

## 30 遠位型ミオパチー

### ○ 概要

#### 1. 概要

遠位筋が好んで侵される遺伝性筋疾患の総称。世界的には少なくとも9つの異なる疾患が含まれるとされているが、これまでのところ、本邦では「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー」(常染色体潜性遺伝(劣性遺伝))、「三好型ミオパチー」(常染色体潜性遺伝(劣性遺伝))、「眼咽頭遠位型ミオパチー」(常染色体顯性遺伝(優性遺伝))の3疾患が中心として報告されている。いずれも本邦において発見された疾患である。

#### 2. 原因

「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー」は、シアル酸生合成経路の律速酵素をコードする *GNE* 遺伝子のミスセンス変異によりシアル酸合成能が低下することで発症する。「三好型ミオパチー」は、肢帶型筋ジストロフィー2B型と同じく、*DYSF* 遺伝子の変異による筋鞘膜修復に関する蛋白質ジスフェルリンの欠損症である。近年、「眼咽頭遠位型ミオパチー」の原因遺伝子として *LRP12*, *GIPC1*, *NOTCH2NLC*, *RILPL1* の CGG トリプレットリピート伸長が同定され、本邦における「眼咽頭遠位型ミオパチー」例の大半が、*LRP12*, *GIPC1*, *NOTCH2NLC* のいずれかにリピート伸長を有することが報告された。ただし、「眼咽頭遠位型ミオパチー」と診断される例の中には、実際には、臨床病理学的に類似する眼咽頭型筋ジストロフィーに罹患している例もある。

#### 3. 症状

「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー」は、10代後半～30代後半にかけて発症し、前脛骨筋を特に強く侵すが、進行すると近位筋も侵される。病理学的に縁取り空胞の出現を特徴とする。「三好型ミオパチー」は、10代後半～30代後半に発症し、主に下腿後面筋群が侵されるが進行すると近位筋も侵される。病理学的には筋線維の壊死・再生変化が特徴であり、血清 CK 値が高度に上昇する。「眼咽頭遠位型ミオパチー」は、通常成人期～老年期にかけて発症し、眼瞼下垂、眼球運動障害、嚥下障害に加えて、特に下腿三頭筋を侵すミオパチーを呈する。筋病理学的には縁取り空胞を認める。

#### 4. 治療法

転倒による外傷、また「眼咽頭遠位型ミオパチー」では嚥下障害による誤嚥性肺炎などに対して、対症療法を行う。

#### 5. 予後

歩行障害、嚥下障害、誤嚥性肺炎などが生じる。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和3年度医療受給者証保持者数)

294人

2. 発病の機構

不明(遺伝子異常が示唆されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし。)

4. 長期の療養

必要(進行性である。)

5. 診断基準

あり(遠位型ミオパチー診断基準)

6. 重症度分類

Barthel Index を用いて、85点以下を対象とする。

### ○ 情報提供元

「希少難治性筋疾患に関する調査研究」

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。

遠位型ミオパシーとして下記の各疾患群を含める。

- 1) 三好型ミオパシー
- 2) 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパシー (DMRV/GNE myopathy)
- 3) 眼咽頭遠位型ミオパシー
- 4) その他の遠位型ミオパシー

### 1) 三好型ミオパシー (MIM# 254130, Miyoshi myopathy, Distal dysferlinopathy) 診断基準

#### A. 臨床的特徴

- a. 常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)又は孤発性
- b. 進行性の筋力低下及び筋萎縮: 下肢後面筋群、特に腓腹筋が侵される。

#### B. dysferlin の評価

- a. dysferlin 欠損(骨格筋免疫染色又はウェスタンプロット解析)
- b. *DYSF* (dysferlin) 遺伝子のホモ接合型又は複合ヘテロ接合型変異

#### C. 鑑別診断

##### 臨床的鑑別

- ・遠位筋を侵し得る他の筋疾患(他の遠位型ミオパシーを含む。)
- ・神經原性疾患

##### 病理学的鑑別

- ・他の筋ジストロフィー
- ・多発性筋炎

## ＜診断のカテゴリー＞

Definite: Aの a かつ b を満たし、かつ B の a または b を満たす

Probable: Aの a かつ b を満たし、Bが実施されていない

## ＜参考事項＞

### 臨床的特徴

- ・発症年齢は 30 歳までに多い。
- ・進行すれば近位筋の筋力低下が出現する。
- ・針筋電図で筋原性変化(ただし、fibrillation potential や高振幅 MUP が認められることがある。)
- ・歩行可能な時期に血清 CK 値が異常高値(1,000IU/L 以上)を示す。

### dysferlin の評価

- ・CD14 陽性リンパ球のウェスタンプロット解析で dysferlin 欠損

2) 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (MIM# 600737, Distal myopathy with rimmed vacuoles: DMRV, GNE myopathy\*) 診断基準

A. 臨床的特徴

- a. 常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)又は孤発性
- b. 進行性の筋力低下及び筋萎縮: 前脛骨筋や大腿屈筋群、大内転筋が侵されるが、大腿四頭筋は多くは保たれる。

B. 筋生検所見

縁取り空胞を伴う筋線維

C. 遺伝学的検査

*GNE* 遺伝子のホモ接合型又は複合ヘテロ接合型変異

D. 鑑別診断

臨床的鑑別

- ・遠位筋を侵し得る他の筋疾患(他の遠位型ミオパチーを含む。)
- ・神経原性疾患

病理学的鑑別

- ・縁取り空胞を来す他のミオパチー

<診断のカテゴリー>

Definite: A(a かつ b) または B の少なくとも 1 つを満たし、かつ C を満たす

Probable: A(a かつ b) を満たし、かつ B を満たす

\* DMRV 又は Nonaka Myopathy は国際的に GNE myopathy と統一呼称する動きがある (Huizing et al. Neuromuscul Disord 2014) が、本診断基準中には現在通用されている呼称と併記した。

<参考事項>

臨床的特徴

- ・発症年齢は 15 歳から 40 歳までが多い。
- ・5~20 年の経過で歩行不能となることが多い。
- ・およそ 9 割の例で血清 CK 値は正常から軽度高値 (1,500IU/L 以下) である
- ・針筋電図で筋原性変化(ただし、fibrillation potential や高振幅 MUP が認められることがある。)

筋生検所見

- ・通常強い炎症反応を伴わない。
- ・筋線維内の  $\beta$ -アミロイド沈着
- ・筋線維内のユビキチン陽性封入体
- ・筋線維内の p62 陽性凝集体

・筋線維内のリン酸化タウ

・(電子顕微鏡にて)核又は細胞質内の 15~20nm のフィラメント状封入体 (tubulofilamentous inclusions) の存在

### 3) 眼咽頭遠位型ミオパチー (Oculopharyngodistal myopathy) 診断基準

#### A. 臨床的特徴

- a. 眼瞼下垂または外眼筋麻痺(もしくはその両方)を呈する。
- b. 嘸下障害・構音障害を呈する。
- c. 遠位筋の筋力低下・筋萎縮を呈する。

#### B. 筋生検所見

- a. 縁取り空胞を伴う筋線維の存在または細胞質内の p62 陽性凝集体の存在
- b. 複数の小角化線維の存在

#### C. 遺伝学的検査

- a. *LRP12*, *GIPC1*, *NOTCH2NLC*, *RILPL1*, *LOC642361/NUTM2B-AS1* のいずれかで 5' 非翻訳領域に CGG リピート伸長がみられる
- b. *PABPN1* の GCN リピート伸長がみられない

#### D. 鑑別診断

##### 臨床的鑑別

- ・遠位筋を侵し得る他の筋疾患(他の遠位型ミオパチーを含む。)
- ・眼瞼下垂、外眼筋麻痺、嚥下・構音障害をきたしうる他の神経筋疾患(眼咽頭型筋ジストロフィー (OPMD)、慢性進行性外眼筋麻痺症候群 (CPEO)、先天性筋無力症候群、重症筋無力症など)病理学的鑑別
- ・縁取り空胞をきたす他の筋疾患 (OPMD、GNE ミオパチー、VCP 関連ミオパチー、封入体筋炎など)

#### <診断のカテゴリー>

Definite 1: A の臨床所見のうち 1 つ以上と C-a を満たす

Definite 2: A の臨床所見のうち 2 つ以上と B-a, C-b を満たす

Probable: A の臨床所見のうち 2 つ以上と B-a または B-b (もしくはその両方) を満たす

#### <参考事項>

- ・緩徐進行性である。
- ・常染色体顕性遺伝(優性遺伝)の家族歴を認めることがある。
- ・血清 CK 値は正常から軽度高値(6か月間で少なくとも 1 度は 1,000 IU/L 以下)
- ・針筋電図で筋原性変化(ただし、fibrillation potential や高振幅 MUP が認められることがある。)

#### 4) その他の遠位型ミオパチー診断基準

##### ●疾患概念

その他の遠位型ミオパチーは原因遺伝子の同定されていないものを含めて、各種の報告がある。ここでは、その他の遠位型ミオパチー例を以下A+Bの全てを満たすものと定義する。

##### A. 臨床的特徴

- a. 遠位筋が優位に侵される。
- b. 両側性である。
- c. 日内変動を伴わず、固定性又は進行性である。
- d. 2年以上の経過である。

##### B. 筋生検所見

- a. 筋原性変化の存在
- b. 神経原性変化はないか、あっても筋力低下を全て説明できるものではない。

##### C. 遺伝学的検査

原因遺伝子が明らかになった場合には、それを明記する(原因不明の場合は、「原因不明」と記載する)。以下は、比較的疾患概念が確立しつつ代表的遠位型ミオパチーであり、臨床的特徴、遺伝形式、原因遺伝子を列記する。今後、疾患概念や分類が変わり得ることに留意する。

- Distal anterior compartment myopathy(DACM) : dysferlin 欠損による。臨床経過は三好型に似るが、下腿前面の筋肉が好んで侵される。AR, *DYSF*
- Non-dysferlin distal muscular dystrophy : 三好型に似た臨床・病理所見を呈する。AR, *ANO5*
- Welander distal myopathy\*: 40代以降に発症し、手指伸筋の筋力低下を示す。AD, *TTA1*
- Early-onset distal myopathy\*: 小児発症で前脛骨筋・手指伸筋群及び頸部屈筋群の筋力低下を示す。AD, *MYH7*
- Distal myopathy with *CAV3* mutation: 若年発症で手内筋の筋力低下を示し、腓腹筋肥大を呈することがある。AD, *CAV3*
- Vocal cord and pharyngeal dysfunction with distal myopathy(VCPDM) : 声帯および咽頭筋力低下を示す。AD, *MATR3*
- Distal VCP(valosin containing protein)-mutated myopathy\*: 骨パジェット病と前頭側頭型認知症を伴う。しばしば神経原性変化を伴う。AD, *VCP*
- Distal nebulin(*NEB*) myopathy\*: 小児から若年成人発症で前脛骨筋の筋力低下を示す。AR, *NEB*
- Tibial muscular dystrophy(TMD)\*: 前脛骨筋の筋力低下を示す。AD, *TTN*
- 筋原線維性ミオパチー(myofibrillar myopathy) : 病理学的に筋線維内の様々な蛋白質蓄積を特徴とする。通常 AD, *TTID*, *LDB3*, *CRYAB*, *DES*, *FLNC*

AD:常染色体顕性遺伝(優性遺伝)、AR:常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)、\*:本邦で患者未同定

#### D. 鑑別診断

先天性ミオパチー: 遠位型ミオパチーの臨床型をとることもあるが、生下時より症状がみられる場合は先天性ミオパチーとして分類する。

＜診断のカテゴリー＞

Definite: Aのa-dおよびBのa-bをすべて満たす

＜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 排尿コントロール	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	
	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。

## 48 原発性抗リン脂質抗体症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

抗リン脂質抗体(aPL)には、抗カルジオリピン抗体(aCL)、抗 $\beta 2$  グリコプロテインI抗体(a $\beta 2$ GPI)、ループス抗凝固因子(LAC)、ワッセルマン反応(STS)偽陽性などが含まれるが、これらの抗体を有し、臨床的に動・静脈の血栓症、血小板減少症、反復流産・子宮内胎児死亡などをみる場合に抗リン脂質抗体症候群(APS)と称せられる。全身性エリテマトーデス(SLE)を始めとする膠原病や自己免疫疾患に認められることが多いが(続発性)、原発性 APS も存在する。また、多臓器梗塞を同時にみる予後不良な病態は、劇症型抗リン脂質抗体症候群(catastrophic APS)と称せられる。原因は未だ不明である。

#### 2. 原因

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

#### 3. 症状

aPL は、動静脈血栓症、反復流産・妊娠 10 週以降の子宮内胎児死亡、血小板減少症などと相関する。また、クームス抗体陽性をみる自己免疫性溶血性貧血や Evans 症候群をみることもある。関連する主な症状を表1に示す。これらは、SLE や自己免疫疾患に限らず幅広い疾患にまたがって認められる。急速に多発性の臓器梗塞を来す catastrophic APS では、強度の腎障害、脳血管障害、ARDS 様の呼吸障害、心筋梗塞、DIC などの重篤な症状をみる。

#### 抗リン脂質抗体症候群にみられる症状

##### (1) 血栓症

###### <静脈系>

肺梗塞・塞栓症、深部静脈血栓症、脾静脈血栓症、腎静脈血栓症、脳静脈血栓症、網膜静脈血栓症/閉塞、血栓性静脈炎、下腿潰瘍、血栓性肺高血圧症、バッド・キアリ(Budd-Chiari)症候群など。

###### <動脈系>

脳梗塞、一過性脳虚血発作、狭心症、心筋梗塞、皮膚潰瘍、四肢壊疽、網膜動脈血栓症、腎梗塞、肝梗塞、腸梗塞、無菌性骨壊死など。

##### (2) 微小血管障害 リベド様血管病変(網状皮斑)、抗リン脂質抗体関連腎症(腎微小血栓)、肺胞出血、心筋疾患、副腎出血

##### (3) 不育症、子宮内胎児死亡、妊娠高血圧症候群、妊娠高血圧腎症、胎盤機能不全

(4)心臓弁膜症(肥厚、疣状)、心内膜炎

(5)血小板減少症

(6)その他

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

#### 4. 治療法

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

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

#### 5. 予後

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

##### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

636 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法なし。)

4. 長期の療養

必要(継続した治療が必要で障害を残しうる。)

5. 診断基準

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

6. 重症度分類

抗リン脂質抗体症候群の重症度分類を用いて3度以上を対象とする。

##### ○ 情報提供元

「自己免疫疾患に関する調査研究班」

研究代表者 北海道大学大学院医学研究院 免疫・代謝内科学教室 教授 渥美達也

## ＜診断基準＞

Definite を対象とする。

### A. 臨床基準

#### 1. 血栓症

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

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

#### 2. 妊娠合併症 a～cのいずれかを認める。

a.妊娠 10 週以降で、他に原因のない正常形態胎児の死亡、

b.(ア)子癪、重症妊娠高血圧腎症、若しくは

(イ)胎盤機能不全による妊娠 34 週未満の正常形態胎児の早産

c.32回以上連続する妊娠 10 週未満の原因不明流産(ただし、母体の解剖学的異常、内分泌学的異常、父母の染色体異常を除く。)

### B. 検査基準

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

## ＜診断のカテゴリー＞

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

## ＜重症度分類＞

3度以上を対象とする。

1度:治療を要さない、かつ臓器障害がなくADLの低下がない。

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

2度:治療しているが安定、かつ臓器障害がなくADL低下がない。

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

---

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

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

4度:以下の①～③のいずれか1つ以上を認める。

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

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

5度:以下の①～④のいずれか1つ以上を認める。

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

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 51 全身性強皮症

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

#### 2. 原因

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

#### 3. 症状

レイノ一症候群、皮膚硬化、その他の皮膚症状、肺線維症、強皮症腎クリーゼ、逆流性食道炎などが認められ、手指の屈曲拘縮、肺高血圧症、心外膜炎、不整脈、関節痛、筋炎、偽性イレウス、吸収不良、便秘、下痢、右心不全などが起こることがある。全身性強皮症では抗セントロメア抗体、抗トポイソメラーゼI(Scl-70)抗体、抗 U1RNP 抗体、抗 RNA ポリメラーゼIII抗体などが検出される。前述した「びまん皮膚硬化型全身性強皮症」では抗トポイソメラーゼI(Scl-70)抗体や抗 RNA ポリメラーゼIII抗体が検出され、一方「限局皮膚硬化型全身性強皮症」では抗セントロメア抗体が陽性となる。

#### 4. 治療法

現在のところ、全身性強皮症を完治させる薬剤はないが、ある程度の効果を期待できる治療法は開発されつつある。代表例として、(1)ステロイド少量内服(皮膚硬化に対して)、(2)シクロホスファミド(間質性肺疾患に対して)、(3)プロトンポンプ阻害薬(逆流性食道炎に対して)、(4)プロスタサイクリン(血管病変に対して)、(5)ACE 阻害薬(強皮症腎クリーゼに対して)、(6)エンドセリン受容体拮抗薬、PDE5 阻害薬、セレキシパグ(すべて肺高血圧症に対して、エンドセリン受容体拮抗薬のうちボセンタンは手指潰瘍に対して)、(7)リツキシマブ(皮膚硬化や間質性肺疾患に対して)、(8)ニンテダニブ(間質性肺疾患に対して)などが挙げられる。

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

## 5. 予後

全身性強皮症の経過を予測するとき、典型的な症状を示す「びまん皮膚硬化型全身性強皮症」と比較的軽症型の「限局皮膚硬化型全身性強皮症」の区別が役に立つ。「びまん皮膚硬化型全身性強皮症」では発症5~6年以内に皮膚硬化の進行及び内臓病変が出現するため、できる限り早期に治療を開始し、内臓病変の合併や進行をできるだけ抑えることが極めて重要である。一方、「限局皮膚硬化型全身性強皮症」では、その皮膚硬化の進行はなく、あってもごく緩徐である。なお、肺高血圧症以外重篤な内臓病変を合併することは少ないが、肺高血圧症は生命予後に影響する合併症である。肺高血圧症に対しては、病型に関わらず定期的なスクリーニング検査が必須である。

### ○ 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)

26,728 人。

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(根治的療法なし。)

4. 長期の療養

必要(内臓病変を合併し、進行性である。)

5. 診断基準

あり(診断基準 2016 年から全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインに改訂)

6. 重症度分類

全身性強皮症の重症度分類を用いて、皮膚、肺、心臓、腎、消化管のうち、最も重症度スコアの高いものがmoderate以上の患者を助成の対象とする。

### ○ 情報提供元

「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成事業」

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科皮膚科学分野教授 浅野善英

＜診断基準＞

全身性強皮症・診断基準 2016 年

Definite を対象とする。

A. 大基準

両側性の手指を越える皮膚硬化

B. 小基準

1. 手指に限局する皮膚硬化※1

2. 爪郭部毛細血管異常※2

3. 手指尖端の陥凹性瘢痕、あるいは指尖潰瘍※3

4. 両側下肺野の間質性陰影

5. 抗 Scl-70 (トポイソメラーゼI) 抗体、抗セントロメア抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体のいずれかが陽性

C. 鑑別診断

以下の疾患を除外すること

腎性全身性線維症、汎発型限局性強皮症、好酸球性筋膜炎、糖尿病性浮腫性硬化症、硬化性粘液水腫、

ポルフィリン症、硬化性萎縮性苔癬、移植片対宿主病、糖尿病性手関節症、Crow-Fukase 症候群、

Werner 症候群

＜診断のカテゴリー＞

Definite 1:A を満たす

Definite 2:B1を満たし、かつ B2～5のうち 1 項目以上を満たす

＜参考事項＞

※1 MCP 関節よりも遠位にとどまり、かつ PIP 関節よりも近位に及ぶものに限る

※2 肉眼的に爪上皮出血点が 2 本以上の指に認められる#、または capillaroscopy あるいは dermoscopy で全身性強皮症に特徴的な所見が認められる##

※3 手指の循環障害によるもので、外傷などによるものを除く

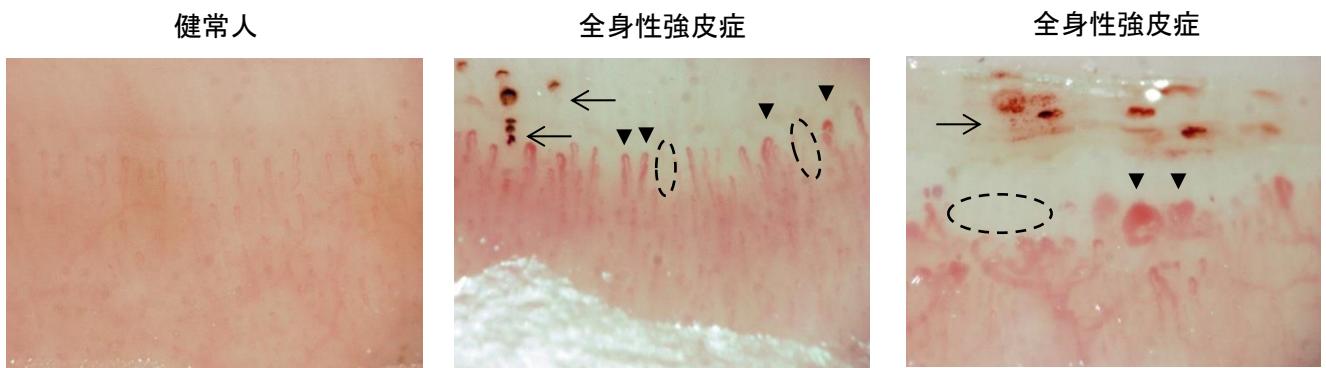
#爪上皮出血点(図 1)は出現・消退を繰り返すため、経過中に 2 本以上の指に認められた場合に陽性と判断する

##図 2 に示すような、毛細血管の拡張(矢頭)、消失(点線内)、出血(矢印)など

図1. 爪上皮出血点



図2. Capillaroscopy 像



#### ＜重症度分類＞

①皮膚、②肺、③心臓、④腎、⑤消化管のうち、最も重症度スコアの高いものがmoderate以上の患者を助成の対象とする。1)皮膚、2)肺、3)心臓、4)腎、5)消化管、6)肺高血圧症、7)血管、8)関節、9)全身一般のうち、最も重症度スコアの高いものがmoderate以上の患者を助成の対象とする。

#### ①皮膚

modified Rodnan's total skin thickness score (mRSS)

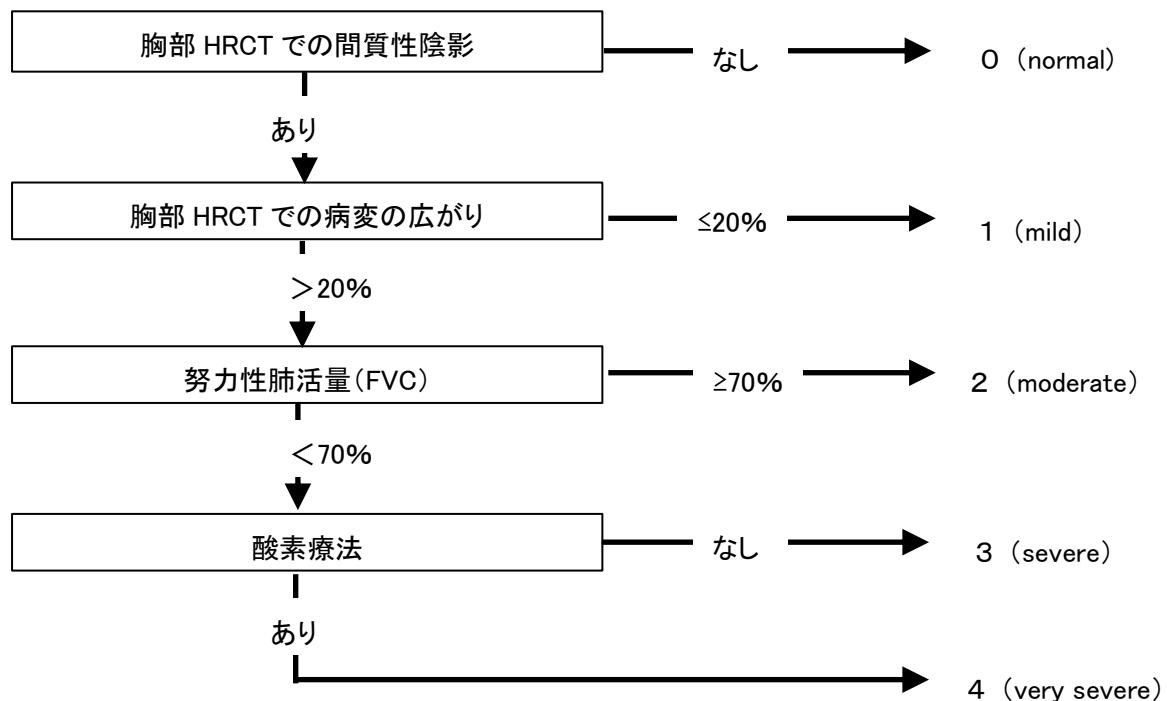
	0(normal)	1(mild)	2(moderate)	3(severe)	4(very severe)
mRSS	0	1~9	10~19	20~29	>30

mRSS の計算方法

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

合計(mRSS) \_\_\_\_\_

## ②② 肺



### 胸部 HRCT による病変の広がりの評価法

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

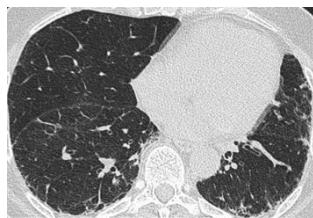
Goh NS et al. *J Respir Crit Care Med* 2008;177:1248-54



1) 大動脈弓上部



3) 肺静脈合流点



5) 右横隔膜直上

2) 気管分岐部

4) スライス3)と5)の中間

### ③③) 心臓

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

各項目の重症度のうち最も重症なものを全体の重症度とする。

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

### ④④) 腎

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

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

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

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

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

Cys-C: 血清シスタチン C 濃度 (mg/L)

## ⑤5) 消化管

### (1) 上部消化管病変

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

### (2) 下部消化管病変

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

## その他の重症度分類

### ＜全身一般＞

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

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

除外項目: 患者自身の意図的なダイエットを除く。

検討項目:

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

### ＜関節＞

各関節のポイントを合計して、重症度を決定する。

重症度	0 (normal)	1 (mild)	2 (moderate)	3 (severe)
-----	------------	----------	--------------	------------

合計ポイント	0	1~3	4~7	8以上
--------	---	-----	-----	-----

各関節の正常可動域: 手首関節  $160^{\circ}$  、肘関節  $150^{\circ}$  、膝関節  $130^{\circ}$

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

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

#### ＜肺高血圧症＞

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

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

#### ＜血管＞

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

\*経過中に存在した、もっとも重症度の高い病変をもとに分類する

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

#### 6) 肺高血圧症

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

右心カテー<sup>ル</sup>にて安静時の平均肺動脈圧が20mmHg超のものをPHと診断するが、右心カテー<sup>ル</sup>が施行できない場合には、心エコーにおける三尖弁逆流速度が3.4m/sを超える場合(=三尖弁圧較差が46mmHgを超える場合)にPHと診断する。

#### 7) 血管

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

\*経過中に存在した、もっとも重症度の高い病変をもとに分類する

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

#### 8) 関節

各関節のポイントを合計して、重症度を決定する。

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

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

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

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

#### 9) 全身一般

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

患者自身の意図的なダイエットを除く。

※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、検査所見等について、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。

## 91 バッド・キアリ症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

バッド・キアリ症候群とは、肝静脈の主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄により門脈圧亢進症に至る症候群をいう。本邦では両者を合併している病態が多い。重症度に応じ易出血性食道・胃静脈瘤、異所性静脈瘤、門脈圧亢進症性胃腸症、腹水、肝性脳症、出血傾向、脾腫、貧血、肝機能障害、下腿浮腫、下肢静脈瘤、胸腹壁の上行性皮下静脈怒張などの症候を示す。多くは発症時期が不明で慢性の経過(アジアに多い)をとり、うっ血性肝硬変に至ることもあるが、急性閉塞や狭窄により急性症状を呈する場合(欧米に多い)も見られる。アジアでは下大静脈の閉塞が多く、欧米では肝静脈閉塞が多い。分類として、原発性バッド・キアリ症候群と続発性バッド・キアリ症候群とがある。病状が進行すると肝細胞癌を合併することがある。肝静脈末梢枝の非血栓性閉塞により生じる静脈閉塞性疾患(veno-occlusive disease)とは区別される。

#### 2. 原因

本症の病因は明らかでない例が 66%と多く、中でも我が国では肝部下大静脈膜様閉塞例が中村らの報告では 85%と多い。肝部下大静脈の膜様閉塞や肝静脈起始部の限局した狭窄や閉塞例は、アジア、アフリカ地域で多く、欧米では少ない。原発性バッド・キアリ症候群の病因は未だ不明であるが、血栓、血管形成異常、血液凝固異常、骨髓増殖性疾患の関与が言われている。続発性バッド・キアリ症候群をきたすものとしては肝腫瘍などがある。

本症の発生は、先天的血管形成異常説が考えられてきたが、最近では、本症の発症が中高年以降で多いことや、膜様構造や肝静脈起始部の狭窄や閉塞が血栓とその器質化によってその発生が説明できることから後天的な血栓説も考えられている。

これに対して欧米においては、肝静脈閉塞の多くは基礎疾患有することが多く、Mitchel は 70%と報告している。基礎疾患としては、血液疾患(真性多血症、発作性夜間血色素尿症、骨髓線維症)、経口避妊剤の使用、妊娠出産、腹腔内感染、血管炎(ベーチェット病、全身性エリテマトーデス)、血液凝固異常(antithrombinⅢ欠損症、protein C 欠損症)などの血栓を生じやすい疾患に多い。

#### 3. 症状

発症形式により急性型と慢性型に分けられる。急性型は一般に予後不良であり、腹痛、嘔吐、急速な肝腫大及び腹水にて発症し、1~4週間で肝不全により死の転帰をたどる重篤な疾患であるが、本邦では極めて稀である。一方、慢性型は 80%を占め、多くの場合は無症状に発症し、次第に下腿浮腫、腹水、腹壁皮下静脈怒張、食道・胃静脈瘤を認める。

#### 4. 治療法

肝静脈閉塞や門脈圧亢進による症状を改善することが治療目標となる。肝静脈主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞ないし狭窄に対しては臨床症状、閉塞・狭窄の病態に対応して、カテーテルによる開通術や拡

張術、ステント留置あるいは閉塞・狭窄を直接解除する手術、又は閉塞・狭窄部上下の大静脈のシャント手術などを選択する。急性症例で、肝静脈末梢まで血栓閉塞している際には、肝切離し、切離面一右心房吻合術も選択肢となる。肝不全例に対しては、肝移植術を考慮する。また、門脈圧亢進による症状が主である症例に対しては食道胃静脈瘤に対する治療を行う。

## 5. 予後

発症形式により急性型と慢性型に分けられる。急性型は一般に予後不良であり、腹痛、嘔吐、急速な肝腫大及び腹水にて発症し、1～4週で肝不全により死の転帰をとる重篤な疾患であるが、本邦では極めて稀である。一方、慢性型は約 80%を占め、多くの場合は無症状に発症し、次第に下腿浮腫、腹水、腹壁皮下静脈怒張、食道・胃静脈瘤を認める。

### ○ 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)

208 人

#### 2. 発病の機構

不明

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(門脈圧亢進に対する対症療法が主となる)

#### 4. 長期の療養

必要(進行性に下腿浮腫、腹水、腹壁皮下静脈怒張をきたす)

#### 5. 診断基準

あり

#### 6. 重症度分類

門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン 2018 年改訂版(2018 年)におけるバッド・キアリ症候群重症度分類の重症度Ⅲ度以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」

研究代表者 帝京大学医学部内科学講座 教授 田中篤

同研究班 門脈血行異常症分科会・分科会長 東京女子医科大学足立医療センター検査科・光学診療部  
(内視鏡内科)消化器内視鏡科 准教授 古市好宏

日本肝臓学会

当該疾病担当者 帝京大学医学部内科学講座 教授 田中篤

日本門脈圧亢進症学会

当該疾病担当者 東京女子医科大学足立医療センター検査科・光学診療部(内視鏡内科)消化器内視鏡科 准教授 古市好宏

## ＜診断基準＞

Definite を対象とする。

### A. 主要項目

#### 1. 一般検査所見

- a. 血液検査: 一つ以上の有形成分の減少を示す(骨髄像では幼若細胞の相対的増加を伴うことが多い)。
- b. 肝機能検査: 正常から高度異常まで重症になるに従い障害度が変化する。
- c. 内視鏡検査: しばしば上部消化管の静脈瘤を認める。門脈圧亢進症性胃腸症や十二指腸、胆管周囲、下部消化管などにいわゆる異所性静脈瘤を認めることがある。

#### 2. 画像検査所見

##### a. 超音波、CT、MRI、腹腔鏡検査

- (ア) 肝静脈主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄が認められる。超音波ドプラ検査では肝静脈主幹や肝部下大静脈の逆流ないし乱流がみられることがあり、また肝静脈血流波形は平坦化あるいは欠如することがある。
- (イ) 門脈本幹、肝内門脈枝は開存している。
- (ウ) 脾腫を認める。
- (エ) 肝臓のうつ血性腫大を認める。特に尾状葉の腫大が著しい。肝硬変に至れば、肝萎縮となることもある。

##### b. 下大静脈、肝静脈造影および圧測定

肝静脈主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄を認める。肝部下大静脈閉塞の形態は膜様閉塞から広範な閉塞まで各種存在する。また同時に上行腰静脈、奇静脈、半奇静脈などの側副血行路が造影されることが多い。著明な肝静脈枝相互間吻合を認める。肝部下大静脈圧は上昇し、肝静脈圧や閉塞肝静脈圧も上昇する。

#### 3. 病理検査所見

- a. 肝臓の肉眼所見: 急性期のうつ血性肝腫大、慢性うつ血に伴う肝線維化、肝実質の脱落と再生、進行するうつ血性肝硬変の所見を呈する。
- b. 肝臓の組織所見: 急性のうつ血では、肝小葉中心帯の類洞の拡張が見られ、うつ血が高度の場合には中心帯に壊死が生じる。うつ血が持続すると、肝小葉の逆転像(門脈域が中央に位置し肝細胞集団がうつ血帯で囲まれた像)や中心帶領域に線維化が生じ、慢性うつ血性変化が見られる。さらに線維化が進行すると、主に中心帯を連結する架橋性線維化が見られ、線維性隔壁を形成し肝硬変の所見を呈する。

## ＜診断のカテゴリー＞

原因の明らかな一次性バッド・キアリ症候群と原因の明らかな二次性バッド・キアリ症候群とがある。二次性バッド・キアリ症候群の原因として肝癌、転移性肝腫瘍、うつ血性心疾患などがある。

Definite: 主に画像検査所見において、肝静脈の主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄を認め、門脈圧亢

進症所見を有する症例とし、二次性のものは除外する

＜参考事項＞

肝静脈の主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄により門脈圧亢進症に至る症候群をいう。重症度に応じ易出血性食道・胃静脈瘤、異所性静脈瘤、門脈圧亢進症性胃症、腹水、出血傾向、脾腫、貧血、肝機能障害、下腿浮腫、下肢静脈瘤、胸腹壁の上行性皮下静脈怒張などの症候を示す。多くは慢性の経過をとるが、急性閉塞や狭窄も起こり得る。

## ＜重症度分類＞

門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン 2018 年改訂版(2018 年)におけるバッド・キアリ症候群重症度分類

重症度Ⅲ度以上を対象とする。

重症度Ⅰ: 診断可能だが、所見は認めない。

重症度Ⅱ: 所見を認めるものの、治療を要しない。

重症度Ⅲ: 所見を認め、治療をする。

重症度Ⅳ: 身体活動が制限され、介護も含めた治療をする。

重症度Ⅴ: 肝不全ないしは消化管出血を認め、集中治療をする。

### （付記）

#### 1. 食道・胃・異所性静脈瘤

（+）: 静脈瘤を認めるが、易出血性ではない。

（++）: 易出血性静脈瘤を認めるが、出血の既往がないもの。易出血性食道・胃静脈瘤とは「食道・胃静脈瘤内視鏡所見記載基準(日本門脈圧亢進症学会)「門脈圧亢進症取り扱い規約(第3版、2013年)」に基づき、F2 以上のもの、または F 因子に関係なく発赤所見を認めるもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。

（+++）: 易出血性静脈瘤を認め、出血の既往を有するもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。

#### 2. 門脈圧亢進所見

（+）: 門脈圧亢進症性胃腸症、腹水、出血傾向、脾腫、貧血のうち一つもしくは複数認めるが、治療を必要としない。

（++）: 上記所見のうち、治療を必要とするものを一つもしくは複数認める。

#### 3. 身体活動制限

（+）: 当該疾患による身体活動制限はあるが歩行や身の回りのことはでき、目中の 50% 以上は起居している。

（++）: 当該疾患による身体活動制限のため介助を必要とし、目中の 50% 以上就床している。

#### 4. 消化管出血

（+）: 現在、活動性もしくは治療抵抗性の消化管出血を認める。

#### 5. 肝不全

（+）: 肝不全の徴候は、血清総ビリルビン値 3mg/dl 以上で肝性昏睡度(日本肝臓学会昏睡度分類、第 12 回犬山シンポジウム、1981) II 度以上を目安とする。

6. 異所性静脈瘤とは、門脈領域の中で食道・胃静脈瘤以外の部位、主として上・下腸間膜静脈領域に生じる静脈瘤をいう。すなわち胆管・十二指腸・空腸・回腸・結腸・直腸静脈瘤、及び痔などである。

7. 門脈圧亢進症性胃腸症は、組織学的には、粘膜層・粘膜下層の血管の拡張・浮腫が主体であり、門脈圧亢進症性胃症と門脈圧亢進症性腸症に分類できる。門脈圧亢進症性胃症では、門脈圧亢進に伴う胃体上部を中心とした胃粘膜のモザイク様の浮腫性変化、点・斑状発赤、粘膜出血を呈する。門脈圧亢進症性腸症では、門脈圧亢進に伴う腸管粘膜に静脈瘤性病変と粘膜血管性病変を呈する。

表1

因子／重症度	I	II	III	IV	V
食道・胃・異所性静脈瘤	—	+	+	+++	+++
門脈圧亢進所見	—	+	+	++	++
身体活動制限	—	—	+	++	++
消化管出血	—	—	—	—	+
肝不全	—	—	—	—	+

門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン 2018 年改訂版(2018 年)におけるバッド・キアリ症候群重症度分類より、以下の1～5のいずれかを満たすものを対象とする。

1. 食道・胃・異所性静脈瘤※1: (++)以上を対象とする。

(+) : 静脈瘤を認めるが、易出血性ではない。

(++) : 易出血性静脈瘤を認めるが、出血の既往がないもの。易出血性食道・胃静脈瘤とは「食道・胃静脈瘤内視鏡所見記載基準(日本門脈圧亢進症学会)「門脈圧亢進症取り扱い規約(第4版、2022年)」に基づき、F2 以上のもの、または F 因子に関係なく発赤所見を認めるもの(RC1, RC2, RC3)。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。

(+++) : 易出血性静脈瘤を認め、出血の既往を有するもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。

※1 異所性静脈瘤とは、門脈領域の中で食道・胃静脈瘤以外の部位、主として上・下腸間膜静脈領域に生じる静脈瘤をいう。すなわち胆管・十二指腸・空腸・回腸・結腸・直腸静脈瘤、及び痔などである。

2. 門脈圧亢進所見: (++)以上を対象とする。

(+) : 門脈圧亢進症性胃腸症※2、腹水、出血傾向、脾腫、貧血のうち一つもしくは複数認めるが、治療を必要としない。

(++) : 上記所見のうち、治療を必要とするものを一つもしくは複数認める。

※2 門脈圧亢進症性胃腸症は、組織学的には、粘膜層・粘膜下層の血管の拡張・浮腫が主体であり、門脈圧亢進症性胃症と門脈圧亢進症性腸症に分類できる。門脈圧亢進症性胃症では、門脈圧亢進に伴う胃体上部を中心とした胃粘膜のモザイク様の浮腫性変化、点・斑状発赤、粘膜出血を呈する。門脈圧亢進症性腸症では、門脈圧亢進に伴う腸管粘膜に静脈瘤性病変と粘膜血管性病変を呈する。

3. 身体活動制限: (+)以上を対象とする。

(-) : 当該疾患による身体活動に制限がないか、あっても介助を要しないもの

(+) : 当該疾患による身体活動制限はあるが歩行や身の回りのことはでき、日中の 50%以上は起居している。

(++) : 当該疾患による身体活動制限のため介助を必要とし、日中の 50%以上就床している。

4. 消化管出血:(+)以上を対象とする。

(+):現在、活動性もしくは治療抵抗性の消化管出血を認める。

5. 肝不全:(+)以上を対象とする。

(+):肝不全の徴候は、血清総ビリルビン値 3mg/dL 以上で肝性昏睡度(日本肝臓学会昏睡度分類、第 12 回犬山シンポジウム、1981) II 度以上を目安とする。

※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 カ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。

## 178 モワット・ウィルソン症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

モワット・ウィルソン(Mowat-Wilson)症候群は、特徴的顔貌、重度から中等度の知的障害と小頭症を3主徴とする先天異常症候群である。転写因子である *ZEB2*(別名、*ZFHX1B*、*SIP1*)遺伝子の片側のアリルの機能喪失型変異で発症する。通常、発語は見られず、歩行開始も3歳以降である。てんかん、巨大結腸症、先天性心疾患などの合併が見られる。食事、排せつなど日常生活の介護が終身必要である。

#### 2. 原因

両親から受け継いだ2個の *ZEB2* 遺伝子の中の1個の機能が喪失して(機能喪失型変異)発症する。*ZEB2* 遺伝子変異によって脳神経細胞と神経堤細胞の機能に異常をきたすが、その詳細な病態は不明である。

#### 3. 症状

特徴的顔貌(内側部が濃い眉毛、目立つ鼻柱、吊り上った耳たぶ、尖った顎)は 100%、重度から中等度の知的障害は 100%、小頭症が約 80%の患者に見られる。さらに、てんかんは約 70%、先天性心疾患、巨大結腸症(ヒルシュスブルング病)、停留精巣や尿道下裂などの腎・泌尿生殖器の先天異常と脳梁の形成異常が約半数の患者に見られる。学童期以後に低身長と痩せ型の体型が目立つようになる。

#### 4. 治療法

現時点では根本的な治療法はない。先天性心疾患、巨大結腸症、尿道下裂などの先天異常は外科的に治療を行う。バルプロ酸ナトリウムは約半数のてんかんに有効である。幼少期からの積極的な療育や訓練で身振りや指さしでのコミュニケーションが向上する場合もある。

#### 5. 予後

先天性心疾患などの内部奇形臓器障害に対する根治的な治療がなされれば生命予後は比較的良好であると考えられる。平均寿命は不明である。

### ○ 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  
未解明(遺伝子異常によるとされるが詳細な病態は未解明。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養  
必要(多くの症状が継続する。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
1)～4)のいずれかに該当する者を対象とする。
  - 1)難治性てんかんの場合。
  - 2)先天性心疾患があり、中等症以上に該当する場合。
  - 3)気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合。
  - 4)ストーマ~~・~~人工肛門・人工膀胱を造設している場合

### ○ 情報提供元

「Mowat-Wilson 症候群の臨床診断の確立と疾患発症頻度の調査」

「Mowat-Wilson 症候群の診断法の確立と成長発達に伴う問題点とその対策に関する研究」

研究代表者 愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所 副所長兼遺伝学部長 若松延昭

## ＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

### A. 症状

#### Major Criteria

1. 重度(中等度)精神運動発達遅滞の幼少時からの知的障害・運動発達の遅れ(必須)
2. 特徴的な顔貌(必須): 下記の3項目の内の2項目以上
  - ア) 特徴的耳介形態(前向きに持ち上がった耳たぶ。中央が陥凹した耳たぶ)
  - イ) 特徴的眼周囲所見(眼間開離、内側が濃い眉毛)
  - ウ) 特徴的頭部形態(細長い顔、尖ったあご、目立つ鼻柱)
3. 小頭症

#### Minor Criteria

1. 巨大結腸症(ヒルシュスブルング病)、難治性便秘
2. 細長い手指と四肢
3. 成長障害
4. 脳梁形成異常
5. 先天性心疾患
6. てんかん
7. 腎泌尿器形態異常

### B. 遺伝学的検査

片方の *ZEB2*(別名、*ZFHX1B*、*SIP1*) 遺伝子に機能消失性変異(欠失、ナンセンス変異、フレームシフト変異)が同定されれば、確定診断とする。

### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

- 1) ゴールドバーグ・シュプリンツエン巨大結腸(Goldberg-Shprintzen megacolon)症候群: 常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)の疾患であり、病因遺伝子は 10q22.1 に局在する *KIAA1279* 遺伝子である。
- 2) アンジェルマン(Angelman)症候群、1p36 欠失症候群、ルビン斯坦・ティビ(Rubinstein-Taybi)症候群: これらの疾患は、幼少時からの知的障害が重度で言葉がなく、下顎が目立ち、歩容(不安定な歩き方)の点でモワット・ウィルソン症候群に類似している。しかし、モワット・ウィルソン症候群とは特徴的顔貌の有無で容易に鑑別できる。

## ＜診断のカテゴリー＞(Major Criteria の1と2の2項目は、全症例に認められる。)

Definite: Major Criteria のうち3項目、あるいは、Major Criteria のうち2項目と Minor Criteria 3項目以上を満たし、C を除外し、B を満たす

Probable: Major Criteria のうち3項目、あるいは、Major Criteria のうち2項目と Minor Criteria3項目以上を満たし、C を除外できる

Possible: Major Criteria のうち2項目と Minor Criteria2項目以下を満たす

#### ＜参考事項＞

##### 参考所見

1. 中耳炎
2. 側弯症

##### 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見: 異常なし。
2. 画像検査所見: 脳 MRI で約半数の患者に脳梁の形成異常が見られる。
3. 生理学的所見: 報告なし。
4. 病理所見: 報告なし。
5. 知能検査(IQ、DQ): 重度あるいは中等度知的障害。

＜重症度分類＞

1)～4)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)難治性てんかんの場合:主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態(日本神経学会による定義)。

2)先天性心疾患があり、NYHA分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA分類

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

NYHA: New York Heart Association

NYHA分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

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

※NYHA分類に厳密に対応するSASはないが、

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

3)気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合。

4)ストーマ~~・~~人工肛門~~・~~人工膀胱を造設している場合。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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