資料２－３－15
（本委員会として指定難病の診断基準等を
アップデートすることが妥当とされた疾病）

274　骨形成不全症

○　概要

1．概要

骨形成不全症（Osteogenesis imperfecta）は、全身の骨脆弱性による易骨折性や進行性の骨変形に加え、様々な程度の結合組織症状を示す先天性疾患である。発生頻度は約２～３万人に１人とされている。2019 年版の骨系統疾患国際分類では、Sillence による1型（非変形型）、2型（周産期致死型）、3型（変形進行型）、4型（中等症型）に加えて、骨間膜石灰化・過形成仮骨を伴う型（5型）、に分類されている。

2．原因

骨形成不全症の 90％以上の症例では、結合組織の主要な成分であるⅠ型コラーゲンの遺伝子変異（*COL1A1,COL1A2*）により、質的あるいは量的異常が原因で発症するとされているが、Ⅰ型コラーゲン遺伝子に異常を認めない症例も存在する。近年それらの遺伝子異常が続々見つかっており、*FKBP10*、*LEPRE1*、*CRTAP*、*PPIB*、*SERPINH1*、*SERPINF1*、*BMP1*、*IFITM5*、*SP7*、*TMEM38B*、*WNT1* などの異常が報告されている。遺伝形式は、常染色体顕性遺伝（優性遺伝）のものと常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）のものがある。

3．症状

骨形成不全症の臨床像は非常に多彩であり、生まれてすぐに死亡する周産期致死型から、生涯にわたり明らかな症状がなく偶然発見されるものまである。

臨床症状は易骨折性、骨変形などの長管骨の骨脆弱性と脊椎骨の変形に加え、成長障害、青色強膜、歯牙（象牙質）形成不全、難聴、関節皮膚の過伸展、心臓弁の異常などである。中でも骨変形による骨痛、脊柱変形による呼吸機能障害、難聴、心臓弁（大動脈弁、僧帽弁に多い）の異常による心不全が年長期以降に生じることが多い。

骨脆弱性のために運動発達が遅延する。また骨脆弱性は成人後も継続し、妊娠・出産や加齢に関係した悪化が知られるため、生涯に渡る管理・治療が必要である。

4．治療法

内科的治療と外科的治療に大きく分けられる。

（1）内科的治療

骨折頻度の減少を目的としてビスホスホネート製剤投与が行われる。骨折頻度の減少のみならず骨密度の増加、骨痛の改善、脊体の圧迫骨折の改善などの効果も得られている。小児ではビスホスホネート製剤としてパミドロネートの周期的静脈内投与が行われ、2014 年から日本において保険適用となった。年長児や成人では、経口のビスホスホネート製剤が有効であり、近年海外より、テリパラチドの有効性も示されている。

（2）外科的治療

骨折した際に観血的骨整復術、四肢変形に対して骨切り術、長管骨の骨折変形予防を目的とした髄内

釘挿入、脊柱変形に対する矯正固定手術などが行われる。

これら以外に、歯牙（象牙質）形成不全及びこれに伴う咬合異常に対する歯科的管理、難聴に対する内科的・外科的治療、心臓弁の異常による心機能低下に対する内科的・外科的治療、などが行われる。

5．予後

前述のとおり臨床像が多彩なため予後も症例によってさまざまである。Shapiro による報告では、出生前・出生時に多発骨折があり、四肢に変形・短縮があるとほぼ全例死亡、出生前・時の骨折があり、四肢に短縮・変形がないと約6割が車いす生活、出生時までに骨折がなく歩行開始前に初回骨折があると、3分の1が車いす生活、歩行開始後に初回骨折では全例歩行可とされている。しかし、この報告以降治療法の進歩がある一方、個々の患者の機能は徐々に低下するため、画一的な予後予測は困難である。

○ 要件の判定に必要な事項

1． 患者数（令和元年度医療受給者証保持者数）

100 人未満

2． 発病の機構

不明

3． 効果的な治療方法

未確立（根本的治療はなし。）

4． 長期の療養

必要（中等症から重症患者では、運動制限が一生続き、長期の療養が必要である。）

5． 診断基準

あり

6． 重症度分類

modified Rankin Scale（mRS）、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

「重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究」

研究代表者　大阪大学大学院医学系研究科　教授　大薗恵一

日本内分泌学会、日本整形外科学会

＜診断基準＞
Definite を対象とする。

骨形成不全症の診断基準

A. 症状
1. 骨脆弱性症状（易骨折性や進行性の骨変形など）
2. 成長障害
3. 青色強膜
4. 歯牙（象牙質）形成不全
5. 難聴
6. 家族歴あり
7. 小児期に骨折歴あり

B. 検査所見（骨レントゲン）
1. 長管骨の変形を伴う骨折
2. 変形を伴う細い長管骨
3. 頭蓋骨のウォルム骨（Wormian bone）（頭蓋骨縫合線に沿ってみられる小さなモザイク状の骨）
4. 椎骨圧迫骨折
5. 骨密度低下

診断のための参考基準
脆弱性骨折、易骨折性：軽微な外力での骨折、2回以上の骨折歴
成長障害：−2SD 以下の低身長
歯牙形成不全：色調異常（光沢のない灰色の歯）、象牙質の損傷
難聴：30 デシベル以上の低下（小さな声の会話が聞きとりにくい程度より重度）
骨密度低下：YAM 値又は小児期の場合には同年齢の基準値の 80%未満

C. 鑑別診断
以下の疾患を鑑別する。
・虐待児症候群
・原発性骨粗鬆症
・低ホスファターゼ症
・多骨性線維性骨異形成症
・エーラス・ダンロス（Ehlers Danlos）症候群

D. 遺伝学的検査

1．*COL1A1*、*COL1A2*、*IFITM5*、*SERPINF1*、*CRTAP*、*LEPRE1*、*PPIB*、*SERPINH1*、*FKBP10*、*SP7*、*BMP1*、*TMEM38B*、*WNT1*、*CREB3L1*、*SPARC*、*TENT5A*（*FAM46A*）、*MBTPS2*、*MESD* 遺伝子の変異

＜診断のカテゴリー＞

Definite：Aのうち3項目以上＋Bのうち3項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの。

または、

Aのうち4項目以上＋B のうち4項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの。

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

Possible：Aのうち3項目以上＋Bのうち2項目以上を満たしたもの。

＜重症度分類＞
○modified Rankin Scale（mRS）、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

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。

276 軟骨無形成症

○ 概要

1. 概要

軟骨無形成症は四肢短縮型低身長症を呈する骨系統疾患の代表で、およそ2万出生に1人の割合で発生する。特徴的な身体所見とX線像から診断は容易であるが有効な治療法はない。成人身長は男性で約130cm、女性で約124cmと低く著明な四肢短縮のため、患者は日常生活で様々な制約をうける。脊柱管狭窄のため中高年になると両下肢麻痺を呈したり、下肢アライメントの異常による変形性関節症を発症し歩行障害を生じたりすることが少なくない。

2. 原因

原因遺伝子は染色体領域4p16.3に存在する*FGFR3*(線維芽細胞増殖因子受容体3)である。遺伝様式は常染色体顕性遺伝(優性遺伝)であるが、約90%以上は新規突然変異によるものとされ、健康な両親から生まれる。患者の95%にFGFR3のG380R点変異(380番目のグリシンがアルギニンに置換される変異)をみとめる。FGFR3 の構造は、細胞外領域、膜貫通領域、細胞内領域(チロシンキナーゼドメインを含む)の3つの部分に分けられるが、本症の点変異は膜貫通領域に存在する。一方、同じFGFR3のチロシンキナーゼドメインに存在する点変異(N540K点変異が代表的)では軟骨低形成症となる。FGFR3のシグナルは軟骨細胞の増殖に対し抑制的に作用するが、本症の原因となる変異型*FGFR3*は受容体シグナルが恒常的に活性化される機能獲得型変異であり、軟骨細胞の分化が促進され内軟骨性骨化の異常を来し長管骨の成長障害、頭蓋底の低形成などを生じると考えられている。

3. 症状

出生時から四肢短縮を認めるが、出生身長は、さほど小さくはない。成長とともに低身長が目立つようになり、成長期の身長増加は小さい。成人身長は男性で約 130cm、女性で約 125cm である。顔貌の特徴は出生時からみられる。乳幼児期(3歳頃まで)に問題になるのは、大孔狭窄及び頭蓋底の低形成による症状である。大孔狭窄では延髄や上位頸髄の圧迫により、頚部の屈曲制限、後弓反張、四肢麻痺、深部腱反射の亢進、下肢のクローヌス、中枢性無呼吸がみられる。水頭症も2歳までに生じる可能性がもっとも高い。無呼吸、呼吸障害は中枢性と鼻咽頭狭窄による閉塞性の要因から生じる。胸郭の低形成が高度な場合、拘束性肺疾患や呼吸器感染症の反復、重症化も問題になる。中耳炎の罹患も多く、本症の約90%で2歳までに発症する。多くは慢性中耳炎に移行し、30～40%で伝音性難聴を伴う。脊柱管狭窄は必発であり、小児期に症状が発現することはまれであるが、成長とともに狭窄が増強し、しびれ、脱力、間欠性跛行、下肢麻痺、神経因性膀胱による排尿障害などを呈することが多い。側彎や亀背などの脊柱障害や、腰痛、下肢痛もしばしばみられる。乳児期に運動発達の遅延はあるが知能は正常である。このほか、咬合不整、歯列不整がみられる。

4. 治療法

本質的な治療はない。大孔狭窄による神経症状を呈したものでは減圧手術をおこなう。水頭症で明らかな頭蓋内圧亢進症状や進行性の脳室拡大をていしたものではシャント手術をおこなう。低身長に対しては成長ホルモン投与や創外固定を用いた四肢延長術などが行われる。脊柱管狭窄症に対しては外科的除圧術（椎弓形成術や固定術）が行われる。

5. 予後

積極的な医学的評価を行わない場合は乳幼児期に約2～5%の突然死が生じる。突然死の原因はおもに無呼吸であると考えられている。大半が知能面では正常であり、平均余命も正常であるとされる。脊柱管狭窄に伴う両下肢麻痺や下肢のアライメント異常による下肢変形が経年的に増加する。厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）軟骨無形成症の病態解明と治療法の開発における芳賀の報告によると、歩行障害が6歳で2%、12 歳で5%、20 歳から 60 歳までの成人で 17%と明らかに増加しており成長終了後早期からの下肢・脊椎病変による歩行障害が発生する頻度が高い。

○要件の判定に必要な事項

1. 患者数（令和元年度医療受給者証保持者数）

100 人未満

2. 発病の機構

不明（患者の 90%以上は正常の両親から生まれた突然変異である。）

3. 効果的な治療方法

未確立（現在のところ有効な治療法はない。）

4. 長期の療養

必要（脊柱管狭窄症、変形性関節症に対する予防や治療が必要である。）

5.診断基準

あり（日本小児内分泌学会作成の診断基準あり。）

6. 重症度分類

脊柱管狭窄症を認め、modified Rankin Scale(mRS)の評価スケールを用いて、3以上を対象とする。もしくは、呼吸評価スケールを用いて、3以上を対象とする。

○情報提供元

「重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究」

研究代表者　大阪大学大学院医学系研究科　教授　大薗恵一

日本内分泌学会、日本整形外科学会

＜診断基準＞
Definite を対象とする。
軟骨無形成症の診断基準

A. 症状
1. 近位肢節により強い四肢短縮型の著しい低身長
（−3SD 以下の低身長、指極/身長＜0.96 の四肢短縮）
2. 特徴的な顔貌（頭蓋が相対的に大きい、前額部の突出、鼻根部の陥凹、顔面正中部の低形成、下顎が相対的に突出）：頭囲＞+1SD
3. 三尖手（または三叉手）（手指を広げた時に典型的には中指と環指の間が広がる指）

B. 検査所見
単純 X 線検査
1. 四肢（正面） 管状骨は太く短い、長管骨の骨幹端は幅が広く不整で盃状変形（カッピング）、大腿骨頸部の短縮、大腿骨近位部の帯状透亮像、大腿骨遠位骨端は特徴的な逆 V 字型、腓骨が脛骨より長い（腓骨長／脛骨長＞1.1、骨化が進行していないため乳幼児期には判定困難。）。
2. 脊椎（正面、側面） 腰椎椎弓根間距離の狭小化（椎弓根間距離 L4/L1＜1.0）（乳児期には目立たない）、腰椎椎体後方の陥凹。
3. 骨盤（正面） 坐骨切痕の狭小化、腸骨翼は低形成で方形あるいは円形、臼蓋は水平、小骨盤腔はシャンパングラス様。
4. 頭部（正面、側面） 頭蓋底の短縮、顔面骨低形成。
5. 手（正面） 三尖手（または三叉手）、管状骨は太く短い。

C. 鑑別診断
以下の疾患を鑑別する。
骨系統疾患（軟骨低形成症、変容性骨異形成症、偽性軟骨無形成症など。臨床症状、X 線所見で鑑別し、鑑別困難な場合、遺伝子診断を行う。）

D. 遺伝学的検査
線維芽細胞増殖因子受容体3型（*FGFR3*）遺伝子の *G380R* 変異を認める。

＜診断のカテゴリー＞
Definite：Aのうち3項目（18 歳以上では 1. と 2. の 2 項目）を満たし、かつBのうち5項目全て（18 歳以上では 1～4. の 4 項目）を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの。
または、Probable、Possible のうち D を満たしたもの。
Probable：Aのうち2項目以上を満たし、かつBのうち3項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外した

もの。
Possible：Aのうち2項目以上を満たし、かつBのうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの。
＜重症度分類＞
　脊柱管狭窄症を認め、modified Rankin Scale(mRS)の評価スケールを用いて、3以上を対象とする。もしくは、呼吸評価スケールを用いて、3以上を対象とする。

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

日本脳卒中学会版

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。

281　クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群

○　概要

1．概要

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

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

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

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

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

2．原因

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

3. 症状

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

4. 治療法

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

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

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

○ 情報提供元

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

＜診断基準＞

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

(I)脈管奇形(血管奇形及びリンパ管奇形)診断基準

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

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

鑑別診断

1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患

例)乳児血管腫(イチゴ状血管腫)、血管肉腫など

2. 明らかな後天性病変

例)一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

(II)細分類

クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群診断基準

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

必須所見

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

参考事項

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

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

1. 画像検査所見

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

緩徐な血流がみられる。内部に血栓や石灰化を伴うことがある。

２．理学的所見

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

３．病理所見

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

7．リンパ管奇形の診断は以下により得られる。

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

１．理学的所見

圧迫により変形するが縮小しない腫瘤性病変を認める。

２．画像所見

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

３．嚢胞内容液所見

リンパ（液）として矛盾がない。

４．除外事項

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

５．補助所見

(a)理学的所見

・深部にあり外観上明らかでないことがある。

・皮膚や粘膜では丘疹・結節となり、集簇しカエルの卵状を呈することがあり、ダーモスコピーにより嚢胞性病変を認める。

・経過中病変の膨らみや硬度は増減することがある。

・感染や内出血により急激な腫脹や疼痛を来すことがある。

・病変内に毛細血管や静脈の異常拡張を認めることがある。

(b)病理学的所見

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

(c)嚢胞内容液所見

嚢胞内に血液を混じることがある。

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

＜重症度分類＞

①、②のいずれかを満たすものを対象とする。

① modified Rankin Scale（mRS）の評価スケールを用いて、３以上を対象とする。

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

日本脳卒中学会版

② 以下の出血、感染に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

出血

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

感染

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

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

283 後天性赤芽球癆

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

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

4. 治療法

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

5. 予後

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

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数（令和元年度医療受給者証保持者数）

661 人

2．発病の機構

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

3．効果的な治療方法

未確立（根治可能な治療法は確立されていない。）

4．長期の療養

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

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

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

○　情報提供元

「特発性造血障害に関する調査研究班」

研究代表者　獨協医科大学　血液・腫瘍内科　教授　三谷　絹子

＜診断基準＞

特発性後天性赤芽球癆の診断基準

1）臨床所見として、貧血とその症状を認める。易感染性や出血傾向を認めない。先天発症としてダイアモンド・ブラックファン（Diamond-Blackfan）貧血があり、しばしば家族内発症と先天奇形を認める。後天性病型は全ての年齢に発症する。

2）以下の検査所見を全て認める。

（1）血中ヘモグロビン濃度が 10.0g/dL 未満の貧血

（2）網赤血球が1％未満

（3）骨髄赤芽球が5％未満

3）基礎疾患による場合を除き、以下の検査所見は原則として正常である。

（1）白血球数

（2）血小板数

4）1）～3）によって赤芽球癆と診断し、病歴と身体所見・検査所見によって先天性赤芽球癆及び続発性赤芽球癆を除外する。

（1）先天性赤芽球癆（ダイアモンド・ブラックファン貧血など）を除外できる。

（少なくとも乳幼児期には貧血の所見を認めない。）

（2）薬剤性を除外できる（エリスロポエチン製剤、フェニトイン、アザチオプリン、イソニアジドなど）。

（3）ウイルス感染症（ヒトパルボウイルス B19、HIV など）を除外できる。

（4）胸腺腫を除外できる。

（5）骨髄異形成症候群・造血器腫瘍を除外できる。

（6）リンパ系腫瘍（慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫など）を除外できる。

（7）他の悪性腫瘍を除外できる。

（8）膠原病・リウマチ性疾患を除外できる。

（9）妊娠を除外できる。

＜重症度分類＞

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

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

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

284 ダイアモンド･ブラックファン貧血

○ 概要

1．概要

赤血球造血のみが障害される先天性の造血不全症である。骨髄は赤血球系細胞のみが著減し、末梢血では網赤血球が減少し、大球性正色素性貧血を呈する。ほとんどが乳児期に発症し、約半数に種々の奇形や発育障害がみられる。悪性腫瘍の合併もみられる。

2．原因

リボソームの機能障害が、貧血を引き起こす中心的なメカニズムであると考えられている。GATA1 転写因子の遺伝子変異以外は、これまで見つかっているダイアモンド･ブラックファン貧血の原因となる遺伝子変異は全てリボソームタンパク遺伝子の変異である。本邦では約半数にリボソームタンパク遺伝子の変異が同定されている。

3．症状

新生児期から顔色不良で発見されることが多く、1歳までに 90%が発症する。貧血の症状としては、息切れ、動悸、めまい、易疲労感、頭痛がある。約 50%は種々の奇形や低身長を合併する。

4．治療法

輸血とステロイド療法が基本である。治療抵抗例では、同種骨髄移植の適応がある。

5．予後

生命予後は一般的に良好であるが、ステロイド療法及び輸血依存症例が約 40%ずつ存在しており、その副作用及び合併症のために、長期にわたり悩まされ、本疾病患者の生活の質は高いと言えない。また、ファンコニ貧血より頻度は低いが、悪性疾患を合併しやすい。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数（令和元年度医療受給者証保持者数）
　100 人未満
2．発病の機構
　不明（原因遺伝子の同定にいたらない症例が存在する。）
3．効果的な治療方法
　未確立（ステロイド不応性あるいは依存性症例に対する薬物療法は未確立）
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
　Stage 2 以上を対象とする。

○　情報提供元

「先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究班」

研究代表者　弘前大学大学院医学研究科　特任教授　伊藤悦朗

＜診断基準＞
Definite、Probable を対象とする。

遺伝性貧血の病態解明と診断法の確立に関する研究班作成の診断基準

A. 診断基準

1. 1歳未満発症である。
2. 大球性貧血（あるいは正球性貧血）で他の2系統の血球減少を認めない。
3. 網状赤血球減少を認める。
4. 赤芽球前駆細胞の消失を伴う正形成骨髄所見を有する。
5. 古典的ダイアモンド・ブラックファン貧血に見られた遺伝子変異（D）を有する。

B. 診断を支持する基準

大支持基準

1. 家族歴を有する。

小支持基準

1. 赤血球アデノシンデアミナーゼ活性（eADA）又は還元型グルタチオン（eGSH）の高値（注1）。
2. 古典的ダイアモンド・ブラックファン貧血にみられる先天奇形を有する（表1）。
3. HbF の上昇。
4. 他の遺伝性骨髄不全症候群の証拠がない。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

Transient erythroblastopenia of childhood（TEC）、先天性角化不全症、シュワッハマン・ダイアモンド症候群、先天性無巨核球性血小板減少症、ピアソン症候群

D. 遺伝学的検査

遺伝子の変異

RPS7、*RPS10*、*RPS15*、*RPS15A*、*RPS17*、*RPS19*、*RPS24*、*RPS26*、*RPS27*、*RPS27A*、*RPS28*、*RPS29*、*RPL5*、*RPL9*、*RPL11*、*RPL15*, *RPL18*、*RPL26*、*RPL27*、*RPL29*、*RPL31*、*RPL35*、*RPL35A*、*TSR2*, *GATA1*、*EPO*

＜診断のカテゴリー＞
Definite：Aの5項目のうち4項目以上を満たす。
Probable：①から③のいずれかを満たす。

① Aのうち3項目＋Bのうち1つの大あるいは2つの小支持基準。
② Aのうち2項目＋Bのうち3つの小支持基準。
③ A のうち項目 5（遺伝子変異）＋大支持基準（家族歴）

注 1）eADA と eGSH を同時測定し、SVM 法による判別式により判定する。

【SVM 法による判別式】

SVM 法は代表的な判別方法の一つである。eADA（IU/gHb）と GSH（mg/dL RBC）の2つの変数により、DBA 症例と非罹患者を以下の判別式で計算し、1.2448*eADA + 0.0893*GSH−10.3505>0 の場合、DBA 型と判定する。

出典（Utsugisawa et al.,Blood Cells, Molecules and Diseases 59;31−36,2016）

【検体の提出方法】

全血 2mL をヘパリン管で採取し、4℃で測定施設（東京女子医科大学医学部輸血・細胞プロセシング科特殊検査室）まで宅配便で送付する。同時採血の正常対照を同梱し、保管・輸送による測定値への影響を検討可能とする。なお、検査はメール（info@anemia-support.org）での予約が必要である。

表1. ダイアモンド・ブラックファン（Diamond−Blackfan）貧血にみられる合併奇形

頭部、顔面、口蓋	両眼隔離症、口蓋裂、高口蓋、小頭症、小顎症、小耳症、耳低位、内眼角ぜい皮、眼瞼下垂など
上肢	拇指骨数過多症、重複拇指、拇指低形成、平坦拇指球、合指症、橈骨動脈欠損
腎、泌尿器	腎臓欠損、馬蹄腎、腎低形成
心・肺	心室中隔欠損、心房中隔欠損、大動脈縮窄、複雑心奇形
その他	
頚部	短頸、翼状頸
眼	先天性緑内障、斜視、先天性白内障
神経系	学習障害
低身長	

＜重症度分類＞

Stage２以上を対象とする。

表2. 重症度分類（平成 26 年度作成）

stage １	軽 症	輸血非依存性で薬物療法を必要としない
stage ２	やや軽症	輸血非依存性だが、ステロイド以外の薬物療法を必要とする
stage ３	中等症	ステロイド依存性
stage ４	重 症	定期的な赤血球輸血を必要とする

注1　薬物療法とは、ステロイドの他シクロスポリンなどを指す。

注2　ステロイド依存性とは、ヘモグロビン濃度 8.0～10.0g/dL を維持するのにステロイドの連日あるいは隔日投与が必要なときを指す。

注3　定期的な赤血球輸血とは、ヘモグロビン濃度 8.0g/dL を維持するのに2～8週毎の輸血が必要なときを指す。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、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。

285　ファンコニ貧血

○　概要

１．概要

染色体の脆弱性を背景に、1)進行性汎血球減少、2）骨髄異形成症候群や白血病への移行、3）身体の先天異常、4）固形がんの合併を来すことのある血液疾患である。

２．原因

DNA の修復に働く 22 のファンコニ貧血原因遺伝子がこれまでに同定されている。2つを除いて常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）形式をとるが（例外は X 染色体連鎖（*FANCB*）と常染色体上のデノボドミナントネガティブ変異（*FANCR*））、発病の機構は明らかではない。近年，DNA 架橋を形成する内因性因子としてアルデヒドが注目されており、ファンコニ患者では造血幹細胞におけるアルデヒド蓄積によるゲノム障害が修復できず、骨髄不全が進行する可能性が示唆された。本邦では約 90%にいずれかのファンコニ貧血原因遺伝子の変異が同定されている。

３．症状

皮膚の色素沈着、身体の先天異常、低身長、性腺機能不全を伴うが、その表現型は多様である。小児期に進行性の汎血球減少症を発症し、思春期から成人期にかけて骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病への移行がみられることが多く、成人期に頭頚部などの発がんリスクが増加する。一部のファンコニ貧血遺伝子の異常では幼小児期に小児がんや白血病を発症することがある。

４．治療法

造血不全、造血器腫瘍に対しては造血細胞移植が唯一治癒を期待できる治療である。固形がんの化学療法は困難であり、手術療法が主体となる。身体の先天異常は外科的手術を施行する。

５．予後

10 歳までに 80%以上、40 歳までに 90%以上の患者は、再生不良性貧血を発症する。思春期から成人期にかけて骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病への移行がみられることが多く、20 歳を超えると頭頚部などの発がんリスクが増加し予後不良である。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数（令和元年度医療受給者証保持者数）
100 人未満
2．発病の機構
不明（ファンコニ貧血遺伝子による DNA 損傷修復と内因性アルデヒドによる DNA 損傷との関連が示唆されている）
3．効果的な治療方法
未確立（造血不全、造血器腫瘍に対しては造血細胞移植）
4．長期の療養
必要（進行性でありがんや身体の先天異常に伴う重症臓器障害を発症する）
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
後天性再生不良性貧血の重症度分類による stage 2～stage 5 を対象とする。

○　情報提供元

「ファンコニ貧血」
研究代表者　東海大学医学部基盤診療学系先端医療科学　教授　矢部普正

＜診断基準＞

ファンコニ（Fanconi）貧血の診断基準

A. 臨床所見

1. 汎血球減少

国際ファンコニ貧血登録の血球減少基準に準じ、以下の基準のいずれかを認める。

貧血：ヘモグロビン 10g/dL 未満

好中球数：1,000/μL 未満

血小板：100,000/μL 未満

2. 皮膚の色素沈着

3. 身体の先天異常：以下のいずれかを認める。

上肢：親指の欠損・低形成、多指症、橈骨・尺骨の欠損

下肢：つま先合指、かかとの異常、股関節脱臼

骨格系：小頭症、小顎症、二分脊椎、側湾症、肋骨の変形・欠損

性腺：男性：性器形成不全症、停留睾丸、尿道下裂、小陰茎

女性：性器形成不全症、双角子宮、月経異常

眼：小眼球、斜視、乱視、白内障

耳：難聴、外耳道閉鎖、形態異常、中耳の異常

腎：低形成、欠損、馬蹄腎、水腎症

消化管：食道閉鎖、十二指腸閉鎖、鎖肛、気管食道瘻

心：動脈管開存、心室中隔欠損等種々の先天性心奇形

※何らかの異常は約 80%にみられるが、多様である。

4. 低身長：年齢相応身長の−2SD 以下である。

5. 性腺機能不全

B. 検査所見

1. 染色体不安定性（染色体脆弱）を示し、マイトマイシン C などの DNA 鎖間架橋薬剤で処理をすると、染色体の断裂の増強やラジアル構造を持つ特徴的な染色体が観察される。

2. *FANCD2* 産物に対するモノユビキチン化を認めない。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

先天性角化不全症、シュワッハマン・ダイアモンド（Schwachman−Diamond）症候群、先天性無巨核球性血小板減少症、ピアソン症候群、色素性乾皮症、毛細血管拡張性運動失調症、ブルーム症候群、ナイミーヘン症候群、アルデヒド代謝酵素欠損症候群

D. 遺伝学的検査

ファンコニ貧血遺伝子の変異（現時点で DNA の修復に働く以下の 22 のファンコニ貧血原因遺伝子が報告されている）

FANCA、*FANCB*、*FANCC*、*FANCD1（BRCA2）*、*FANCD2*、*FANCE*、*FANCF*、*FANCG*、*FANCI*、*FANCJ（BRIP1）*、*FANCL*、*FANCM*、*FANCN （PALB2）*、*FANCO（RAD51C）*、*FANCP（SLX4）*、*FANCQ（XPF）*、*FANCR（RAD51）*、*FANCS（BRCA1）*、*FANCT（UBE2T）*、*FANCU(XRCC2)*、*FANCV(REV7)*、*FANCW(RFWD3)*

＜診断のカテゴリー＞

Definite：以下のいずれかを満たす場合を Definite とする。

（1）Aの１項目以上を満たし、B の1または2を認め、C の疾患を除外できる場合

（2）Aの１項目以上を満たし、*FANCB* と *FANCR* を除くDのいずれかを両アレルで証明、あるいは男性で *FANCB* の変異を証明された場合

＜重症度分類＞
後天性再生不良性貧血の重症度分類による stage 2～stage 5 を対象とする。

stage １	軽　症	下記以外の場合
stage ２	中等症	以下の2項目以上を満たし stage 2a. 赤血球輸血を必要としない。 stage 2b. 赤血球輸血を必要とするが、その頻度は毎月 2 単位未満。 網赤血球　60,000/μL 未満 好中球　1,000/μL 未満 血小板　50,000/μL 未満
stage ３	やや重症	以下の2項目以上を満たし、毎月 2 単位以上の赤血球輸血を必要とする。 網赤血球　60,000/μL 未満 好中球　1,000/μL 未満 血小板　50,000/μL 未満
stage ４	重　症	以下の2項目以上を満たす。 網赤血球　40,000/μL 未満 好中球　500/μL 未満 血小板　20,000/μL 未満
stage ５	最重症	好中球 200/μL 未満に加えて、以下の１項目以上を満たす。 網赤血球　20,000/μL 未満 血小板　20,000/μL 未満

注1　再生不良性貧血の基準は平成 10(1998)年度に設定された 5 段階基準を平成 29(2017)年度に修正したものである。

※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。

288　自己免疫性後天性凝固因子欠乏症

○　概要

1．概要

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

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

2．原因

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

3．症状

1）自己免疫性後天性 FXIII/13 欠乏症では、一般的な凝固時間検査（prothrombin time; PT、activated partial thromboplastin time; APTT など）の値は基準範囲にあるにもかかわらず、突然出血する。多発性の軟部組織（筋肉・皮下など）の出血が多いが、どの部位にでも出血する可能性がある。急に大量出血するので貧血を呈することが多く、出血性ショックを起こすこともある。出血部位によって様々な症状（コンパートメント症候群や気道圧迫などの合併症）が起きる可能性がある。特に頭蓋内出血、胸腔内出血、腹腔内出血、後腹膜出血などは、致命的となりうる。

2）自己免疫性後天性 FVIII/8 欠乏症でも、出血症状が重篤なものが多く、突然広範な皮下出血や筋肉内出血を多発することが多いが、血友病A（遺伝性 FVIII/8 欠乏症）と異なり、関節内出血はまれである。特に、頭蓋内、胸腔内、腹腔内出血や後腹膜出血などは、致命的となり得るので注意が必要である。

3）自己免疫性後天性 VWF 欠乏症の出血症状は、極めて多彩である。症例は、軽症から致死性のものまで種々の重症度の出血症状を突然発症するが、まれに検査上の異常のみを示す症例も存在する。急に大量出血して貧血、出血性ショックを起こすことがある。特に頭蓋内出血、胸腔内出血などは致命的となる。

4）自己免疫性後天性 FV/5 欠乏症の出血症状も、極めて多彩であるが、尿路出血や消化管出血が多い傾向がある。症例は、軽症から致死性のものまで種々の重症度の出血症状を突然発症する。検査上の

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

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

4. 治療法

A. 止血療法

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

1） 自己免疫性後天性 FXIII/13 欠乏症では、止血のために FXIII/13 濃縮製剤を静注することが必要である。ただし、自己抗体によるインヒビターや免疫複合体除去亢進があるので、投与した FXIII/13 製剤が著しく短時間で効果を失うため、止血するまで投与薬の増量、追加を試みるべきである。

2） 自己免疫性後天性 FVIII/8 欠乏症では、活動性出血に対して速やかに止血薬を投与する必要がある。ただし、高力価のインヒビターが存在する場合は FVIII/8 補充療法には反応しないことが多いので、活性化第 VII/7 因子(FVII/7)又は活性化プロトロンビン複合体製剤を投与する（バイパス止血療法）。

3） 自己免疫性後天性 VWF 欠乏症では、止血のために DDAVP(1-desamino-8-D-arginine vasopressin)又は VWF 含有凝固 FVIII/8 濃縮製剤を投与するが、症例の自己抗体の量や性質によって VWF の回収率と半減期が大きく異なるので、それぞれの症例の症状・臨床的効果に合った個別化治療が必要である。

4） 自己免疫性後天性 FV/5 欠乏症では、活動性出血に対して速やかに止血薬を投与する必要がある。ただし、FV/5 濃縮製剤は市販されていないので、新鮮凍結血漿又は濃厚血小板（FV/5 を顆粒中に含む）などを投与することが多い。活動性出血が無い症例でも、後日出血傾向が出現する可能性があるので長期にわたって綿密な経過観察が必要である。

5）自己免疫性後天性 FX/10 欠乏症では、活動性出血に対して速やかに止血薬を投与する必要がある。ただし、我が国では FX/10 濃縮製剤は市販されていないので、出血時に PCC（プロトロンビン複合体濃縮製剤）、活性型 PCC などを投与するのが原則である。自己抗体による活性阻害やクリアランス亢進のため止血効果は限定的となることがあるので要注意である。緊急の場合は新鮮凍結血漿で代替しても良い。理論的には FX/10 単独製剤が望ましいが、わが国では市販されていないので、FX/10 とその 1/10 量の活性型第 VII/7 因子(FVII/7)を含有する活性型第 FVII/7・FX/10 複合製剤の投与が次善の選択である。

B. 抗体根絶／除去療法

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

1） 副腎皮質ステロイド薬やシクロフォスファミドなどの免疫抑制薬が有効であることが多い（令和3年現在後者は保険適応がない）。糖尿病、血栓症、感染症などがある場合は、副腎皮質ステロイド薬の投与は慎重に検討する。

2） 治療抵抗性の症例にはリツキシマブ（rituximab）やシクロスポリン A、アザチオプリンなどの投与も考慮する（令和3年現在保険適応はない）。

3） 通常、高用量イムノグロブリン静注（intravenous immunoglobulin; IVIG）は推奨されていない。ただし、自己免疫性後天性 VWF 欠乏症では、VWF レベルを数日間回復させることがある。

4） 止血治療に難渋する場合は、抗体を一時的に除去するために血漿交換、免疫吸着療法も考慮する。特に、自己免疫性後天性 FV/5 欠乏症では、緊急時には FV/5 補充療法を兼ねて血漿交換を実施することが合理的である。

5） ヨーロッパでは、自己免疫性後天性 FVIII/8 欠乏症に FVIII/8 製剤の大量投与と免疫抑制薬の多剤併用による寛解導入療法も試みられている。

5. 予後

1） 自己免疫性後天性 FXIII/13 欠乏症の予後は不良である。出血による死後に抗 FXIII/13 自己抗体が検出されて確定診断される例が約1割、急性期に出血死する例が約1割、年余にわたり遷延して出血死する例が約1割、遷延して長期療養中の症例が約2割、発症後１年未満で治療中の症例が約2割、寛解中の症例が約3割である。

2） 自己免疫性後天性 FVIII/8 欠乏症では、FVIII/8 インヒビターは、免疫抑制療法によりいったんは寛解することが多いが、再燃することも少なくない。FVIII/8 自己抗体が残存していることもあり、定期的検査を含む長期の経過観察が必要である。死亡率は２～３割と高く、出血死よりも免疫抑制療法中の感染死が多いので、厳重な管理が必要である。

3） 自己免疫性後天性 VWF 欠乏症では、致死的な出血をする症例から自然寛解する症例まで予後が多様であるが、治療に抵抗して長年にわたって遷延する症例も少なくない。さらに、いったん寛解した後に再燃する症例もあるので、定期的検査を含む長期間の経過観察が必要である。

4） 自己免疫性後天性 FV/5 欠乏症でも、自然寛解する症例から致死的出血を来す症例まで予後が多様であり、治療に抵抗して長年にわたって遷延する症例も少なくない。さらに、いったん寛解した後に再燃する症例も報告されているので、定期的検査を含む長期間の経過観察が必要である。なお、偶然発見された無症状の症例でも、将来出血症状が現われる可能性があるので、定期的な経過観察が必要である。

5） 自己免疫性後天性 FX/10 欠乏症は、確定診断された症例が極めて少ないため正確な予後は不明である。極めて少数の確定診断症例のまとめでは、免疫抑制療法で寛解することが多いが、本疾患疑い症例を含めるとその限りではない。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数（令和元年度医療受給者証保持者数）

289 人

2．発病の機構

不明（自己免疫寛容機構の破綻が推定されるが解明されていない。）

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法や免疫抑制薬を用いるが十分に確立されていない。）

4．長期の療養

必要（根治せず、寛解と再燃を繰り返す。）

5．診断基準

あり（研究班作成と日本血栓止血学会の診断基準）

6．重症度分類

過去1年間に重症出血を1回以上起こした例を重症例とし、対象とする。

○　情報提供元

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

研究代表者　鹿児島大学　大学院医歯学総合研究科　教授　橋口　照人

日本血栓止血学会　後天性血友病A診療ガイドライン作成委員会

代表者　宗像水光会総合病院小児科　部長　酒井道生

日本血栓止血学会　自己免疫性出血病 FXIII/13 診断基準作成委員会

代表者　山形大学（医学部）　名誉教授　一瀬白帝

＜診断基準＞

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

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状等

（1）過去 1 年以内に発症した出血症状がある。

（2）先天性／遺伝性凝固 FXIII/13 欠乏症の家族歴がない。

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

（4）抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。

B. 検査所見

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

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

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

（2）FXIII/13 比活性（活性／抗原量）：抗 FXIII/13-A サブユニット自己抗体が原因のほとんどの症例では低下しているが、抗 FXIII/13-B サブユニット自己抗体が原因の症例では正常である。

（3）FXIII/13-A サブユニット、FXIII/13-B サブユニット、FXIII/13-A_2B_2 抗原量：抗 FXIII/13 自己抗体のタイプ／性状によって、様々な程度まで低下している。

2. 確定診断用検査

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

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

（2）抗 FXIII/13 自己抗体が存在する*（以下のどれか一つ以上）。

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

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

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

C. 鑑別診断

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

＜診断のカテゴリー＞

Definite：Aの全て＋Ｂ１及びＢ2−（２）を満たし、Cを除外したもの

Probable：Aの全て＋Ｂ１及びＢ2−（１）を満たし、Cを除外したもの

Possible：Aの全て＋Ｂ1を満たすもの

＜参考所見＞

１．一般的凝固検査

（１）出血時間：通常は正常

（２）PT と APTT：通常は正常

（３）血小板数：通常は正常

２．その他の検査

（１）血小板内 FXIII/13−A 抗原量（あるいは FXIII/13 活性）：洗浄血小板を調製して測定すると正常量が検出されるので、先天性／遺伝性 FXIII/13 欠乏症の可能性を除外するのに有用である。

（２）FXIII/13 製剤投与試験：抗 FXIII/13 抗体の性状を、治療試験で明らかにできることがある。クリアランス亢進型抗体では、FXIII/13 を含有する血液製剤の FXIII/13 抗原量の回収率や半減期を計算することによって、除去の亢進が明確になる。ただし、除去亢進は本疾患に特異的な所見ではない。FXIII/13 インヒビター（阻害性抗体）では、FXIII/13 活性の回収率や半減期を計算することによって、FXIII/13 活性阻害が確認される。FXIII/13 活性と抗原量を同時に測定すると比活性（活性／抗原量）も計算できる。これらの検査は、次回からの FXIII/13 製剤の投与量や間隔、期間等の止血治療計画を立てる上でも有用である。

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

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状等

（1）過去 1 年以内に発症した出血症状がある。

（2）血友病 A（遺伝性 FVIII/8 欠乏症）の家族歴がない。

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

（4）抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。

B. 検査所見

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

（1）FVIII/8 活性（FVIII/8:C）：必ず著しく低下

（2）FVIII/8 抗原量(FVIII/8:Ag)：通常は著しく低下

（3）FVIII/8 比活性（活性／抗原量）：通常は著しく低下

2. 確定診断用検査

（1）APTT 交差混合試験でインヒビター型である。

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

（2）FVIII/8 インヒビター（凝固抑制因子）が存在する。

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

（3）抗 FVIII/8 自己抗体*が存在する。

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

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

C. 鑑別診断

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

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

＜診断のカテゴリー＞

Definite：Aの全て＋B1及びB2-（3）を満たし、Cを除外したもの

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

Possible：Aの全て＋B1を満たすもの

＜参考所見＞

1．一般的血液凝固検査

（1）出血時間：通常は正常

（2）APTT：必ず延長

（3）血小板数：通常は正常

2．その他の検査

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

（2）VWF 抗原量(VWF:Ag)：通常、正常あるいは増加（出血時）

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

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状等

（1）過去 1 年以内に発症した出血症状がある。

（2）VW 病（VWD：遺伝性 VWF 欠乏症）の家族歴がない。

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

（4）抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。

B. 検査所見

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

（1）FVIII／8 活性（FVIII/8:C）：低下あるいは正常

（2）VWF:RCo と VWF:Ag：通常は両者とも減少

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

2．確定診断用検査

（1）VWF インヒビターが存在する。

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

(2)抗 VWF 自己抗体が存在する。

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

C. 鑑別診断

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

＜診断のカテゴリー＞

Definite:Aの全て＋B1及びB2-(2)を満たし、Cを除外したもの

Probable:Aの全て＋B1及びB2-(1)を満たし、Cを除外したもの

Possible:Aの全て＋B1を満たしたもの

＜参考所見＞

1. 一般的血液凝固検査

(1)出血時間:延長又は正常

(2)APTT:延長又は正常

(3)血小板数:正常、減少又は増加

2. その他の検査

(1)RIPA:正常、減少あるいは欠如

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

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

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

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状等

(1)過去 1 年以内に発症した出血症状がある。

(2)パラ血友病(遺伝性 FV/5 欠乏症)の家族歴がない。

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

（4）抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。

B. 検査所見

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

（1）FV/5 活性（FV/5:C）：必ず著しく低下

（2）FV/5 抗原量(FV/5:Ag)：通常は正常だが一部の症例で低下

（3）FV/5 比活性（活性／抗原量）：通常は著しく低下

2. 確定診断用検査

（1）PT 及び APTT 交差混合試験でインヒビター型である＊。

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

（2）FV/5 インヒビター（凝固抑制物質）が存在する＊。

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

（3）抗 FV/5 自己抗体＊＊が存在する。

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

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

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

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

C. 鑑別診断

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

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

＜診断のカテゴリー＞

Definite：Aの全て＋B1及びB2-（3）を満たし、Cを除外したもの

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

Possible：Aの全て＋B1 を満たすもの

＜参考所見＞

1. 一般的血液凝固検査

（1）出血時間：通常は正常

（2）PT 及び APTT：必ず延長

（3）血小板数：通常は正常

2. その他の検査

ループスアンチコアグラントが陽性あるいは測定不能の場合は、抗カルジオリピン（CL）抗体（IgG,IgM）や抗 CL・β_2GPI 複合体抗体（IgG, IgM）を測定して、FV/5 インヒビターが原因の偽陽性である可能性を除外すると良い。

5）自己免疫性後天性凝固第 X/10 因子（FX/10）欠乏症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状等

（1）最近発症した持続性又は再発性の出血症状がある。

（2）遺伝性 FX/10 欠乏症の家族歴がない。

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

（4）抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。

B. 検査所見

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

（1）FX/10 活性（FX/10:C）：必ず著しく低下

（2）FX/10 抗原量(FX/10:Ag)：通常は著しく低下

（3）FX/10 比活性（活性／抗原量）：通常は著しく低下

（令和3年現在 FX/10 抗原量の検査は保険収載されていない）

2. 確定診断用検査

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

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

（2）FX/10 インヒビター（凝固抑制物質）が存在する＊。

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

（3）抗 FX/10 自己抗体＊＊が存在する。

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

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

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

C. 鑑別診断

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

＜診断のカテゴリー＞

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

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

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

Possible：Aの全て及びB1 を満たすもの

＜参考所見＞

1. 一般的血液凝固検査

（1）出血時間：通常は正常

（2）PT 及び APTT：必ず延長

（3）血小板数：通常は正常

2. その他の検査

A. 症状等を認めた際に、ループスアンチコアグラントが陽性又は測定不能の場合は、抗カルジオリピン（CL）抗体（IgG,IgM）や抗 CL・β_2GPI 複合体抗体（IgG, IgM）の測定及び交差混合試験で、FX/10 インヒビターが原因の偽陽性である可能性を除外すると良い。

＜診断のカテゴリーの表示＞

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

*; Possible:Aの全て及びB1 を満たすもの

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

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

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

＜重症度分類＞

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

1．重症出血

（1）致命的な出血

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

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

（4）24 時間内に2単位以上の全血あるいは赤血球輸血を必要とする出血

2．軽症出血*

上記以外の全ての出血**

*：日本語版簡略版出血評価票（JBAT）も参考にすることを推奨

**：多発性及び有痛性の出血は、重症に準じて止血治療を考慮すべき

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

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

289　クロンカイト・カナダ症候群

○　概要

1. 概要

　クロンカイト・カナダ（Cronkhite-canada）症候群は、消化管（特に胃・大腸）に多数の非腫瘍性ポリープが発生する非遺伝性疾患である。皮膚症状（脱毛・爪甲萎縮・皮膚色素沈着）を伴う特徴がある。消化吸収不良や蛋白漏出性胃腸症を高率に伴う。中高年の男性に多い。世界的に希少な疾患であるが、本邦での報告は比較的多い。

2. 原因

　原因は不明であるが、強いストレスの後に発症することがある。

3. 症状

　腹痛・下痢・食欲低下などの消化器症状を呈する。爪の萎縮、全身の脱毛、皮膚色素沈着、味覚異常も認めることがある。また、蛋白漏出性胃腸症を合併し、栄養不良を呈する。まれに消化管癌の合併も報告されている。

4. 治療法

　副腎皮質ステロイド薬が有効である。蛋白漏出のため低栄養を伴うことが多く、中心静脈栄養を併用する。

5. 予後

　治療が奏効するとポリープは消退することもあるが長期間を要し、まれに癌化例が報告されている。

○　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）

163 人

2．発病の機構

不明（強いストレスが発症のきっかけになることがある。）

3．効果的な治療方法

未確立（副腎皮質ステロイド薬が主に用いられる。）

4．長期の療養

必要（ポリポーシスの改善には長期間を要する。）

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

重症例を対象とする。

アルブミン値 3.0g/dL 以下の低アルブミン血症を重症とする。

○　情報提供元

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」

研究代表者　杏林大学医学部消化器内科学　教授　久松理一

＜診断基準＞

Definite を対象とする。

クロンカイト・カナダ症候群の診断基準

主要所見

1. 胃腸管の多発性非腫瘍性ポリポーシスが見られる。とくに胃・大腸のポリポーシスが見られ、非遺伝性である。
2. 慢性下痢を主徴とする消化器症状が見られる。
3. 特徴的皮膚症状（Triad）が見られる。
   脱毛、爪甲萎縮、皮膚色素沈着

参考所見

4. 蛋白漏出をともなう低蛋白血症（低アルブミン血症）が見られる。
5. 味覚障害あるいは体重減少・栄養障害が見られる。
6. 内視鏡的特徴: 消化管の無茎性びまん性のポリポーシスを特徴とする。
   胃では粘膜浮腫をともなう境界不鮮明な隆起
   大腸ではイチゴ状の境界鮮明なポリープ様隆起
7. 組織学的特徴：過誤腫性ポリープ（hamartomatous polyps (juvenile-like polyps)）: 粘膜固有層を主座に、腺の嚢状拡張、粘膜の浮腫と炎症細胞浸潤をともなう炎症像。介在粘膜にも炎症／浮腫を認める。

＜診断のカテゴリー＞

○主要所見のうち１は診断に必須である。

○主要所見の3つが揃えば Definite とする（１＋２＋３）。

○1を含む主要所見が2つあり、4あるいは6＋7があれば Definite とする。（１＋２＋4）（１＋３＋4）（１＋２＋6＋7）（１＋３＋４＋6＋7）。

○１があり、上記以外の組み合わせで主要所見や参考所見のうちいくつかの項目が見られた場合は疑診（Possible）とする。

＜重症度分類＞

重症例を対象とする。

アルブミン値 3.0g/dL 以下の低アルブミン血症を重症とする。

※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。

290　非特異性多発性小腸潰瘍症

○　概要

１．概要

　非特異性多発性小腸潰瘍症は、非特異的な組織像を呈する浅い潰瘍が小腸に多発する稀な疾患である。エクソーム解析からプロスタグランジン輸送体をコードする *SLCO2A1* 遺伝子の変異を原因とする遺伝性疾患であることが明らかとなった。慢性の鉄欠乏性貧血と低蛋白血症を主徴とし、炎症所見はないか軽微にとどまる。ばち指、皮膚肥厚や骨膜症などの消化管外徴候を伴うこともある。小腸病変の肉眼所見は輪走ないし斜走する帯状の潰瘍が枝分かれ、あるいは融合しながら多発する。中心静脈栄養療法以外の治療法に抵抗性であり、難治性の経過をたどる。

２．原因

　長らく原因は不明であったが、両親の血族結婚例と姉妹発症例があることから常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）形式を示す遺伝性疾患が疑われていた。近年のエクソーム解析によって、プロスタグランジン輸送体の機能喪失が本症の発症に強く関連することが示された。男女差があることから、発症には性ホルモンや環境要因などの影響もあると考えられている。

３．症状

　潰瘍性病変からの持続的な出血による鉄欠乏性貧血、低蛋白血症を呈する。小腸潰瘍以外に、胃や十二指腸の難治性潰瘍を形成することもある。消化管外徴候として、ばち指、皮膚肥厚や骨膜症などの肥厚性皮膚骨膜症の症状を認めることがある。

４．治療法

　鉄剤投与や輸血などの対処療法と栄養状態改善のための経腸栄養療法が行われる。中心静脈栄養療法は奏功するが、長期経過例では腸管狭窄に対して、外科手術が必要になることがある。根治療法はない。

５．予後

　慢性の貧血や低蛋白血症のため著しい QOL の低下、低栄養に伴う易感染性のリスクがある。また、腸管切除例では小腸機能不全症に至るリスクがある。生命予後に関するデータはない。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数（令和元年度医療受給者証保持者数）
　100 人未満
2．発病の機構
　不明（*SLCO2A1* 遺伝子変異の関連が示唆されている）
3．効果的な治療方法
　未確立（対処療法のみ）
4．長期の療養
　必要（慢性持続性に経過する）
5．診断基準
　あり（研究班作成の診断基準）
6．重症度分類
　重症例を対象とする。
　・ヘモグロビン 10.0g/dL 以下の貧血、あるいはアルブミン 3.0g/dL 以下の低アルブミン血症を重症とする。
　・合併症として、腸管狭窄による腸閉塞症状を呈する場合を重症とする。

○　情報提供元

「難治性小児消化器疾患の医療水準向上および移行期・成人期の QOL 向上に関する研究」
研究代表者　福岡医療短期大学　学長　田口智章

＜診断基準＞
Definite を対象とする。
非特異性多発性小腸潰瘍症の診断基準

主要所見
A. 臨床的事項
長期にわたる鉄欠乏性貧血と低蛋白血症

B. 消化管病変（十二指腸～回腸、主に回腸）＊
1）と3）、又は2）と3）を認めるもの
1）多発する非対称性の変形や狭窄、輪状狭窄
2）境界鮮鋭で斜走、横走する浅い潰瘍、地図状・テープ状潰瘍
3）生検組織や切除標本の病理組織学的検査で肉芽腫などの特異的炎症所見が見られない

C. *SLCO2A1* 遺伝学的検査　病的バリアントを認める

D. 鑑別疾患
1）腸結核（疑診例を含む）2）クローン病　3）腸管ベーチェット病／単純性潰瘍
4）薬剤性腸炎　5）好酸球性胃腸炎　6）放射線性腸炎　7）虚血性小腸炎　8）地中海熱関連腸炎　9）リンパ増殖性疾患などの小腸腫瘍　10）感染性腸炎など

副所見
1）消化管生検組織や切除標本中の血管内皮における *SLCO2A1* 蛋白発現低下
2）尿中プロスタグランジン代謝産物（PGE-MUM）濃度上昇
3）肥厚性皮膚骨膜症に合致する所見

＜診断のカテゴリー＞
Definite：
3つの主要所見 A～C のうち2つ以上を満たし、D を除外したもの。

Possible：
主要所見の A 又は B を満たし、副所見のいずれかを認め、D を除外したもの。

＜重症度分類＞
重症例を対象とする。

・ヘモグロビン 10.0g/dL 以下の貧血、あるいはアルブミン値 3.0g/dL 以下の低アルブミン血症を重症とする。
・合併症として、腸管狭窄による腸閉塞症状を呈する場合を重症とする。

※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。

292　総排泄腔外反症

○　概要

1．概要

　総排泄腔外反症は、稀少難治性の先天性下腹壁形成異常で、臍帯ヘルニアの下方中心に外反した回盲部が存在し、その両側に二分した膀胱が外反して存在する。鎖肛を合併し大腸は低形成で短く、内・外性器異常、恥骨離開を有し、多くは腎奇形、仙骨奇形、下肢奇形、染色体異常、脊髄髄膜瘤なども合併する。生後から何回もの外科治療と長期入院が必要であるが、適切な治療方針には不明な部分が多い。女性の場合、内性器は双角に分離し子宮・腟形成が必要で、男性では、陰茎形成不全のため女性として育てられている例もある。成長しても、外陰形成、腟形成、膀胱拡大術、腎不全による腎移植の必要な例も多く、一生涯にわたるケアが必要である。

　2014 年の全国集計では 229 例が集計され、15～20 万出生に１人の割合で発生していた。性別では、若干女児に多い。

2．原因

　胎生４週に４つの皺襞が合わさって体壁が形成されるが、この時期に腹部から骨盤にかけての下腹壁が形成されないために発生すると考えられ、腹壁が形成されないため回盲部の管腔形成が障害され、腸管と膀胱が外反した状態になると考えられている。発生には、多因子が関与すると考えられ、ヒトにおける遺伝子異常は明らかにされていない。疫学調査では、体外受精、喫煙、向精神薬服薬などが報告されているが、明確な因果関係は不明である。

3．症状

　臍帯ヘルニアを合併し、その下方に外反した膀胱と回盲部が存在する。鎖肛を合併し、外陰は形成不全のため肉眼的に男女の区別が困難である。男児の場合は性腺を鼠径部に触知することが多い。恥骨離開を伴っているため、下肢がやや外反した位置に存在する。外反している膀胱は機能が低下し、９割は排尿のためにカテーテル管理が必要となる。排便機能に関しては、人工肛門管理となるが、大腸が短く仙骨神経機能不全を合併している約半数の症例では、肛門形成が不可能で永久人工肛門となる。肛門形成がなされた場合でも、排便は浣腸管理となる。髄膜瘤のため、歩行障害も出現する。腎奇形や膀胱尿管逆流により腎不全も長期的合併症として重要である。染色体男性で外陰形成不全のために女性として育児された場合、精巣からの男性ホルモンで脳に男性として刷り込みがなされるため、精神的な葛藤の原因となる。男児として育てられた 2/3 は、男性としての性決定に満足している。

4．治療法

　新生児期は、外反回盲部閉鎖、人工肛門造設、外反膀胱閉鎖、恥骨閉鎖を行い、後に外陰形成、肛門形成、膀胱形成、膀胱拡大術・導尿路形成などの手術を施行する。女性において内性器は二分され、適切な月経血流出路を確保するために腟・子宮再建が必要である。男性では尿道ならびに陰茎に対する形成術が必要となるが、現在の医療では機能的な男性外陰を作成することは困難なことも多く、将来的には筋

皮弁などを用いた陰茎形成術が考慮される。性の決定は、将来の生殖器形成の必要性など両親を含めたチーム医療によるカウンセリングが前提となる。

5. 予後

1960 年に最初の手術生存例が発生するまでは死亡率が 100%であったが、1980 年代には生存率が90%にまで到達した。しかし、直腸肛門機能、排尿機能、生殖機能において大きな機能障害を有するため、生涯にわたる継続的治療や精神的カウンセリングが必要である。2014 年の全国調査では、永久人工肛門例は 7 割、膀胱機能障害例は 6 割、清潔間欠自己導尿施行例は 3 割であった。月経異常は 6 割、月経血流出路障害は 5 割に認められた。

○ 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(疫学的因果関係の報告はあるが、詳細は不明である。)
3. 効果的な治療方法
   未確立(対症療法が中心。)
4. 長期の療養
   必要(排便・排尿障害の他に、思春期における腟狭窄による流血路障害や妊娠・出産など生殖器障害に関しても生涯にわたる治療が必要である。腎不全に伴う透析治療や腎移植、さらに脊髄機能障害例では下肢運動障害への治療が必要である。)
5. 診断基準
   あり(日本小児外科学会承認の診断基準あり。)
6. 重症度分類
   以下のいずれかを満たす例を重症例として対象とする。
   1)直近1年間で1回以上急性腹症により入院治療を要したことがある場合。
   2)尿路感染症(UTI)を繰り返す場合(直近6か月で3回以上 38℃以上の発熱を伴う尿路感染症を来す場合。)
   3)腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。
   4)性交困難な腟狭窄に対する腟形成が必要な場合。

○ 情報提供元

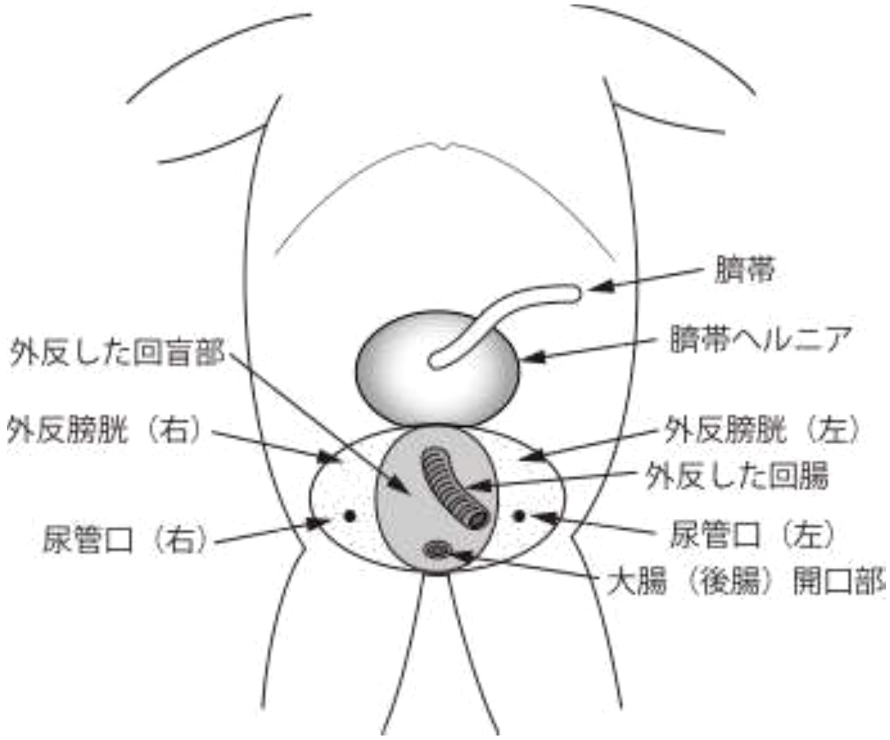
難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

「先天性難治性稀少泌尿生殖器疾患群(総排泄腔遺残、総排泄腔外反、MRKH 症候群)におけるスムーズな成人期医療移行のための分類・診断・治療ガイドライン作成」(H26−難治等(難)−一般−068)研究班

先天性難治性稀少泌尿生殖器疾患群（総排泄腔遺残、総排泄腔外反、MRKH 症候群）におけるスムーズな成人期医療以降のための分類・診断・治療ガイドライン、メジカルビュー社、東京、2017

＜診断基準＞
先天性下腹壁・外陰形成不全症で、生下時の特徴的身体所見で診断は確定する（Definite）。

臍帯ヘルニアの下方に接して膀胱が二つに外反分裂して存在し、その間に回盲部腸管が外反して介在する。大腸は短小で、外反した回盲部から回腸が翻転脱出している。外陰部は、低形成で二つに分裂し、外観からは男女の区別がつかない。恥骨は離開している。女性の場合、重複腟・子宮のように二分している。男性の場合、外性器は二分し低形成である。その他、泌尿器奇形、脊髄髄膜瘤の合併も多い。
＜身体的所見シェーマ＞



＜重症度分類＞

以下のいずれかを満たす例を重症例として対象とする。

1）直近1年間で1回以上急性腹症により入院治療を要したことがある場合。

2）尿路感染症（UTI）を繰り返す場合（直近6か月で3回以上 38℃以上の発熱を伴う尿路感染症を来す場合。）

3）腎：CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

4）性交困難な腟狭窄に対する腟形成が必要な場合。

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 （g/日） 尿蛋白/Cr 比 （g/gCr）		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR 区分 （mL/分/1.73㎡）	G1	正常又は高値	≧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
	Gr5	末期腎不全（ESKD）	＜15	赤	赤	赤

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

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