症、白内障、斜視、眼振等などの眼症状がある。みられるほか、高口蓋、低位耳介等などの小奇形もしばしば合併するを伴うことがある。

### ○ 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(遺伝子変異が示唆されている。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法が確立していない。)

#### 4. 長期の療養

必要(成長と共に日常生活動作が障害される。)

#### 5. 診断基準

あり(日本神経学会及び小児神経学会承認の診断基準等あり。)

#### 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

「希少難治性筋疾患に関する調査研究班」

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科神経内科学 教授 青木正志

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### ○シュワルツ・ヤンペル症候群A. 主要所見

#### A-1 型診断のカテゴリ

・Definite

①に加え、③. 顔面を含むミオトニア又は④持続的筋収縮を認める。

・Probable

①②を認める。

①顔面を含むミオトニアを認める。1)又は2)。

1)臨床的にミオトニアミオトニア現象(筋強直現象)を認める。

眼輪筋の収縮による眼瞼裂狭小を認める。

口輪筋の収縮による口を尖らせた表情をとる。

A-2). 以下のいずれかの骨格異常を認める。

・低身長

・大関節の屈曲拘縮

・小胸郭

・脊椎後弯

・扁平椎

・骨端異形成

・骨幹端異形成

### BB. 検査所見

BB-1. 針筋電図で連続的な自発性活動電位を認める。

(参考: 低振幅で漸減がなく長く持続する特異なミオトニア放電である。)

②下記のいずれかの骨格異常を認める。

低身長

大関節の屈曲拘縮

小胸郭

脊椎の後弯

扁平椎、骨端、骨幹端異形成

③BB-2. 筋生検の免疫染色等でパールカンタンパク質の欠損または著明低下を認める。

(参考: 筋病理所見は筋線維の大小不同、内在核増生等非特異的なミオパチー様所見をとる。径の大小不同は主にタイプ1線維に認められる。)

### ④CC. 遺伝学的検査

HSPG2(パールカン)遺伝子に変異を認める。

### <診断のカテゴリー>

Definite1 : A-1またはB-1、かつA-2を認め、加えてB-2またはCを認める。

Definite2 : A-1またはB-1を認め、加えてB-2またはCを認める。

Definite3 : A-2を認め、加えてB-2またはCを認める。

Probable : A-1またはB-1を認め、加えてA-2を認める。

### <参考事項>

→発症は幼少期。多くは3歳位頃までに気付かれる。

→とき症状の出現順序に下記の小奇形を合併する。

小眼球

小顎症

耳介低位

毛髪線低位

シュワルツ・ヤンペル症候群は、1997年に Giedionらにより臨床型から1A、1B、2型に分類されていた。1Aと1Bは重症度によって分類されていた個人差が、明確な区分は難しい。筋症状とあり、骨・軟骨異常を合併し、乳児期致死を呈する2型は、現在が筋症状に先行することがある。小児では *leukemia-inhibitory factor-receptor (LIFR)* 遺伝子変異に起因する Stuve-Wiedemann 症候群と同一の疾患とされている。

針筋電図検査が実施困難な場合があるため、臨床所見及び遺伝学的検査が診断に重要となる。

<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(例えば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(歩行自立も含む)	15
	軽度の部分介助又は監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助又は不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助又は不可能	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
	全介助又は不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助又は不可能	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
	介助又は監視を要する	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、坐薬の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10	失禁なし、収尿器の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取扱いに介助を要する者も含む	5

排尿コントロール	上記以外	0
----------	------	---

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 337 ホモシスチン尿症

### ○ 概要

#### 1. 概要

—ホモシスチン尿症は先天性アミノ酸代謝異常症の一種であり、メチオニンの代謝産物であるホモシスチンが血中に蓄積することにより発症する。欠損酵素の種類により3病型があり、いずれも常染色体**潜性**劣性遺伝疾患である。

ホモシスチン尿症Ⅰ型はシスタチオンβ合成酵素(CBS)欠損症を指し、血中メチオニンを指標とする新生児マススクリーニングの対象疾患とされている。Ⅱ型はコバラミン代謝系コバラミンC(cblC)、Ⅲ型は葉酸代謝系メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)の異常に起因するが、新生児マススクリーニングの対象疾患ではない。全身性に神経障害や血栓症による症状が出現し、病型により骨格異常、眼症状、血液異常が加わる。食事療法やビタミン補充などが対症療法として行われる。特に血栓症による合併症が生命及び長期的予後を不良とする。

#### 2. 原因

—CBSはホモシスチンからシスチンを合成する硫黄転移経路の律速酵素で、その活性低下によりホモシスチンが蓄積する。ホモシスチンはスーパーオキシドによる血管内皮細胞障害を発生させ血栓症の成因となる。病名にあるホモシスチンは、ホモシスチンの重合体であり、尿中に排泄される。蓄積したホモシスチンは再メチル化経路によりメチオニンへ合成され、Ⅰ型(CBS欠損症)ではメチオニンが高値となる。また、これを指標として新生児マススクリーニングを実施している。CBS欠損症には補酵素であるビタミンB6の大量投与に反応する比較的予後の良いタイプ(ビタミンB6反応型)があるが、日本人では稀である。

再メチル化経路にはコバラミンと葉酸の代謝が関与しており、それぞれの酵素異常(cblC等、MTHFR)ではホモシスチンからメチオニン合成が障害される。ⅡとⅢ型でもホモシスチンが蓄積するが、新生児マススクリーニング受検時にはメチオニンが低値を示すため有効な検出方法がない。

#### 3. 症状

ホモシスチン尿症Ⅰ型では以下の①～④を主要症状とする。

—①中枢神経系異常:知的障害、てんかん、精神症状(パーソナリティ障害、不安、抑うつなど)

②骨格異常:高身長・クモ状指・側弯症・鳩胸などマルファン症候群様体型、骨粗鬆症

③眼症状:水晶体脱臼(無治療では10歳までに80%以上で水晶体脱臼を呈する)、緑内障

④血管系障害:冠動脈血栓症、肺塞栓症、脳血栓塞栓症

無治療の場合、小児期から上記①、②、③の症状を認め、思春期から成人期に④を発症する。無治療発症例に該当するのは新生児マススクリーニング導入前(1977年以前)の40歳代以上の症例や新生児マススクリーニングをすりぬけた症例である。

症状発現前に治療開始されても、成人期に至る過程で血中ホモシスチンのコントロールに難渋する症

例が多く、精神症状、骨粗鬆症(骨折)、血栓症等の発症に生涯を通じて注意を払う必要がある。

ホモシスチン尿症Ⅱ型では血中ホモシスチンに加え、血中メチルマロン酸の上昇による哺乳不良、嘔気、意識障害など有機酸代謝異常の症状出現と貧血など血液異常を伴うことが特徴である。以下の①～④を主要症状とする。

- ①神経障害:乳幼児期の精神運動発達遅滞、体重増加不良、小頭症、水頭症、けいれん。学童期以降の遅発型では退行、学業成績悪化、性格や行動の異常などの精神症状
- ②眼症状:網膜症や視神経萎縮による視力障害
- ③血液異常:巨赤芽球性貧血、好中球減少、汎血球減少
- ④血栓症:溶血性尿毒症症候群、肺塞栓症、脳血栓塞栓症など

ホモシスチン尿症Ⅲ型では葉酸欠乏による中枢神経障害が加わり重篤な後遺症を残す。以下の(1)(2)を主要症状とする。

- (1)神経障害:乳幼児期の精神運動発達遅滞、体重増加不良、小頭症、けいれん。学童期以降の遅発型では水頭症、歩行障害、けいれん、末梢神経障害、白質脳症、統合失調症。)
- (2)血栓症:青年期以降の心血管血栓症、若年性脳梗塞

#### 4. 治療法

小児期・成人期を問わず、血中ホモシスチン値を  $50 \mu\text{mol/L}$  以下で管理する。新生児マススクリーニングでの発見例は、無症状のうちに診断して治療することが原則である。Ⅰ型では食事療法(メチオニン摂取制限)により、血中メチオニン濃度を  $1\text{mg}/\text{dL}$  以下に保つ。ビタミン B6 反応型においてはピリドキシンの大量投与を行う。Ⅱ・Ⅲ型では逆にメチオニン補充が必要となり、Ⅱ型ではヒドロキシコバラミン、Ⅲ型ではベタインやフォリン酸などが有効である。

どの病型も年長児や成人においてはベタイン(希少疾患用医薬品、2014 年本邦承認)を併用することが多い。ベタインによるホモシスチンの再メチル化作用により、血中ホモシスチン値が低下する。2014 年～2018 年の市販後調査では 48 症例が登録され、投与開始時の年齢の中央値は  $20.5(0\sim 46)$ 才、成人症例が過半数を占めた。

ベタイン投与のみで至適なコントロールは難しく、生涯に渡りメチオニン除去ミルク(特殊ミルク)やメチオニン除去アミノ酸粉末(海外製品)を用いた食事療法が必須である。成人期には脳血栓や心血管障害の発症、妊娠・出産による血栓症合併のリスクが高く、抗血栓療法を必要とする。

#### 5. 予後

Ⅰ型は新生児マススクリーニングの導入により発症前治療がなされた場合には知的予後、生命予後は導入前に比して改善したが、成人期にコントロール不良となる症例が多い。血栓症は思春期から成人期に起こり、重篤な合併症と生命予後を規定する因子となるため、生涯を通じて治療を継続する必要がある。Ⅱ型は早期発症例の 1/3 は生命予後不良であり、遅発例も含めて治療導入後も神経学的ならびに眼科的後遺症を残す。Ⅲ型は新生児期に死亡する症例から成人発症まで幅広い臨床像を認めるが、中枢及び末梢神経障害が顕著になると予後不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

### 1. 患者数

- ・ I 型、CBS 欠損症: 約 200 人
- ・ II 型: 100 人未満
- ・ III 型: 100 人未満

### 2. 発病の機構

不明(各病型の責任遺伝子機能喪失変異が原因であるが、同じ遺伝子変異でも未発症例や重症例があることなど、発病の機構、病態が未解明である部分が多い)

### 3. 効果的な治療方法

未確立(食事療法、ビタミン補充療法などの対症療法のみである)

### 4. 長期の療養

必要(神経学的な合併症を有することが多く長期の療養を要する)

### 5. 診断基準

あり(中村班作成の診断基準)

### 6. 重症度分類

日本先天代謝異常学会による先天性代謝異常症の重症度評価を用いて中等度以上を対象とする。

## ○ 情報提供元

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)「新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における生涯にわたる診療体制の整備に関する研究」班

研究代表者 熊本大学大学院 教授 中村公俊

研究協力者 国立病院機構北海道医療センター **名誉院長** 長尾雅悦

日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「難プラ標準レジストリーを使用し、新生児マススクリーニング対象疾患等の遺伝子変異を考慮したガイドライン改定に向けたエビデンス創出研究」

研究代表者 岐阜大学大学院 助教 笹井英雄

---

## <診断基準>

Definite を対象とする。

### 1) I 型 (CBS 欠損症)

#### AA. 症状

- 1-1. 知的障害、てんかん、精神症状 (パーソナリティ障害、不安、抑うつなど)
- 2-2. マルファン症候群様体型 (高身長、クモ状指、側弯症、鳩胸、凹足、外反膝など)
- 3-3. 水晶体脱臼
- 4-4. 血栓症 (冠動脈血栓症、肺塞栓症、脳血栓塞栓症など)

#### BB. 検査所見

- 1-1. 血中メチオニン高値: 1.2 mg/dL (80  $\mu$  mol/L) 以上
- 2-2. 高ホモシステイン血症: 60  $\mu$  mol/L 以上
- 3-3. 尿中ホモシステチン排泄 (通常は検出されない)

#### C. 遺伝学的検査

- 1-1. CBS 遺伝子の両アレルに機能喪失型変異を認める
- 2-2. シスタチオニン  $\beta$  合成酵素 (CBS) 活性低下: 皮膚生検による培養皮膚線維芽細胞、末梢血から採取した培養リンパ芽球を用いて酵素活性を測定する

#### D. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症、肝障害、メチオニン合成酵素欠損症、ホモシステチン尿症 II 型および III 型

#### D. 遺伝学的検査

1. CBS 遺伝子の両アレルに機能喪失型変異を認める
2. シスタチオニン  $\beta$  合成酵素 (CBS) 活性低下: 皮膚生検による培養皮膚線維芽細胞、末梢血から採取した培養リンパ芽球を用いて酵素活性を測定する

## <診断のカテゴリー>

小児期及び成人期発症例の場合: C の鑑別すべき疾患を除外し、下記のいずれかを満たしたものを Definite とする。

Definite:

-1: A のうち 1 項目以上並びにと B-1 及び B-1 かつ B-2

-A を満たし、D のうち 1 項目以上並びに B-1 及び B-3 鑑別疾患を全て除外できる

-Definite 2: A のうち 1 項目以上と B-1 かつ B-3 を満たし、D の鑑別疾患を全て除外できる

Definite 3: A のうち 1 項目以上及び D-1 かつ C-1 を満たし、D の鑑別疾患を全て除外できる

-Definite4: Aのうち1項目以上及びD-2かつC-2を満たし、Dの鑑別疾患を全て除外できる

新生児マススクリーニング又は家族検索などで無症状時に発見された場合: Cの鑑別すべき疾患を除外し、下記のいずれかを満たしたものを Definite とする。

Definite:

-5: B-1及びB-2 1かつB-2を満たし、Dの鑑別疾患を全て除外できる

-Definite6: B-1及びB 1かつB-3

-を満たし、D=1の鑑別疾患を全て除外できる

-D-2

Definite7: C-1を満たし、Dの鑑別疾患を全て除外できる

Definite8: C-2を満たし、Dの鑑別疾患を全て除外できる

## 2) II 型(コバラミン代謝異常症 cblC)

### A.A. 症状

- 1-1. 神経障害(乳幼児期の精神運動発達遅滞、体重増加不良、小頭症、水頭症、けいれん。学童期以降の遅発型では退行、学業成績悪化、性格や行動の異常などの精神症状)
- 2-2. 眼症状(網膜症や視神経萎縮による視力障害)
- 3-3. 血液異常(巨赤芽球性貧血、好中球減少、汎血球減少)
- 4-4. 血栓症(溶血性尿毒症症候群、肺塞栓症、脳血栓塞栓症など)

### B.B. 検査所見

- 1-1. 血中メチオニンは正常または低値: 正常範囲: 0.3-0.6 mg/dL(20-40  $\mu$  mol/L)
- 2-2. 高ホモシステイン血症: 60  $\mu$  mol/L 以上
- 3-3. 尿中ホモシステチンおよび尿中メチルマロン酸の排泄増多 (通常は検出されない)
- 4-4. 血中プロピオニルカルニチン(C3)の上昇かつ、C3/C2(プロピオニルカルニチン/アセチルカルニチン)の上昇

### C. 遺伝学的検査

MMACHC 遺伝子の両アレルに機能喪失型変異を認める

E

### D. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ホモシステチン尿症 I 型およびⅢ型、ビタミン B12 欠乏症並びに葉酸欠乏症

### D. 遺伝学的検査

1. MMACHC 遺伝子の両アレルに機能喪失型変異を認める

<診断のカテゴリー>

乳幼児期および学童期以降遅発型の症例の場合：Cの鑑別すべき疾患を除外し、下記のいずれかを満たしたものを Definite とする。

Definite:

→1: Aのうち1項目以上並びにB-1、B-2及びB-2かつB-3

→Aを満たし、Dのうち1項目以上並びにB-1、B-2及びB-4鑑別疾患をすべて除外できる

→Definite2: Aのうち1項目以上及びDとB-1、B-2かつB-4を満たし、Dの鑑別疾患をすべて除外できる

Definite3: Aのうち1項目以上かつC満たし、Dの鑑別疾患をすべて除外できる

新生児マススクリーニング(他疾患の精査過程)又は家族検索などで無症状時に発見された場合：Cの鑑別すべき疾患を除外し、下記のいずれかを満たしたものを Definite とする

Definite:

→4: B-1、B-2及びおよびB-3を満たし、Dの鑑別疾患をすべて除外できる

→Definite54: B-1、B-2及びおよびB-4を満たし、Dの鑑別疾患をすべて除外できる

→D=1

Definite65: Cを満たし、Dの鑑別疾患をすべて除外できる

---

### 3) Ⅲ型 (MTHFR 欠損症)

#### AA. 症状

1. 1. 神経障害 (乳幼児期の精神運動発達遅滞、体重増加不良、小頭症、けいれん。学童期以降の遅発型では水頭症、歩行障害、けいれん、末梢神経障害、白質脳症、統合失調症。)
2. 2. 血栓症 (青年期以降の心血管血栓症、若年性脳梗塞)

#### BB. 検査所見

1. 1. 血中メチオニン は正常または低値: 正常範囲: 0.3-0.6 mg/dL (20-40  $\mu$  mol/L)
2. 2. 高ホモシステイン血症: 60  $\mu$  mol/L 以上
3. 3. 尿中ホモシステチン排泄 ~~=(通常は検出されない)~~
4. 4. 尿中メチルマロン酸排泄は認めない ~~=(通常は検出されない)~~

#### C. 遺伝学的検査

MTHFR 遺伝子の両アレルに機能喪失型変異を認める

#### GD. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ホモシステチン尿症 I 型および II 型、ビタミン B12 欠乏症、葉酸欠乏症

#### D. 遺伝学的検査

1. ~~MTHFR 遺伝子の両アレルに機能喪失型変異を認める~~

#### <診断のカテゴリー>

乳幼児期および学童期以降遅発型の症例の場合: C の鑑別すべき疾患を除外し、下記のいずれかを満たしたものを Definite とする。

Definite:

- +1: A のうち 1 項目以上及び かつ B-1~4 の全てを満たし、D の鑑別疾患をすべて除外できる
- +Definite 2: A のうち 1 項目以上及び かつ C を満たし、D=1 の鑑別疾患をすべて除外できる

新生児マススクリーニング (他疾患の精査過程) 又は家族検索などで無症状時に発見された場合: C の除外すべき疾患を除外し下記のいずれかを満たしたものを Definite とする。

Definite:

- +3: B-1~4 の全て を満たし、D の鑑別疾患をすべて除外できる
- +D=1

Definite 4: C を満たし、D の鑑別疾患をすべて除外できる

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)を用いて中等度以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)

点数

I	薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	治療を要しない	00
<u>a</u>		
b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	+1
<u>b</u>		
c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	22
<u>c</u>		
d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	44
<u>d</u>		
II	食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	食事制限など特に必要がない	00
<u>a</u>		
b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	+1
<u>b</u>		
c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	22
<u>c</u>		
d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	44
<u>d</u>		
e	経管栄養が必要である	44
<u>e</u>		
III	酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	特に異常を認めない	00
<u>a</u>		
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	+1
<u>b</u>		
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	22
<u>c</u>		
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	33
<u>d</u>		

IV	現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	異常を認めない	00
<u>a</u>		
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	+1
<u>b</u>		
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	22
<u>c</u>		
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	44
<u>d</u>		
V	現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	00
<u>a</u>		
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	+1
<u>b</u>		
c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	22
<u>c</u>		
d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である (目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)	44
<u>d</u>		
VI	生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	自立した生活が可能	00
<u>a</u>		
b	何らかの介助が必要	+1
<u>b</u>		
c	日常生活の多くで介助が必要	22
<u>c</u>		
d	生命維持医療が必要	44
<u>d</u>		

総合評価

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 94 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、原因不明の肝内・肝外胆管の線維性狭窄による進行性の慢性肝内胆汁うっ滞であり、肝硬変を経て肝不全にいたる炎症性疾患である。胆管炎、AIDS の胆管障害、胆管悪性腫瘍(PSC 診断後及び早期癌は例外)、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。2015年の全国調査によれば、頻度は男性にやや多く、発症年齢は30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40%に、胆管癌の合併を7.1%に認めた。

#### 2. 原因

自己免疫性肝炎や原発性胆汁性胆管炎と同様に免疫学的異常に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、病因として腸内環境との関連が示唆されている。

#### 3. 症状

全国調査によれば、初発症状として最も多いのは黄疸であり、全体の19%に認められた。搔痒感癢痒感を呈する症例もあるが、無症状のまま診断される症例が全体の約半数に上る。閉塞性黄疸、胆管炎に対して内視鏡治療が施行されるが、難渋する症例が多い。慢性肝障害が進展していくと、肝硬変に起因する症状を呈する。

#### 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 $\gamma$ -GTPGGT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。胆管狭窄に起因する症状に対して内視鏡的バルーン拡張やステント留置が行われるが、PSCPSCそのものの進行を止めることはできない。慢性肝障害の進行例では、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、肝移植後の再発率が比較的高いことが問題である。

#### 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(令和3-令和元年度医療受給者証保持者数)

—1022892人

#### 2. 発病の機構

—不明(免疫学的異常、腸内環境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)又は2)を対象とする。

1)有症状の患者(黄疸、皮膚掻痒、**皮膚瘙癢**、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

## ○ 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 帝京大学医学部内科学講座 教授 田中\_篤

## <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。

#### A. 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)
  - a. 胆道感染症による胆管炎(AIDSを含む。)
  - b. 悪性腫瘍
  - c. 胆道外科手術後
  - d. 胆管結石
  - e. 腐食性硬化性胆管炎
  - f. 先天性胆道異常
  - g. Floxuridine 動注による胆管障害
  - h. 虚血性狭窄上記の1は原発性も続発性も同様である。

#### B. Definite、Probable を対象とする。

#### A. 画像診断所見

肝内胆管(および肝外胆管、胆嚢) 1. PSC に特徴的な画像胆管所見: 下記a~dのいずれか1つ以上を示す。満たす。

1. US
  - a. 散在する胆管内腔の狭窄と拡張
  - b. 散在する胆管壁肥厚
  - c. 胆嚢拡張
2. ERCP(内視鏡的逆行性胆管膵管造影法)
  - a. 狭窄像(輪状狭窄、膜状狭窄、a. Multifocal band-like strictures (多発带状狭窄及び二次的变化として))
  - b. Beaded appearance (数珠状所見)
  - c. Pruned-tree appearance (剪定状所見)
  - d. Diverticulum-like outpouching (憩室様突出や数珠状を呈する。)
    - b. 胆管壁不整像(毛羽立ち、刷子縁様)

6. 肝内2. PSCを疑う胆管分枝像の減少所見

d. 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. MRCP(磁気共鳴胆管膵管撮影法)(ERCP3. 正常な胆管所見

B. 炎症性腸疾患の合併

C. 血液検査

ALP上昇(成人)、GGT上昇(小児:16歳未満)

\* 施設基準値上限を超えた場合「上昇」と同様

4. CT(ERCP、MRCP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判定する。)  
MRCPとCTによって肝内胆管の狭窄と拡張の散在性の混在を確認する。

C. 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及ぶもの)

D

D. 組織像

Onion-skin lesion(線維性胆管炎)または線維性閉塞性胆管炎

E. 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。
  - a. 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)
  - b. 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

- a.狭窄部の上流胆管の拡張
- b.比較的長い狭窄
- c.時に局所的な胆管狭窄
- d.下部胆管が狭窄の主座
- e.PSC に特徴的な狭窄像(輪状狭窄、膜状狭窄、带状狭窄及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。

以下の疾患を除外する。

IgG4 関連硬化性胆管炎、二次性硬化性胆管炎、悪性腫瘍、肝疾患など

#### <診断のカテゴリー>

##### **【Large duct PSC】**

Definite: Aの1を満たし、B、C、Dのいずれか1つ以上を満たしEを全て除外できる

Probable1: Aの1を満たし、Eを全て除外できる

Probable2: Aの2とBを満たし、Eを全て除外できる

Probable3: Aの2とCとDを全て満たしEを全て除外できる

Possible: Aの2を満たし、かつCもしくはDを満たし、Eを全て除外できる

##### **【Small duct PSC】**

Definite: Aの3及びB、C、Dの全てを満たしEを全て除外できる

Probable: Aの3及びB、Dの全てを満たし、Eを全て除外できる

Possible: Aの3を満たし、BもしくはDを満たし、Cを満たし、Eを全て除外できる

### <重症度分類>

1)又は2)を対象とする。

1)有症状の患者(黄疸、皮膚掻痒、**皮膚癢痒**、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

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 65— 原発性免疫不全症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

—原発性免疫不全症候群(PID: primary immunodeficiency)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(AIDS: 後天性免疫不全症候群)などの、続発性免疫不全症(SID: secondary immunodeficiency)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500以上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。また、易感染を伴わない病型も数多く知られるようになり、包括して、先天性免疫異常症(IEI: inborn errors of immunity)とも呼ばれる。

#### 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年間に代表的な数多くの原発性免疫不全症候群の原因遺伝子は多くが解明され明らかになり、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グロブリン低ガンマ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による疾患や、サイトカインなどに対する自己抗体によると思われるより、原発性免疫不全症候群を模倣するような疾患もある。

#### 3. 症状

—主な症状は易感染性である。つまりすなわち、風邪症状がなかなか直らなかつたり、何度も改善しない、発熱したりし、を繰り返す、あるいは入院治療が必要を要する感染症を発症するなどである。重症のタイプ重症型では感染が改善せず、致命的となることもある。好中球機能や抗体産生の異常によるを伴う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。

—原発性免疫不全症本症を疑う10際の徴候があり目安として、以下に示す「原発性免疫不全症を疑う10の徴候」がよく用いられる。

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見られる。

2→) 1年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4)2回以上、髄膜炎、骨髄炎、蜂窩織炎、敗血症や、皮下膿瘍膿瘍、臓器内膿瘍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7)1年に4回以上、中耳炎にかかる。

8→) 1歳8)1歳以降に、持続性の驚口瘡、皮膚真菌症、重度・広範な疣贅(いぼ)が見られる。

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診断に際して日本免疫不全・自己炎症学会のHPIにて相談可能(<https://jsiad.org/consultation/>)。このなかで、乳児期早期に発症することの多い重症複合免疫不全症(SCID:severe combined immunodeficiency)は緊急に治療が必要である。また、易感染性を伴わず、免疫異常により、自己免疫性血球減少症や自己免疫性内分泌疾患、膠原病・リウマチ性疾患に類似した自己免疫疾患を呈することもある。紅斑や湿疹、腸炎などの炎症性疾患や、リンパ増殖症(肝脾腫、リンパ節腫大、扁桃腫大など)を主症状あるいは合併症として示す病型も存在する。

#### 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、抗ウイルス剤ウイルス薬、抗真菌剤菌薬の予防内服が効果的である。抗体欠乏を主徴とする原発性免疫不全症では、月1回ほどの定期的な静注用あるいは皮下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- $\gamma$ の定期投与が効果あるが考慮される。

重症複合免疫不全症などの重症なタイプ重症型では、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自己免疫症状などに対しては遺伝子治療免疫抑制薬が考慮されることがある。いずれの場合も、専門医に相談してから治療を開始することが望ましい。

#### 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製剤の補充療法などにより、通常の日常生活を送ることが送れるできる。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行わないと多くは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。なによりので、造血細胞移植が必要となることもある。どの病型もまれな疾患でもであり、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原発性免疫不全症候群データベース(PIDJ2)登録数:2026年時点)

—1,3831420人

2. 発病の機構

—不明(主に遺伝子の異常)によるが、発病機構はさまざまである。発症原因が不明の患者も多い。

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみ)でが中心。一部に対する造血細胞移植や遺伝子治療以外に根治的療法なしはな

い。)

4. 長期の療養

必要(継続的な感染症や付随疾患への対策が必要。)

5. 診断基準

—あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂)

6. 重症度分類

—研究班による重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および全国診療体制確立、移行医療体制構築、診療ガイドラインの確立に関する研究班」

研究代表者 防衛医科大学校小児東京科学大学 免疫・分子医学研究室 特別教授 野々山恵章森尾友宏

|

## <診断基準>

国際免疫学会連合(IUIS: International Union of Immunological Societies)の原発性免疫不全症分類専門委員による分類に準じ、原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および及び全国診療体制確立、移行医療体制構築、診療ガイドラインの確立に関する研究班及び日本免疫不全症研究会の作製の作成した診断基準を用いる。診断は、分類に応じて、あるいは疑われる疾患に応じて、責任遺伝子の検索を行うことを原則とする(但し、遺伝学的検査で責任遺伝子が同定されない場合は、臨床診断を優先する)。また診断に当たっては、日本免疫不全・自己炎症学会の症例相談<https://jsiad.org/consultation/>などを通して、専門家に相談することが望ましい。

## 1. 主要項目

(1) 原発性免疫不全症候群に含まれる疾患-(国際免疫学会連合の分類に準ずる。)

### ①-1) 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XIXまでに掲げるもののほか、複合免疫不全症

### ②-2) 免疫不全を伴う特徴的な症候群

I ウィスコット・オールドリッチ(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-XIV IからXIIIまでに掲げるもののほか、免疫不全を伴う特徴的な症候群

### 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 他の無ガンマグロブリン血症

III 分類不能型免疫不全症

IV 高IgM症候群

V IgGサブクラス欠損症

VI 選択的IgA欠損症

VII 特異抗体産生不全症

VIII 乳児一過性低ガンマグロブリン血症

IからVIIまでに掲げるもの IX その他の他、液性免疫不全を主とする疾患

④ 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、免疫調節障害

⑤ 5) 原発性食細胞機能不全症及び欠損症

I 重症先天性好中球減少症

II 周期性好中球減少症

III IおよびIIに掲げるもののほか、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、白血球機能異常

⑥ 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 ウイルス感染症に対し易感染性を示す自然免疫異常

VI IからVに掲げるもののほか、自然免疫異常

⑦ 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など)

III I及びIIに掲げるもののほか、先天性補体欠損症

(2) 除外事項

続発性免疫不全状態を来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。

### 23. 参考事項

免疫不全症の多くに共通して見られる易感染性は、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) ニューモシチス、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、**原発性**免疫不全症では、下記の感染症状が様々な組み合わせで見られる。

- ① 復性①**反復性**気道感染症(中耳炎、副鼻腔炎を含む)
  - ② 症**重症**細菌感染症(肺炎、髄膜炎、敗血症など)
  - ③ 気管支拡張症
  - ④ 膿皮症
  - ⑤ 化膿性リンパ節炎
  - ⑥ 遷延性下痢
  - ⑦ 難治性口腔カンジダ症
  - ⑧ ニューモシチス肺炎
  - ⑨ ウイルス感染の遷延・重症化(ことに水痘)
- 主に抗体産生不全
- 主に細胞性免疫不全

<診断基準>

( \_\_\_\_\_ )

1) 原発性免疫不全症候群に含まれる疾患(国際免疫学会の分類に準ずる。)

## ④ 複合免疫不全症

### <I. X連鎖重症複合免疫不全症>

1. 通常生後数か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。

#### A. 症状・病歴: 以下のいずれかを2つ満たす

##### 1. 易感染性を示す

- a. 難治性下痢症
- b. 間質性肺炎 (ニューモシチス、サイトメガロウイルス、RSV など)
- c. 重症あるいは反復性細菌性感染症
- d. BCG 感染症
- e. その他の日和見感染症(真菌感染症、重症ウイルス感染症など)

##### 2. 基本的には男児に発症 体重増加不良を示す

- 3. 通常末梢血T細胞とNK細胞数は欠損又は著減し(<300/ $\mu$ L)、B細胞数は正常(T-B+NK-)。
- 4. PHA幼若化反応が正常の10%未満

##### 5. 無〜3. 易感染性(あるいは先天性免疫異常症が疑われる病歴)の家族歴を示す

#### B. 検査所見: 以下のいずれかを2つ満たす

- 1. 本人由来 CD3+ Tリンパ球数減少: 2歳未満<1,000/ $\mu$ L、2-24歳未満<800/ $\mu$ L、44歳以上<600/ $\mu$ L
- 2. TREC の低値
- 3. 刺激(PHA、抗 CD3±抗 CD28 抗体)による増殖反応が、コントロールの下限の 50%未満
- 4. 低ガンマグロブリン血症: 出生後数か月間は母体からの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
- 5. 胸腺や年齢によって大きく異なる。2-24歳リンパ組織(扁桃、リンパ節など)の欠損
- 6. common  $\gamma$ ( $\gamma$ c)鎖

#### C. 遺伝学的検査

##### 1. 複合免疫不全症を呈するとされる遺伝子の異常による。を認める

$\gamma$ 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.reai.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  $\gamma$ c鎖発現解析も行っている。

##### 2. 複合免疫不全症を呈するとされる遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される

#### D. 鑑別診断

HIV 感染症などの二次性免疫不全症

### <診断のカテゴリー>

DefiniteとProbableを対象とする

Definite: AとB及びCの1を満たし、Dを除外できる

Probable: AとB及びCの2を満たし、Dを除外できる

### 1) -I X連鎖重症複合免疫不全症

IL-2, 4, 7, 9, 15, 21受容体のシグナル伝達を行う $\gamma_c$ 鎖をコードするIL2RG遺伝子バリエントによるX連鎖潜在性劣性疾患であり、通常、T細胞、NK細胞の欠損、抗体産生不全を伴う重症複合免疫不全症。

#### A. 以下の臨床診断基準を満たす

複合免疫不全症のうち、以下を満たす。

- ・1歳未満で発症し
- ・本人由来 CD3+ Tリンパ球数が 300/ $\mu$ L 未満
- ・かつ、刺激による増殖反応がコントロールの 10%未満
- ・または又は血中に母由来リンパ球が存在するとき

まれに母からのT細胞が生着したり、変異バリエント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されること、T細胞が存在する例も存在するのでことから、専門施設に早期に相談することが望ましい。

#### <B. 遺伝学的検査

1. IL2RG 遺伝子解析で既知のバリエントを認める場合 (X連鎖性遺伝)
2. IL2RG 遺伝子解析で未知のバリエントを認める際は、次のいずれかを満たす
  - ・ $\gamma_c$ の発現異常
  - ・IL-2、-4、-21 刺激後の STAT(STAT5bなど)のリン酸化障害
3. IL2RG遺伝子解析でバリエントが検出されないものの、次のいずれかを満たす
  - ・ $\gamma_c$ の発現異常
  - ・IL-2、-4、-21 刺激後の STAT(STAT5bなど)のリン酸化障害

日本免疫不全・自己炎症学会のHPIにて相談することが可能(<https://jsiad.org/consultation/>)。

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 $\gamma_c$ 鎖発現解析を行っている。

#### <診断のカテゴリー>

DefiniteとProbableを対象とする

Definite: Aおよび及びBの1、あるいはAおよび及びBの2を満たす

Probable: Aおよび及びBの3を満たす

### 1) -II- 細網異形成症>

1. 通常生後数か月数週間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細胞は欠損又は著減: <300/ $\mu$ Lし、

(特に細菌感染症)、および及び好中球も欠損又は著減:<200/ $\mu$ L

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. 骨髄系細胞減少(骨髄球の分化障害の骨髄所見)を認めた場合には細網異形成症(RD :reticular dysgenesis)を疑う。

#### A. 臨床症状

1. 生後数か月間は母体からの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。
2. 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。
3. 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. アデニンデアミナーゼ(ADA)欠損症>

1. 通常生後数か月数週間以内に日和見感染を含む様々な重症感染症(特に細菌感染症)または又は日和見感染症を発症し、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。する
2. 男児、女児いずれにも発症する。
3. 通常

#### B. 臨床検査:以下のうち2つ以上を満たす

1. 末梢血リンパ球が全て欠損又は著減(<500/ $\mu$ L)し(T=B=NK-)、T細胞はの欠損または又は著減:<300/ $\mu$ L
2. 好中球の欠損または又は著減:<200/ $\mu$ L
3. PHA幼若化反応が正常の10%未満
4. 無～低ガンマグロブリン血症:出生後数か月間は母体からの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. 発達遅滞、痙攣、難聴の合併などが見られる。
6. 骨髄所見において骨髄系細胞分化障害

#### C. 遺伝学的検査

1. AK2遺伝子異常を認める(常染色体潜性遺伝)
2. AK2遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される  
病的意義の報告があるバリエントを片アリルのみ有するか、あるいはバリエントは検出しないが、臨床症状および及び検査所見から RD の疑いが強いものについては、専門家にコンサルトする。

#### <診断のカテゴリー>

DefiniteとProbableを対象とする

Definite Definite: A、B、Cの1を満たすAとB及びCの1を満たす

Probable: A、B、Cの2を満たすAとB及びCの2を満たす

### 1) -III アデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症

アデノシンデアミナーゼ(ADA)の欠損により、核酸代謝物(アデノシン、デオキシアデノシン)が蓄積し、リンパ球減少による複合免疫不全症や、全身症状(発達遅滞、痙攣、難聴、骨格異常などの合併)を引き起こす。遅発型の症例も存在する。

A. 複合免疫不全症の臨床診断基準を満たす。(TRECあるいはADA代謝物を用いた新生児スクリーニングで発見された場合は、通常無症状)

#### B. 遺伝学的検査

1. ADA遺伝子解析で、既知のバリエントを認める場合(常染色体潜性遺伝)

2. ADA 遺伝子解析で、未知のバリエントを認める際は、次のいずれかの場合

・末梢血単核球、赤血球、線維芽細胞などのADA酵素活性がの低下(成育医療研究センターで測定可能)

8. ADA遺伝子代謝物の異常による測定

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。まれに母からの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。

<

#### <診断のカテゴリー>

Aおよび及びBの1あるいはAおよび及びBの2を満たす

### 1) -IV- オーメン(Omenn)症候群

通常生後数か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. 特徴的新生児・乳児期に、網内系および及び皮膚の細胞浸潤と好酸球増多を呈する複合免疫不全症

A. 複合免疫不全症の臨床診断基準を満たす。(TRECを用いた新生児スクリーニングで発見された場合は、発見時無症状のこともある)

#### B. 臨床症状

生後まもなくよりからの湿疹様皮膚病変、紅皮症、脱毛、リンパ節腫大、肝脾腫、易感染性など

## 2. 特徴的

### C. 検査所見

末梢血T細胞は存在し(>300/ $\mu$ L)も、オリゴクローナルな分化、増殖を示す。また、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.reai.riken.jp/>)の患者相談フォームで相談することが可能

<

### D. 遺伝学的検査

SCID関連遺伝子(RAG1、RAG2、IL2RG/ $\gamma$ C、IL7R、DCLRE1C/Artemis、LIG4、ADA、AK2など)の解析で、機能が残存するhypomorphicバリエントを認める場合、ないしは同分子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される場合

### <診断のカテゴリー>

A、B、C、Dの全てを満たす

### 1) V<sub>H</sub> プリンヌクレオシドホスホリラーゼ欠損症

1. 男児、女児いずれにも発症する。

プリンヌクレオシドホスホリラーゼ(PNP)の欠損により、核酸代謝物(dGTP:デオキシグアノシン三リン酸)が蓄積し、リンパ球減少による易感染性、自己免疫疾患などの複合免疫不全症や、神経障害(精神遅滞、運動障害など)を引き起こす

#### A. 臨床症状

易感染性、自己免疫疾患、神経障害などの症状を呈する(TRECを用いた新生児スクリーニングで発見された場合は、発見時無症状の場合もある)

#### B. 検査所見:以下の全てを満たす

1. 通常、末梢血T細胞が進行性に減少し、B細胞数は正常~減少する。遅発型や軽症例ではT細胞の低下を認めず、TREC測定では検出できない場合がある

2. 血清尿酸値の低下(<1mg/mL)を示す

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

#### C. 遺伝学的検査

1. PNP遺伝子の異常を認める(常染色体潜性遺伝)

2. タンデムマススペクトロメトリーによる、purine nucleoside や 2'-deoxy-nucleosides、PNP活性の低下

を示す

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.reai.riken.jp/>)の患者相談フォームで相談することが可能

<

### <診断のカテゴリー>

Aと、BおよびB及びCの1あるいはCの2を満たす

#### 1) VI- CD8欠損症>

1. 男児、女児いずれにも発症する。
2. 通常乳幼児期から中耳炎・気管支炎などの気道感染症を反復し、気管支拡張症を引き起こす。

#### A. 臨床症状

乳幼児期からの気道感染症反復、気管支拡張症の発症

#### B. 検査所見

末梢血リンパ球は正常だが、でCD8陽性T細胞が欠損CD8 $\alpha$ 遺伝子解析です。

#### C. 遺伝学的検査

1. CD8A遺伝子異常を確認し、確定認める(常染色体潜性遺伝)
2. CD8A遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される

### <診断を行う。のカテゴリー>

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

<DefiniteとProbableを対象とする

Definite: A、B、Cの1を満たすAとB及びCの1を満たす

Probable: A、B、Cの2を満たすAとB及びCの2を満たす

#### 1) VII- ZAP-70欠損症>

1. 男児、女児いずれにも発症する。
- T細胞受容体の刺激伝達に重要な役割を担うZAP-70の機能異常により、CD8陽性T細胞の著減・欠失とCD4陽性T細胞・B細胞の機能低下を呈する複合免疫不全症、自己免疫疾患を発症する。

#### A. 臨床症状: 以下のうち1つ以上を満たす

1. 乳幼児期からのウイルス、細菌、真菌による反復性・重症感染症、日和見感染症の発症
2. 通常末梢血リンパ球、体重増加不良

3. 蕁麻疹様皮疹、類天疱瘡、会陰潰瘍、魚鱗癬などの皮膚症状
4. 溶血性貧血、免疫性血小板減少症などの自己免疫疾患
5. リンパ増殖疾患や悪性リンパ腫

B. 検査所見:以下のうち1つ以上を満たす

1. CD4陽性T細胞細胞数は正常だが、CD8陽性T細胞はの欠損または又は著減(0~5%)減少
- 3-2. リンパ球幼弱試験(PHA幼若化反応が正常の10%未満)に対する反応性低下
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

<

C. 遺伝学的検査

1. ZAP70遺伝子異常を認める(常染色体潜性遺伝)
2. ZAP70遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される

<診断のカテゴリー>

DefiniteとProbableを対象とする

Definite: A、B、Cの1を満たすAとB及びCの1を満たす

Probable: A、B、Cの2を満たすAとB及びCの2を満たす

1) -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の発現が欠損又は低下
4. NK細胞活性化が低下
5. 既知の責任遺伝子はCD8陽性T細胞に抗原提示をするのに必要なMHCクラスIの異常により、CD8陽性T細胞が欠損し、中耳炎・気管支炎などの気道感染症を反復し、気管支拡張症を発症する。また、壊死性膿皮症・肉芽腫性皮膚炎などの皮膚疾患も合併する。

A. 臨床症状:以下のうち1つ以上を満たす

1. 中耳炎・気管支炎などの気道細菌感染症の反復、気管支拡張症発症
2. 壊死性膿皮症・肉芽腫性皮膚炎などの皮膚疾患

B. 検査所見:以下のうち2つ以上を満たす

1. CD8陽性T細胞の欠損または又は著減
2. CD4陽性T細胞や免疫グロブリン値は正常
3. 細胞膜表面のMHCクラスI分子の発現低下

### C. 遺伝学的検査

1. TAP1、TAP2、TAPBP、B2M遺伝子異常を認める(常染色体潜性遺伝)
2. TAP1、TAP2、TAPBP、B2M遺伝子解析で遺伝子の発現異常を確認し、確定診断を行う。や機能障害が明確に証明され病的と判断される

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

<

### <診断のカテゴリー>

DefiniteとProbableを対象とする

Definite: A、B、Cの1を満たすAとB及びCの1を満たす

Probable: A、B、Cの2を満たすAとB及びCの2を満たす

### 1) 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CD4陽性T細胞に抗原提示を行うために必要なMHCクラスII分子の異常により、CD4陽性T細胞の欠損とB細胞の活性化障害をきたし、複合免疫不全症を発症する。

### A. 臨床症状

ウイルス、細菌、真菌、原虫による反復・重症感染症、日和見感染症の発症

### B. 検査所見:以下のうち2つ以上を満たす

1. 末梢血リンパ球、T細胞数は正常だが、でのCD4陽性細胞が減少、総リンパ球数やCD8陽性細胞は正常

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:出生後数か月間は母体からの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。を考慮)

5. 既知の責任遺伝子は3. B細胞・単球表面のMHC class II(HLA-DR)発現が欠損

### C. 遺伝学的検査

1. RFXANK、CIITA、RFX5、RFXAP遺伝子異常を認める(常染色体潜性遺伝)
2. 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。の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される

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

<

### <診断のカテゴリー>

DefiniteとProbableを対象とする

Definite: A、B、Cの1を満たすAとB及びCの1を満たす

Probable: A、B、Cの2を満たすAとB及びCの2を満たす

#### 1) -X IからIXまでに掲げるもののほか、複合免疫不全症>

複合免疫不全症(CID: combined immunodeficiency)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

#### A. 臨床症状:以下のうち1つ以上を満たす

1. 体重増加不良
2. 重症感染症や日和見感染症の発症
3. 自己免疫疾患、炎症性腸疾患、重症皮膚炎、リンパ増殖疾患や肉芽腫病変の発症

#### B. 検査所見:以下のうち2つ以上を満たす

1. CD3+ T細胞数の減少(生後2か月未満 <2000/ $\mu$ L、2~6か月未満<3000/ $\mu$ L、6か月~1歳未満 <2500/ $\mu$ L、1~2歳未満 <2000/ $\mu$ L、2~4歳未満 <800/ $\mu$ L、4歳以上 <600/ $\mu$ L)
2. T細胞分画の異常(CD4+ または又はCD8+ T細胞の減少、ナイーブT細胞の減少)
3. TRECの低値
4. 低ガンマグロブリン血症または又は特異抗体の産生低下
5. リンパ球幼若化試験低反応

#### C. 遺伝学的検査

1. CID責任遺伝子(※)に遺伝子異常を認める
2. CID責任遺伝子(※)の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される

※ 2025年の国際免疫学会連合分類の段階でも70以上のCID責任遺伝子が明らかになっており、ここにあげた以外にもT細胞の発生・分化・増殖に必要な*JAK3*など、T/B細胞受容体遺伝子再構成に関わる*RAG1*・*RAG2*など、DNA二本鎖修復に関わる*LIG4*・*DCLREC1*など、*DOCK8*、*CARD11*などの遺伝子異常が報告されている。また、これらの遺伝子の構造異常などにより、発現異常や機能障害を介して発症する場合もある。本症の責任遺伝子は、今後も更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細胞が欠損又は著減し(<300/ $\mu$ L)、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/ $\mu$ L、4歳~<600/ $\mu$ L PHA幼若化反応が正常の30%未満のものと分類されている。多くのCIDは、リンパ球やそれぞれのリンパ球分画の減少の有無などによってある程度鑑別は可能である。

多くのCIDは、リンパ球やそれぞれのリンパ球分画の減少の有無、ナイーブT細胞の減少、TRECの低下、PHAやConAによるリンパ球幼弱化反応の低下などによって、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.rcari.riken.jp/>)の患者相談フォームで相談することが可能。

## ②<診断のカテゴリー>

DefiniteとProbableを対象とする

Definite: AとB及びCの1を満たし、HIVなど他の要因が否定される

Probable: AとB及びCの2を満たし、HIVなど他の要因が否定される

## 2) 免疫不全を伴う特徴的な症候群

### <2) -I- ウィスコット・オールドリッチ (Wiskott-Aldrich) 症候群>

診断方法

A. 主要臨床症状: 以下のうち1つ以上を満たす

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

ほぼ全例で見られ認められ、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: 以下のうち1つ以上を満たす

1. 小型血小板を伴う血小板減少を伴う認める。

2. T細胞数の減少とCD3抗体刺激に対する反応低下が見られる。

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で、好中球および及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

### C. 遺伝学的検査

1. WAS、WIPF1、ARPC1B遺伝子変異異常を同定する。WASP認める(WAS遺伝子変異はX連鎖性、WIPF1、ARPC1B遺伝子変異は常染色体劣性潜性遺伝形式)

2. WAS、WIPF1、ARPC1B遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される

## <診断のカテゴリー>

DefiniteとProbableをとる。対象とする

<Definite: A、B、Cの1を満たすAとB及びCの1を満たす

Probable: A、B、Cの2を満たすAとB及びCの2を満たす

## 2) -II- 毛細血管拡張性運動失調症>

診断方法:

### A. 主要臨床症状: 以下のうち2つ以上を満たす

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%が明らかになる。~~

6歳までに50%、8歳時で90%が明らかになる。

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: 以下のうち1つ以上を満たす

1.  $\alpha$ 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+(ナイーブ)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、

### C. 遺伝学的検査

1. 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。認める(常染色体劣性潜性遺伝形式をとる。)

<2. ATM、MRE11遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される

### <診断のカテゴリー>

DefiniteとProbableを対象とする

Definite: A、B、Cの1を満たすAとB及びCの1を満たす

Probable: A、B、Cの2を満たすAとB及びCの2を満たす

### 2)–III– ナイミーヘン染色体不安定 (Nijmegen breakage) 症候群

診断方法:

A. 主要臨床症状: 以下のうち2つ以上を満たす

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: 以下のうち1つ以上を満たす

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、C. 遺伝学的検査

1. NBS1 (Nibrin) 遺伝子変異異常を同定する。認める(常染色体劣性潜性遺伝形式をとる。)

<2. NBS1 (Nibrin) 遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される

### <診断のカテゴリー>

DefiniteとProbableを対象とする

Definite: A、B、Cの1を満たすAとB及びCの1を満たす

Probable: A、B、Cの2を満たすAとB及びCの2を満たす

### 2)–IV– ブルーム (Bloom) 症候群

診断方法:

A. 主要臨床症状: 以下のうち2つ以上を満たす

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: 以下のうち1つ以上を満たす**

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。ブルーム症候群では、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

**C. 遺伝学的検査**

1. BLM遺伝子変異を同定する。認める(常染色体劣性潜性遺伝形式)
2. BLM遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される。

**<診断のカテゴリー>**

DefiniteとProbableを対象とする

Definite: Aと、B及び、Cの1をとる。満たす

**<V-ICF症候群>**

診断方法:

A. 主要Probable: A、B、Cの2を満たすAとB及びCの2を満たす

**2) -V ICF (immunodeficiency, centromere instability, facial anomalies) 症候群**

**A. 臨床症状: 以下のうち1つ以上を満たす**

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-以下のうち1つ以上を満たす**

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、とくにCD27+記憶B細胞数の減少
3. 低ガンマグロブリン血症を呈する。免疫グロブリン低下  
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

**C. 遺伝学的検査**

1. DNMT3B、ZBTB24、CDCA7、HELLS遺伝子変異異常を同定する。常認める
2. DNMT3B、ZBTB24、CDCA7、HELLS遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される
3. フィットヘマグルチニン(PHA)刺激による末梢血リンパ球培養による染色体劣性遺伝形式G分染法で1

番、9番、16番染色体の長腕基部(パラセントロメア領域)の構造異常:伸長、多放射染色体、断裂・欠失、等腕染色体などが認められる

### <診断のカテゴリー>

DefiniteとProbableを対象とする

Definite: Aと、B及び、Cの1をとる。満たす

<Probable: A及び、Bを満たし、Cの2または又は3を満たす

## 2) – VI – PMS2異常症>

診断方法:

A. 主要臨床症状:以下のうち1つ以上を満たす

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:以下のうち1つ以上を満たす

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

C. 遺伝学的検査

1. PMS2遺伝子異常を同定する。認める(常染色体劣性潜性遺伝形式をとる。)

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。バリエントを認める

<2. PMS2遺伝子の発現異常や機能障害が証明され病的と判断される

### <診断のカテゴリー>

DefiniteとProbableを対象とする

Definite: A、B、Cの1を満たすAとB及びCの1を満たす

Probable: A、B、Cの2を満たすAとB及びCの2を満たす

## 2) – VII – RIDDLE症候群>

診断方法:

A. 主要臨床症状:以下のうち1つ以上を満たす

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の修復機構として、にはATMやおよび及びその制御因子の凝集体形成が必要であるが、本症ではこれらのDNA損傷部位への凝集体リクルートされず、凝集体形成が欠損している障害される。

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

#### C. 遺伝学的検査

1. RNF168遺伝子異常を同定する。

認める(常染色体劣性潜性遺伝形式をとる。)

＜2. RNF168遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される。

#### ＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite: A、B、Cの1を満たすAとB及びCの1を満たす

Probable: A、B、Cの2を満たすAとB及びCの2を満たす

#### 2) –VIII– シムケ(Schimke)症候群>

診断方法:

A. 主要臨床症状:以下のうち1つ以上を満たす

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:以下のうち1つ以上を満たす

1. T細胞数の減少
2. B細胞数及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

#### C. 遺伝学的検査

1. SMARCA1遺伝子変異異常を同定する。認める(常染色体劣性潜性遺伝形式)バリエントをとる。認める

＜2. SMARCA1遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される。＞

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite: A、B、Cの1を満たすAとB及びCの1を満たす

Probable: A、B、Cの2を満たすAとB及びCの2を満たす

2) IX- \_ネザートン(Netherton)症候群＞

診断方法:

A. 主要臨床症状: 以下のうち2つ以上を満たす

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: 以下のうち1つ以上を満たす

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LEKTI  
遺伝子変異を同定する。常染色体劣性遺伝形式をとる。

＜

C. 遺伝学的検査

1. SPINK5遺伝子異常を認める(常染色体潜性遺伝)
2. SPINK5遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される。

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite: A、B、Cの1を満たすAとB及びCの1を満たす

Probable: A、B、Cの2を満たすAとB及びCの2を満たす

2) -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: 以下のうち2つ以上を満たす

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: 以下のうち1つ以上を満たす

1. 低カルシウム血症、副甲状腺機能低下
2. T細胞数は減少及び機能低下
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

C. 遺伝学的検査

1. TBX1遺伝子変異を認める(常染色体顕性遺伝)

2. 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、

3. 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。発現異常や機能障害によっても発症する。常染色体優性顕性遺伝形式か de novo 遺伝形式をとる。

<診断のカテゴリー>

DefiniteとProbableを対象とする

Definite: A及び、Bを満たし、Cの1または又は2を満たす

Probable: Aと、B及び、Cの3を満たす

2) -XI- 高IgE症候群 >

診断方法:

A. 主要臨床症状: 以下のうち2つ以上を満たす

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。

を3主徴とする。

1型と2型があり、1型の多くの症例で STAT3異常やIL6ST異常による高IgE症候群では、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TYK2異常では、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。を合併する。

**B. 重要な検査所見:** 以下のうち1つ以上を満たす

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、~~

**C. 遺伝学的検査**

1型高IgE症候群は片アレルのSTAT3遺伝子異常を同定するが、主に散発性でありまれに、TYK2、IL6R、IL6ST遺伝子変異を認める(STAT3、IL6STは常染色体優性顕性遺伝形式をとることがある。2型高IgE症候群、TYK2、IL6R、IL6STはTYK2遺伝子異常を同定するが、主に常染色体劣性潜性遺伝形式)

2. STAT3、TYK2、IL6R、IL6ST遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される。

<診断のカテゴリ>

DefiniteとProbableを対象とする

Definite: A、B、Cの1を満たすAとB及びCの1を満たす

Probable: AとB及びCの2を呈する。満たす

<2>-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:** 以下のうち2つ以上を満たす

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:** 以下のうち1つ以上を満たす

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

**C. 遺伝学的検査**

1. SP110遺伝子変異異常を同定する。認める(常染色体劣性潜性遺伝形式)

2. SP110遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される。

## <診断のカテゴリー>

DefiniteとProbableをとる。対象とする

<Definite: A、B、Cの1を満たすAとB及びCの1を満たす

Probable: A、B、Cの2を満たすAとB及びCの2を満たす

## 2) - XIII - 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、以下の骨髄不全及び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) a. 網状色素沈着

— 2) b. 爪の萎縮

— 3) c. 口腔粘膜白斑症

#### 3. 小症状(その他の身体所見)

— 1) a. 頭髮の消失、白髪

— 2) b. 歯牙の異常

— 3) c. 肺病変

— 4) d. 低身長、発達遅延

— 5) e. 肝障害

— 6) f. 食道狭窄

— 7) g. 悪性腫瘍

— 8) h. 小頭症

— 9) i. 小脳失調

— 10) j. 骨粗鬆症

### B. 重要な検査所見: 以下のうち1つ以上を満たす

#### 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

#### C. 遺伝学的検査

1. DKC1、TERC、TERT、NHP2、NOP10、TINF2遺伝子などの変異を同定する。異常を認める(DKC1:X連鎖性遺伝、TERC、TERT、TINF2:常染色体顕性遺伝、TERT、NOP10:常染色体潜性遺伝)

- ③2. DKC1、TERC、TERT、NHP2、NOP10、TINF2遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される。

#### <診断のカテゴリー>

DefiniteとProbableを対象とする

Definite: A、B、Cの1を満たすAとB及びCの1を満たす

Probable: A、B、Cの2を満たすAとB及びCの2を満たす

#### 2) -XIV IからXIIIまでに掲げるもののほか、免疫不全を伴う特徴的な症候群

これ以外にも免疫骨形成異常症(PMRP 遺伝子、NU4ATAC 遺伝子、MYSM1 遺伝子など)、ビタミンB12・葉酸代謝異常症(TCN2 遺伝子、SLC46A1 遺伝子、SLC19A1 遺伝子、MTHFD1遺伝子など)、カルシウムチャネル異常症(ORAI1/STIM1/CRACR2A/ITPR3 遺伝子など)などが含まれる。これらの疾患では、該当遺伝子の病的変異、ないしは同分子の発現異常や機能障害が認められる。

### 3) 液性免疫不全を主とする疾患

#### ~~I-3) -I~~ X連鎖無ガンマグロブリン血症

##### 診断方法

##### A. 臨床症状: 以下のうち1つ以上を満たす

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. 扁桃、リンパ節は痕跡程度
4. 細胞性免疫能は正常
5. 家族歴(兄弟、母方従兄弟または又はおじ)

##### B. 検査所見: 以下のうち1つ以上を満たす

1. 血清免疫グロブリン値著減 (IgG < 200mg/dL、IgA及びIgMは感度以下)
4. 末梢血B細胞欠損 (< 2%)
- 5.

##### C. 遺伝学的検査

1. BTK遺伝子異常を認める(X連鎖性遺伝)
2. BTK遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される。

#### <診断のカテゴリー>

DefiniteとProbableを対象とする

Definite: AとB及びCの1を満たし、Cの1を満たす

Probable: AとB及びCの2を満たす

### 3) -II 他の無ガンマグロブリン血症

#### A. 臨床症状: 以下のうち1つ以上を満たす

1. 生後4～8か月頃から感染症にかかりやすくなる
2. 扁桃、リンパ節は痕跡程度
3. 細胞性免疫能は正常

7. 家族歴(兄弟、母方従兄弟または又はおじ)

8. BTK遺伝子変異または又はBTK蛋白欠損

・女児においても発症し、臨床像及び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 $\mu$ 重鎖、Ig $\alpha$ 、Ig $\beta$ 、 $\lambda$ 5、BLNKがある。

#### ~~<II->~~

##### B. 検査所見: 以下のうち1つ以上を満たす

1. 血清免疫グロブリン値著減 (IgG < 200mg/dL、IgA及びIgMは感度以下)

## 2. 末梢血B細胞欠損(<2%)

### C. 遺伝学的検査

1. IGHM, CD79A, CD79B, IGLL1, BLNK, TCF3, SLC39A7遺伝子異常を認める(TCF3:常染色体顕性遺伝、IGHM, CD79A, CD79B, IGLL1, BLNK, SLC39A7:常染色体潜性遺伝)
2. IGHM, CD79A, CD79B, IGLL1, BLNK, TCF3, SLC39A7遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される。

### <診断のカテゴリー>

DefiniteとProbableを対象とする

Definite: Aと、B及びCの1を満たす

Probable: Aと、B及びCの2を満たす

## 3) -III 分類不能型免疫不全症>

### 診断方法

#### A. 臨床症状

易感染性、自己免疫症状、リンパ増殖症、肉芽腫様病変、抗体産生不全症のうち少なくとも一つを有する

#### B. 検査所見

1. 血清IgGの著明な低下を示し、IgA及び低値(年齢を考慮し概ね-2SD以下)で、IgMかIgAあるいは両者の低下を伴う低値
2. 予防接種あるいは罹患病原体に対する抗体反応の低下欠損または又は欠損低下
3. その他の免疫不全症がクラススイッチ記憶B細胞(IgD-CD27+CD19+または又はCD20+)の減少
4. CD27+CD24-CD38+CD19+形質細胞の減少

#### C. 遺伝学的検査

1. TNFSF12, TNFSF13, TNFRSF13B, TNFRSF13C, CD19, CR2, PLCG2, IKZF1, IKZF3, NFKB1, NFKB2, SEC61A1, IRF2BP2, ATP6AP1, SH3KBP1, ARHG, EF1, DNMT3B, ZBTB24, CDCA7, HELLS, ICOS, PLCG2, LRBA, CTLA4, IL21R, MALT1, MSN, CARD11, BCL10, ITK, PIK3CD, PIK3R1, NFKB1, NFKB2, KRAS, ICOSLG遺伝子異常を認める
2. 上記の遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される。

#### D. 鑑別診断

続発性抗体産生不全症ではない(感染症、蛋白喪失、薬剤性、悪性腫瘍など)

### <診断のカテゴリー>

DefiniteとProbableを対象とする

~~Definite~~ Definite: AとBの1～4のいずれか1つ及びCの1を満たし、Dを除外できる

Probable1: AとBの1～4のいずれか1つ及びCの2を満たし、Dを除外できる

Probable2: AとBの1及びCを満たし、BBの2～4のいずれか1つを満たし、Dを除外できる

### <参考事項>

ここに分類される疾患の数は多い。遺伝子バリエーションを認めない成人例も多いが、家族歴、重症感染症、自己免疫疾患、T細胞異常等を示す場合を含め、遺伝学的検査を行うことが望ましい。遺伝学的検査について、日本免疫不全・自己炎症学会のHPにて相談が可能(<https://jsiad.org/consultation/>)。

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

~~<III>~~

### 3) IV 高IgM症候群

#### 診断方法

#### A. 臨床症状

易感染性、免疫調節異常、血球減少症、悪性腫瘍、家族歴のうち少なくとも一つを有する

#### B. 検査所見: 以下のうち1つ以上を満たす

#### 1. 血清IgG、IgA、IgEの欠損を伴う

2. 血清低値、IgMは正常又はあるいは高値

~~・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又はAID、UNG変異によるものもある。~~

#### <IV> 2. クラススイッチメモリーB細胞(IgD-CD27+CD19+または又はCD20+)の減少

#### C. 遺伝学的検査

1. CD40L、CD40、AICDA、UNG 遺伝子異常を認める(CD40L:X連鎖性遺伝、:CD40、AICDA、UNG常染色体潜性遺伝)

2. CD40L、CD40、AICDA、UNG 遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される。

#### D. 鑑別診断

1. 複合免疫不全症ではない

2. 続発性抗体産生不全症ではない(感染症、蛋白喪失、薬剤性、悪性腫瘍など)

### <診断のカテゴリー>

DefiniteとProbableを対象とする

Definite: AとB及びCの1を満たし、Dを除外できる

Probable: AとB及びCの2を満たし、Dを除外できる

3) -V 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. 1つ又はそれ以上の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

<3) -V-I 選択的IgA欠損症

診断方法

1. 血清IgAのみが低下(血清IgG及び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-3) -VII 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. その他の原発性又は二次性原発性免疫不全症が除外されている

<VII-3) -VIII 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-3) -IX その他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。
- ・1つ又はそれ以上のIgG及びIgAサブクラスの低値を伴う、免疫グロブリン重鎖の変異バリエーション又は欠失がある。

#### 4) 免疫調節障害

##### <4-I- チェディアック・東 (Chédiak-Higashi) 症候群>

###### 【診断方法】

###### A. 臨床症状: 以下のうち2つ以上を満たす

1. 皮膚、毛髪、眼における部分的白子症 白皮症
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 貪食性リンパ組織球症の合併

###### B. 検査所見: 以下のうち1つ以上を満たす

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・細胞傷害性T細胞の機能障害(脱顆粒機能障害)
3. 細胞傷害性T細胞毛髪の機能障害 顕微鏡所見異常(メラニン色素の集塊)
- 4.

###### C. 遺伝学的検査

###### 1. LYST遺伝子変異異常を認める(常染色体潜性遺伝)

病的な 2. LYST遺伝子変異の発現異常や機能障害が認められれば、確定診断明確に証明され病的と判断される。

##### <診断のカテゴリー>

DefiniteとProbableを対象とする

Definite: A、B、Cの1を満たすAとB及びCの1を満たす

Probable: A、B、Cの2を満たすAとB及びCの2を満たす

##### <参考事項>

- ・部分的白子症 白皮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 として Gricelli症候群、ヘルマンスキー・パドラック(Hermanski-Pudlak)症候群 2型・10型などが知られている。それぞれで遺伝子バリエーションが明らかになっている。

##### <4-II- X連鎖リンパ増殖症候群> (XLP)

###### 【診断方法】

###### A. 臨床症状: 以下のうち1つ以上を満たす

1. EBウイルスによる致死的伝染性単核症
2. 血球貪食症候群 貪食性リンパ組織球症

3. 低ガンマグロブリン血症
4. SAP欠損症(XLP1型)では、悪性リンパ腫、再生不良性貧血、血管炎
5. XIAP欠損症(XLP2型)では、脾腫、出血性腸炎炎症性腸疾患

B. 検査所見:以下のうち1つ以上を満たす

1. リンパ球におけるSAP又はXIAP蛋白発現の低下
  2. SH2D1A又はXIAP/BIRC4遺伝子の変異

3. 2. 補助事項

- ・SAP欠損症におけるインバリアントNKT細胞の低下
- ・XIAP欠損症におけるMDP刺激に対する炎症性サイトカイン産生の低下

C. 遺伝学的検査

1. SH2D1A、XIAP遺伝子異常を認める(X連鎖性遺伝)のバリエントを認める
2. SH2D1A、XIAP遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される

<診断のカテゴリー>

DefiniteとProbableを対象とする

Definite: A、B、Cの1を満たすAとB及びCの1を満たす

Probable: A、B、Cの2を満たすAとB及びCの2を満たす

<参考事項>

- ・XLP1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。
- ・X連鎖性遺伝を示し原則として男児に発症する。
  - SH2D1A又は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、又は血球貪食症候群貪食性リンパ組織球症を繰り返す場合には、本症を疑う。

←その他にも10以上のX連鎖あるいは常染色体潜性の遺伝形式によるEBV易感染性疾患がある。

4) -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か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腫大若しくは脾腫、又はその両方
2. CD3<sup>+</sup>TCRαβ<sup>+</sup>CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>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又は増加している場合で、全リンパ球中の1.5%以上又はCD3<sup>+</sup>T細胞の2.5%以上)

## B. 付帯項目

### 1. 一次項目

1) a. 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又は生殖細胞系列での変異バリアン  
ト

b. リンパ球のアポトーシスの障害

### 2. 二次項目

1) a. 血漿sFASL(>200 pg/00pg/mL)

b. 血漿IL-10(>20 pg/20pg/mL)

c. 血清又は血漿ビタミンB12(>1500 ng/1500ng/L)、血漿IL-18(>500 pg/mL)のいずれかの増加

2) d. 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) e. 自己免疫性血球減少(溶血性貧血、血小板減少又は好中球減少)かつ

f. 多クローン性IgGの増加

4) g. 自己免疫の有無にかかわらず非腫瘍性/非感染性のリンパ球増殖症の家族歴

## ・<診断のカテゴリー>

Definite: 必須項目2つと付帯項目の一次項目1つのaを満たせば、確定診断される。満たす

Probable: 必須項目2つと付帯項目の一次項目のbまたは又は二次項目1つ2つ以上を満たせば、本症の可能性が高い。満たす

・類縁疾患に

## <参考事項>

カスペース8欠損症、FADD欠損症もALPSに分類される。

類縁疾患にRAS関連自己免疫性リンパ増殖症候群様疾患(RALD)、FADD欠損症CTLA4ハプロ不全症(ALPS-V)が知られている。

## <4>-IV ⅠからⅢに掲げるもののほか、免疫調節障害>

### 【診断方法】

その他の免疫調節障害として、家族性血球貪食症候群貪食性リンパ組織球症(FHL)、カンジダ感染と外胚葉形成異常を伴う自己免疫性制御性T細胞障害(多腺性内分泌不全症(APECED)、腸疾患を伴うX連鎖免疫調節障害:IPEX症候群、GD25欠損症、ITGH欠損症などCTLA4ハプロ不全症、LRBA異常症など)、必ずしもリンパ増殖を伴わない自己免疫疾患(カンジダ感染と外胚葉形成を伴う自己免疫性多腺性内分泌不全:APECEDなど)、腸炎を伴う免疫調節障害(IL-10 受容体異常症など)、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)診断方法

・FHLの病型として、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。これらは常染色体潜性遺伝を呈する。FHL2~FHL5では、それぞれの原因遺伝子の変異バリエーションが認められれば、確定診断される。また、それぞれのが、蛋白発

現解析や細胞傷害性リンパ球の脱顆粒機能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・IPEX症候群では、乳児期より腸炎、1型糖尿病・甲状腺機能低下症などの内分泌障害、皮疹(湿疹やアトピー性皮膚炎など)、自己免疫性血球減少症などが認められる。遺伝子パネル検査によりFOXP3遺伝子のバリエーションが同定されれば確定診断となる(X連鎖性遺伝)。フローサイトメトリーを用いた末梢血中におけるCD4+CD25+Tリンパ球中のFOXP3蛋白発現やCTLA4蛋白発現解析も有用である。遺伝子パネル検査によりFOXP3遺伝子のバリエーションが同定されれば確定診断となる。
- ・CTLA4ハプロ不全症、LRBA異常症は、繰り返す感染症、自己免疫症状、リンパ増殖症を示す。遺伝子パネル検査によりCTLA4、LRBA遺伝子のバリエーションが同定されれば確定診断となる。CTLA4は常染色体顕性遺伝、LRBAは常染色体潜性遺伝を示す。フローサイトメトリーを用いた末梢血中におけるCD4+CD25+Tリンパ球中のFOXP3蛋白発現やCTLA4蛋白発現解析も有用である。
- ・APECEDでは、慢性皮膚粘膜カンジダ症、副甲状腺機能低下症、Addison 病の古典的3徴に加え、1型糖尿病、甲状腺疾患、脱毛症や白斑などの皮膚症状、悪性貧血などの多彩な症状を認める。遺伝子パネル検査により、AIRE遺伝子のバリエーションが同定されれば、確定診断となる。
- ・6歳未満に発症する超早期発症炎症性腸疾患(very early-onset inflammatory bowel disease: VEO-IBD)の1~2割に先天性免疫異常症の責任遺伝子のバリエーションが認められることが知られており、IL-10受容体異常症などが代表疾患である。その他、IL10RA、IL10RB、RIPK1、FOXP3、CTLA4、LRBA、WAS、XIAP(BIRC4)、CYBA、CYBB、NCF2、NCF4、TNFAIP3、TTC7A、IKBKG、SKIC3(TTC37)、SKIC2(SKIV2L)、SAMD9、RELAが原因遺伝子となる。遺伝子パネル検査により、原因遺伝子のバリエーションが同定されれば、確定診断となる。

## 5) 原発性食細胞機能不全症及び欠損症

### <5) -I- 重症先天性好中球減少症>

#### 1. A. 臨床症状

生後早期からの反復する重症細菌感染症

2.

#### B. 検査所見: 以下のうち1つ以上を満たす

1. 慢性好中球減少(末梢血好中球絶対数が200/mL未満)

3. 骨髄像で骨髄顆粒球系細胞の正形成～低形成と前骨髄球を認める

4. 既知の遺伝子として、

#### C. 遺伝学的検査

1. ELANE、HAX1、GFI1、CSF3R、WAS、G6PC3が挙げられるG6PC3、VPS45遺伝子異常を認める  
(ELANE: 常染色体顕性遺伝、HAX1、CSF3R、G6PC3、VPS45: 常染色体潜性遺伝)

2. ELANE、HAX1、CSF3R、G6PC3、VPS45遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される

・好中球エラスターゼをコードするELANE遺伝子の変異バリエントが約60%をしめる。

・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) の恒常活性型変異バリエント、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、髄外造血、骨髄線維化、腎肥大を伴うVPS45遺伝子異常などがある。

### <診断のカテゴリー>

DefiniteとProbableを対象とする

Definite: A、B、Cの1を満たすAとB及びCの1を満たす

Probable: A、B、Cの2を満たすAとB及びCの2を満たす

### 5) -II- 周期性好中球減少症>

#### A. 臨床症状: 以下のうち2つ以上を満たす

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.

#### B. 検査所見

好中球減少(末梢血好中球絶対数が500/ $\mu$ L未満)

5. ほぼ全例で好中球エラスターゼ遺伝子(

#### C. 遺伝学的検査

ELANE)遺伝子変異を認める(ほぼ全ての症例で、ELANE遺伝子変異が認められる。同定される)

### <診断のカテゴリー>

A、B、Cすべてを満たす場合

### <参考事項>

- ・末梢血での血液検査に先行し、骨髄像の変化(低形成～過形成)が見られるが、周期によって違う異なるため骨髄像からの診断は難しい。

### <5>-III- I及びIIIに掲げるもののほか、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、今後が増えることが予想される。代表的なものとして、ヘルマンスキーンパドラック(Hermanski-Pudlak)症候群2型(*AP3B1*)、Griseelli症候群2型(*RAB27A*)、p14欠損症(*P14/MAPBPIP*)、WHIM症候群(*CXCR4*)や糖原病Ib型(*G6PT1*)、X連鎖好中球減少症(*WAS*)、Barth症候群(*TAZ*)、Cohen症候群(*VPS13B*)、好中球減少を伴う多形皮膚萎縮症(*USB13B*)、JAGN1欠損症(*JAGN1*)、3-Methylglutaconic aciduria(*CLPB*)、G-CSF受容体欠損症(*CSF3R*)、SMARCD2欠損症(*SMARCD2*)、Specific granule欠損症(*CEBPE*)、Shwachman-Diamond症候群(*SBDS*、*DNAJC21*、*EFL1*)、HYOU1欠損症(*HYOU1*)、SRP54異常症(*SRP54*)などが挙げられる。責任遺伝子を括弧内に示す。これらの疾患では、該当遺伝子の病的変異、ないしは同分子の発現異常や機能障害が認められる。

### <5>-IV. 白血球接着不全症>

LADタイプI:  $\beta 2$ インテグリンの欠損による接着障害

#### A. 臨床症状: 以下のうち1つ以上を満たす

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.

#### B. 検査所見: 以下のうち1つ以上を満たす

1. 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

#### C. 遺伝学的検査

1. *INTGB2*である。、*FUCT1*、*KINDLIN3*遺伝子異常を認める(常染色体潜性遺伝)
2. *INTGB2*、*FUCT1*、*KINDLIN3*遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される。

### <診断のカテゴリー>

DefiniteとProbableを対象とする

Definite: A、B、Cの1を満たすAとB及びCの1を満たす

Probable: A、B、Cの2を満たすAとB及びCの2を満たす

### <参考事項>

LADタイプIII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、 $\beta 2$ インテグリン

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。

＜5)－V－ シュワツハマン・ダイヤモンド(Shwachman-Diamond)症候群＞

A. 臨床症状:以下のうち1つ以上を満たす

1. 常染色体劣性潜性遺伝
2. 好中球減少症による易感染性、貧血、血小板減少
3. 膵眼膵外分泌異常
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

B. 遺伝学的検査

1. *SBDS*、*DNAJC21*、*EFL1*遺伝子に変異が認められるを認める(常染色体潜性遺伝)

上記臨床症状のもと2. *SBDS*、*DNAJC21*、*EFL1*遺伝子解析により確定の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される

＜診断にいたる。のカテゴリー＞

＜DefiniteとProbableを対象とする

Definite Definite: A、Bの1を満たす

Probable: A、Bの2を満たす

5)－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A. 臨床症状:以下のうち1つ以上を満たす。

1. 難治性深部感染症(カタラーゼ陽性菌、真菌等)の罹患歴
  2. 皮膚、リンパ節、肺、消化管、尿路系などのびまん性肉芽腫形成
  3. 食細胞殺菌能低下がをNBT還元能または又はDHR-123法にて認められた場合認める
- 上記臨床症状及び

B. 検査結果所見

活性酸素産生好中球が正常コントロールのもと以下5%未満

C. 遺伝学的検査

1. *CYBB*、*CYBA*、*CYBC*、*NCF1*、*NCF2*、*NCF4*の遺伝子解析により確定診断にいたる。

*gp91phox*、*p22phox*、*p47phox*、*p67phox*、*p40phox*の異常によりを認める(*CYBB*:X連鎖性遺伝、*CYBA*、*CYBC*、*NCF1*、*NCF2*、*NCF4*:常染色体潜性遺伝)

2. 活性酸素産生能がの低下を示し、*CYBB*、*CYBA*、*CYBC*、*NCF1*、*NCF2*、*NCF4*の遺伝子のタンパク発現の欠損を認める

### <診断のカテゴリー>

DefiniteとProbableを対象とすることもある。

<Definite: A、B、Cの1を満たすAとB及びCの1を満たす

Probable: A、B、Cの2を満たすAとB及びCの2を満たす

### 5) –VII– ミエロペルオキシダーゼ欠損症>

#### A. 臨床症状: 以下のうち2つ以上を満たす

1. 常染色体劣性潜性遺伝
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B. 遺伝学的検査

臨床症状のもとMPO遺伝子解析により確定の病的バリエーションを認める

### <診断にいたる。のカテゴリー>

<AおよびBを満たす。

### 5) –VIII– メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症>

#### A. 臨床症状: 以下のうち1つ以上を満たす

1. BCG、非結核性抗非定型抗酸菌に対する易感染性による播種性感染症や多発性骨髄炎
2. サルモネラ等難治性、反復性の細胞内寄生BCG感染症や非定型抗酸菌感染症による重篤化
3. 多発性骨髄炎
4. 他の感染症に対しては易感染性を示さない

上記臨床症状のもと以下の遺伝子解析により確定診断にいたる。

#### B. 遺伝学的検査

1. IL12B、IL12RB1、IL12RB2、IFNGR1、IFNGR2、STAT1、IKBK、CYBB、TYK2、IRF1、IRF8、ISG15、IL23R、RORC、JAK1、SPPL2A、ZNF1、USP18、MCTS1、CCR2遺伝子異常を認める

<2. IL12B、IL12RB1、IL12RB2、IFNGR1、IFNGR2、STAT1、IKBK、CYBB、TYK2、IRF1、IRF8、ISG15、IL23R、RORC、JAK1、SPPL2A、ZNF1、USP18、MCTS1、CCR2遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される

#### C. 鑑別診断

T細胞機能障害を伴う既知の原発性免疫不全症や慢性肉芽腫症が否定される

<診断のカテゴリー>

DefiniteとProbableを対象とする

Definite: A及びBの1を満たし、Cが除外できる

Probable: A及びBの2を満たし、Cが除外できる

5) - IX IVからVIIIに掲げるもののほか、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 \_\_\_\_\_

## 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、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。

#### 【自然免疫異常の診断の原則】

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。

### 6) – I 免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症 (*IKBK*G、*IKBA*)

#### A. 臨床症状

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。

#### B. 遺伝学的検査

1. *IKBK*G、*NFKB*1A、*IKBK*B遺伝子の病的バリエントを認める
2. *IKBK*G、*NFKB*1A、*IKBK*B遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される

#### <診断のカテゴリー>

DefiniteとProbableを対象とする

Definite: 「自然免疫異常の診断の原則」および及びAと、Bの1を満たす

Probable: 「自然免疫異常の診断の原則」および及びAと、Bの2を満たす

### 6) – II IRAK4欠損症 (*IRAK*4)

肺炎球菌、ブドウ球菌、連鎖球菌、緑膿菌などによる化膿性髄膜炎、敗血症、深部膿瘍などの侵襲性細菌

感染症を特徴とする。特以下のいずれかを認める場合に肺炎球菌による化膿性髄膜炎は死亡率が高い本症を疑い遺伝子検査を実施する。

A. 臨床症状:以下のうち1つ以上を満たす

1. 急速に進行、悪化する経過をとる
2. 侵襲性細菌感染症を繰り返す
3. 新生児期に臍帯脱落遅延を認めることがある
4. 侵襲性細菌感染症の家族歴がある

B. 遺伝学的検査

1. IRAK4遺伝子の病的バリエントを認める(常染色体潜性遺伝)
2. IRAK4遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される

<診断のカテゴリー>

DefiniteとProbableを対象とする

Definite:「自然免疫異常の診断の原則」および及びAと、Bの1を満たす

Probable:「自然免疫異常の診断の原則」および及びAと、Bの2を満たす

6)－Ⅲ MyD88欠損症(MYD88)

A. 臨床症状

IRAK4欠損症と臨床像は類似している。

B. 遺伝学的検査

1. MYD88遺伝子の病的バリエントを認める(常染色体潜性遺伝)
2. MYD88遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される

<診断のカテゴリー>

DefiniteとProbableを対象とする

Definite:「自然免疫異常の診断の原則」および及びAと、Bの1を満たす

Probable:「自然免疫異常の診断の原則」および及びAと、Bの2を満たす

6)－Ⅳ 慢性皮膚粘膜カンジダ症(IL17RA、~~IL17RC~~、IL17F、~~STAT1~~、~~ACT1~~、~~TRAF3IP2~~など)

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。これらは狭義の慢性皮膚粘膜カンジダ症(CMC)と定義される。

他の自然免疫異常

これには、一方で、皮膚粘膜カンジダ症に加え、深部臓器の真菌症や種々の免疫異常症を伴う症候性

CMCも存在し、上記疾患とは分けて考える必要がある。症候性CMCの責任遺伝子には、AIRE、CARD9、STAT1、STAT3、ZNF341、IL12RB1、IL12B、RORC、MAPK8などがある。

#### A. 臨床症状

狭義の慢性皮膚粘膜カンジダ症(CMC):皮膚や粘膜、爪の慢性的なカンジダ症を呈する。通常深部臓器の真菌症は伴わない。

症候性CMC:皮膚粘膜カンジダ症に加え、深部臓器の真菌症や種々の免疫異常症を伴う。

#### B. 遺伝学的検査

1. 狭義のCMC:IL17RA、IL17RC、IL17F、TRAF3IP2遺伝子異常を認める(IL17F:常染色体顕性遺伝、IL17RA、IL17RC、TRAF3IP2常染色体潜性遺伝)
2. 狭義のCMC:IL17RA、IL17RC、IL17F、TRAF3IP2遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される
3. 症候性CMC:AIRE、CARD9、STAT1、STAT3、ZNF341、IL12RB1、IL12B、RORC、MAPK8遺伝子異常を認める(STAT1、STAT3、MAPK8:常染色体顕性遺伝、AIRE、CARD9、ZNF341、IL12RB1、IL12B、RORC:常染色体潜性遺伝)
4. 症候性CMC:AIRE、CARD9、STAT1、STAT3、ZNF341、IL12RB1、IL12B、RORC、MAPK8遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される

#### <診断のカテゴリ>

DefiniteとProbableを対象とする

Definite:「自然免疫異常の診断の原則」および及びAと、Bの1または又は3を満たす

Probable:「自然免疫異常の診断の原則」および及びAと、Bの2または又は4を満たす

#### 6) – V ウイルス感染症に対し易感染性を示す自然免疫異常

##### A. 臨床症状:以下のうち1つ以上を満たす

1. ヒトパピローマウイルス(HPV)に対する易感染:WHIM(warts、hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis)症候群、
2. 疣贅様表皮発育異常症(Epidermodysplasia verruciformis)、
3. 単純ヘルペス脳炎、CARD9欠損症、トリパノソーマ症(Trypanosomiasis)があり、それぞれ、CXCR4、EVER1/EVER2、
4. その他ウイルス感染症に易感染性を示す免疫不全

##### B. 遺伝学的検査

1. 以下のa-dに示した遺伝子異常を認める
2. 以下のa-dに示した遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される
  - a. WHIM症候群の場合: CXCR4遺伝子
  - b. 疣贅様表皮発育異常症の場合: TMC6、TMC8 遺伝子

c. 単純ヘルペス脳炎の場合: TLR3<sup>-/-</sup>、UNC93B1<sup>-/-</sup>、TRAF3<sup>-/-</sup>、TRIF<sup>-/-</sup>、TBK1、CARD9、APOL<sup>-/-</sup>が責任遺伝子である。IRF3、DBR1、SNORA31、ATG4A、MAP1LC3B2、RIPK3、GTF3A、IKBKE 遺伝子

#### ⑦先天性補体欠損症

d. その他ウイルス感染症に易感染性を示す免疫不全の場合: STAT1、STAT2、IRF9、IRF7、IFNAR1、IFNAR2、FCGR3A、IFIH1、NOS2、ZNF1、POLR3A、POLR3C、POLR3F、TLR<sup>7</sup>遺伝子

#### <診断のカテゴリー>

DefiniteとProbableを対象とする

Definite:「自然免疫異常の診断の原則」およびAとBの1を満たす

Probable:「自然免疫異常の診断の原則」およびAとBの2を満たす

#### 6) – VI 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 から V に掲げるもののほか、先天性補体欠損症自然免疫異常

#### A. 臨床症状:以下のうち1つ以上を満たす

1. 孤発性先天性無脾症
2. 遺伝性(家族性)急性壊死性脳症
3. 化膿性汗腺炎
4. GATA2欠損症
5. トリパノソーマ症に対する易感染
6. IRF4ハプロ不全症
7. NBAS欠損症
8. IL-18BP欠損症
9. 大理石骨病

#### B. 遺伝学的検査

1. 以下のa-iに示した遺伝子異常を認める
2. 以下のa-iに示した遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される
  - a. 孤発性先天性無脾症 :RPSA、HMOX 遺伝子
  - b. 遺伝性(家族性)急性壊死性脳症 :RANBP2 遺伝子
  - c. 化膿性汗腺炎 :NCSTN、PSEN、PSENE1 遺伝子
  - d. GATA2 欠損症 :GATA2 遺伝子
  - e. トリパノソーマ症に対する易感染 :APOL1 遺伝子
  - f. IRF4 ハプロ不全症 :IRF4 遺伝子
  - g. NBAS 欠損症 :NBAS 遺伝子
  - h. IL-18BP 欠損症 :IL18BP 遺伝子

i. 大理石骨病:CLCN7、SNX10、OSTM1、PLEKHM1、TCIRG1、TNFRSF11A、TNFRSF11 遺伝子

<診断方法のカテゴリー>

DefiniteとProbableを対象とする

~~Definite~~ Definite:「自然免疫異常の診断の原則」およびAと、Bの1を満たす

Probable:「自然免疫異常の診断の原則」およびAと、Bの2を満たす

---

## 7) 先天性補体欠損症

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。夫々分類すると、臨床検査データや臨床症状から先天性補体欠損症を疑う場合には、遺伝子検査を実施する。先天性補体欠損症の異常は、以下に分類される

1. 前期反応近位補体経路の異常
2. 後期反応終末経路の異常
3. 制御因子、及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主に莢膜保有細菌による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が起こりやすい。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、及びをコードするSERPING1遺伝子欠損による遺伝性血管性浮腫、先天性CD55欠損症(CHAPLE病)、先天性CD59欠損症がある。CHAPLE病は、蛋白漏出性胃腸症や血栓症を示す。先天性CD59欠損症は、血管内溶血と末梢神経障害を示す。Factor IやFactor H、MCPなどの第2経路の異常によるものがあり、後者は非典型溶血性尿毒症症候群制御因子の異常によるものは非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)の原因となる。C3やFactor Bの機能獲得バリエーションも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間ヘモグロビン尿症については、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起こすものもある。

補体欠損症は以下のように細分類される。

### 7) - I 先天性補体欠損症

先天性補体欠損症は、以下のように更に細分類される。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起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。

#### A. 臨床症状:以下のうち1つ以上を満たす

1. 近位補体経路の異常を示す所見(C1q欠損症、C1r欠損症、C1s欠損症、C4欠損症、C2欠損症、C3欠損症、Factor B欠損症、Factor D欠損症、Properdin欠損症、MASP2欠損症、Ficolin3関連免疫不全症)  
欠損する補体成分に関連して、主に莢膜保有細菌による易感染性を示すほか、古典経路やC3欠損症では、全身性エリテマトーデス類似の自己免疫疾患を来しやすい
2. 終末補体経路の異常を示す所見(C5欠損症、C6欠損症、C7欠損症、C8欠損症、C9欠損症)  
ナイセリア属に対する易感染性がみられるが、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。特にC9欠損症は日本人で頻度が高く、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. 制御因子または又はその受容体の異常を示す所見  
欠損成分に応じた特徴的な臨床像を呈する。

- ・CHAPLE病 (CD55欠損症)では、蛋白漏出性胃腸症や血栓症を示す。
- ・先天性CD59欠損症では、血管内溶血および末梢神経障害を示す。

## B. 検査所見

補体成分の欠損が認められる。

## C. 遺伝学的検査

以下に示す責任遺伝子の遺伝子異常を認める

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)←、C5

C6欠損症(: C6)←

C7欠損症(: C7)←

C8欠損症(: C8A、C8B)←

C9欠損症(: C9)←

Factor B欠損症: CFB

Factor D欠損症(: CFD)←

Properdin欠損症(PCF)、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(: CFP)

MASP2欠損症: MASP2)、Ficolin-3

Ficolin3関連免疫不全症(: FCN3)

←CHAPLE病: CD55

先天性CD59欠損症: CD59

## D. 鑑別診断

以下を除外できる。

1. 感染症や自己免疫疾患等に付随して起こる補体の消費等による二次的な補体成分の低下
2. 非典型溶血性尿毒症症候群やC3腎症
3. 補体系による溶血を呈する発作性夜間ヘモグロビン尿症

## <診断のカテゴリー>

DefiniteとProbableを対象とする

Definite: A及びCを満たし、Dを除外できる

Probable: A及びBを満たし、Dを除外できる

## 7) - II 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インヒターの活性、蛋白量ともに低下している。

2型: C1インヒターの活性は低下しているが、蛋白量は正常又は上昇している。

3型: 遺伝性であるが、C1インヒターの活性、蛋白量ともに正常である。

診断は、

### A. 臨床所見

1. 遺伝性血管性浮腫の臨床像をもとに、呈する。
2. 遺伝性血管性浮腫の家族歴がある
3. じん麻疹を伴わず、抗アレルギー薬が無効である。

### B. 検査所見

C1インヒター活性を測定し、正常値の70%以下であれば、家族歴を問わず、遺伝性血管性浮腫と診断する。なお、発作時のC4値の低値は診断の参考となる。3型は極めてまれであるが、典型的な臨床像を呈し、家族性に認められれば、C1インヒターその活性が低値でなくても、遺伝性、50%未満

### C. 鑑別診断

後天性血管性浮腫とを除外する

#### <診断して良い(のカテゴリー)>

Aの1および2を満たし、Bを満たす。もしくは、Aの1を満たし、Aの2を満たさないが、Cを除外できる。もしくは、Aの1~3を満たし、Cを除外できる。

#### <参考所見>

これまで国内からは9種類の原因遺伝子 (SERPING1, F12, PLG, ANGPT1, KNG1, MYOF, HS3ST6, DAP2IP, CPN1) の報告されていない。がある。

## +7) - III I 及び II に掲げるもののほかの、先天性補体欠損症

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

### <重症度分類>

原発性免疫不全症候群全体について、中等症以上を対象とする。

#### 重症

治療で、補充療法(阻害薬等の代替治療薬の投与を含む。)、G-CSF療法、除鉄剤の投与、抗凝固療法、ステロイド薬の投与、免疫抑制薬の投与、抗腫瘍薬の投与、再発予防法、感染症予防療法、造血幹細胞移植、腹膜透析、血液透析のうち、1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ない場合。

#### 軽症

上記治療が不要な場合。

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 67 多発性嚢胞腎

### ○ 概要

#### 1. 概要

両側の腎臓に嚢胞が無数に生じる、遺伝性疾患。多発性嚢胞腎 (Polycystic Kidney) には、常染色体優性~~性~~**顕性**多発性嚢胞腎 (Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: ADPKD) と常染色体劣性~~性~~**潜性**多発性嚢胞腎 (Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: ARPKD) とがある。

#### 2. 原因

ADPKD の原因遺伝子は**主に**2つあり (*PKD1*、*PKD2*)、各々蛋白として Polycystin1 (PC1) と Polycystin2 (PC2) をコードしている。ADPKD 患者の約 85% が *PKD1* の遺伝子変異が原因で、残り約 15% では *PKD2* 遺伝子変異が原因である。*PKD1* は *PKD2* より一般に臨床症状が重いが、同じ家系でも個人差が大きい。ARPKD の原因遺伝子は**一つ(主に *PKHD1*)**であり、Fibrocystin、Polyductin をコードしている。

#### 3. 症状

自覚症状として、肉眼的血尿 (31%)、側腹部・背部痛 (30%)、易疲労感 (9%)、腹部腫瘍 (8%)、発熱 (7%)、浮腫 (6%)、頭痛 (5%)、嘔気 (5%)、腹部膨満 (4%) がある。無症状でも家族に多発性嚢胞腎患者がいるから (11%) との理由で診断される。最近では、健診でのエコーや人間ドックで診断されることも多くなっている。

#### 4. 治療法

根本的な治療法はない。進行を遅らせる治療として、バゾプレッシンV2受容体拮抗薬であるトルバプタンが 2014 年3月に保険適用となった。嚢胞増大を助長するとされるバゾプレッシンの作用を抑制するものであり、世界的な臨床試験において腎嚢胞の増大と腎機能の低下をプラセボと比較し有意に抑制することが報告された。また、多くの患者で高血圧を合併する。降圧治療が腎機能に対して、明らかな有効性は示されていないが、合併頻度の高い脳動脈瘤破裂など頭蓋内出血の危険因子を低下させることや心血管合併症の予防には有効と考えられている。透析に至った患者の腹部膨満を緩和する方法として、両側腎動脈塞栓術が行われ、良好な結果が得られている。

#### 5. 予後

腎容積が増大する患者では、徐々に腎機能が低下していき**し**、腎不全となり、**透析に至り、腎代替療法**が必要となる。~~60~~ **70 歳**までに約 50% の**患者**が腎不全になる。また脳動脈瘤によるくも膜下出血の危険性が高い (患者の 10%) ことも、注意点である。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 ~~31~~**41,000** 人 (研究班による)

## 2. 発病の機構

主に ADPKD では *PKD1* あるいは *PKD2* の、ARPKD では *PKHD1* の遺伝子異常である。

## 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

—ADPKD:必要(進行性であり、60歳頃までに約50%の人が腎不全に至る。)

ARPKD:必要(進行性であり、大部分の患者が腎代替療法を必要とする。)

## 5. 診断基準

あり(日本腎臓学会承認の診断基準等)

## 6. 重症度分類

研究班による重症度基準を用い、AA. CKD 重症度分類ヒートマップで赤部分、BB. 腎容積 750mL 以上かつ腎容積増大速度5%/年以上、C. 遺伝学的検査で ADPKD 原因遺伝子(*PKD1*)の病的バリエント(変異)が truncating mutation の場合、D. Mayo 分類 1C-1E、E. 遺伝学的検査で ARPKD 原因遺伝子の病的バリエント(変異)が同定された場合のうち、いずれかを満たした場合を対象とする。

### ○ 情報提供元

「進行性難治性腎障害に関する調査研究班」

研究代表者 新潟大学医歯学総合 大阪大学大学院医学系 研究科 腎・膠原病内 腎臓内科学 教授 戒田一衛 猪阪善隆

## <診断基準>

### 1) ADPKD の診断基準

表 <ADPKD 診断基準> (厚生労働省進行性腎障害調査研究班「常染色体優性顕性多発性嚢胞腎診療ガイドライン (第2版)」)

Definite と Probable を対象とする。

#### A. 主項目

##### 1. 家族内発生 超音波診断

a. 39 歳以下: 片腎あるいは両腎に合計3個以上の腎嚢胞が確認されている場合

1) 超音波断層像で b. 40-59 歳: 両腎に各々3個2個以上の腎嚢胞が確認されている

c. 60 歳以上: 両腎に各々4個以上の腎嚢胞が確認されている

2. CT、MRI 診断: 両腎に嚢胞が各々5個以上確認されているもの

2) CT、MRI では、両腎に嚢胞が各々5個以上確認されているもの

##### 2. 家族内発生が確認されていない場合

#### B. 副項目

ADPKDの血縁内発生が認められる

#### C. 腎画像所見

両腎に腎容積増大を伴いADPKDに典型的な腎画像所見を認める

ADPKDの典型的な腎画像所見とは、Mayo Imaging Classificationに準じ、腎嚢胞が両腎にびまん性、対称性、均等に多数散在し、腎容積の増大を認めること

#### D. 遺伝学的検査

遺伝学的検査でADPKD原因遺伝子に病的バリエント(変異)を認める

病的バリエント(変異)の評価は、the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) guidelineに準じる。ADPKD関連遺伝子を別表(1A~1C)に示す。

#### E. 鑑別疾患

以下の疾患を除外できる。

1) 15歳以下では、CT、MRI または超音波断層像で両腎に各々3個以上嚢胞が確認され、以下の疾患が除外される場合

2) 16歳以上では、CT、MRI または超音波断層像で両腎に各々5個以上嚢胞が確認され、以下の疾患が除外される場合

除外されるべき疾患

多発性単純性腎嚢胞(multiple simple renal ~~cyst~~cysts)

~~尿細管性アシドーシス renal tubular acidosis~~

~~多嚢胞腎~~ 2. 多嚢胞化萎縮腎(後天性嚢胞性腎疾患; acquired cystic kidney disease: ACKD)

3. 多房性腎嚢胞(multilocular renal cyst, multilocular cystic nephroma, polycystic nephroma)

4. 多腎嚢胞(multicystic kidney-)/多嚢胞性異形成腎(multicystic dysplastic kidney: MCDK)

~~多房性腎嚢胞 multilocular cysts of the kidney~~

~~髓質嚢胞~~ 5. 片側性嚢胞性腎疾患—medullary (Unilateral renal cystic disease of the kidney (若年性ネフロン癆 juvenile nephronophthisis)

~~多嚢胞化萎縮腎(後天性嚢胞性腎疾患) acquired cystic disease of the kidney~~

6. 常染色体潜性(劣性)多発性嚢胞腎(autosomal recessive polycystic kidney disease: ARPKD)

~~ARPKD~~ 7. 常染色体顕性(優性)尿細管間質性腎疾患(autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease; ADTKD)

8. ネフロン癆(Nephronophthisis: NPHP)

9. 多発奇形を伴う嚢胞性腎疾患(OFD1 など)

10. 腫瘍性嚢胞性腎疾患(結節性硬化症、Von Hippel Lindau 病など)

#### <診断基準のカテゴリー>

~~表 ARPKD の診断基準~~

~~1に加えて2の1項目以上を認める場合にARPKDと診断する。~~

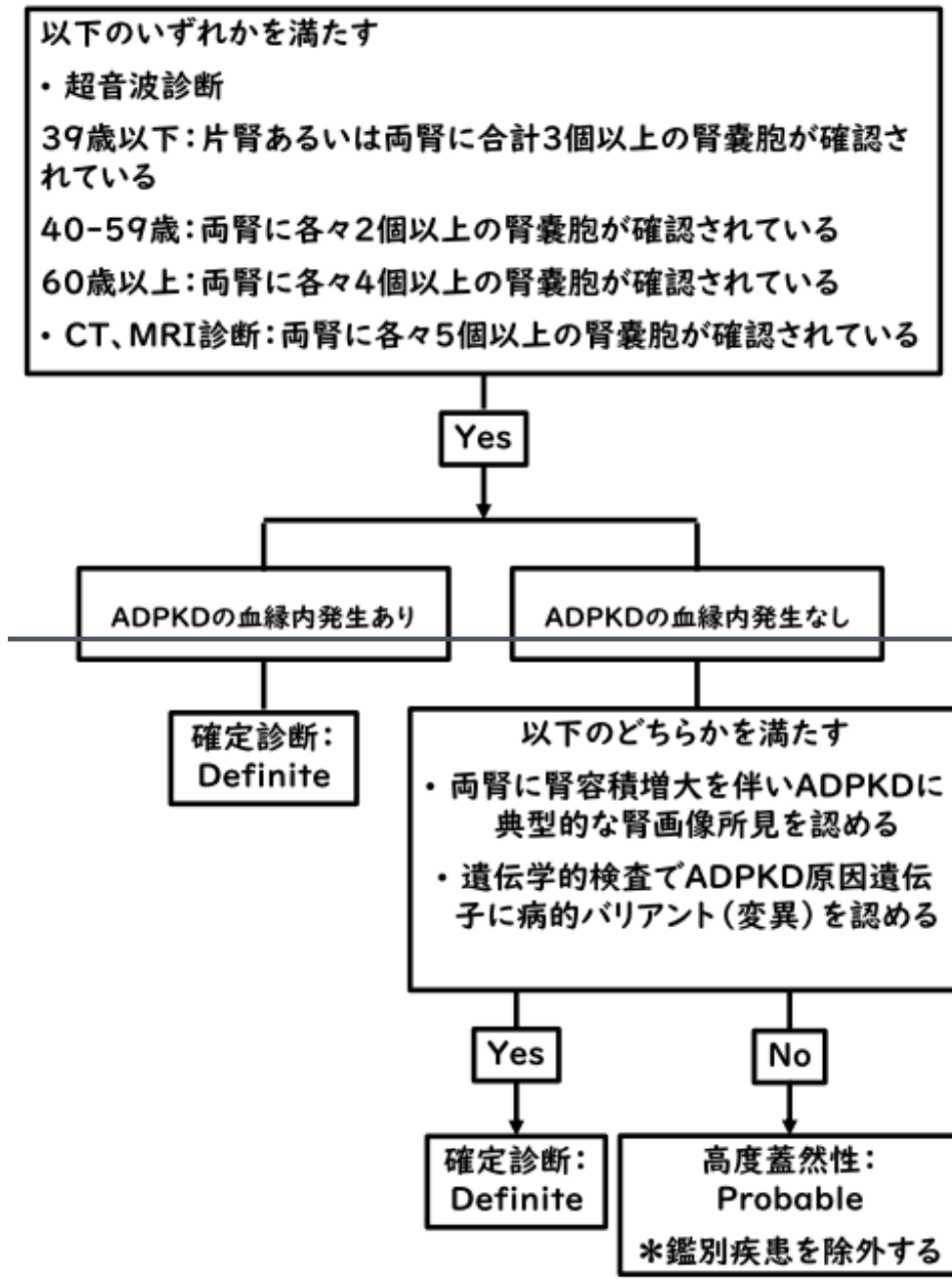
~~1. Definite1: Aの1、2のいずれか1つ以上を満たし、かつBを満たす~~

~~Definite2: Aの1、2のいずれか1つ以上を満たし、Bを満たさないが、CもしくはDのいずれか1つ以上を満たす~~

~~Probable: Aの1、2のいずれか1つ以上を満たし、B、C、Dのいずれも満たさず、Eを全て除外できる~~

#### <参考事項>

腎嚢胞を認めず、遺伝学的検査でADPKD原因遺伝子の病的バリエント(変異)を認めた場合、ADPKDと診断可能かは現状では明らかでなく、注意すべきである。



以下のいずれかを満たす

・ 超音波診断

39歳以下:片腎あるいは両腎に合計3個以上の腎嚢胞が確認されている

40-59歳:両腎に各々2個以上の腎嚢胞が確認されている

60歳以上:両腎に各々4個以上の腎嚢胞が確認されている

・ CT、MRI診断:両腎に各々5個以上の腎嚢胞が確認されている

Yes

ADPKDの血縁内発生あり

確定診断:  
Definite

ADPKDの血縁内発生なし

以下のどちらかを満たす

・ 両腎に腎容積増大を伴いADPKDに典型的な腎画像所見を認める

・ 遺伝学的検査でADPKD原因遺伝子に病的バリエント(変異)を認める

Yes

確定診断:  
Definite

No

高度蓋然性:  
Probable

\*鑑別疾患を除外する

<別表:ADPKD 関連遺伝子表>

1A: 主要な ADPKD 原因遺伝子

遺伝子	% screened families	病名	腎表現型	腎外表現型	コメント
<u>PKD1</u>	~48%	<u>Truncating pathogenic variant:</u> <u>ADPKD-PKD1</u>	<u>両側多発腎嚢胞</u> <u>早期腎容積増大</u> <u>腎機能低下(40歳までにCKD G3)</u> <u>50歳代で末期腎不全</u>	<u>多発肝嚢胞</u> <u>脳動脈瘤発生</u> <u>高頻度</u>	<u>病気の多様性には、より良性の経過、時にはモザイク現象を伴うものなどがある</u>
	~19%	<u>Nontruncating pathogenic variant:</u> <u>ADPKD-PKD1</u>	<u>両側多発腎嚢胞</u> <u>腎容積増大</u> <u>腎機能低下</u> <u>末期腎不全</u>	<u>多発肝嚢胞</u> <u>脳動脈瘤発生</u> <u>高頻度</u>	<u>腎容積増大および腎機能低下速度は明らかな症例間差がある。表現型は、残存タンパク質機能の程度に応じて、PKD1 truncating type のような重度から老年期の軽度までさまざまである</u>
<u>PKD2</u>	~15%	<u>ADPKD-PKD2</u>	<u>両側多発腎嚢胞</u> <u>後期および低速腎容積増大</u> <u>腎機能低下(55歳までにCKD G3)</u> <u>70歳代で末期腎不全</u>	<u>多発肝嚢胞</u> <u>脳動脈瘤発生</u> <u>高頻度</u>	<u>病気の進行には、より重篤なものからより軽度なものでさまざまなバリエーションがある</u>

1B: 疾患関与に中程度から決定的なエビデンスを伴う軽度の ADPKD 原因遺伝子

遺伝子	% screened families	病名	腎表現型	腎外表現型	コメント
<u>ALG5</u>	<0.5%	<u>ADPKD-ALG5</u>	軽度から中等度腎嚢胞 限定された腎容積増大と線維化 高齢者における CKD と末期腎不全	一部の症例におけるわずかな肝嚢胞	—
<u>ALG9</u>	<0.5%	<u>ADPKD-ALG9</u>	軽度から中等度の嚢胞性疾患 高齢者における重度の CKD	肝嚢胞必須	両アレル性 先天性糖鎖障害 IL 型 (CDG1L) と関連
<u>DNAJB11</u>	<0.5%	<u>ADPKD-DNAJB11</u>	両側小腎嚢胞 限定的腎容積増大 線維化進行 限定的腎機能低下 (CKD G3a は 55 歳未満) 70 歳代で末期腎不全	通常軽度肝嚢胞 脳動脈瘤や血管病変危険性あり	両アレル性 腎臓が小さく線維性であるため ADTKD と類似しているが、通常は目に見えるサイズの嚢胞が存在する。 renal-hepatic-pancreatic dysplasia と関連
<u>GANAB</u>	<0.5%	<u>ADPKD-GANAB</u>	中等度腎嚢胞 限定的 CKD 末期腎不全なし	重篤な多発肝嚢胞 脳動脈瘤リスク 不明	ADPLD としての発症が多い
<u>IFT140</u>	1-2%	<u>ADPKD-IFT140</u>	腎容積増大するも腎機能保たれた、 少数の両側巨大腎嚢胞	肝嚢胞は稀 脳動脈瘤リスク 不明	両アレル性 短肋骨胸郭異形成症 short-rib thoracic dysplasia (SRTD9) および網膜色素変性症 retinitis pigmentosa (RP80) と関連
<u>NEK8</u>	<0.5%	<u>ADPKD-NEK8</u>	両側多発腎嚢胞 腎容積増大 幼児期末期腎不全	肝嚢胞は稀	75%は新規発生 両アレル性 renal-hepatic-pancreatic dysplasia およびネフロン癆 nephronophthisis (NPHP9) と関連

1C:疾患関与の証拠が限られているか評価されていない単一アレル ADPKD 原因遺伝子

遺伝子	% screened families	病名	腎表現型	腎外表現型	コメント
<u>ALG6</u>	<0.5%	<u>ADPKD(典型的表現型のみ)</u>	<u>一般的に軽度病勢進行</u>	<u>肝嚢胞、時に重篤多発</u> <u>肝嚢胞</u>	<u>主に肝臓の表現型として現れることが多い</u> <u>モノアレル性 ALG6 は低浸透率表現型の可能性あり</u> <u>両アレル性</u> <u>先天性グリコシル化異常症:the congenital disorder of glycosylation, type IC (CDG1C)と関連</u>
<u>ALG8</u>	~1%	<u>ADPKD(典型的表現型のみ)</u>	<u>一般的に軽度病勢進行</u> <u>高齢でも腎機能良好</u>	<u>肝嚢胞、時に重篤多発</u> <u>肝嚢胞</u> <u>脳動脈瘤リスク不明</u>	<u>主に肝臓の表現型として現れる</u> <u>低浸透率遺伝子型の可能性が高い</u> <u>両アレル性</u> <u>先天性グリコシル化異常症:the congenital disorder of glycosylation, type IH (CDG1H)と関連</u>

## 2) ARPKD (常染色体潜性多発性嚢胞腎)

Definite を対象とする。

### A. 画像所見

皮髄境界が不明瞭で腫大し高輝度を示す典型的超音波画像所見

2. ~~a) 両親に腎嚢胞を認めない、特に30歳以上の場合~~

~~b) ー~~

### B. 臨床所見

1. 両親に腎嚢胞を認めない(特に30歳以上の場合)

2. 臨床所見、生化学検査、画像検査などにより確認される肝繊維症(肝線維症)

~~c) ー~~ 3. ductal plateの異常を示す肝臓病理所見

~~d) ー~~ 4. 病理学的に ARPKD と確認された同胞の存在

~~e) ー~~ 5. 両親の近親婚

### C. 遺伝学的検査

遺伝学的検査で ARPKD 原因遺伝子に病的バリエント(変異)を認める

\* 原則的に遺伝学的検査を実施することを推奨する

### <診断カテゴリー>

Definite1: Aを満たし、かつBのいずれか1つ以上を満たす

\* 病理学的検査、遺伝学的検査にて他の疾患と診断された患者は除外する

Definite2: Cを満たす、またはCを満たす患者の同胞で ARPKD と考えられる症候を示す

<重症度分類>

以下のいずれかを満たす場合を対象とする。

A. A. CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合

B. B. 腎容積 750mL 以上かつ腎容積増大速度5%/年以上

C. Mayo 分類 1C-1E ※

D. 遺伝学的検査でADPKD 原因遺伝子(PKD1)の病的バリエーション(変異)が truncating mutation の場合

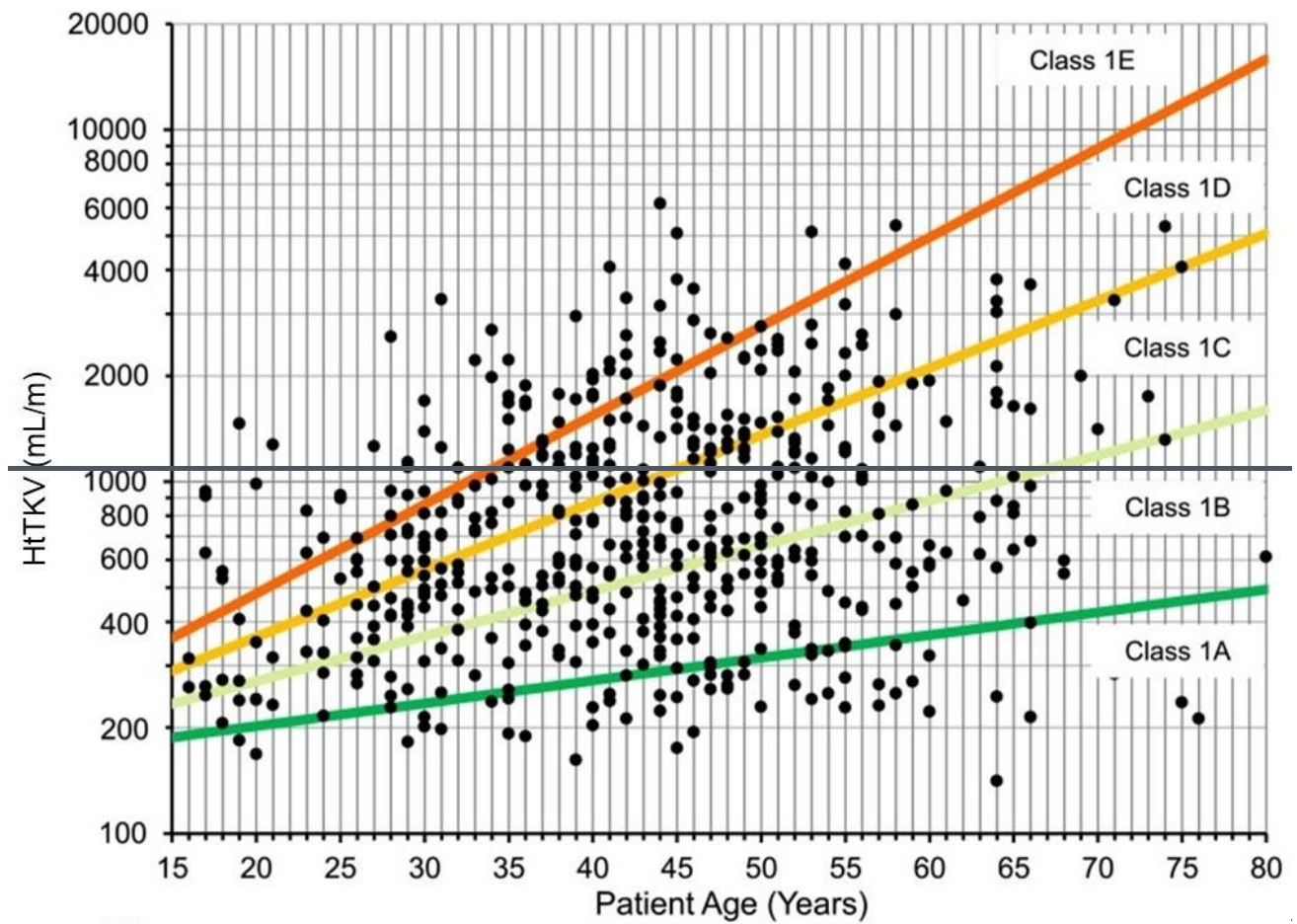
E. 遺伝学的検査でARPKD 原因遺伝子の病的バリエーション(変異)が同定された場合

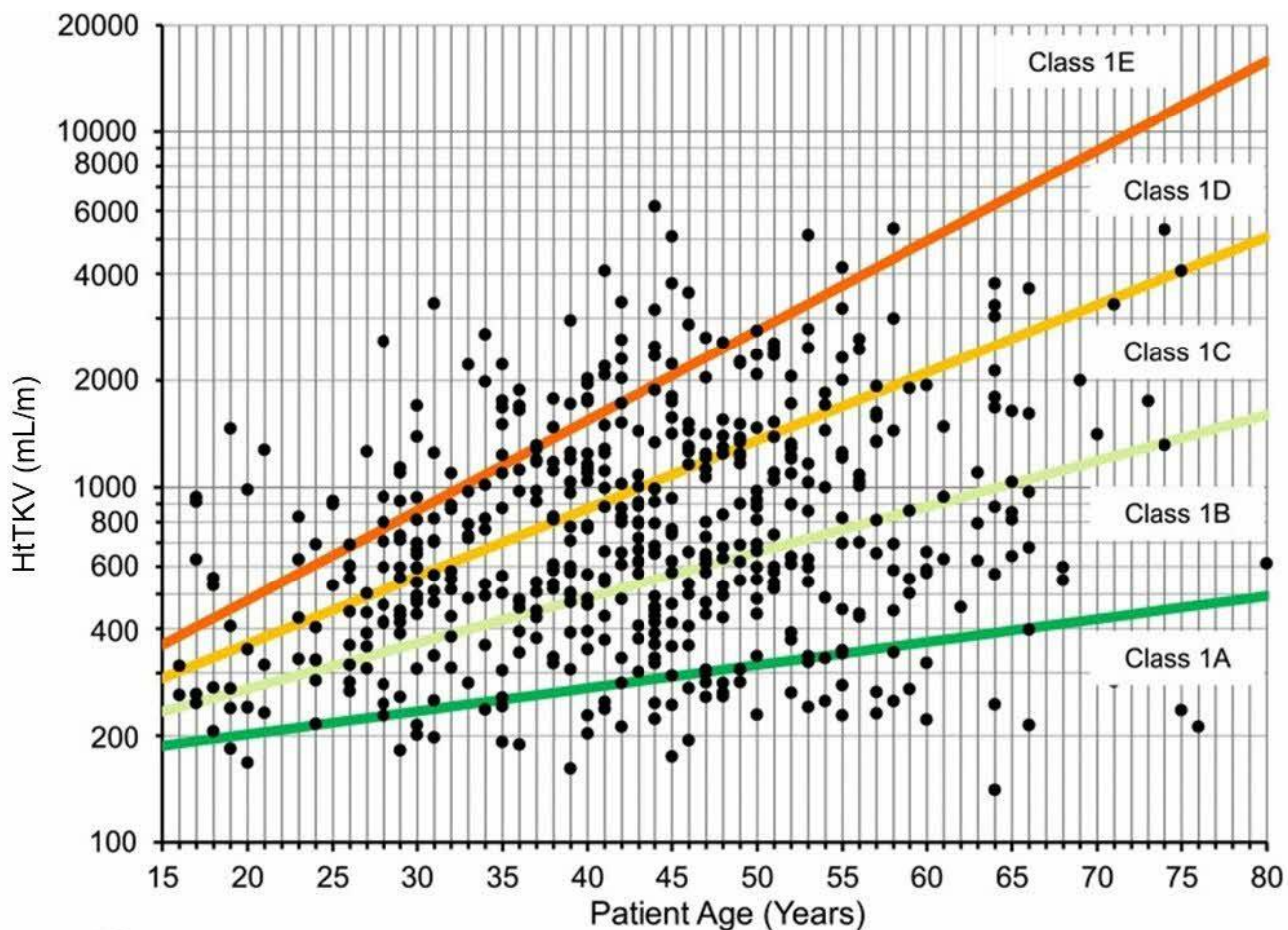
注) truncating mutation: nonsense variant や frameshift variant など、早期終止コドンの出現等により、短縮タンパクまたは loss of function を来すことが予測される変異

CKD 重症度分類ヒートマップ

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

※Mayo 分類は定型的腎嚢胞を有する ADPKD 症例において、身長で補正された腎容積(HtTKV: mL/m)と年齢を使って以下の様に Class 1A から 1E に分類することで、腎容積を測定してから末期腎不全に至るまでの期間を推測する分類法である。





※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 86 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(PAH)は、極めてまれな、特肺動脈壁に原因と思われる基礎疾患を持たない不明の細胞増殖性病変が起こる結果、肺血管内腔狭小化、高度の肺高血圧を主徴とする血流障害、そして右心機能不全が招来され完治が望めない難治性疾患である。男女比は1:1.7と女性に多く、PAHは一つの病気ではなく複数の病型(フェノタイプ)を有しており、病態に応じた治療が必要である。PAHに対する根治的治療法はなく、適切な治療を受けていても日常生活の負担は継続し長期療養が必要になる。無治療の場合には極めて予後不良である。乳幼児から高齢者まで幅広い年齢層に発症し、総じて年齢も若年で、妊娠可能年齢の若い女性に好発する。により病態は異なる。小児期は性差が無く、成人期では60歳代までは女性の割合が多いが、70歳以降では男女がほぼ同数になっている。治療の進歩により小児期から成人期へ移行しうる例も出てきており、移行期医療の対象疾患となっている。発症頻度は100万人に1~2人、3~4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ある。右心機能不全は全身への酸素運搬能の低下を招き、労作時に生体で必要とされる酸素量が不足、労作時呼吸困難が生じ常に日常生活に支障を来す病態である。日常生活に負担のかかるWHO肺高血圧症機能分類(WHO-FC)2-3年でも、労作時は組織低酸素状態となるため、在宅酸素療法(HOT)が必要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なる。HOTを導入しても知られてきた。そこからの離脱は困難であり生涯の治療継続が必要となる。本症はこれまで治療法が皆無であったが、に対する治療として1990年以降に次々と作用機序、投与経路の異なる複数の治療薬が開発され、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、薬剤が、治療抵抗性の例では、適切な時期に肺血管壁細胞増殖性変化のためある程度の改善しか望めず、また経年的に薬物療法の効果が減弱、病態悪化してくるPAH症例も多い。薬物治療に抵抗性の症例に対しては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。

PAH関連遺伝子のうち、BMPR2遺伝子変異の頻度が最も高くPAH患者の約15%に認められている。それ以外の遺伝子異常はそれぞれ1~2%とされている。BMPR2変異保有者がPAHを発症する生涯リスクは約20%、日本人患者を対象とした浸透率は男性13%、女性44%と報告されている。BMPR2変異による遺伝性PAHでは、BMPR2の単塩基置換のみでなく、エキソン欠失・重複といったコピー数多型(CNVs)によって発症する症例が少なからず存在する。遺伝子異常の検索には遺伝カウンセリングが必須であり診療体制の整備が必

要となる。PAH 関連遺伝子異常が肺血管壁の細胞増殖性変化につながる機序は未解明である。

### 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。いずれも軽度の軽症肺高血圧高血圧症では自覚症状が出現しにくく(診断が困難であり)、症状が出現したときには、既に高度の肺高血圧高血圧症が認められる成立していることが多い。また、高度肺高血圧症にでは右心不全病態が進行し、心拍出量は低下、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 PAH と診断された場合には内科的薬物療法が試みられる。肺血管の反応性が高い症例に対する内科的治療法は近年飛躍的に発展した。現在我が国では高用量 Ca 拮抗薬、プロスタサイクリン (PGI<sub>2</sub>) 経路に属するプロスタサイクリン作用する PGI<sub>2</sub> とその誘導体 / PGI<sub>2</sub> 受容体作動薬、エンドセリン経路に属する作用するエンドセリン受容体拮抗薬 (ERA)、及び、および一酸化窒素 (NO) 経路に属する作用するホスホジエステラーゼ 5 阻害薬 (PDE5-I) のそれぞれ / 可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激薬の異なった 3 系統の特異的 PAH 肺血管拡張薬ならびに、2025 年 6 月には、肺血管リモデリング改善作用を有するアクチビンシグナル阻害薬であるソタテルセプトが保険適用となっている。心臓にかかる容量負荷に対しては利尿薬等を適切に使用する。右心不全悪化の場合には薬物治療薬が存在する以外に安静、酸素療法が必要となり、日常生活に支障を生じる。

### 5. 予後

IPAH/HPAH PAH の自然歴は極めて予後不良で、旧来治療薬開発前の報告では、特発性 PAH 発症後の平均生存期間は成人例成人未治療の場合 2.8 年で、死因は突然死、右心不全、咯血が多いと報告されていたる。小児の未治療 IPAH/HPAH PAH 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研究の解析結果では、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が、生涯に亘るわたる継続治療が必要になる。



#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数 (令和元年度医療受給者証保持者数 令和4年度 特定医療費受給者証所持者数)  
3,934 4,529 人
2. 発病の機構  
不明 (一部、遺伝子異常が も示唆されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(肺血管拡張薬による予後改善)

4. 長期の療養

必要(進行性診断が確定した場合、生涯の治療継続が必要になる)

5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業学会関与の診断基準を研究班にて改訂等)

~~6. 6. 重症度分類~~

~~NYHA心機能分類と、WHO肺高血圧高血圧症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(WHO-FC) II 度以上を医療費助成の対象とする。~~

~~小児慢性特定疾病から指定難病に移行する場合は注釈をつけた。また、更新時は Stage 3以上、NYHA II 度以上又は肺血管拡張薬を使用している場合を対象治療継続下で判断するものとする。~~



○ 情報提供元

呼吸器系難治性疾患調査政策研究班(呼吸不全)「呼吸不全事業」難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授 巽浩一郎

## <診断基準>

Definite を対象とする。

### A. 検査所見

肺動脈性肺高血圧症の診断には、1. 右心カテーテル検査による肺動脈性で前毛細血管性肺高血圧症の所見(以下の肺高血圧の診断とともに、臨床分類における鑑別診断及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)(b)~c全てを共に満たす

(a) 肺動脈圧の上昇(a. 安静時肺動脈平均圧で25mmHg以上、かつ(mPAP)> 20 mmHg、

b. 肺血管抵抗で3(PVR)> 2 Wood unit、Unit(WU)、

ただし小児では肺高血圧症の診断にPVRの代わりに肺血管抵抗係数(PVRI)  $\geq 3 \text{ Wood Unit} \cdot \text{m}^2$  (WU·I)が用いられる。

240dyne·sec·cm<sup>-5</sup>以上)

(b) c. 肺動脈楔入圧(左心房圧)は正常(PAWP)  $\leq 15\text{mmHg}$  以下)。

②2. 肺血流シンチグラムにてでの区域性血流欠損なし(特発性又は遺伝性肺動脈性慢性血栓栓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、右室拡大所見を認めること。除外)

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化

③心電図で右室肥大所見

④遺伝性肺動脈性肺高血圧症(HPAH)ではBMPR2を含む発症原因遺伝子異常の検査および遺伝カウンセリングを考慮

#### (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)

### B. 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分類すること。

①特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症

②膠原病(結合組織病)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

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、手術不能症例およ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。

④門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症

⑤HIV 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 動脈性肺高血圧症

⑦薬剤誘発性肺動脈性肺高血圧症は、原因薬剤の同定／中止により改善する可能性があり、肺動脈性肺高血圧症の認定基準に合致しており、治療が必要な期間のみ認定する。

⑦呼吸器疾患／低酸素血に合併併存した肺動脈性肺高血圧症

ただし、先天性シャント性心慢性呼吸器疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症／低酸素血症の場合存在のみでは、手術不能症例及び手術施行後も説明のできない肺動脈性肺高血圧症が残存併存する場合には肺動脈性肺高血圧症と診断して良い。ただし呼吸器疾患／低酸素血症のみでは説明できないと判断した理由を対象とする。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「症状の概要、経過、特記すべき事項」などの画像所見、などの検査所見を添付」の欄に記載すること。

### C. 鑑別診断

#### (5) 下記

以下の肺高血圧高血圧症を来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を招来しうるもので、これらを除外する。

①① 左心系疾患による肺高血圧症 (II 群肺高血圧症)

②② 慢性呼吸器疾患及び／又は／低酸素血症による肺高血圧症 (III 群肺高血圧症)

③③ 慢性血栓性肺高血圧症 (IV 群肺高血圧症)

④④ 肺静脈閉塞症／肺毛細血管症肺毛細血管腫症 (PVOD／PCH)

⑤その他の⑤ 二次的肺高血圧症

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。症

#### (6) 認定基準

以下の項目を全て満たすこと

##### 1) ＜診断のためのカテゴリー＞

Definite: Aの1および2を満たし、Bの①～⑦のいずれかに該当し、Cを全て除外できる

## <参考事項>

### (1)検査所見

#### ①心エコー検査

TRPG 高値や右心系の拡大などの所見の。なお、新規申請時は右心カテーテル検査所見及び肺血流シンチグラム所見を満たすこと。

2) 除外すべき疾患の全てを除外できること。

3) 肺動脈性による肺高血圧症の存在確認が必要である。

#### ②胸部 X 線写真

肺門部肺動脈陰影の拡大、心拡大など肺高血圧症が示唆される所見

#### ③心電図

右軸偏位および右房負荷、右室肥大など肺高血圧症が示唆される所見

### (2)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

分類①～⑦④肺高血圧症のいずれかに該当存在を示唆すること。聴診所見

### (3)小児慢性特定疾病 PAH からの移行

小児慢性特定疾病 PAH から指定難病 PAH への移行は新規申請となるが、小児慢性特定疾病 PAH 診断時の自覚症状、右心カテーテル検査での mPAP 値、PVR 値ないしは肺血管抵抗係数(PVRI)で判断することも可能である。右心カテーテル検査未施行の場合は、検査施行後に新規申請とする。

---

<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-FC)

- 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: どんな身体活動も全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及び／又は疲労がみられる。  
どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。

（重症度はWHO肺高血圧症機能分類（WHO-FC）にて判定する（下記参照）。

WHO-FC II 度以上を認定対象とする。

<u>I度: 身体活動に制限のない肺高血圧症患者</u>
<u>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。</u>
<u>II度: 身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者</u>
<u>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。</u>
<u>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。</u>
<u>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。</u>
<u>IV度: どんな身体活動も全て苦痛となる肺高血圧症患者</u>
<u>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及び／又は疲労がみられる。</u>
<u>どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。</u>

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
Stage1	WHO-FC/NYHA I~II	$40 > mPAP \geq 25$ mmHg	—	使用なし
Stage2	WHO-FC/NYHA I~II	$mPAP \geq 40$ mmHg	—	使用なし
Stage3	WHO-FC/NYHA I~II	$mPAP \geq 25$ mmHg	—	使用あり
—	WHO-FC/NYHA III~IV	$mPAP \geq 25$ mmHg	$CI \geq 2.5$ L/min/m <sup>2</sup>	使用の有無に係らず
Stage4	WHO-FC/NYHA III~IV	$mPAP \geq 25$ mmHg	$CI < 2.5$ L/min/m <sup>2</sup>	使用の有無に係らず
Stage5	WHO-FC/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 Stage5

自覚症状、mPAP、CI、肺血管拡張薬使用の項目全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)	肺血管拡張薬使用
Stage1	WHO=FC/NYHA I, II	TRPG < 40 mmHg	使用なし
—	—	または、有意な TR なし	—
Stage2	WHO=FC/NYHA I, II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
—	WHO=FC/NYHA I	TRPG < 40 mmHg	使用あり
—	—	または、有意な TR なし	—
Stage3	WHO=FC/NYHA I~II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用あり
—	WHO=FC/NYHA III	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
—	WHO=FC/NYHA II, III	TRPG < 40 mmHg	使用あり
Stage4	WHO=FC/NYHA II, III	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず
—	WHO=FC/NYHA IV	TRPG < 60 mmHg	使用の有無に係らず
Stage5	WHO=FC/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=FC 分類、mPAP の値に関係なく Stage5

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

更新時は Stage3 以上又は NYHA II 度以上または肺血管拡張薬を使用している場合を いずれも II 度以上を認定対象とする。

<p><u>I度: 身体活動に制限のない肺高血圧症患者</u></p> <p>—— <u>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。</u></p>
<p><u>II度: 身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者</u></p> <p>—— <u>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。</u></p>
<p><u>III度: 身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者</u></p> <p>—— <u>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。</u></p>
<p><u>IV度: どんな身体活動も全て苦痛となる肺高血圧症患者</u></p> <p>—— <u>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及び/又は疲労がみられる。どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。</u></p>

参考)

—— Stage3 以上では少なくとも2年に一度の心臓カテーテル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、病態により心臓カテーテル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 25mmHg に匹敵する。TRPG の 60mmHg は、mPAP の 40mmHg に匹敵する。~~

薬剤誘発性 PAH では PAH を誘発した薬剤は除かれていても、特発性 PAH と同様、日常生活に負担のかかる自覚症状が続く場合に認定更新とする。

肺移植、心肺移植を受けて病態が改善した場合でも有症状で免疫抑制薬投与を含めて生涯に亘わたる療養が必要であれば認定更新とする(肺移植を受けた日付を記載する。なお、主に更新申請ではあるが、PAH の診断時情報の提供が可能であれば移植後の新規申請も可能とする)。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 87 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。異なる希少病態である。PVOD/PCHの内科的治療には限界があり、確定診断された場合には肺移植登録が必要となる。肺高血圧症における肺血管病変は肺動脈から静脈/毛細血管領域に連続して存在しうること、従来PAHと診断していた症例において静脈/毛細血管病変が混在しうることが近年明らかとなった。遺伝性PVOD/PCHの診断には、臨床所見・画像所見に加えて遺伝学的検査の実施によるEIF2AK4両アレル変異の検出が推奨される。病理組織学的にPVODは肺静脈の内膜肥厚や線維化等による閉塞を認め、PCHは肺胞壁の毛細管増生を特徴とするが、PVOD/PCH診断のための肺生検は危険であり推奨されていない。そこでPAHにPVOD/PCH様病変の混在が疑われる場合には、臨床症状、胸部CT所見、動脈血液ガス分析、肺拡散能力を含む呼吸機能検査と共に遺伝学的解析を加えて評価することが望ましい。PVOD/PCHの典型例では胸部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。一般臨床においてPVOD/PCHに遭遇する可能性は極めて低い~~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疑いがある。したがって、特発性肺動脈性~~場合~~には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の専門家に相談すべきである。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。

特発性および遺伝性PVOD/PCHの原因は不明である。EIF2AK4両アレル変異を認める症例の発症年齢は若く、一方EIF2AK4両アレル変異を認めない症例の発症年齢は中高年が多く、遺伝子異常関与の程度は発症年齢により異なることが示唆されている。遺伝性PVOD/PCHに関して、ESC/ERS 2022肺高血圧症ガイドラインに記載されているEIF2AK4両アレルの病的バリエーションのみがPVOD/PCHを発症するわけではない。EIF2AK4遺伝子変異に関する病的バリエーションは特定されておらず、複合ヘテロでも発症しうる常染色体潜性遺伝疾患である。日本でも、肺血管拡張薬抵抗性PAHの中にEIF2AK4遺伝子変異症例が報告されている。しかしEIF2AK4遺伝子変異とPVOD/PCH発症機序の関係は解明されていない。全身性強皮症(SSc)にPAH

病変と同時に静脈病変(PVOD様病変)を伴う場合があることは以前より知られている。しかしSSc-PAHにおいてPVOD様病変がどの程度併存するのか、SSc-PAHにおけるPVOD/PCH様病変と特発性PVOD/PCHの病態の異同はあるのかに関しては現時点で明確な答えはない。

### 3. 症状

—肺高血圧に伴う進行性の非特異的症状である。臨床症状はPAHと類似するが、(労作時息切れ、遷延性咳嗽、下肢の浮腫、労作時の失神など)しており、PVOD/PCHに特異な症状はない。しかし安静時および労作時低酸素血症の程度が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、労作時の失神など臨床診断がPAHと考えられても、診断時年齢が50歳未満で、%肺拡散能力<55%の場合にはEIF2AK4両アレル病的バリエーション陽性PVOD/PCHである可能性を考慮すべきである。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不明であり、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。本疾患に対して有効性が最も確実と考えられている治療は「肺移植」である。「肺移植」の適応と考えられる患者については、患者および家族に移植に関する情報を提示し慎重に検討する。

年齢、合併症、患者の意向などにより肺移植が行われない場合には、安静、禁煙が必要であり、妊娠も症状を悪化させる。利尿剤利尿薬、酸素投与などの支持療法に加え、選択的肺血管拡張薬(プロスタグランジン系製剤(PGI<sub>2</sub>、エポプロステノロールなど)、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-PAH治療薬(ERA))などが投与されるが、肺血管拡張の使用を考慮する。PAH治療薬が有効だったとする報告も散見され、PAH治療薬使用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患者や家族に十分説明した上で治療薬を使用する。PAH治療薬の使用にあたって最も注意すべき副作用は肺うっ血/肺水腫であり、効果を確認しながら薬剤を緩徐に増量していく必要がある。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。肺うっ血/肺水腫が出現した場合には薬剤中止を考慮する。

### 5. 予後

—内科的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(研究班による特定医療費受給者証所持者数、令和4年度)  
約10025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 心機能分類と新規申請時は、WHO 肺高血圧機能分類(WHO-FC) II 度をもとに作成した研究班によるおおよび肺動脈性肺高血圧症血行動態の重症度分類を用いて、新規申請時は評価して、Stage3~~2~~以上を医療費助成の対象とする。

更新時は Stage3以上、NYHAII 度以上又は肺血管拡張薬を使用している PVOD/PCH の確定診断がなされた場合を、内科的治療には抵抗性である。肺移植に成功した場合、肺高血圧症病態は改善する可能性があるが、生涯、免疫抑制薬等の治療継続が必要となり、医療費助成対象とするなる。

○ 情報提供元

「呼吸不全難治性疾患政策研究事業「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」

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

←臨床

---

＜診断基準＞

主要項目

① Definite を対象とする。

A. 検査所見

1. 右心カテーテル所見が肺動脈性検査で前毛細血管性肺高血圧症 (PAH) の診断基準所見 (以下全て) 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  $25\text{mmHg}$  以上 (mPAP)  $> 20\text{mmHg}$ 、肺血管抵抗で  $3(\text{PVR}) > 2\text{ Wood Unit}$  ←

$240\text{dyne}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$  以上)

(b) (WU)、肺動脈楔入圧 (左心房圧) は正常 (PAWP)  $\leq 15\text{mmHg}$  以下) ←

② 2. PVOD/PCH を疑わせる胸部高解像度 CT (HRCT) 所見 ←

胸膜下組織における小葉間隔壁の肥厚、粒状影、索状影、スリガラス小葉中心性すりガラス様影

(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 選択的肺血管拡張薬 (ERA、PDE5 inhibitor、静注用 PGI<sub>2</sub>) による肺うっ血 / 肺水腫の誘発

副次的項目

① 3. 肺拡散能力の低下 (%DLco  $< 55\%$ )

4. 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

← 右心カテーテル所見による肺高血圧症の程度から推定される以上の PaO<sub>2</sub> 低下

5. 選択的肺血管拡張薬による肺うっ血 / 肺水腫の誘発

B. 遺伝学的検査

EIF2AK4 遺伝子変異あり

C. 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(CTEPH)

#### <指定難病の診断のカテゴリー>

以下の「診断確実例」及び「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。~~

「※特発性／遺伝性 PAH ないしは呼吸器疾患に伴う PAH のどちらにも分類されうる「高齢者に発症する PAH (pulmonary phenotype)」と PVOD/PCH の鑑別が問題になる。Aの「5. 選択的肺血管拡張薬による肺うっ血／肺水腫の誘発」を認める場合は PVOD/PCH と診断する。

#### <診断のカテゴリー>

Definite1: 特発性 PVOD/PCH Aの1及び2、かつAの3～5の2項目以上を満たし、Cを除外できる

Definite2: 遺伝性 PVOD/PCH Aの1及び2、かつAの3～5の2項目以上、かつBを満たし、Cを除外できる

#### <参考事項>

・遺伝性 PVOD/PCH に関しては、EIF2AK4 遺伝子の両アレルの病的バリエーションのみが PVOD/PCH を発症するわけだけではない。EIF2AK4 遺伝子変異はなく、複合ヘテロでも発症しうる(常染色体潜性遺伝疾患)である。また、肺血管拡張薬抵抗性—肺動脈性肺高血圧症(pulmonary arterial hypertension: PAH)の中にも EIF2AK4 遺伝子変異症例が報告されている。

・心エコー検査所見: 新規・更新申請いずれの場合も該当部位に検査結果を記載すること。なお、新規申請時は右心カテーテル検査による肺高血圧症の存在確認が必要である。

#### ・PVOD/PCH 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2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1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及び増生。さらに PVOD に準じた末梢肺静脈病変を認める場合も のための肺生検は危険であり。推奨されない~~

<重症度分類>

Stage3 重症度はWHO肺高血圧症機能分類(WHO-FC)にて判定する(下記参照)。

WHO-FC 新規・更新いずれもII度以上を認定対象とする。

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:どんな身体活動も全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及び/又は疲労がみられる。

どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。-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。

起こる。

-IV度:どんな身体活動も全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及び/又は疲労がみられる。

どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。

肺移植、心肺移植を受けて病態が改善した場合でも有症状で免疫抑制薬投与を含めて生涯にわたる療養が必要であれば認定更新とする(肺移植を受けた日付を記載する。なお、診断時情報の提供が可能であれば移植後の新規申請も可能とする)。

肺高血圧機能分類

(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
Stage1	WHO-PH/NYHA I~II	$40 > mPAP \geq 25$ mmHg	—	使用なし
Stage2	WHO-PH/NYHA I~II	$mPAP \geq 40$ mmHg	—	使用なし
Stage3	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 <sup>2</sup>	使用の有無に係らず
Stage4	WHO-PH/NYHA III~IV	$mPAP \geq 25$ mmHg	$CI < 2.5$ L/min/m <sup>2</sup>	使用の有無に係らず
Stage5	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 Stage5

自覚症状、mPAP、CI、肺血管拡張薬使用の項目全て移植、心肺移植を満たす最も高い Stage を選択。

なお、選択的肺血管拡張薬を使用したため受けて病態が悪化し、投薬を中止改善した場合でも有症状で免疫抑制薬投与を含めて生涯には、肺血管拡張薬の使用亘る療養がなくても、Stage3以上必要であれば認定更新とする(登録時に、過去の肺血管拡張薬使用歴肺移植を受けた日付を記載すること)。

(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
Stage1 —	WHO-PH/NYHA I, II —	TRPG < 40 mmHg または、有意な TR なし	使用なし —
Stage2 — —	WHO-PH/NYHA I, II WHO-PH/NYHA I —	TRPG ≥ 40 mmHg TRPG < 40 mmHg または、有意な TR なし	使用なし 使用あり —
Stage3 — —	WHO-PH/NYHA I~II WHO-PH/NYHA III WHO-PH/NYHA II, III	TRPG ≥ 40 mmHg TRPG ≥ 40 mmHg TRPG < 40 mmHg	使用あり(過去使用も含む) 使用なし 使用あり
Stage4 —	WHO-PH/NYHA II, III WHO-PH/NYHA IV	TRPG ≥ 60 mmHg TRPG < 60 mmHg	使用の有無に係らず 使用の有無に係らず
Stage5 —	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 Stage5

自覚症状、TRPG、肺血管拡張薬使用の項目全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、Stage3以上。なお、主に更新申請ではあるが、PAH の診断時情報の提供が可能であれば新規申請も可能とする(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1度の心臓カテーテル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、病態により心臓カテーテル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25mmHgに匹敵する。TRPGの60mmHgは、mPAPの40mmHgに匹敵する。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

## 88 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、肺血流分布及び肺循環動態の異常が6か月3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20mmHgを超える肺高血圧を合併している例を、肺高血圧症(PH)を伴う慢性血栓塞栓性肺高血圧症(疾患(CTEPD: chronic thromboembolic thromboembolic pulmonary disease)ないしは慢性血栓塞栓性肺高血圧症(chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH)という。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。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に統一された肺血栓塞栓症がなぜ慢性化するのかの機序は解明されておらず、それゆえCTEPHに対する根治的治療はなく、適切な治療を受けていても日常生活の負担は継続し長期療養が必要である。無治療の場合には極めて予後不良である。40歳以降の発症がほとんどであり70歳代発症がピークとなり、女性は男性の約2倍となっている。診断された場合は生涯にわたる抗凝固療法の継続が必要となる。

#### 2. 原因

CTEPH肺血栓塞栓症の原因は深部静脈血栓症の原因と同じではあり、血液凝固能の亢進、静脈血流のうっ滞、静脈壁の障害の3つの要因が重要となる。肺血栓塞栓症では血栓塞栓による肺動脈閉塞の程度が肺高血圧症の成立要因として重要で、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。ある。血栓塞栓の反復と中枢側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で見られるような成立の主原因と考えられる。それ以外の要因として、①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末梢側の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として関与していると考えられる。CTEPHは海外では性差はないが、我が国わが国では女性に多く、また深部静脈血栓症のみの存在では頻度が低いHLA-B\*5201やHLA-DPB1\*0202と関連する症例がみられことががみられる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CTEPH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自覚症状は出現しにくく(診断が困難であり)、症状が出現したときには既に高度の肺高血圧高血圧症が認められることが多い。また、高度肺高血圧症にはの程度が高度の場合、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、慢性肺血栓塞栓症/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、(1)手術で到達可能な肺動脈内に線維性の閉塞／狭窄を認める患者に対する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、(PEA)、(2)カテーテルを用いたで対処可能な閉塞／狭窄病変に対する(経皮経管的肺動脈拡張術(BPA 又は PTPA)の有効性が発表されつつある。さらに)、(3)手術適用適応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は、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、プロスタサイクリン受容体作動薬であるセレキシパグが用いられる。挙げられる。WHO FC ≥ II、mPAP > 20 mmHg、PVR > 2 WU、BPA にて到達しうる血栓塞栓が存在する場合には BPA にて狭窄した肺血管内腔の拡張が試みられる。CTEPH の治療方針でとしては、まず正確な確定画像診断と重症度による血栓／塞栓部位の同定、右心カテーテル検査／心エコー検査による右心負荷の評価を行うことが必要である。次いで、病状の進展防止進行を期待して抑制するため、血栓再発予防と二次血栓形成予防のためのを目標として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、下大静脈フィルター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、初期対応として重要な点は、本症の治療に習熟した専門施設へ紹介し、肺動脈内膜摘除術又 PEA または経皮経管的肺動脈拡張術 BPA の適応を検討する必要がことである。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では PEA でなく BPA の選択を考慮する。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、セレキシパグの投与を考慮する。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、内科治療抵抗例／無治療例で平均肺動脈圧が 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、一般にはあり予後不良である。一方、CTEPH に対しては手術(肺動脈血栓内膜摘除術)PEA または BPA の適切な施行により 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  $1000 \sim 1100 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-5}$  を超える例の予後は不良である期待されるが、肺血栓塞栓の完全除去、治癒は望めない。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 令和 4 年度医療受給者証保持者数 特定医療費受給者証所持者数)  
1,8105,230 人
2. 発病の機構  
不明

不明(発症原因不明の肺動脈の血栓／塞栓症)

3. 効果的な治療方法

未確立

未確立(PEA、BPA、肺血管拡張療法による治療効果が期待されている)

4. 長期の療養

必要(肺高血圧の症状が残存する。診断が確定した場合、生涯の抗凝固療法継続が必要になる)

5. 診断基準

あり(学会関与の診断基準)

6. 重症度分類

WHO 肺高血圧機能分類(WHO-FC) II度以上を医療費助成の対象とする。NYHA 心機能分類と、新規申請時は、肺動脈圧値および肺血管抵抗値の上昇を認め、日常生活に負担のかかるWHO 肺高血圧高血圧症機能分類をもとに作成(WHO-FC)を有している場合に医療費助成の対象とする。

GTEPHの確定診断がなされた場合、原則として生涯にわたる抗凝固療法継続が必要となる。

更新時、PEA/BPAを含め肺高血圧症の程度が改善した研究班の重症度分類を用いて、Stage2以上の場合でも、日常生活に負担のかかる自覚症状がある場合に医療費助成の対象とする。

○ 情報提供元

「呼吸不全難治性疾患政策研究事業」「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授 巽浩一郎

## <診断基準>

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

1. 肺動脈圧の上昇(Definiteを対象とする)。

#### A. 検査所見

##### 1. 右心カテーテル検査で前毛細血管性肺高血圧症の所見(以下全て)を満たす

安静時の肺動脈平均圧が $\geq 25\text{mmHg}$ 以上)

2.  $(\text{mPAP}) > 20\text{ mmHg}$ 、肺血管抵抗(PVR) $> 2\text{ Wood Unit (WU)}$ 、肺動脈楔入圧(左心房圧)が正常( $\text{PAWP}) \leq 15\text{mmHg}$ 以下)

##### ②2. 肺換気・血流シンチグラム所見での区域性血流分布欠損を認める

換気分布に異常のない区域性血流分布欠損(segmental defects)が3か月以上の、血栓溶解療法または抗凝固療法施行後も6か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か月後に不変の確認が必要である。抗凝固療法によって開始後も3か月以上続く確認される

##### ③3. 肺動脈造影所見

検査での慢性化した血栓による変化として、を認める

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一つが証明される。などの慢性化した血栓による変化を認める

##### ④4. 胸部造影 CT 所見

造影 CTにて、検査での慢性化した血栓による変化として、を認める

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一つが証明される。などの慢性化した血栓による変化を認める

### (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
2. 心ドプラ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 $40\text{mmHg}$ 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<sub>2</sub>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(CTR $\geq$ 50%)
3. 肺野血管陰影の局所的な差(左右又は上下肺野)

#### B. 鑑別④心電図

1. 右軸偏位及び右房負荷
2. V1 での R $\geq$ 5mm 又は R/S $>$ 1、V5 での S $\geq$ 7mm 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)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／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

#### <診断のカテゴリー>

以下の項目を全て満たすこと。

- ④ Definite: Aの1及び2を満たし、かつAの3もしくは4のいずれかを満たし、Bを除外できる

## <参考事項>

### (1) 参考とすべき検査所見

#### ① 心エコー検査

TRPG 高値や右心系の拡大などの所見。なお、新規申請時

1) 診断のための検査所見の は右心カテーテル検査所見を満たすことによる肺高血圧症の存在確認が必要である。

#### ② 動脈血液ガス所見

低炭酸ガス血症を伴う低酸素血症 ( $\text{PaCO}_2 \leq 35\text{Torr}$ 、 $\text{PaO}_2 \leq 70\text{Torr}$ ) など、肺血栓塞栓症が示唆される所見

#### ③ 胸部 X 線写真

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 肺門部肺動脈陰影のための検査拡大、心拡大など肺高血圧症が示唆される所見

#### ④ 心電図

の肺動脈造影 右軸偏位および右房負荷、右室肥大など肺高血圧症が示唆される所見ないしは胸部造影 CT

### (2) 主要症状及び臨床所見を満たすこと。

① 労作時の息切れ 4) 除外すべき疾患の全てを除外できること。

※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

手術例及び 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) 手術例及び BPA (PTPA) 施行例

- 手術目あるいは BPA 初回施行目の記載があること。
- 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。)
- 右心カテーテル検査所見又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。
- 除外すべき疾患の全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又は正常値になっていても、治療継続が必要な場合。

- 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。)
- 右心カテーテル検査所見又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。

e)除外すべき疾患の全てを除外できること。

②急性肺血栓塞栓症にみられる臨床症状(突然の呼吸困難、胸痛、失神など)の既往

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)の既往

④胸部聴診上、肺高血圧症を示唆する聴診所見の異常

<重症度分類>

NYHA心機能分類と、**重症度は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肺高血圧症機能分類(WHO-FC)にて判定する(下記参照)。**

**WHO-FC 新規・更新いずれもⅡ度以上を認定対象とする。**

NYHA心機能分類

- I度:通常的身體活動では無症状
- II度:通常的身體活動で症状発現、身體活動がやや制限される
- III度:通常以下の身體活動で症状発現、身體活動が著しく制限される
- IV度:どんな身體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:身體活動に制限のない肺高血圧症患者

——— 普通的身體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:身體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。普通的身體活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。

III度:身體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體活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。

IV度:どんな身體活動も全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及び／又は疲労がみられる。

どんな身體活動でも自覚症状の増悪がある。

肺高血圧機能分類

(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)	安静時・室内気 PaO <sub>2</sub> (Torr)	肺血管拡張薬使用
Stage1	WHO-PH/NYHA I	mPAP $\geq$ 25mmHg	—	—	使用の有無に係らず
Stage2	WHO-PH/NYHA II	mPAP $\geq$ 25mmHg	—	PaO <sub>2</sub> $\geq$ 70torr	使用の有無に係らず
Stage3	WHO-PH/NYHA II	mPAP $\geq$ 25mmHg	—	PaO <sub>2</sub> $<$ 70torr	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA II	mPAP $\geq$ 25mmHg	—	—	使用あり
—	WHO-PH/NYHA -III~IV	mPAP $\geq$ 25mmHg	—	—	使用の有無に係らず
Stage4	WHO-PH/NYHA -III~IV	mPAP $\geq$ 30mmHg	—	—	使用の有無に係らず
Stage5	WHO-PH/NYHA -I~IV	—	PVR $\geq$ 1,000 dyn.s.cm <sup>-5</sup> (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 PaO<sub>2</sub>、肺血管拡張薬の項目全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)	肺血管拡張薬又はHOT使用
Stage1	WHO-PH/NYHA I	—	—	使用の有無に係らず
Stage2	WHO-PH/NYHA II	—	—	使用の有無に係らず
Stage3	WHO-PH/NYHA II~IV	TRPG < 40mmHg	mPAP < 25mmHg	使用あり
—	WHO-PH/NYHA II	TRPG ≥ 40mmHg	mPAP ≥ 25mmHg	使用の有無に係らず
Stage4	WHO-PH/NYHA III~IV	TRPG ≥ 40mmHg	mPAP ≥ 25mmHg	使用の有無に係らず
Stage5	WHO-PH/NYHA I~IV	—	PVR ≥ 1,000 dyn·s·cm <sup>-5</sup> (12.5WU)	使用の有無に係らず
—	WHO-PH/NYHA III~IV	TRPG ≥ 60mmHg	—	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使用の項目全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、更新時に心臓カテーテルを施行した場合には、可能であればその値を使用する。

肺移植、心肺移植を受けて病態が改善した場合でも有症状で免疫抑制薬投与を含めて生涯に亘わたる療養が必要であれば認定更新とする(肺移植を受けた日付を記載する。なお、主に更新申請ではあるが、PAHの診断時情報の提供が可能であれば移植後の新規申請も可能とする)。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 230— 難治性肺胞低換気症候群 (Alveolar Hypoventilation Syndrome: AHS)

### ○ 概要

#### 1-1. 概要

睡眠関連肺胞低換気障害 (sleep-related症候群 (alveolar hypoventilation disorders) に syndrome: AHS) とは以下の6、一般に、覚醒時の動脈血二酸化炭素分圧 (PaCO<sub>2</sub>) が 45 mmHg を超える症候群の総称である。このうち、呼吸調節系の異常を主病態が含まれる。①肥満低換気症候群、②とする「難治性AHS」は国の指定難病に位置づけられており、これには①先天性中枢性低換気症候群 (Congenital central hypoventilation syndrome: CCHS)、③②特発性中枢性低換気症候群 (idiopathic central alveolar hypoventilation: ICAH)、③難治性肥満低換気症候群 (obesity hypoventilation syndrome: 難治性OHS) の3つが含まれる。

CCHS、ICAHでは覚醒時においてもPaCO<sub>2</sub>値が間欠的に45mmHgを超える、45mmHg以下となるなど変動を認めることも多い。難治性OHSは、指定難病に該当しないOHSと概念の区別を必要とする。OHSの診断基準は覚醒時のPaCO<sub>2</sub>が45mmHgを超えることであるが、難治性OHSは呼吸調節系の異常がより顕著であり、覚醒時のPaCO<sub>2</sub>が50mmHg以上であること、減量や睡眠中の標準的な陽圧換気療法を適切に行っているにもかかわらず覚醒時の低換気が残存すること、が定義上の条件となっている。

これらの難治性AHSの3疾患は、睡眠呼吸障害 (sleep disordered breathing: SDB) の1病態である睡眠関連低換気障害 (sleep related hypoventilation disorders: SRHDs) を併存する。SRHDsには、難治性AHSの3疾患に加え、④視床下部機能障害を伴う遅発性中枢性低換気、④特発性中枢性肺胞低換気症候群、⑤薬剤や物質による低換気、⑥身体障害に起因する低換気の6病態が含まれる。SRHDsの6疾患は、SDBSDBの別の1病態である睡眠時無呼吸低呼吸 (閉塞性、中枢性) を合併することが多い。特にOHSの90%以上は閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸を合併している。

CCHSではヒルシュスプルング病、自律神経機能不全 [不整脈、便秘、体温調節障害など] および神経腫瘍などを併存することもある。CCHS、ICAH、難治性OHSのいずれもが、主要な病態は呼吸調節系の問題であり、肺実質や気道疾患、肺血管病変、胸壁疾患、薬物、物質使用、神経疾患、筋力低下、肥満などによるものではない。CCHSの患者のほとんどが Paired-like homeobox 2b (*PHOX2B*) の遺伝子異常を示し、*PHOX2B*検査は難治性AHSの診断、鑑別に極めて重要である。すなわち、成人発症の難治性AHSはCCHSとICAHの鑑別が困難であるが、*PHOX2B*に異常が認められれば、成人発症CCHS、異常がなければ、ICAHと診断される。また、難治性OHSとの鑑別にもBMIと*PHOX2B*検査が重要である。一般的に、睡眠関連低換気、⑥身体障害による睡眠関連低換気。これらの中で、③、⑤、⑥を除外し、①肥満低換気症候群の一部 (覚醒時の肺胞低換気がCPAPによる治療でも状態はREM (rapid eye movement) 睡眠期に高度になるが、CCHSではREM睡眠よりもNREM (non-REM) 睡眠期に高度になるのが特徴的とする報告がある。呼吸管理をはじめとする管理法の改善しない場合をいう。)、②CCHS、および④特発性中枢性肺胞低換気症候群については、肺胞低換気の主たる病態として呼吸調節系の異常が強く疑われる場合を肺胞低換気症候群 (alveolar hypoventilation syndrome: AHS) とする。肥満低換気症候群における覚醒時の肺胞低換気は肥満の存在とは関係しない。肺胞低換気は様々な病態で起こり得ると普及により、CCHSの成人例は増加傾向にあるものの、長期継続医療が必要

であるので、二次性肺胞低換気症候群の鑑別をして、AHSの診断をする。難治性稀少性疾患であり、発症機序は不明であるが、呼吸中枢機能異常に関係した睡眠関連低換気(覚醒小児から睡眠になると呼吸障害が生じる。)、呼吸調節異常(無意識では生理学的に正常な呼吸状態を維持できない。)が病態の主体である。AHSは、呼吸器・胸郭・肺機能上に明らか成人への移行期医療が重要な異常がない、または軽度の異常があってもAHSの主たる原因とは考えられない。すなわち、呼吸調節上の異常が主たる病態で睡眠時に肺胞低換気(高二酸化炭素血症と低酸素血症)を呈する病態である。肺胞低換気は覚醒中よりも睡眠中に悪化する。課題となっている。

## 2-2. 原因

原因として、呼吸の自動調節(系として、化学(代謝、行動性呼吸)、神経、行動調節)系の異常、睡眠/覚醒機構の障害が主たるものと考えられて存在するが、難治性 AHS では、化学調節系が高度に障害されている。先天性中枢性低換気症候群(CCHS)患者のほとんどでは PHOX2B/PHOX2B 遺伝子変異が病態に関与するみられる。 PHOX2B は染色体 4p12 に位置する PHOX2B 遺伝子異常が病因である。PHOX2B 変異の約 90%は exon3 にある 20 ポリアラニン鎖における 4-13 アラニンの伸長変異 (polyalanine repeat expansion mutation: PARM) であり、伸長変異数によって 24PARM (正常の 20 ポリアラニン鎖に 4 アラニンの伸長変異が加わったもの) から 33PARM に分類されている。残り約 10%はミスセンス、ナンセンス、フレームシフト変異などの非アラニン伸長変異 (Non PARM) を認める。CCHS のほとんどは de novo 変異であるが、一部はモザイクの親または軽症例の親からの遺伝例があり常染色体 顕性優性 遺伝の形式をとる。PHOX2B 遺伝子異常は、ヒルシュプルング病、自律神経機能不全(不整脈、便秘、体温調節障害など)を起こし、神経腫瘍などの原因となる。ICAH、難治性 OHS では特異的な遺伝子異常は同定されていないが、いずれも高二酸化炭素、低酸素に対する化学調節が高度に障害されている。

## 3-3. 症状

睡眠時の低換気が病態の主体であるが、覚醒時にも睡眠低換気の影響が及ぶ。日中の覚醒障害/眠気(過眠)、睡眠時低換気に伴う不眠傾向や中途覚醒などの睡眠障害などが現れることがある。CCHS では自律神経機能異常による諸症状(巨大結腸症、神経堤細胞由来の神経芽細胞種、不整脈、食道蠕動異常、体温調節障害、発汗異常などの多くの自律神経異常による合併症)が出現することがある。呼吸管理が不十分であるため、または神経系の合併症として、CCHS の小児では発達遅滞を呈する症例も少なくない。成長・罹病期間により日中活動性低下に伴う諸症状が進行し、右心不全の徴候(呼吸困難、全身の浮腫など)が出現することもある。

4. 難治性 AHS では夜間の SDB(低換気、睡眠時無呼吸、低呼吸)が管理されていないと、不眠、熟睡感の欠如、日中の眠気、早朝起床時の頭痛などの症状が出現する。また、夜間の高二酸化炭素血症に伴う低酸素血症により呼吸困難や、進行すると浮腫などの右心不全症状の進展を見ることがある。CCHS では ヒルシュプルング病、自律神経機能不全(食道蠕動異常、徐脈を含む不整脈、便秘、体温調節障害、発汗異常など)を起こし、神経腫瘍なども発症することもある。CCHS の小児では夜間の呼吸管理が不十分であると発達遅滞を呈する症例が増加する。成人で発見されることが多い ICAH は、既述の睡眠障害を呈する事もあるが、無症状の患者が、飲酒時、睡眠薬服薬後、麻酔後などに症状が顕在化することも多い。難

治性 OHS の 90%以上は閉塞性睡眠時無呼吸を呈するが、睡眠関連低換気のための患者も存在する。難治性 OHS では、日中の過度の眠気を呈することも多く、覚醒中も存在する高度の高二酸化炭素血症と共に起こる低酸素血症のため、呼吸困難、右心不全を呈しやすい。なお、いずれの病態も夜間の SDB の適切な治療により、CCHS の自律神経機能異常による諸症状以外の症状は軽減、消失し、一見、異常がないように見えることもあるので、症状、特に適切な呼吸管理中に、症状のみで、病態の重症度を判定することはできない。

#### 4. 治療法

— 難治性稀少性疾患であり、根治的治療法は確立されていない。睡眠関連低換気の程度が軽度な場合は、睡眠時のみの治療でも対処可能である(ICAH でごくまれに経過観察のみで、病状観察可能な時期もある)。しかし、重度の場合には、睡眠時・覚醒時共に治療が必要である。CCHS の低換気は有効な治療法がなく、成長によっても改善しない永続性のものである。そのため、適切な呼吸管理により低換気の悪化持続気道陽圧(continuous positive airway pressure: CPAP)、人工呼吸管理(気管切開下人工呼吸管理または非侵襲的陽圧換気(noninvasive positive pressure ventilation: NPPV)が主な呼吸管理になる。適切な呼吸管理を行っても、低酸素血症、右心不全などを伴う場合、酸素投与、投薬なども必要となるが、酸素投与による CO<sub>2</sub> ナルコーシスなどにも留意する。また、難治性 AHS は呼吸器感染症、麻酔時、鎮静剤投与により、肺胞低換気が急激に進行して、呼吸不全の増悪を誘導することがあり、注意が必要である。

CCHS の低換気は重症度が様々であるが、多くの場合、生後から永続的に人工呼吸管理を要する例も多い。特に睡眠中に重度になる血液ガスの悪化は脳、発達障害を起こすので、適切な呼吸管理により低換気の悪化と低酸素血症をできる限り避け、全身臓器への影響を最小限にすることが、患児の quality of life (QOL) や予後改善において最も重要である。気道確保が困難なことから、新生児期、乳児期発見の CCHS では、早期から気管切開下での呼吸管理を行うことが推奨される。一部の患者では、24 時間人工呼吸から夜間睡眠時のみ、あるいは成長に伴いマスク換気に移行できる場合も非侵襲的陽圧換気(noninvasive positive pressure ventilation: NPPV)療法に移行できる場合もある。低酸素血症に対しては酸素投与されることがあるが、酸素投与による低換気の悪化により CO<sub>2</sub> ナルコーシスになる可能性もあるため注意が必要である。CCHS に対する治療として、近年、横隔膜ペーシングが行われるようになり、日中にも低換気がある症例の有効性が明らかになっている。また、夜間にも使用例が増加しつつあり、今後、長期的な有効性も含めた検討が必要である。

低酸素血症に対しては酸素投与されることがあるが、炭酸ガスナルコーシスに注意が必要である。呼吸器感染症、麻酔時、鎮静剤投与により、肺胞低換気が急激に進行して、呼吸不全の増悪を誘導することがあり、注意が必要である。CCHS に対する治療としては、気管切開ないしはマスクによる人工呼吸管理、酸素投与、横隔膜ペーシングなどが行われる。

— 成人の肺胞低換気症候群では、非侵襲的陽圧換気(noninvasive positive pressure ventilation: NPPV)療法がほとんどの例で有効であるが、根治的治療法でなく対症療法である。特発性中枢性肺胞低換気症候群、CCHS 以外の病態で、睡眠呼吸障害の主体が睡眠時無呼吸であり、かつ持続陽圧(continuous positive airway pressure: CPAP)療法で病態が改善される(PaCO<sub>2</sub> が 50 mmHg 未満になる)場合は AHS には含めない。重症例では、気管切開による呼吸管理/人工呼吸療法が必要になる。外国では横隔膜神経ペーシングが行われることがあるが、日本ではまれである。

5-

#### 5. 予後

難治性稀少疾患のため、正確な疫学調査は行われていないが、挿管、気管切開人工呼吸療法／非侵襲的換気-NPPV療法の継続治療が施行されていない適切に行われた場合、夜間予後の突然死改善が多いこと見られる。CCHSの場合、早期発見、適切な呼吸管理より、脳・発達障害の発症予防が報告されている。長期予後は不良と推定される期待でき、生涯のQOLの向上のためにも、睡眠中の呼吸管理を含め日中のPaCO<sub>2</sub>の上昇、低酸素血症に対する管理も重要である。また、CCHSの場合、PHOX2B遺伝子異常に伴うヒルシュスプルング病、自律神経機能不全(不整脈、便秘、体温調節障害など)、頻度的に高い神経腫瘍合併に注意が必要である。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

##### 1. 患者数

難治性AHS全体で約3000-15,000人

##### 2. 発病の機構

不明(CCHSのほとんどはPHOX2B遺伝子変異が発病に関係する。それ以外の難治性AHSでは特定の遺伝子異常はまだ未解明である。)

##### 3. 効果的な治療方法

根治的治療方法はなく、気管切開下人工呼吸療法／非侵襲的換気-NPPV療法などによる対象対症療法が施行されている。

##### 4. 長期の療養

—CCHSのほとんどは遺伝素因-PHOX2B遺伝子異常に基づく疾患であり、それ以外の難治性AHSも含めて長期管理が必要である。

##### 5. 診断基準

—あり(難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班作成の診断基準)

##### 6. あり

##### 6. 重症度分類

—低換気に関する徴候、治療前の低換気の程度、治療の必要性、効果を基に重症度分類を行う。

#### ○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」

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

「先天性中枢性低換気症候群(CCHS)の診断基準・ガイドライン・重症度分類の確立」

研究代表者 東京女子医科大学東医療センター 新生児科 教授 長谷川 久弥

## <診断基準>

難治性 AHS は1)先天性中枢性低換気症候群(CCHS)、2)特発性中枢性肺胞低換気(ICAH)、3)難治性肥満低換気症候群(難治性 OHS)の3つから成るがいずれも睡眠関連低換気を呈する。

### 1)先天性中枢性低換気症候群(Congenital central hypoventilation syndrome: CCHS)

Definite、Probableを対象とする。

#### 1) 肥満低換気症候群

##### A. 症状／徴候

睡眠低換気呼吸調節異常に関係関連する症状／徴候、兆候が一つでもある(目中の過眠、覚醒維持、ヒルシュスプルング病、自律神経機能不全(不整脈、便秘、体温調節障害、一過性でない睡眠時無呼吸)。重症化すると浮腫、息切れなどの右心不全症状がでる自律神経系の異常)、神経腫瘍などを合併することもある。

##### B. 検査所見

肺胞低換気の定義は PaCO<sub>2</sub> 値 > 45 mmHg であるが、測定誤差、日内変動などを考慮し、肥満低換気症候群の認定基準は以下とする。以下の1および2をともに満たすことが必要である。フェノタイプ A: 低換気型、フェノタイプ B: 無呼吸型とする。

#### 1. 覚醒時の動脈血液ガス; PaCO<sub>2</sub> 値 > 睡眠中検査

以下のいずれかを満たす睡眠関連低換気が確認される

a. 動脈血 PCO<sub>2</sub>-PaCO<sub>2</sub> (あるいは代替の経皮または呼気終末 PCO<sub>2</sub>) が 55 mmHg を超えて 10 分以上持続する。

b. 動脈血 PCO<sub>2</sub>-PaCO<sub>2</sub> (あるいは代替の経皮または呼気終末 PCO<sub>2</sub>) が覚醒時仰臥位と比較して睡眠中に 10 mmHg 以上上昇し、50 mmHg、BMI ≥ 30kg/m<sup>2</sup> を超える値が 10 分以上持続する。

2. 終夜睡眠検査(ポリソムノグラフィー: PSG)が診断上必須であり、フェノタイプ A では睡眠中に肺胞低換気を認める。フェノタイプ B では PSG 検査上睡眠時無呼吸が主であり、治療前および CPAP 治療施行後も覚醒時動脈血液ガス PaCO<sub>2</sub> 値 ≥ 50 mmHg であることが診断に必要である。肥満低換気症候群の原因は呼吸中枢機能異常であり、肥満と関係なく肺胞低換気を呈する。CPAP/NPPV 治療後も肺胞低換気を呈する。肥満症の程度が改善しても、明らかな肺胞低換気(覚醒時動脈血液ガス PaCO<sub>2</sub> 値 ≥ 50 mmHg)を呈することが肺胞低換気症候群の診断に必要である。

c. 乳・小児は総睡眠時間の 25%超において、動脈血 PCO<sub>2</sub>-PaCO<sub>2</sub> (あるいは代替の経皮または呼気終末 PCO<sub>2</sub>) が 50mmHg より高い場合に低換気と判定してもよい。安全性を考慮して総睡眠時間は1時間を越えれば可とする。

#### 2. 覚醒時検査所見による代替評価(睡眠中検査が困難な場合)

睡眠中の動脈血 PCO<sub>2</sub>-PaCO<sub>2</sub> (あるいは代替の経皮または呼気終末 PCO<sub>2</sub>) 連続測定が困難な場合、覚醒中の PaCO<sub>2</sub> 値 45 mmHg 以上で代用可能である。

#### 3. ほとんどの症例で PHOX2B 遺伝子変異が存在する。

##### C. 鑑別診断

以下の二次性肺胞低換気症候群を呈する疾患を鑑別する。

1. COPD、胸郭拘束性疾患など肺の閉塞性・拘束性換気障害による低換気

—但し、軽症～中等症 COPD(%FEV<sub>1</sub>≥50%)で PaCO<sub>2</sub>> 55Torr の場合は、肥満低換気症候群の合併を考慮する。%VC が予測値の 60%未満の拘束性換気障害を呈する場合、肥満低換気症候群は除外されるできる。

2. 睡眠時無呼吸症候群(SAS)

—SAS で体重減少後および CPAP 治療後も覚醒時 PaCO<sub>2</sub> ≥ 50 mmHg の場合は、肥満低換気症候群の合併を考慮する。通常の SAS は体重減少により一時的な肺胞低換気は改善する。

3. 神経筋疾患:重症筋無力症

—呼吸中枢の異常に関係しうる中枢神経系の器質的病変を有する場合は除外する。

4. 薬剤(呼吸中枢抑制、呼吸筋麻痺)、代謝性疾患に伴う二次的な肺胞低換気

#### ＜診断のカテゴリー＞

他の睡眠障害、医学的障害、薬物使用、物質使用など

#### ＜診断のカテゴリー＞

Definite: Aを満たし及び、Bの全て1もしくは2及び3を満たし、Cを除外したもの できる

2) 先天性中枢性低換気症候群(CCHS)

A. 症状/徴候

睡眠低換気に関係する症状/徴候が一つでもある(日中の過眠、覚醒維持障害、一過性でない睡眠時低換気・睡眠時無呼吸)。重症化すると浮腫、息切れなどの右心不全症状がでる。

B.

#### ＜参考事項＞

本疾患の原因として、2023 年までは国際的に PHOX2B 変異が診断の必須項目であったが、その後、「ほとんどの症例で PHOX2B 遺伝子変異が存在する」とされるようになった。

#### ＜重症度分類＞

以下の重症度分類を用いて重症度 I 以上を対象とする。

＜CCHS＞	気管切開下人工呼吸/非侵襲的陽圧換気(NPPV)治療
I	常時夜間のみ必要
II	安定時夜間のみ、増悪時一部日中追加が必要
III	安定時においても夜間および日中必要

※横隔膜ペーシング治療は原則 II 期または III 期となる。

2) 特発性中枢性肺胞低換気 (idiopathic central alveolar hypoventilation: ICAH)

Definite および Probable を対象とする。

## A. 検査所見

睡眠時に1) 動脈ライン確保による動脈血液ガス PaCO<sub>2</sub>、2) 経皮二酸化炭素分圧 (T<sub>e</sub>PCO<sub>2</sub>)、3) 呼気終末二酸化炭素分圧 (EtCO<sub>2</sub>) の値を測定する。診断のための検査は、1)~3)の中のどれか一つで良い。睡眠時に動脈血液ガス PCO<sub>2</sub> 値ないしは呼気終末二酸化炭素分圧 (EtCO<sub>2</sub>)、経皮二酸化炭素分圧 (T<sub>e</sub>PCO<sub>2</sub>) の値が 10 分以上 50mmHg を超える(睡眠中に、動脈血液ガスは 10 分以上の間隔をあけて 2 回測定する、EtCO<sub>2</sub>・T<sub>e</sub>PCO<sub>2</sub> は 10 分以上連続モニタリングを行い、50mmHg を下回らない)。

C-1. 睡眠中検査により以下のいずれかを満たす睡眠関連低換気が確認される。

- a. 動脈血 PCO<sub>2</sub>/PaCO<sub>2</sub> (あるいは代替の経皮または呼気終末 PCO<sub>2</sub>) が 55 mmHg を超えて 10 分以上持続する。
- b. 動脈血 PCO<sub>2</sub>/PaCO<sub>2</sub> (あるいは代替の経皮または呼気終末 PCO<sub>2</sub>) が、覚醒時仰臥位と比較して睡眠中に 10 mmHg 以上上昇し、50 mmHg を超える値が 10 分以上持続する。
- c. 乳・小児では、総睡眠時間の 25% 超において、動脈血 PCO<sub>2</sub>/PaCO<sub>2</sub> (あるいは代替の経皮または呼気終末 PCO<sub>2</sub>) が 50 mmHg より高い。安全性を考慮して、総睡眠時間は 1 時間を超えれば可とする。

2. 覚醒時検査所見による代替評価(睡眠中検査が困難な場合)

- a. 覚醒中の PaCO<sub>2</sub> 値が 50 mmHg 以上 で、夜間の低酸素血症などの睡眠呼吸障害が認められる。
- b. 覚醒中の PaCO<sub>2</sub> 値が 45 mmHg 以上 で、夜間の低酸素血症などの睡眠呼吸障害が認められる。

## B. 鑑別診断

以下の二次性肺胞低換気症候群を呈する疾患を鑑別する。

1. 主たる病態が先天性の呼吸器・胸郭・神経・筋肉系の器質的疾患(新生児肺低形成、先天性肺疾患)
2. 肺の閉塞性・拘束性換気障害による低換気
3. 睡眠時無呼吸症候群(SAS)
4. 薬剤(呼吸中枢抑制、呼吸筋麻痺)、代謝性疾患に伴う二次的な肺胞低換気

## D. 遺伝学的検査

1. PHOX2B 遺伝子の変異を認めない。

## CG. 鑑別診断

— 先天性中枢性低換気症候群(CCHS)では PHOX2B 変異(アラニン、非アラニン伸長変異)が報告されている。海外では CCHS の診断に PHOX2B 変異が必須である。

睡眠関連低換気的主要原因として以下を除外できる。

肺実質や気道疾患、肺血管病変、胸壁疾患、薬物使用、神経疾患、筋力低下、肥満など。

## <診断のカテゴリー>

Definite 1: Aの1と、BおよびDを満たし、もしくはCを除外したもの満たす

Definite 2: Aの2aと、BもしくはCを満たす

Probable: Aおよびの2bと、Bを満たし、もしくはCを除外したもの満たす

## ＜参考所見＞

### 合併症

- ・巨大結腸症、神経堤細胞由来の神経芽細胞種、不整脈、食道蠕動異常、体温調節障害、発汗異常などの自律神経異常による合併症の存在は、CCHS の存在を疑う根拠となる。

### 検査所見

- ・終夜睡眠検査(ポリソムノグラフィー:PSG)は診断上必須でないが、施行した場合には低呼吸が主である。
- ・炭酸ガス換気応答試験は、呼吸中枢における炭酸ガスに対する換気応答をみる検査であり、検査が可能な施設において、炭酸ガス換気応答の著明低下を認める場合には、肺胞低換気症候群を疑う強い根拠となる。

### 治療

- ・肺胞低換気の程度が軽度な場合は、睡眠時のみの治療でも対処可能である。しかし、重度の場合には、睡眠時・覚醒時共に治療が必要である。

## 3) 特発性中枢性肺胞低換気症候群

### A. 症状／徴候

睡眠低換気に関する症状／徴候が一つでもある(日中の過眠、覚醒維持障害、一過性でない睡眠時低換気・睡眠時無呼吸)。重症化すると浮腫、息切れなどの右心不全症状がでる。

### B. 検査所見

- 睡眠時に1) 動脈ライン確保による動脈血液ガス PaCO<sub>2</sub>、2) 経皮二酸化炭素分圧(TcPCO<sub>2</sub>)、3) 呼気終末二酸化炭素分圧(EtCO<sub>2</sub>)の値を測定する。診断のための検査は、1)～3)の中のどれか一つで良い。睡眠時に測定した1)～3)の中のどれか一つの値が以下の①または②を満たす。

①10分以上55mmHgを超える(睡眠中に、動脈血液ガスは10分以上の間隔をあけて2回測定する、EtCO<sub>2</sub>・TcPCO<sub>2</sub>は10分以上連続モニタリングを行い、55mmHgを下回らない)。

②10分以上覚醒仰臥位における値と比較して10mmHg以上の上昇を認め、その値が50mmHgを超える(睡眠中に、動脈血液ガスは10分以上の間隔をあけて2回測定、TcPCO<sub>2</sub>、EtCO<sub>2</sub>は最低10分以上モニタリングを行い2回測定する)。

- 診断のための検査は、動脈ライン確保による採血、呼気終末二酸化炭素分圧(EtCO<sub>2</sub>)、経皮二酸化炭素分圧(TcPCO<sub>2</sub>)の中のどれか一つで良い。

### G. ＜重症度分類＞

以下の重症度分類を用いて重症度 III 以上を対象とする。

<u>＜ICAH＞</u>	<u>治療前の PaCO<sub>2</sub></u>
<u>I</u>	<u>覚醒中 PaCO<sub>2</sub> 45 mmHg 未満</u>
<u>II</u>	<u>覚醒中 PaCO<sub>2</sub> 45 mmHg 以上 50 mmHg 未満</u>
<u>III</u>	<u>覚醒中 PaCO<sub>2</sub> 50 mmHg 以上</u>
<u>IV</u>	<u>夜間人工呼吸管理が必要</u>

Y

人工呼吸管理が夜間のみならず、一時でも日中も必要

### 3) 難治性肥満低換気症候群(obesity hypoventilation syndrome: OHS): 難治性 OHS

Definite を対象とする。

a. 睡眠関連低換気が存在し、覚醒中に PaCO<sub>2</sub> 50 mmHg 以上が確認されている。CPAP 治療を行っても、PaCO<sub>2</sub> 値が 45mmHg 以下にならない。

睡眠関連低換気(\*)とは、以下のいずれかを満たした場合である。

①動脈血 PCO<sub>2</sub> (あるいは代替の経皮または呼気終末 PCO<sub>2</sub>) が 55 mmHg を超えて 10 分以上持続する。

②動脈血 PCO<sub>2</sub> (あるいは代替の経皮または呼気終末 PCO<sub>2</sub>) が覚醒時仰臥位と比較して睡眠中に 10 mmHg 以上上昇し、50 mmHg を超える値が 10 分以上持続する。

③乳・小児は総睡眠時間の 25% 超において、動脈血 PCO<sub>2</sub> (あるいは代替の経皮または呼気終末 PCO<sub>2</sub>) が 50mmHg より高い場合に低換気と判定してもよい。安全性を考慮して総睡眠時間は 1 時間を越えれば可とする。

\*なお、睡眠中の動脈血 PCO<sub>2</sub> (あるいは代替の経皮または呼気終末 PCO<sub>2</sub>) 連続測定が困難な場合、覚醒中の PaCO<sub>2</sub> 値 50 mmHg または 45 mmHg で代用可能である。

b. 肥満が存在する(BMI が 30 kg/m<sup>2</sup> 以上、小児では年齢、性別で分けた群の 95 パーセンタイル以上)

c. 低換気の原因が、肺実質や気道疾患、肺血管病変、胸壁疾患、薬物使用、神経疾患、筋力低下、肥満、既知の ICAH あるいは CCHS によるものではない。

#### 鑑別診断

以下の二次性肺胞低換気症候群を呈する疾患を鑑別し、特発性中枢性肺胞低換気症候群の診断とする。

1. COPD、胸郭拘束性疾患など肺の閉塞性・拘束性換気障害による低換気

2. 睡眠時無呼吸症候群(SAS)

SAS で CPAP 治療後も覚醒時 PaCO<sub>2</sub> ≥ 50 mmHg の場合は、特発性中枢性肺胞低換気の合併を考慮する。

3. 神経筋疾患: 重症筋無力症など

呼吸中枢の異常に関係しうる中枢神経系の器質的病変を有する場合は除外する。

4. 主たる病態が先天性の呼吸器・胸郭・神経・筋肉系の器質的疾患(新生児肺低形成、先天性肺疾患)

5. 薬剤(呼吸中枢抑制、呼吸筋麻痺)、代謝性疾患に伴う二次的な肺胞低換気

#### <診断のカテゴリ>

上記、a、b及びcをすべて満たす。

#### A. 身体所見

肥満が存在する。

成人では BMI 30 kg/m<sup>2</sup> 以上、小児では 年齢・性別で分けた群の 95 パーセンタイル以上 とする。

#### B. 検査所見

1. 覚醒時検査所見および治療反応性

覚醒中に PaCO<sub>2</sub> 50 mmHg 以上が確認されている。CPAP 治療を行っても、PaCO<sub>2</sub> 値が 45mmHg 以下にならない。

2. 睡眠中検査により以下のいずれかを満たす睡眠関連低換気が確認される

- a. 動脈血  $PCO_2$  /  $PaCO_2$  (あるいは代替の経皮または呼気終末  $PCO_2$ ) が 55 mmHg を超えて 10 分以上持続する。
- b. 動脈血  $PCO_2$  /  $PaCO_2$  (あるいは代替の経皮または呼気終末  $PCO_2$ ) が覚醒時仰臥位と比較して睡眠中に 10 mmHg 以上上昇し、50 mmHg を超える値が 10 分以上持続する。
- c. 乳・小児は総睡眠時間の 25% 超において、動脈血  $PCO_2$  /  $PaCO_2$  (あるいは代替の経皮または呼気終末  $PCO_2$ ) が 50 mmHg より高い場合に低換気と判定してもよい。安全性を考慮して総睡眠時間は 1+ 時間を越えれば可とする。

### C. 鑑別診断

低換気的主要原因として以下を除外できる。

肺実質や気道疾患、肺血管病変、胸壁疾患、薬物使用、神経疾患、筋力低下、既知の ICAH あるいは CCHS

#### <診断のカテゴリー>

— Definite: A と B の 1 及び および B を満たし B の 2、C を除外したものすべてを満たす

#### <参考所見>

##### — 治療

— ~~肺胞低換気の程度が軽度な場合は、睡眠時のみの治療でも対処可能である。~~

~~しかし、重度の場合には、睡眠時・覚醒時共に治療が必要である。~~

#### <重症度分類>

以下の重症度分類を用いて重症度 III 以上を対象とする。

— 以下の重症度分類を用いて重症度 3 以上を対象とする。

#### 息切れを評価する修正 MRC (mMRC) 分類グレード

0: 激しい運動をした時だけ息切れがある。

1: 平坦な道を早足で歩く、あるいは緩やかな上り坂を歩く時に息切れがある。

2: 息切れがあるので、同年代の人よりも平坦な道を歩くのが遅い、あるいは平坦な道を自分のペースで歩いている時、息切れのために立ち止まることがある。

3: 平坦な道を約 100m、あるいは数分歩くと息切れのために立ち止まる。

4: 息切れがひどく家から出られない、あるいは衣服の着替えをする時にも息切れがある。

重症度	自覚症状	動脈血液ガス分析		治療状況
		$PaCO_2$	$PaO_2$	
	息切れの程度	$PaCO_2$	$PaO_2$	NPPV/HOT 治療
1	mMRC $\geq 1$	$PaCO_2 > 45$ Torr	問わず	問わず

2	mMRC $\geq$ 2	A: PaCO <sub>2</sub> > 50Torr, B: >52.5 Torr		CPAP/NPPV 継続治療必要
3			PaO <sub>2</sub> $\leq$ 70 Torr	CPAP/NPPV/HOT 継続治療必要
4		A,B: PaCO <sub>2</sub> > 55Torr	PaO <sub>2</sub> $\leq$ 60 Torr	NPPV/HOT 継続治療必要
5	mMRC $\geq$ 3 A,B: PaCO <sub>2</sub> > 60Torr			
<p>自覚症状、動脈血液ガス分析(PaCO<sub>2</sub>、かつ PaO<sub>2</sub>)、治療状況の項目全てを満たす最も高い重症度を選択、複数の重症度にまたがる項目については他の項目で判定する。</p> <p>動脈血液ガス分析には、診断基準により覚醒時、睡眠時のいずれかが含まれる。診断基準により、経皮二酸化炭素分圧(TcPCO<sub>2</sub>)、呼気終末二酸化炭素分圧(EtCO<sub>2</sub>)に置き換えが可能である。</p> <p>HOTに関しては治療後、夜間を含めて改善すれば中止は可能。</p> <p>PaCO<sub>2</sub>の項目のA、Bは、肥満低換気症候群のフェノタイプA:低換気型、フェノタイプB:無呼吸型を示す。</p>				

<u>&lt;難治性 OHS&gt;</u>	<u>持続気道陽圧(CPAP)治療後</u>
<u>I</u>	<u>覚醒中 PaCO<sub>2</sub> 45 mmHg 未満</u>
<u>II</u>	<u>覚醒中 PaCO<sub>2</sub> 45 mmHg 以上 50 mmHg 未満</u>
<u>III</u>	<u>覚醒中 PaCO<sub>2</sub> 50 mmHg 以上</u>
<u>IV</u>	<u>NPPV が必要</u>

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 34 神経線維腫症

### ○ 概要

#### 1. 概要

神経線維腫症 1型 (neurofibromatosis type1: NF1、レックリングハウゼン病) は、カフェ・オ・レ斑 カフェオレ斑 と神経線維腫を主徴とし、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、常染色体性の顕性遺伝 (優性遺伝) 疾患である。

神経線維腫症 2型 (neurofibromatosis type2: NF2) 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 (脳及び脊髄神経鞘腫、髄膜腫、脊髄上衣腫) や皮膚病変 (皮下や皮内の末梢神経鞘腫、色素斑)、眼病変 (若年性白内障) を呈する常染色体性の顕性遺伝 (優性遺伝) 疾患である。

#### 2. 原因

神経線維腫症 1型の原因遺伝子は 17 番染色体長腕 (17q11.2) に位置し、その遺伝子産物はニューロフィブロミン (neurofibromin) 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 (病的バリエント) を来した神経線維腫症 1 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 2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 (又は 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 2 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 2 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いている。

#### 3. 症状

① 1 神経線維腫症 1型は、以下の症状を特徴とする。

- ・カフェ・オ・レ斑 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、丸みを帯びた滑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。この他皮下の、皮下から深部に叢状神経線維腫 (plexiform neurofibroma) <末梢神経内の神経線維腫 (nodular plexiform neurofibroma)、び漫性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% 10%程度 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、有毛性褐青色斑など。  
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)、視神経膠腫視神経(視路に生じる)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。  
その他 unidentified bright object (UBO)、消化管間質腫瘍(gastrointestinal stromal tumor: GIST)、褐色細胞腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、限局性学習症、注意欠如・多動症、自閉スペクトラム症などがみられる。

神経線維腫症 +1型の診断のポイントとして、カフエ・オレ斑カフエオレ斑と神経線維腫がみられれば診断は確実である。小児例ではカフエ・オレ斑カフエオレ斑が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。成人例ではカフエ・オレ斑カフエ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。必要に応じて、眼科的検査、MRIによる画像検査を検討する。

②2) 神経線維腫症 22型の発症年齢は様々であるが、10～20代の発症が多い。両側の聴神経鞘腫が最も代表的であるが、この他多数の神経に神経鞘腫が生じる。また、その他の中枢神経系腫瘍として髄膜腫、上衣腫なども生じる。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、顔面神経麻痺、顔面のしびれ、歩行障害や小脳失調、痙攣、半身麻痺、視力障害、嚥下障害や構音障害などを伴うこともある。

検査として、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、脳室内髄膜腫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、語音聴力検査、聴性脳幹反応検査を行う。聴力レベル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、中でも posterior capsular/subcapsular cataract は、80%と高率に見られたとする報告がある。

#### 4. 治療法

##### ①1) 神経線維腫症 +1型

###### (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、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

皮膚の神経線維腫は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。び慢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。~~

叢状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。また、手術に際しては、できるかぎり神経機能を温存するように切除する。手術による対応が困難で症候性の叢状神経線維腫(1歳以上)では、セルメチニブによる治療を考慮する。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、GIST 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う。

## ②2) 神経線維腫症 2型

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、遺伝子治療はいまだ困難である。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、腫瘍が小さいうち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 + 神経線維腫症 1型の生命の予後は比較的良く、~~一般より短いとされ、その主因である悪性末梢神経鞘腫瘍の合併率は数パーセント~~ 10%程度である。

神経線維腫症 2型は、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、QOL が悪化し、生命の危険も高い。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(令和元年度令和6年度医療受給者証保持者数)

~~3,961~~ 4,166 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。が、神経線維腫症 1型では手術による対応が困難で症候性の叢状神経線維腫に対してセルメチニブによる治療が有用な場合がある)

#### 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

## 6. 重症度分類

神経線維腫症 1型は DNB 分類を用いて、Stage3以上を対象とする。

神経線維腫症 2型は研究班の重症度分類を用いて、Stage1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および  
色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療体制に基づく医療最適化と患者 QOL 向上のための研究」

研究代表者 神戸大学大学院医学系研究科—皮膚科学分野東京慈恵会医科大学 皮膚科 教授 錦織千佳  
子朝比奈昭彦

---

<診断基準>

⊖1) 神経線維腫症 1型

Definite を対象とする。

A. 遺伝学的A. 診断基準

~~NF1 遺伝子の病因となる変異が同定されるとき。~~

—

※ただし、その判定(特にミスセンス変異)においては専門科の意見を参考にする。

本邦で行われた次世代シーケンサーを用いた変異の同定率は 90%以上と報告されているが、遺伝子検査で変異が同定されなくとも神経線維腫症 1 型を否定するわけではなく、その診断に臨床的診断基準を用いることに何ら影響を及ぼさないことに留意する。

B. 臨床的診断基準

1. 6個以上のカフェ・オ・レ斑

2. 2個 1. 6個以上のカフェオレ斑(思春期前は最大径5mm 以上, それ以降は 15mm 以上)

2. 腋窩または鼠径の雀卵斑様色素斑※1

3. 2個以上の神経線維腫(皮膚の神経線維腫や神経の神経線維腫などどのタイプでもよい)またはびまん性神経線維腫1個以上の叢状神経線維腫

3. 腋窩あるいは鼠径部の雀卵斑様色素斑(freckling)

4. 視神経膠腫(optic pathway glioma)

5. 2個 4. 視神経(視路に生じる)膠腫

5. 2個以上の虹彩小結節(Lisch nodule: 細隙灯顕微鏡検査)または2個以上の脈絡膜の異常(光干渉断層撮影/近赤外線反射分析法で観察される明るい斑状結節)

6. 特徴的な骨病変の存在(脊柱・胸郭の変形、四肢(蝶形骨形成不全※2、脛骨の前外側への変形、頭蓋骨・顔面彎曲, または長管骨の骨欠損偽関節)

7. 家系内(第一度近親者)に同症

7. 白血球などの正常と思われる組織において NF1 遺伝子に頻度 50%のヘテロ接合性病的バリエント

※1 もし、カフェオレ斑と雀卵斑様色素斑のみであれば診断は NF1 の可能性が最も高いが、例外としてレジウス症候群の可能性あり。少なくとも、2つの色素斑(カフェオレ斑または雀卵斑様色素斑)のうちどちらかは両側性でなければならない

※2 眼窩に叢状神経線維腫があれば蝶形骨形成不全は独立した診断項目にはならない

<診断のカテゴリ>

Definite: A、または B 1:A の7項目中2項目以上を満たす者

<その他の参考所見>

1. 大型の褐色斑
2. 有毛性褐青色斑
3. 若年性黄色肉芽腫
4. 貧血母斑
5. 脳脊髄腫瘍
6. Unidentified bright object (UBO)
7. 消化管間質腫瘍 (Gastrointestinal stromal tumor: GIST)
8. 褐色細胞腫
9. 悪性末梢神経鞘腫瘍
10. 限局性学習症・注意欠如多動症・自閉スペクトラム症

—

---

○神経線維腫症2型

~~Definiteを対象とする。~~

1. ~~診断のカテゴリ~~

~~Definite 1: MRI又はCTで両側聴神経腫瘍(前庭神経鞘腫)が存在する。~~

~~Definite 2: (親・子ども・兄弟姉妹のいずれかが神経線維腫症2型の時)本人に①、又は②が存在する。~~

~~① 片側性の聴神経腫瘍(前庭神経鞘腫)~~

~~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~~

—

Definite2: Aの2項目以上を満たす親をもち、Aの1項目以上を満たす者

<重症度分類>

○神経線維腫症1型

Stage3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
Stage1: 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
Stage2: D1又はD2であってN2及びB2を含まないもの	日常・社会生活活動に問題あるが軽度
Stage3: D3であってN0かつB0であるもの	日常生活に軽度の問題があり、社会生活上の問題が大きい
Stage4: D3であってN1又はB1のいずれかを含むもの	日常生活に中等度の問題があり、社会生活上の問題が大きい
Stage5: 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

- 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 程度以上のものがおおむね 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 ひ慢性神経線維腫、**叢状神経線維腫**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

- B0 骨病変なし
- B1 軽度ないし中等度の骨病変(手術治療を必要としない脊柱又は四肢骨変形)
- 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]

⊖2) 神経線維腫症 2型

Definite を対象とする。

<診断のカテゴリー>

Definite1: MRI 又は CT で両側聴神経腫瘍(前庭神経鞘腫)が存在する。

Definite2: (親・子ども・兄弟姉妹のいずれかが神経線維腫症2型るとき)本人に①、又は②が存在する。

① 片側性の聴神経腫瘍(前庭神経鞘腫)

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

<重症度分類>

Stage1 以上を対象とする。

神経症状

右聴カレベル( )dB

右聴カレベル 70dB 以上 100dB 未満 ————あり(1点)

右聴カレベル 100dB 以上 あり(2点)

左聴カレベル( )dB

右左聴カレベル 70dB 以上 100dB 未満 ————あり(1点)

右左聴カレベル 100dB 以上 あり(2点)

顔面神経麻痺

一側麻痺 あり(1点)

両側麻痺 あり(2点)

小脳失調(前庭症状を含む) あり(1点)

一側又は両側顔面知覚低下 あり(1点)

嚥下障害又は構音障害 ————あり(2点)

複視 ————あり(1点)

視力障害

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)

記憶力低下 あり(1点)

痙攣発作 あり(1点)

脊髄症状

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
Stage0	0	ほとんど問題ない	ほとんど問題ない
Stage1	1	軽度の問題あり	軽度の問題あり
Stage2	2	軽度の問題あり	問題あり
Stage3	3	問題あり	重度の問題あり
Stage4	4以上	支障が大きい	重度の問題あり

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 172 低ホスファターゼ症

### ○ 概要

#### 1. 概要

低ホスファターゼ症は、骨の低石灰化、くる病様変化、骨変形などを認め、血清アルカリホスファターゼ(ALP)値の低下を特徴とする骨系統疾患である。乳歯早期脱落などの歯科症状やけいれん、筋力低下などを認める場合もある。ALPの活性低下にともない石灰化阻害物質であるピロリン酸が蓄積し、局所のリン濃度が低下することにより、骨石灰化障害が引き起こされる。ALPの基質であるホスホエタノールアミン、ピロリン酸、ピリドキサール5'-リン酸の上昇がみられる。常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)性を示す場合が多いが、軽症例の中には常染色体顕性遺伝(優性遺伝)性を示す家系も存在する。

#### 2. 原因

組織非特異型アルカリホスファターゼ(TNSALP)をコードする  $ALP=L$ -遺伝子の機能喪失によるとされている。

#### 3. 症状

骨のくる病様変化、低石灰化、骨変形、四肢短縮、頭囲の相対的拡大、狭胸郭、けいれん、高カルシウム血症、多尿、腎尿路結石、体重増加不良、頭蓋縫合の早期癒合、乳歯の早期喪失、病的骨折、骨痛等を認める。

#### 4. 治療法

生命予後不良な重症例に対してアルカリホスファターゼ酵素補充薬の投与が行われる。軽症例に対する酵素補充療法の有効性は確立していないが、骨症状や筋力低下など本疾患に基づく症状が存在する場合には改善が期待できる。歯科的管理や合併症に対する外科的治療が必要になる場合もある。重症例におけるけいれんはビタミンB<sub>6</sub>依存性である可能性が高いため、まずB<sub>6</sub>の投与を試みる。乳児型ではしばしば高カルシウム血症を認め、これに対し低カルシウムミルクの使用などのカルシウム摂取制限が行われるが、骨症状を悪化させる可能性があるため、酵素補充療法を併用する。

#### 5. 予後

予後は病型により異なる。酵素補充療法が行われなければ周産期重症型はほぼ全例、乳児型は約半数が早期に死亡する。成人型などの軽症型の生命予後は良好であるが、身体機能や生活の質に影響する合併症は起こりえる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

100人未満

2. 発病の機構

不明(原因は  $ALP=L$  遺伝子の異常だが、重症度の違いは完全な理解はできていない。)

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり。)

6. 重症度分類

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

○ 情報提供元

「低フォスファターゼ症の個別最適化治療に向けた基礎的・臨床的検討」

研究代表者 大阪大学 名誉教授 大藺恵一

「先天性骨系統疾患の医療水準と患者 QOL の向上を目的とした研究班」

研究代表者 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 准教授 窪田拓生 母子医療センター研究所骨発育疾患研究部門 部長 道上敏美

研究分担者 大阪母子医療センター研究所骨発育疾患研究部門 腎・代謝科 部長 道上敏美 窪田拓生

### <診断基準>

低ホスファターゼ症と確定診断されたもの(Definite)を対象とする。

#### **AA**. 主症状

##### 1. 骨石灰化障害・骨強度の低下

骨単純 X 線所見として骨の低石灰化、長管骨の変形、くる病様の骨幹端不整像、骨折、偽骨折

##### 2. 乳歯の早期脱落(4歳未満の脱落)

#### **BB**. 主検査所見

血清アルカリホスファターゼ(ALP)値が低い(年齢別の正常値に注意未満であること)

#### **CC**. 遺伝学的検査

確定診断、病型診断のために組織非特異型 ALP (TNSALP) 遺伝子 (ALPL) 遺伝子の病的変異 病原性バリアント

### <診断のカテゴリー>

Definite: **AA**のうち 1項目 1項目以上を満たし、かつ **BB**を満たし、かつ **CC**を満たす

### <参考事項>

以下を認めることがある。

#### 1. 参考症状

**aa**. ビタミン B<sub>6</sub> 依存性けいれん

**bb**. 四肢短縮、変形

**c**. 慢性的な筋骨格痛

**d**. ピロリン酸カルシウム結晶沈着症

#### 2. 参考検査所見

**aa**. 尿中ホスホエタノールアミンの上昇(尿中アミノ酸分析の項目にあり)

**bb**. 血清/血漿ピリドキサル 5'リン酸値の上昇

**c**. 血清/血漿ピロリン酸値の上昇

**ed**. 乳児における高カルシウム血症

#### 3. 参考事項所見その他

**aa**. 家族歴

**bb**. 両親の血清 ALP 値の低下 ※

※妊婦においては、胎盤由来の ALP のため ALP 値が上昇する。

<重症度分類>

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

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

日本脳卒中学会版

**食事・栄養 (N)**

0. 症候なし。

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

## 呼吸 (R)

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

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 304 若年発症型両側性感音難聴

### ○ 概要

#### 1. 概要

若年(40歳未満)で発症する両側性感音難聴をさす。従来から原因不明の感音難聴のうち、両側性に難聴が進行する疾患を「特発性両側性感音難聴」としてきたが、老人性難聴との鑑別が必ずしも容易ではなかった。そこで正確に鑑別診断が行えるよう年齢要件が加えられた。また遅発性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されていること、既知の外的因子、例えば騒音、外傷、薬剤、急性ウイルス感染によるものは除くという除外要件が加えられた。近年、遺伝子との関連が少しずつ明らかにされてきているが病態解明には至っていない。後天的に発症、進行し両側重度難聴・ろうとなる例など様々な経過をとる。本疾患は言語発達や教育のほか社会生活や日常生活に大きな支障を来す。また治療法が未確立であり長期的な療養を必要とするため、本疾患の病態の解明や治療法の開発は重要な課題である。診断基準にもとづいた患者数は多くない。

#### 2. 原因

若年発症型両側性感音難聴の病態は未だ不明であるが、最近の分子遺伝学の進歩により、さまざまな遺伝子(*ACTG1* 遺伝子、*CDH23* 遺伝子、*COCH* 遺伝子、*KCNQ4* 遺伝子、*TECTA* 遺伝子、*TMPRSS3* 遺伝子、*WFS1* 遺伝子、*EYA4* 遺伝子、*MYO6* 遺伝子、*MYO15A* 遺伝子、*POU4F3* 遺伝子、*MYO3A* 遺伝子、*MYO7A* 遺伝子、*MYH14* 遺伝子、*TMC1* 遺伝子など)の関与が明らかになってきた。しかしながら発症機序に関しては必ずしも明らかになっていない。

#### 3. 症状

##### (1) 両側性の難聴

若年発症の両側性の感音難聴。難聴の程度は軽度から高度まで様々である。軽度、中等度難聴で発症しその後進行し、両側重度難聴・ろうとなる例など様々な経過をとる。

##### (2) 随伴症状

難聴の進行に伴い耳鳴、めまいなどの随伴症状を合併する例も多く、生活の質を低下させたり、うつ状態を招くいたりすることがある。また、*WFS1* 遺伝子が関与する例では稀に難聴に視神経萎縮を伴う Wolfram like syndrome を呈する場合がある。

#### 4. 治療法

(1) 有効な治療法は確立されておらず、聴力に応じて補聴器あるいは人工内耳による補聴が対症的に行われている。

(2) 急激に進行した場合には急性感音難聴と同様に副腎皮質ステロイド、血管拡張薬、代謝賦活薬、ビタミン製剤などが用いられているが、その効果に関するエビデンスはなく、現時点では有効な治療法は未確立である。

## 5. 予後

発症時期や程度、進行の有無は症例によって異なる。症状の改善は期待できないため長期の療養が必要となり、患者の精神的負担が大きい。また、補聴器や人工内耳の治療を行っても正常聴力にはならないため、QOL の低下は免れない。さらに高度難聴によるコミュニケーション障害により、就学や就労が困難な例も認められる。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度の医療受給者証保持者数)  
100人未満
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法や人工内耳などの対症療法。)
4. 長期の療養  
必要(長期にわたって障害が持続、あるいは進行する。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
聴力レベルに応じた重症度分類で、高度難聴以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「難治性聴覚障害に関する調査研究班」

研究代表者 信州大学医学部人工聴覚器学講座 特任教授 宇佐美真一

## <診断基準>

若年発症型両側性感音難聴 Definite を対象とする。

### A. 症状

←診断のカテゴリ→ 次の3条件を満たす感音難聴のことである。

1. 遅発性かつ若年発症の感音難聴である(40歳未満の発症)。
  2. 両側性である。
  3. 遅発性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されており、既知の外的因子によるものが除かれている。

### 解説

#### 1. 遅発性の若年発症について

(1) a. 40歳未満での発症が標準純音聴力検査で確認されたもの。

健常人を対象にした大規模調査の結果より、加齢に伴う標準純音聴力検査における聴覚閾値の平均値は 125Hz、250Hz、500Hz、1000Hz、2000Hz、4000 Hz、8000Hz の全周波数にわたり 55歳未満では 20dB 未満であることが明らかとなっており、加齢に伴う聴力の悪化は 55歳以降に認められる。したがって 40歳未満で難聴があるとすれば医学的には加齢以外の要因によるものであると考えることが妥当である。

(2) b. 遅発性の発症あるいは観察期間中の進行が確認できたもの。

- ・新生児聴覚検査、1歳半健診、3歳児健診、就学時健診のいずれかの時点において難聴がないことが証明できるもの。
- ・耳鼻咽喉科にて標準純音聴力検査を施行し、観察期間中に難聴の進行があることが証明できたもの。

#### 2. 両側性についての感音難聴である

両側の感音難聴があり、良聴耳が中等度以上の難聴であるもの。両側性とは常に両側が同様な病態を示すという意味ではなく、両側罹患という意味である。したがって、両側性感音難聴で一側のみが進行するという例も含まれる。

#### 3. 原因について

##### —(1) B. 遺伝学的検査

既知の遅発性・進行性難聴を引き起こす 以下の原因遺伝子が同定されている。

既知の遅発性・進行性難聴を引き起こす原因遺伝子としては、現在までに、ACTG1 遺伝子、CDH23 遺伝子、COCH 遺伝子、KCNQ4 遺伝子、TECTA 遺伝子、TMPRSS3 遺伝子、WFS1 遺伝子、EYA4 遺伝子、MYO6 遺伝子、MYO15A 遺伝子、POU4F3 遺伝子の変異が同定されている。MYO3A 遺伝子 MYO7A 遺伝子、MYH14 遺伝子、TMC1 遺伝子の変異病的バリエーション

これらの遺伝子変異に病的バリエントが同定され、かつ上記の聴力基準を満たす症例は先天性難聴、加齢性難聴とは異なる病態であり、本疾患であると考えることが妥当である。

なお、研究班の実施した大規模調査より、各遺伝子変異の病的バリエントによる難聴者の占める割合は、難聴者全体(加齢性難聴は除く)の0.14%~1.9%程度であることが明らかとなっている。

## (2) C. 鑑別診断

既知の外的因子が除外されているものによる難聴

例えば純音聴力検査で4000Hzの閾値上昇を認める両側性騒音性難聴、CT検査で側頭骨骨折が認められる両側性外傷性難聴、耳毒性薬剤の使用歴が明らかな薬剤性難聴、ウイルスIgM抗体価上昇を伴う急性ウイルス感染が認められる例など外的因子が明らかなものは除く。

### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの1及び2を満たし、かつBを満たし、Cを除外できる。

### <重症度分類>

以下の重症度分類において3(高度難聴)以上を対象とする。

聴覚障害:

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

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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