

9 神経有棘赤血球症^{きよく}

○ 概要

1. 概要

末梢血に有棘赤血球を認め何らかの神経・精神症状を示す疾患群を神経有棘赤血球症と総称する。有棘赤血球舞蹈病と McLeod 症候群が大半を占めるが、ハンチントン病類似症 2 型 (Huntington disease-like2) やパントテン酸キナーゼ関連神経変性症 (Pantothenate kinase associated neurodegeneration: PKAN; NBIA1) なども本症の一つである。ハンチントン病類似症 2 型は我が国では報告がなく、PKAN は遺伝性ジストニア (指定難病 120) に含まれるため、神経有棘赤血球症の対象疾患は有棘赤血球舞蹈病と McLeod 症候群である。

臨床症状としては、神経学的には随意運動障害、舞蹈運動を中心とする不随意運動、様々な精神症状を認める。我が国での疫学調査では全国で約 100 人程度の患者が見出されているが、詳細は不明である。

2. 原因

神経有棘赤血球症の多くは病因遺伝子が解明されているが、遺伝子産物の機能については不明な点が多い。有棘赤血球舞蹈病の病因遺伝子は *VPS13A*、McLeod 症候群の病因遺伝子は *XK* である。

3. 症状

運動障害としては嚥下障害、構音障害、歩行障害の頻度が高い。不随意運動では口の周りに見られる不随意運動が目立ち、多くは舞蹈運動とジストニアである。口と舌の不随意運動により、咬唇や咬舌を来し、さらに、上肢・手で口角を拭うような不随意運動により、舌・口部の変形を来す。また、歩行時の体幹を屈曲するような舞蹈運動の頻度が高い。認知障害は比較的軽度であるが、衝動制御障害や強迫性障害、固執性などの精神症状を示すことが多い。

4. 治療法

根治療法はない。対症療法が主体で、舞蹈運動や精神症状に対しては抗精神病薬などが、てんかん発作に対しては抗てんかん薬を使用する。

5. 予後

進行性疾患で予後不良である。本症の自然歴は不明な点が多い。

○ 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

病因遺伝子は同定されているが、発症機構については未解明

3. 効果的な治療方法

未確立(現時点では根治治療はない。)

4. 長期の療養

必要(慢性進行性に増悪し、罹病期間は10～20年であり、身体・精神症状に対して療養が必要である。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

以下のいずれかを用いる。

Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて精神症状評価2以上、または能力障害評価2以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経変性疾患領域の基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 名誉院長 中島健二

＜診断基準＞

「有棘赤血球舞踏病」、「McLeod 症候群」を神経有棘赤血球症と診断する。

Definite と Probable を対象とする。

1) 有棘赤血球舞踏病

A: 臨床所見

1. 口周囲(口、舌、顔面、頬部など)の舞踏運動が目立ち、自傷行為による唇、舌の咬傷を見ることが多い。咬唇や咬舌は初期には目立たないこともある。
2. 口・舌不随意運動により、構音障害、嚥下障害を来す。
3. 体幹・四肢に見られる不随意運動は舞踏運動とジストニアを主体とする。
4. 脱抑制、衝動制御障害、強迫性障害、固執症状などの神経精神症状や認知障害がしばしば認められる。

B: 検査所見

末梢血で有棘赤血球の増加。

C: 遺伝子診断

病因遺伝子 *VPS13A* の病的変異

※常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)が基本である。顕性遺伝(優性遺伝)形式に見えることもある。

D: 鑑別診断

1. 症候性舞踏病	: 小舞踏病、妊娠性舞踏病、脳血管障害
2. 薬剤性舞踏病	: 抗精神病薬による遅発性ジスキネジア、その他の薬剤性ジスキネジア
3. 代謝性疾患	: ウィルソン病、脂質代謝異常症
4. 他の神経変性疾患	: 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、ハンチントン病

＜診断のカテゴリー＞

Definite: A1～A4、B、C を認める

Probable: A1～A4 かつ B を認め、D を除外できる

＜参考事項＞

・臨床所見

1. 好発年齢は若年成人(20～30 歳代)であるが、発症年齢の分布は思春期から老年期に及び、緩徐に増悪する。
2. てんかん発作が見られることがある。
3. 軸索障害を主体とする末梢神経障害があり、下肢遠位優位の筋萎縮、脱力、腱反射低下・消失を来す。

・検査所見

1. β リポタンパクは正常である。
2. 血清 CK 値の上昇を認めることが多い。
3. 電気生理学的検査で末梢神経に軸索障害を認める。
4. 頭部 MRI や CT で尾状核の萎縮、大脳皮質の軽度の萎縮を認める。

2) McLeod 症候群

A: 臨床所見

1. X 連鎖性潜性遺伝(劣性遺伝)様式をとる。
2. 舞踏運動を主とする不随意運動を体幹・四肢に認め、他にチック、ジストニア、パーキンソニズムを見ることもある。咬唇や咬舌はほとんど認めない。
3. 軸索型末梢神経障害を大多数の症例で認め、腱反射は消失する。
4. 骨格筋障害(四肢筋)を認める。

B: 検査所見

末梢血で有棘赤血球の増加。

C: 遺伝学的検査

XK 遺伝子の病的変異

D: 鑑別診断

1. 症候性舞踏病	: 小舞踏病、妊娠性舞踏病、脳血管障害
2. 薬剤性舞踏病	: 抗精神病薬による遅発性ジスキネジア、その他の薬剤性ジスキネジア
3. 代謝性疾患	: ウィルソン病、脂質代謝異常症
4. 他の神経変性疾患	: 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、ハンチントン病

<診断のカテゴリー>

Definite: A の 1.~4.、B、C を認める

Probable: A の 1.~4.かつ B を認め、D を除外できる

<参考事項>

・臨床所見

1. 40~50 歳代に発症することが多い。
2. てんかん発作が見られることがある。
3. 統合失調症様症状などの精神症状や認知障害をしばしば認める。

・検査所見

1. β リポタンパクの欠如がない。
2. 血清 CK 値の上昇を認める。
3. 針筋電図所見では筋原性、神経原性所見の双方を認めることがある。
4. 頭部 MRI や CT 像で尾状核の萎縮、大脳皮質の軽度の萎縮を認める。
5. 赤血球膜表面にある XK 蛋白質の欠損と Kell 抗原の発現が著減している。
6. 心筋症や溶血性貧血、肝脾腫をしばしば認める。

<重症度分類>

以下の(1)又は、(2)を満たす場合を対象とする。

(1)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
	介助または監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取扱いも可能	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

(2)障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて精神症状評価2以上又は能力障害評価2以上を対象とする。

1. 精神症状・能力障害二軸評価

(1)精神症状評価

○精神症状の評価は、知的障害による精神症状の評価を含み、知的障害そのものによる日常生活等の障害は、「(2)能力障害評価」で判定するものとする。

1	症状がまったくないか、あるいはいくつかの軽い症状が認められるが日常の生活の中ではほとんど目立たない程度である。
2	精神症状は認められるが、安定化している。意思の伝達や現実検討も可能であり、院内や施設等の保護的環境ではリハビリ活動等に参加し、身辺も自立している。通常の対人関係は保っている。
3	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達や現実検討にいくらかの欠陥がみられるが、概ね安定しつつあるか、または固定化されている。逸脱行動は認められない。または軽度から中等度の残遺症状がある。対人関係で困難を感じることもある。
4	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達か判断に欠陥がある。行動は幻覚や妄想に相当影響されているが逸脱行動は認められない。あるいは中等度から重度の残遺症状(欠陥状態、無関心、無為、自閉など)、慢性の幻覚妄想などの精神症状が遷延している。または中等度のうつ状態、そう状態を含む。
5	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達に粗大な欠陥(ひどい滅裂や無言症)がある。時に逸脱行動が見られることがある。または最低限の身辺の清潔維持が時に不可能であり、常に注意や見守りを必要とする。または重度のうつ状態、そう状態を含む。
6	活発な精神症状、人格水準の著しい低下、重度の認知症などにより著しい逸脱行動(自殺企図、暴力行為など)が認められ、または最低限の身辺の清潔維持が持続的に不可能であり、常時嚴重な注意や見守りを要する。または重大な自傷他害行為が予測され、嚴重かつ持続的な注意を要する。しばしば隔離なども必要となる。

(2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。

②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通に出来る。 ○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。 ○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。
2	精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。 ○「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。 ○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。 ○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しい。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることが出来る。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。
3	精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。 ○「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。 ○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することが出来る。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。
4	精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。 ○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。
5	精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。 ○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。

	○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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。

10 シャルコー・マリー・トゥース病

○ 概要

1. 概要

シャルコー・マリー・トゥース病 (Charcot-Marie-Tooth disease: CMT) は、臨床症状、電気生理学的検査所見、神経病理所見に基づいて、脱髄型、軸索型、中間型に大別され、さらにいくつかのサブタイプに分けられる。脱髄型 CMT では、一般的に神経伝導速度は 38m/s 以下、活動電位はほぼ正常または軽度低下を示し、腓腹神経所見では節性脱髄、onion bulb の形成を認める。軸索型 CMT では、神経伝導速度は正常または軽度低下を示すが、活動電位は明らかに低下し、腓腹神経所見では有髄線維の著明な減少を示す。いずれとも分けられない場合は、中間型 CMT としている。原因遺伝子が次々と明らかになり、その病態の解明が進んでいる。

2. 原因

これまでに 100 種類以上の CMT 原因遺伝子が特定されている。同一の遺伝子であっても、異なる臨床型を示す場合がある。我が国では CMT の遺伝子診断に関し、遺伝子解析技術の進歩により大きな進展が見られている。本邦では、*PMP22* 重複による CMT1A が最も多いサブタイプで、*GJB1*、*MFN2*、*MPZ* 遺伝子変異の頻度がそれに続く。

3. 症状

CMT は、一般的に四肢、特に下肢遠位部の筋力低下と感覚障害を示す疾患であるが、近年の原因遺伝子の解明に伴い中枢神経系の障害も含む多様な臨床症状が明らかとなってきた。まれに、四肢近位部優位の筋力低下・筋萎縮を示す例もある。自律神経障害が前面に出るタイプもある。

4. 治療法

CMT の根本的な治療法は確立しておらず、理学療法、足関節変形などに対する手術療法など対症療法が主である。ロボットスーツ「HAL®」によるリハビリテーション療法も有効とされる。治療法の開発に関しては、薬物療法、遺伝子治療の研究が進められ、欧米ではいくつかの臨床試験が進行中である。

5. 予後

CMT 全体に共通する一般的な合併症としては、腰痛、便秘、足関節拘縮などが多く見られる。遺伝子異常のタイプによって、声帯麻痺、自律神経障害（排尿障害、空咳、瞳孔異常）、視力障害、錐体路障害、糖尿病、脂質代謝異常症などの合併が見られる。重症例では、呼吸不全を来し、人工呼吸器を必要とする場合もある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和6年度医療受給者証保持者数)
1,010 人
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常の関与が指摘されるが、発病に至る機序は不明。)
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(重症例では、人工呼吸器を要する。)
5. 診断基準
あり(研究班による診断基準)
6. 重症度分類
modified Rankin Scale (mRS)を用いて、3点以上を対象とする。

○ 情報提供元

「シャルコー・マリー・トゥース病の診療向上に関するエビデンスを構築する研究班」

研究代表者 能登祐一

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」

研究代表者 戸田達史

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

①以下の臨床症状(のうち2項目)を満たす。

(ア)筋力低下・筋萎縮

下肢優位の四肢遠位部の障害(凹足、扁平足、逆シャンペンボトル様の筋萎縮、手内筋萎縮、足趾骨間筋萎縮など)が典型的だが、まれに四肢近位部が優位に障害される場合もある。症状は、基本的に左右対称性である。

(イ)感覚障害

下肢優位の手袋・靴下型の障害が典型的であるが、感覚障害が目立たない場合もある。
症状は基本的に左右対称性である。

(ウ)家族歴がある。

(エ)他の疾病によらない自律神経障害、声帯麻痺、視力障害、錐体路障害、錐体外路障害などの合併を認める場合もある。

②神経伝導検査の異常(のうち2項目)を満たす。

(ア)正中神経の運動神経伝導速度が 38m/s 以下

(イ)正中神経の運動神経複合活動電位の明らかな低下

(ウ)他の末梢神経の神経伝導検査で軸索障害または脱髄性障害を認める。

なお、脱髄が高度な場合、全被検神経で活動電位が導出できない場合もある。

③他疾患が否定できる。

(鑑別となる疾患は、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)、抗 MAG 抗体陽性ニューロパチー、M 蛋白血症性ニューロパチー、血管炎性ニューロパチー、ATTR アミロイドーシス、糖尿病性ニューロパチー、尿毒症性ニューロパチー、アルコール性ニューロパチー、薬剤性ニューロパチー(抗癌化学療法、HIV 薬など)、係留脊髄症候群(Tethered cord syndrome)、腰部脊柱管狭窄症、上部円錐症候群、Friedreich 失調症、遠位型ミオパチー、先天性ミオパチー、脊髄空洞症、脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、白質ジストロフィー、Krabbe 病、Fabry 病)など

④シャルコー・マリー・トゥース病に特有の遺伝子異常がある。

(参考:現在本邦で判明している主な遺伝子異常は下記の異常)

PMP22 (重複・欠失・点変異), MFN2, GJB1, MPZ, AARS, AIFM1, ARHGEF10, BAG3, BSCL2, COA7, DCTN1, DHTKD1, DNMT2, DNMT1, DYNC1H1, EGR2, EPRS, FBLN5, FGD4, GALC, GAN, GARS, GDAP1, GNB4, HARS, HINT1, HSPB1, HSPB8, IGHMBP2, INF2, KIF1A, LRP12, LRSAM1, MARS, MME, MORC2, MTMR2, NEFH, NEFL, NOTCH2NLC, PLEKFG5, PMP2, POLR3B, PRPS1, PRX, RAB7A, REEP1, RFC1(5塩基反復配列伸長), SACS, SBF1, SBF2, SETX, SH3TC2, SIGMAR1, SLC12A6, SLC5A7, SORD, SURF1, TFG, TRPV4, YARS など。

診断のカテゴリー

①、②、③を満たすものを Probable とする。

Probable のうち④を満たすものを Definite とする。

<重症度分類>

modified Rankin Scale(mRS)を用いて、3 点以上を対象とする。

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

※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。

12 先天性筋無力症候群

○ 概要

1. 概要

先天性筋無力症候群(CMS)は、神経筋接合部分子の先天的な欠損及び機能異常により、筋力低下や易疲労性を来す疾患である。2023年9月末までに36種類の遺伝子の病的バリエーションが同定されてきた。前シナプス障害・シナプス基底膜障害・後シナプス障害に大分類されるが、大分類の障害部位が不明の病態も多い。また、病態・臨床症状・治療に応じて14種類の病態に細分類され、メジャーな病態として、「終板アセチルコリン受容体欠損症」「スローチャンネル症候群」「ファーストチャンネル症候群」「終板アセチルコリンエステラーゼ欠損症」「神経筋接合部シグナル分子欠損」「先天性 Lambert-Eaton 筋無力症候群」「糖化酵素欠損」があげられる。

2. 原因

神経筋接合部で機能をする多数の分子のうちの1つの分子をコードする遺伝子の配列が正常者と異なることによって、十分な量の分子を作ることができない、あるいはその分子が本来持つ機能を果たせなくなることが原因である。原因となる欠損分子には、36 種類(*AGRN*, *ALG14*, *ALG2*, *CHAT*, *CHD8*, *CHRNA1*, *CHRNB1*, *CHRND*, *CHRNE*, *CHRNA1*, *COL13A1*, *COLQ*, *DOK7*, *DPAGT1*, *GFPT1*, *GMPPB*, *LAMA5*, *LAMB2*, *LRP4*, *MUSK*, *MYO9A*, *PLEC*, *PREPL*, *PURA*, *RAPSN*, *RPH3A*, *SCN4A*, *SLC18A3*, *SLC25A1*, *SLC5A7*, *SNAP25*, *SYT2*, *TEFM*, *TOR1AIP1*, *UNC13A*, *VAMP1*)が知られている。スローチャンネル症候群、*SYT2*-CMS の一部、*SNAP25*-CMS, *PURA*-CMS が常染色体顕性遺伝(優性遺伝)形式で、他は常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式である。

3. 症状

多くの例において、出生直後に泣く力が弱かったり、母乳を吸う力が弱かったりという軽度の筋力低下から、呼吸困難のために人工呼吸器が必要になるという重度の筋力低下まで認められる。出生直後のこれらの症状がいったん軽快し、幼少児期に再度、持続的な筋力低下や、運動するにつれて筋力が弱くなる筋無力症状が出る。筋無力症状による筋力低下の日内変動(午前中は筋力が強いが午後になると筋力がなくなる。)が明らかではなく、むしろ日ごとに筋力が異なる日差変動が認められることも多い。発達障害を認める病型や発作性無呼吸を認める病型もある。PLEC-CMS, GMPPB-CMS, PURA-CMS, TEFM-CMS のように神経筋接合部以外の症状が前景に立ち CMS 症状の存在に気づきにくい病態もある。眼球運動障害はあることもないこともある。出生直後の一時的な筋力低下を含めて2歳以下に何らかの筋無力症状を発症することが多いが、スローチャンネル症候群においては成人発症のことも多い。また、口蓋の位置が高かったり、両耳の付け根が高かったりという顔面小奇形や、四肢の筋萎縮を認めることも多い。

4. 治療法

CMS に対して認可された薬剤は存在しないが、病態に応じて有効な薬剤が存在する。抗コリンエステラーゼ剤、やアミファンプリジン(3,4-ジアミノピリジン)、エフェドリン、サルブタモールは多くの CMS 病態に有効

である。しかし、抗コリンエステラーゼ剤は、スローチャンネル症候群と *DOK7*-CMS には無効であり、*COLQ*-CMS では重篤な副作用が報告されている。また、スローチャンネル症候群に対してキニジンやフルオキセチン、ナトリウムチャンネル筋無力症に対してアセタゾラミドを使用する。

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
11 人(2021 年度衛生行政報告による)
2. 発病の機構
不明(遺伝子の異常が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(根本的治療法なし。)
4. 長期の療養
必要(呼吸困難、誤嚥性肺炎などを呈し長期療養を要する。)
5. 診断基準
あり(研究班の診断基準等あり。)
6. 重症度分類
Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「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

研究分担者 名古屋学芸大学 教授 大野欽司

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

A. 症状・臨床所見

1. 骨格筋力低下
2. 骨格筋易疲労性
3. 骨格筋低形成

B. 検査所見

1. 抗アセチルコリン受容体抗体陰性
2. 抗 MuSK 抗体陰性

C. 遺伝学的検査

1. 既報告遺伝子のうち早期に同定された19遺伝子(*CHRNA1, CHRNB1, CHRND, CHRNE, COLQ, AGRN, LRP4, MUSK, LAMB2, RAPSN, DOK7, CHAT, SCN4A, GFPT1, DPAGT1, ALG2, ALG14, PLEC, PREPL*)の病的変異の同定
2. 既報告遺伝子のうち最近同定された17遺伝子(*CHD8, CHRNG, COL13A1, GMPPB, LAMA5, MYO9A, PURA, RPH3A, SLC18A3, SLC25A1, SLC5A7, SNAP25, SYT2, TEFM, TOR1AIP1, UNC13A, VAMP1*)の病的変異の同定

D. 鑑別診断

1. 重症筋無力症
2. 先天性ミオパチー
3. 筋ジストロフィー症

<診断のカテゴリー>

Definite: A1, A2, A3のいずれかを認め、B1かつB2かつC1を満たす

Probable: A1, A2, A3のいずれかを認め、B1かつB2かつC2を満たす

<参考事項>

- ・低頻度ならびに高頻度反復神経刺激による複合筋活動電位の異常減衰
- ・高頻度反復神経刺激による複合筋活動電位の異常増強

<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
	部分介助または不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助又は不可能	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。

19 ライソゾーム病

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

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

4. 治療法

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

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（令和元年度医療受給者証保持者数）

1,452 人

2. 発病の機構

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

3. 効果的な治療方法

未確立（造血細胞移植や酵素補充療法の継続が必要である。）

4. 長期の療養

必要（継続的な治療が必要である。）

5. 診断基準

あり（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂）

6. 重症度分類

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

○ 情報提供元

「ライソゾーム病、ペルオキシソーム病(副腎白質ジストロフィーを含む)における早期診断・早期治療を可能とする診療提供体制の確立に関する研究」

研究代表者 埼玉医科大学 ゲノム医療科 希少遺伝性疾患先進ゲノム医療開発寄付研究部門 特任教授
奥山虎之

<診断基準>

1. 主要項目

(1)理学所見

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

(2)血液・生化学的検査所見

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

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

(3)画像所見

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

(4)鑑別診断

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

(5)合併症

重症例での栄養障害、肺炎などの感染症、褥創などが問題となる。

(6)診断のカテゴリー

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

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

2. 指定難病の対象範囲について

ライソゾーム病のうち以下のものを対象とする。

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

3. 参考事項

症状

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

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

<重症度分類>

Stage1 以上を対象とする。

①乳幼児型

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

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

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

②若年・成人型

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

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

別表

19 ライソゾーム病

(新規用)

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

番号	疾病名	病型	酵素活性	遺伝子変異	中間代謝産物の蓄積	その他（補助診断情報）
14	ムコ多糖症VI型 （マロトー・ラミー病）	1. 重症型 2. 軽症型	arylsulfatase B の活性低下 1. あり 活性値 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	DS 尿中排泄異常 1. あり 2. 未実施	病理検査異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
15	ムコ多糖症VII型 （スライ病）	1. 新生児型 2. 中間型 3. 軽症型	β -glucuronidase の活性低下 1. あり 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	1. DS 2. HS 3. CS 尿中排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
16	ムコ多糖症IX型 （ヒアルロニダーゼ欠損症 （hyaluronidase 欠損症））		hyaluronidase の活性低下 1. あり 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	関節周囲の軟組織性塊の蓄積 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
17	シアリドーシス	1. I 型 2. II 型	sialidase の活性低下 1. あり 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	尿中 sialyloligosaccharide 排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査（リンパ球空胞）異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
18	ガラクトシアリドーシス	1. 新生児及び早期乳児型 2. 晚期乳児型 3. 若年及び成人型	β -galactosidase の活性低下 1. あり 2. 未実施 sialidase の活性低下 1. あり 2. 未実施 cathepsin A の活性低下 1. あり 2. 未実施	保護蛋白質遺伝子 <i>CTSA</i> の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	尿中 sialyloligosaccharide 排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査（リンパ球空胞）異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
19	ムコリビドーシス	1. 重症型（II 型、I-cell 病） 2. 軽症型（III 型）	リンパ球 β -galactosidase の活性低下 1. あり 2. 未実施 血漿中 α -mannosidase の活性増加 1. あり 2. 未実施 血漿中 β -fucosidase の活性増加 1. あり 2. 未実施	<i>GNPTAB</i> 遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施 <i>GNPTG</i> 遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施		病理検査異常 （培養皮膚繊維芽細胞での空胞） 1. あり 2. なし 3. 未実施
20	α -マンノシドーシス	1. 乳児型 2. 若年成人型	α -mannosidase の活性低下 1. あり 2. なし 3. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	oligosaccharide の尿中排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査（肝臓、リンパ球）異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
21	β -マンノシドーシス		β -mannosidase の活性低下 1. あり 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	oligosaccharide の尿中排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査（皮膚、骨髄）異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
22	フコシドーシス	1. 乳児型 2. 軽症型	α -fucosidase の活性低下 1. あり 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	oligosaccharide の尿中排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査（肝臓）異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
23	アスパルチルグルコサミン尿症		aspartylglucosaminidase の活性低下 1. あり 活性値（ ） 正常値（ ～ ） 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	oligosaccharide の尿中排泄異常 （aspartylglucosamine） 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査（リンパ球）異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
24	シンドラ／神崎病 （Schindler／神崎病）	1. I 型 2. II 型 3. III 型	N-acetyl- α -galactosaminidase 活性低下 1. あり 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	1. oligosaccharide の尿中排泄異常 2. glycopeptide の尿中の排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査異常 （皮膚、血管内皮、汗腺） 1. あり 2. なし 3. 未実施
25	ポンペ病 （Pompe 病）	1. 乳児型 2. 小児型 3. 成人型	acid α -glucosidase の活性低下 1. あり 2. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施		病理検査（筋生検）異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
26	酸溶性リパーゼ欠損症	1. 乳児型（ウォルマン病 （Wolman 病）） 2. 遅発型（コレステロールエ ステル蓄積症（CESD））	acid lipase の活性低下 1. あり 2. 未実施	<i>LIPA</i> 遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	1. cholesterol ester の蓄積 2. triglyceride の蓄積 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査（肝臓）異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
27	ダノン病 （Danon 病）		Lamp-2 の免疫化学所見の異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	<i>Lamp2</i> の遺伝子変異 1. あり 2. なし 3. 未実施		病理検査（筋）、心電図異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
28	遊離シアル酸蓄積症	1. 乳児型（重症型） 2. 中間型 3. サラ病（Salla 病）（軽症型）	SIALIN の異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	<i>SLC17A5</i> (<i>SIALIN</i>) 遺伝子変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	尿中遊離シアル酸の上昇 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査（皮膚、角膜）異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
29	セロイドリポフスチノーシス	1. 先天型 2. 乳児型 3. 遅発乳児型 4. 若年型 5. 成人型 6. 非定型型	PPT の異常 1. あり 2. なし tripeptidyl peptidase 1 の異常 1. あり 2. 未実施	同左遺伝子（ <i>CLN1</i> ）の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施 同左遺伝子（ <i>CLN2</i> ）の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施 その他の <i>CLN</i> 遺伝子の変異		病理検査異常 （組織名： ） 1. GMD 2. CV 3. FP 4. RL 1. あり 2. なし 3. 未実施 （臨床診断、病理検査を重視）
30	ファブリー病	1. 古典型 2. 亜型 3. 顕性ヘテロ接合型	α -galactosidase A の活性低下 1. あり 2. なし（顕性ヘテロ接合型） 3. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	Gl3 の尿中排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	心電図、病理検査（心、腎臓）異常
31	システニン症（システノーシス）	1. 腎型 2. 中間型 3. 非腎型（眼型）		<i>CTNS</i> 遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	白血球中のシステニン濃度上昇 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査（骨髄など）異常 1. あり 2. なし 3. 未実施

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

20 副腎白質ジストロフィー

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

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

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

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

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

小脳・脳幹型は、小脳性運動失調、痙性不全麻痺を主症状とする。

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

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

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

4. 治療法

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

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

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

5. 予後

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

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

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（令和元年度医療受給者証保持者数）

249 人

2. 発病の機構

不明（*ABCD1* がコードしている ATP-binding cassette subfamily D member 1 の機能不全により蓄積した極長鎖飽和脂肪酸の関与が示唆される。）

3. 効果的な治療方法

大脳型、小脳・脳幹型については発症早期の造血幹細胞移植。AMN、女性発症者に対しては対症療法。副腎不全に対してはステロイド剤の補充療法。

4. 長期の療養

必要（進行性である。）

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

臨床経過による病型分類を用いて、全ての病型を対象とする。

○ 情報提供元

「ライソゾーム病、ペルオキシソーム病(副腎白質ジストロフィーを含む)における早期診断・早期治療を可能とする診療提供体制の確立に関する研究」

研究代表者 埼玉医科大学 ゲノム医療科 希少遺伝性疾患先進ゲノム医療開発寄付研究部門・特任教授 奥山虎之

<診断基準>

Definite を対象とする

A. 主要症状及び臨床所見

各病型(表)で高頻度に認められる所見は以下のとおりである。

1. 精神症状

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

2. 知能障害

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

3. 視力低下

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

4. 歩行障害

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

5. 錐体路徴候

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

6. 感覚障害

表在及び深部知覚障害。AMNでは、脊髄性の感覚障害を示す例が多い。

7. 自律神経障害

排尿障害、陰萎などを呈する。

8. 副腎不全症状

無気力、食欲不振、体重減少、色素沈着(皮膚、歯肉)、低血圧などを呈する。

B. 検査所見

1. 極長鎖脂肪酸分析

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

参考値(血清スフィンゴミエリンC26:0/C22:0)

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

2. 画像診断(頭部MRI、頭部CT)

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

AMNでは、T2強調画像、FLAIR画像で錐体路の高信号を呈しやすい。進行期には脊髄の萎縮性病変

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

3. 神経生理学的検査

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

4. 副腎機能検査

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

5. 遺伝子解析

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

6. 病理所見

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

C. 鑑別診断

1. 小児

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

2. 成人

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

< 診断のカテゴリー >

Definiteとしては、下記①～④のいずれかに該当する症例とする。

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

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

(2) 血漿、血清、赤血球膜のいずれかで極長鎖脂肪酸値が高値。

(3) 頭部 MRI、神経生理学的検査、副腎機能検査のいずれかで異常を認める。 < 重症度分類 >

下表の病型分類を参照し、全ての病型を対象とする。

表: 副腎白質ジストロフィーの病型

①小児大脳型

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

②思春期大脳型

発症年齢は、11～21歳。臨床症状、臨床経過は小児型とほぼ同様。

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

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

④成人大脳型

性格変化、知的機能の低下、精神症状で発症し、小児型と同様に急速に進行して植物状態に至る。
精神病、脳腫瘍、他の白質ジストロフィー、多発性硬化症などの脱髄疾患との鑑別が必要。
AMNの臨床型で発症し、経過中に増悪して成人大脳型となる場合もある。

⑤小脳・脳幹型

小脳失調、下肢の痙性などを示し脊髄小脳変性症様の臨床症状を呈する。

⑥アジソン型

無気力、食欲不振、体重減少、皮膚の色素沈着など副腎不全症状のみを呈する。
神経症状は示さない。

⑦女性発症者

女性保因者の一部はAMNに似た臨床症状を呈する場合がある。

⑧その他

発症前男性。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

25 進行性多巣性白質脳症

○ 概要

1. 概要

多くの人に潜伏感染している JC ポリオーマウイルスが、免疫力が低下した状況で脳内に移行して多発性の脱髄病巣を来す疾患である。

本邦での進行性多巣性白質脳症(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy:PML)の基礎疾患としては、血液系悪性腫瘍や膠原病／結合織病が多く、HIV 感染症などが続く。

欧米では PML の基礎疾患の多くを HIV 感染症が占めるが(約 85%)、本邦ではその基礎疾患は比較的多岐にわたる結果である。

JC ポリオーマウイルスの初感染は幼・小児期に起こり、成人の抗体保有率は全人口の 80%程度である。

2. 原因

JC ポリオーマウイルスの初感染は無症候の場合が多く、その後主に腎臓の集合管上皮等に持続感染していると考えられており、健常人でも尿中に JC ウイルス遺伝子 DNA を検出できる。また、骨髄や末梢血 B 細胞中にもウイルス DNA が検出され、潜伏持続感染しているものと考えられている。これらの細胞に持続感染している JC ポリオーマウイルスが宿主個体の免疫不全(特に細胞性免疫不全)により再活性化され、PML を発症すると考えられる。

3. 症状

PML の臨床症状は病名である「多巣性」を反映して多彩であるが、よく見られる初発症状は片麻痺・四肢麻痺・認知機能障害・失語・視覚異常などである。その後、初発症状の増悪とともに四肢麻痺・構音障害・嚥下障害・不随意運動・脳神経麻痺・失語などが加わり、失外套状態に至る場合が多い。

また、治療に伴う免疫再構築により中枢神経内の JC ウイルス排除の免疫反応が起こり、治療介入後に臨床症状(及び画像所見)の増悪を見る場合がある(免疫再構築症候群(immune reconstitution inflammatory syndrome:IRIS))。

4. 治療法

JC ポリオーマウイルスに対する特異的な治療はない。そのため、PML の治療は基礎疾患に伴う免疫能低下を回復／正常化を目指すことが主体となる。つまり、HIV-PML では cART 療法、非 HIV-PML では原因薬剤の中止や血漿交換による生物学的製剤の排除が行われる。DNA 合成阻害薬を中心とした抗ウイルス薬やインターフェロンなどは現時点で JC ポリオーマウイルスに明らかに効果があるとのエビデンスレベルの高い研究報告はない。近年、マラリアの治療薬であるメフロキンや抗うつ剤であるミルタザピンが有効だった報告もあり、両者の併用療法がおこなわれる症例も増えてきている。

5. 予後

一般に週単位から月単位で進行するが、治療効果や患者の免疫力の改善などにより進行が止まり、回

復する場合もある。HIV を基礎疾患とした PML の中央生存期間は 1.8 年、その他の疾患を基礎疾患とした PML は中央生存期間が3か月とされており、生命予後が非常に悪い疾患である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
100 人未満(研究班による)
2. 発病の機構
不明(JC ポリオーマウイルスの再活性化が示唆されている。)
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(研究班の診断基準あり。)
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

「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」

研究代表者 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 病院 臨床検査部 部長 高尾昌樹

研究分担者 地方独立行政法人東京都立病院機構 東京都立駒込病院 脳神経内科 部長 三浦義治

<診断基準>

Definite、Probable と診断された PML を対象とする。

表1と表2で診断確度が異なる場合は、診断確度が高いものを採用する。

A. 症状・臨床所見

亜急性進行性の脳症である。免疫不全(AIDS、抗癌剤・免疫抑制剤投与など)の患者や生物学的製剤(ナタリズマブ、リツキシマブ等)を使用中の患者に後発し、成人発症が多いが小児期発症もある。発熱・髄液細胞増加などの炎症反応を欠き、初発症状として片麻痺／四肢麻痺、認知機能障害、失語、視力障害、脳神経麻痺、小脳症状など多彩な中枢神経症状を呈する。無治療の場合、数か月で無動性無言状態に至る。

B. 検査所見

1. 典型的な頭部 MRI/CT 所見: 白質に脳浮腫を伴わない大小不同、融合性の病変が散在

病巣の検出には MRI が最も有用で、脳室周囲白質・半卵円中心・皮質下白質などの白質病変が主体である。病変は T1 強調画像で低信号、T2 強調画像及び FLAIR 画像で高信号を呈する。拡散強調画像では新しい病変は高信号を呈し、古い病変は信号変化が乏しくなるため、リング状の高信号病変を呈することが多くなる。ガドリニウム増強効果は陰性を原則とするが、まれに病巣辺縁に弱く認めることもある。

2. 脳脊髄液から PCR で JCV DNA が検出

病初期には陰性のことがある。経過とともに陽性率が高くなるので、PML の疑いがあれば再検査する。

3. 病理学的検査

剖検又は生検で脳に特徴的病理所見(a)と JCV 感染(b)を証明

- a. 脱髄巣、腫大核に封入体を有するグリア細胞の存在、アストログリアの反応、マクローファージ・ミクログリアの出現
- b. JCV DNA、mRNA、タンパク質の証明又は電子顕微鏡によるウイルス粒子の同定

C. 鑑別診断

白質脳症の鑑別診断としては副腎白質ジストロフィーなどの代謝疾患やヒト免疫不全ウイルス(HIV)脳症、サイトメガロウイルス(CMV)脳炎などがある。しかし、AIDS など PML がよく見られる病態には、しばしば HIV 脳症や CMV 脳炎などが合併する。

表1: 臨床的診断基準(臨床症状・画像・脳脊髄液および除外診断による)

1. 亜急性進行性の脳症
2. 典型的な頭部 MRI/CT 所見: 白質に脳浮腫を伴わない大小不同、融合性の病変が散在
3. 脳脊髄液から PCR で JCV DNA が検出
4. 白質脳症をきたす他疾患を臨床的に除外できる。

表2: 病理学的検査による診断基準

1. 典型的な病理学的所見: 脱髄巣、腫大した核を有するオリゴデンドログリア、奇怪な形態を呈するアストロサイトの存在
2. 免疫組織化学または電子顕微鏡所見: 免疫染色による JCV タンパク質の証明もしくは電子顕微鏡によるウイルス粒子の同定
3. 組織を用いた JCV PCR: 組織における JCV DNA の証明

<診断のカテゴリー>

Definite 1: 表1の4項目を満たす

Definite 2: 表2の3項目を満たす

Definite 3: 表2の1を満たしかつ表2の2または3のどちらかを満たす

Definite 4*: 表2の1を満たしかつ表1の4を満たす

Probable 1: 表1の3かつ4を満たしかつ1あるいは2のどちらかを満たす

Probable 2: 表2の1を満たしかつ2と3を満たさない

審査において、別途提出物(画像診断結果等)は「新規」の場合にのみ必要。

*注釈:PML診断基準 2017(日本および欧米)では「表2の Probable で臨床および画像所見により他の疾患を除外できた場合は definite とする」との記載があり、これに準じて新たに Definite 4 を設けた。

<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

Karnofsky score

患者の状態	スコア
1. 正常。疾患に対する患者の訴えがない。臨床症状なし。	100
2. 軽い臨床症状はあるが、正常活動可能	90
3. かなり臨床症状あるが、努力して正常活動可能	80
4. 自分自身の世話はできるが、正常の活動・労働することは不可能	70
5. 自分に必要なことはできるが、時々介護が必要	60
6. 症状を考慮した看護及び定期的な医療行為が必要	50
7. 動けず、適切な医療及び看護が必要	40
8. 全く動けず、入院が必要だが死は差し迫っていない。	30
9・非常に重症、入院が必要で精力的な治療が必要	20
10. 死期が切迫している。	10
11. 死	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。

50 皮膚筋炎／多発性筋炎

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

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

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

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

4. 治療法

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

つ速やかに治療を開始する必要がある。

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

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

5. 予後

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

○ 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)
25,259 人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(根治的療法なし。)
4. 長期の療養
必要(内臓病変を合併、再燃しやすい。)
5. 診断基準
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準から改定)
6. 重症度分類
研究班による分類基準を用い、1)～4)のいずれかに該当するものを医療費助成の対象とする。

○ 情報提供元

「自己免疫疾患に関する調査研究班」

研究代表者 北海道大学病院 病院長 渥美 達也

<診断基準>

1. 診断基準項目

(1)皮膚症状

(a)ヘリオトロープ疹:両側または片側の眼瞼部の紫紅色浮腫性紅斑

(b)ゴットロン丘疹:手指関節背面の丘疹

(c)ゴットロン徴候:手指関節背面および四肢関節背面の紅斑

(2)上肢又は下肢の近位筋の筋力低下

(3)筋肉の自発痛又は把握痛

(4)血清中筋原性酵素(クレアチンキナーゼ又はアルドラーゼ)の上昇

(5)筋炎を示す筋電図変化^{*1}

(6)骨破壊を伴わない関節炎又は関節痛

(7)全身性炎症所見(発熱、CRP 上昇、又は赤沈亢進)

(8)筋炎特異的自己抗体陽性^{*2}

(9)筋生検で筋炎の病理所見:筋線維の変性及び細胞浸潤

2. 診断のカテゴリー

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

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

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

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

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

3. 鑑別を要する疾患

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

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

注

*1

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

*2

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

*3

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

<重症度分類>

以下のいずれかに該当する症例を重症とし、医療費助成の対象とする。

1) 原疾患に由来する筋力低下がある。

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

又は、同筋群のいずれか一つの MMT が4 (10段階評価で8) 以下

2) 原疾患に由来する CK 値もしくはアルドラーゼ値上昇がある。

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

4) 活動性の間質性肺炎を合併している(その治療中を含む)。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

53 シェーグレン症候群

○ 概要

1. 概要

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

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

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

2. 原因

詳細は不明であるが、自己免疫疾患と考えられている。

3. 症状

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

4. 治療法

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

炎症薬が功を奏する。甲状腺機能低下の場合には、甲状腺ホルモンの補充療法が行われる。尿細管性アシドーシスでは、重曹の投与によるアシドーシスの是正とカリウムの補給が行われる。原発性胆汁性胆管炎に対しては、ウルソデオキシコール酸の投与が第1選択である。悪性リンパ腫を合併した場合には、速やかに化学療法の適応となる。他膠原病を合併した場合には、その治療を優先する。

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（令和 3 年度医療受給者証保持者数）
18,118 人（研究班による）
2. 発病の機構
不明（自己免疫性の機序が示唆される。）
3. 効果的な治療方法
未確立（根治的治療なし。）
4. 長期の療養
必要（一般に慢性の経過である。）
5. 診断基準
あり（研究班の診断基準等あり。）
6. 重症度分類
厚労省研究班において国際基準を基盤として作成。
重症（5点以上）を対象とする。

○ 情報提供元

「自己免疫疾患に関する調査研究班」

研究代表者 北海道大学病院 病院長 渥美達也

<診断基準>

シェーグレン症候群(SjS)改訂診断基準

(厚生労働省研究班、1999 年)

Definite を対象とする。

1. 生検病理組織検査で次のいずれかの陽性所見を認めること

- a. 口唇腺組織でリンパ球浸潤が 4mm^2 当たり1focus 以上
- b. 涙腺組織でリンパ球浸潤が 4mm^2 当たり1focus 以上

2. 口腔検査で次のいずれかの陽性所見を認めること

- a. 唾液腺造影で stage I(直径 1mm 未満の小点状陰影)以上の異常所見
- b. 唾液分泌量低下(ガムテスト 10 分間で 10mL 以下、又はサクソンテスト2分間2g 以下)があり、かつ唾液腺シンチグラフィーにて機能低下の所見

3. 眼科検査で次のいずれかの陽性所見を認めること

- a. シルマー(Schirmer)試験で5mm/5min 以下で、かつローズベンガルテスト(van Bijsterveld スコア)でスコア 3 以上
- b. シルマー(Schirmer)試験で5mm/5min 以下で、かつ蛍光色素(フルオレセイン)試験で陽性(角膜に染色あり)

4. 血清検査で次のいずれかの陽性所見を認めること

- a. 抗 SS-A 抗体陽性
- b. 抗 SS-B 抗体陽性

<診断のカテゴリー>

Definite: 以上1、2、3、4のいずれか2項目が陽性である

<重症度分類>

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

重症(5点以上)を対象とする。

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

一次性SS、二次性SSともにESSDAIにより軽症、重症に分類する。

ESSDAI≥5点→重症

ESSDAI<5点→軽症

付記

ESSDAI における各領域の評価基準

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

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

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

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

56 ベーチェット病

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

(1)主症状

①口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍

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

②皮膚症状

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

③眼症状

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

④外陰部潰瘍

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

(2)副症状

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

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

4. 治療法

(1)生活指導

齲歯予防などの口腔内ケア。疲労、ストレスの回避。

(2)薬物治療

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

TNF阻害薬を早期に導入する。

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

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

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

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「ベーチェット病に関する調査研究」

研究代表者 日本医科大学武蔵小杉病院 リウマチ膠原病内科 岳野光洋

<診断基準>

厚生労働省ベーチェット病診断基準（2024年小改訂）

完全型、不全型及び特殊病変を対象とする。

A. 主要項目

1. 主症状

a. 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍

b. 皮膚症状

（ア）結節性紅斑様皮疹

（イ）皮下の血栓性静脈炎

（ウ）毛嚢炎様皮疹、瘡瘍様皮疹

参考所見：皮膚の被刺激性亢進（針反応）

c. 眼症状

（ア）虹彩毛様体炎

（イ）網膜ぶどう膜炎（網脈絡膜炎）

（ウ）以下の所見があれば（ア）（イ）に準じる。

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

d. 外陰部潰瘍

2. 副症状

a. 変形や硬直を伴わない関節炎

b. 精巣上体炎

c. 回盲部潰瘍で代表される消化器病変

d. 血管病変

e. 中等度以上の中樞神経病変

<診断のカテゴリー>

完全型：経過中に1主症状のうち4項目が出現した

不全型：

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

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

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

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

(ア)腸管(型)ベーチェット病—内視鏡で病変部位を確認する。

(イ)血管(型)ベーチェット病—動脈瘤、動脈閉塞、深部静脈血栓症、肺塞栓のいずれかを確認する。

(ウ)神経(型)ベーチェット病—髄膜炎、脳幹脳炎など急激な炎症性病態を呈する急性型と体幹失調、精神症状が緩徐に進行する慢性進行型のいずれかを確認する。

<参考事項>

参考となる検査所見(必須ではない。)

1. 皮膚の針反応の陰・陽性

20～22G の比較的太い注射針を用いること

2. 炎症反応

赤沈値の亢進、血清CRPの陽性化、末梢血白血球数の増加、補体価の上昇

3. HLA-B51の陽性(約60%)、A26(約30%)。

4. 病理所見

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

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

参考事項

1. 主症状、副症状とも、非典型例は取り上げない。

2. 皮膚症状のア、イ、ウはいずれでも多発すれば1項目でもよく、眼症状もア イどちらでもよい。

3. 眼症状について

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

4. 副症状について

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

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

6. 主要鑑別対象疾患

a. 全身的に鑑別が必要な疾患

自己炎症症候群(PFAPA症候群、A20ハプロ不全症など)、膠原病(全身性エリテマトーデスなど)、成人スチル病、スイート病、MAGIC 症候群、骨髓異形成症候群(トリソミー8, VEXAS症候群など)

b. 個々の病変と鑑別が必要な疾患

口腔粘膜病変 : 単純ヘルペスウイルス感染症、手足口病、水痘・带状疱疹、カンジダ性口内炎、慢性再発性アフタ、天疱瘡・類天疱瘡、扁平苔癬、急性薬物中毒

皮膚病変：毛嚢炎、ざ瘡、結節性紅斑、スイト病、多形紅斑、好中球性皮膚症

眼病変：ヘルペス性虹彩炎、ウイルス性網膜炎、梅毒性ぶどう膜炎、結核性ぶどう膜炎、

眼トキソプラズマ症、感染性眼内炎、急性前部ぶどう膜炎（脊椎関節炎を含む）、

眼サルコイドーシス、糖尿病虹彩炎、仮面症候群

外陰部病変：単純ヘルペスウイルス感染症、梅毒、軟性下疳

関節炎病変：膠原病（全身性エリテマトーデスなど）、関節リウマチ、脊椎関節炎（乾癬性関節炎、

反応性関節炎など含む）、自己炎症症候群、結晶性関節炎、変形性関節症、線維筋痛症

精巣上体病変：細菌性精巣上体炎

消化器病変：クローン病、潰瘍性大腸炎、腸結核、感染性腸炎、急性虫垂炎、薬剤性腸炎

血管病変：血液凝固異常症（プロテインS欠損症、プロテインC欠損症、アンチトロンビン欠乏症）、

抗リン脂質抗体症候群、癌関連性血栓症（トルソー症候群）、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、

結節性多発動脈炎、川崎病、慢性動脈周囲炎（IgG4関連疾患など）、バージャー病、

感染性動脈瘤

神経病変（a急性型、c慢性進行型、b両者）：感染症性の髄膜・脳・脊髄炎（細菌性a、ウイルス性b、結核性a、真菌性b、梅毒性c）、炎症性疾患（多発性硬化症b、視神経脊髄炎スペクトラム障害a、MOG抗体関連疾患a、急性散在性脳脊髄炎a、自己免疫介在性脳炎・脳症b、ビッカースタッフ脳幹脳炎a、サルコイドーシスb）、脳・脊髄の腫瘍（悪性リンパ腫c、神経膠腫c、転移性脳腫瘍c）、血管障害（脳出血a、脳梗塞a、慢性硬膜下血腫c硬膜動静脈瘻c）、変性疾患・その他（脊髄小脳変性症c、代謝性脳症b、薬剤性脳症b、傍腫瘍性神経症候群b）

<重症度分類>

Ⅱ 度以上を医療費助成の対象とする。

ベーチェット病の重症度基準

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

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

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

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

57 特発性拡張型心筋症

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

家族性の拡張型心筋症は、外国での報告は 20～30%にみられ、平成 11 年の厚生省の特発性心筋症調査研究班で施行した全国調査では5%である。遺伝子バリエントが拡張型心筋症様病態の発症に関与することが報告されている。

3. 症状

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

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

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

4. 治療法

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

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

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

5. 予後

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

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和3年度医療受給者証保持者数)
18,724 人
2. 発病の機構
不明(一部は遺伝子異常との関連が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(根治療法はない)
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂)
6. 重症度分類
拡張型心筋症の重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「特発性心筋症の診断・ゲノム情報利活用に関する調査研究」

研究代表者 大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学 教授 坂田泰史

<診断基準>

Definiteを対象とする。

A. 検査所見

特発性心筋症※1において、左室収縮低下及び左室内腔拡大を認める

※1 特発性心筋症:日本循環器学会 / 日本心不全学会合同ガイドライン 心筋症診療ガイドライン(2018年改訂版)に基づき「心機能障害を伴う心筋疾患のうち、二次性心筋症を除外したもの」と定義する。

B. 鑑別診断

高血圧性、弁膜性、虚血性及び以下の疾患は二次性心筋症として別に扱う。

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

<診断のカテゴリー>

Definite: Aを満たし、Bを全て除外できる

<参考事項>

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

1. 自覚症状

呼吸困難、動悸、易疲労感、胸部圧迫感(胸痛)

2. 他覚所見

頸静脈怒張、肝腫大、肝頸静脈逆流、下腿浮腫、腹水、脈圧狭小

3. 聴診

Ⅲ音、Ⅳ音、Ⅱ音肺動脈成分の亢進

4. 胸部X線

心陰影の拡大、肺うっ血

5. 心電図

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

6. 心エコー図※1

左室内腔拡大と駆出率低下(びまん性)

7. MRI※1

左室内腔拡大と駆出率低下(びまん性)

8. 冠動脈造影※1

びまん性の左室収縮低下の原因となる冠動脈病変を認めない。

9. 心筋シンチ

心筋灌流低下を高頻度に認める。

10. 運動耐容能

最大酸素摂取量及び嫌気性代謝閾値(AT)の低下を認める。

11. 心内膜下心筋生検※2

特異的な組織所見はないが、種々の変性像や高度の線維化を認める。

12. 家族歴

家族歴が認められることがある。

(参考)遺伝子解析・その他

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

※1 新規申請にあたっては、心エコー図またはMRIによる画像評価および冠動脈造影または冠動脈CTによる冠動脈評価が原則として必須である。

※2 心内膜下心筋生検は、心筋炎や二次性心筋症との鑑別のため施行されることが望ましい。

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

拡張型心筋症 重症度分類

重症度分類	活動度制限 ¹⁾	不整脈	心不全や不整脈治療のための入院歴（過去 1 年間）	BNP(pg/mL)、NT-proBNP(pg/mL) ¹⁾	判定基準
軽症	なし(NYHA I)	なし または散発する心室または心房期外収縮	なし	<100 <400	中等症の基準を満たさない
中等症	軽度(NYHA II)	非持続性心室頻拍 ²⁾ または心房細動など上室性頻脈性不整脈	1回 または補助人工心臓装着中、心臓移植後 ³⁾ 、のいずれか	100-499 400-1999	NYHA II で、かつ不整脈、入院歴、BNP または NT-proBNP の項目のいずれかを満たす、または、NYHA I の補助人工心臓装着中または心臓移植後
重症	中等度～重度(NYHA III-IV)	持続性心室頻拍または心室細動	2回以上 または補助人工心臓装着中、心臓移植後 ³⁾ 、のいずれか	≥ 500 ≥ 2000	4 項目のいずれかを満たす。ただし、補助人工心臓装着中または心臓移植後の場合は NYHA III であること
最重症	重度(NYHA IV)		2回以上 または持続静注からの離脱不能、補助人工心臓の適応または装着中、心臓移植の適応または実施後 ³⁾ 、のいずれか		2項目全てを満たす

注釈

- 1) 活動度制限と BNP 値の判定は患者の状態が安定しているときに行う
- 2) 非持続性心室頻拍: 3 連発以上で持続が 30 秒未満のもの
- 3) 補助人工心臓装着中および心臓移植後の患者は中等症以上の重症度とし、最終的な重症度は活動制限などの状態で判断する。

<参考資料>

1)活動度制限の評価に用いる指標

NYHA 分類

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

NYHA: New York Heart Association

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

NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

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

身体活動能力質問表

(Specific Activity Scale)

●問診では、下記について質問してください。

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

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

症状が出現する最小運動量 M e t s

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

身体活動能力質問表 記入上の注意及び評価方法

○担当医師が身体活動能力質問表を見ながら**必ず問診してください。**

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

○患者さんに問診し身体活動能力を判定する際には、以下の点にご注意ください。

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

(例) ぞうきんがけはできますか？

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

(初めての測定の場合)

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

(過去に測定していたことがある場合)

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

58 肥大型心筋症

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

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

4. 治療法

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

5. 予後

5 年生存率 91. 5%、10 年生存率 81. 8%（厚生省特発性心筋症調査研究班昭和 57 年度報告集）。死因として若年者は突然死が多く、壮年～高齢者では心不全死や塞栓症死が主である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和3年度医療受給者証保持者数)
4,201 人
2. 発病の機構
不明(心筋収縮蛋白の遺伝子変異が主な病因であると考えられている)
3. 効果的な治療方法
未確立(根治治療なし)
4. 長期の療養
必要(心不全などの治療の継続が必要である)
5. 診断基準
あり
6. 重症度分類
肥大型心筋症の重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「特発性心筋症の診断・ゲノム情報利活用に関する調査研究」

研究代表者 大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学 教授 坂田泰史

<診断基準>

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

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

【肥大型心筋症の診断基準】

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

おのこの条件を以下に記載する。

A. 心エコーなどの画像診断による下記の所見

1. 非閉塞性肥大型心筋症

心室中隔の肥大所見、非対称性中隔肥厚（拡張期の心室中隔厚/後壁厚 ≥ 1.3 ）など心筋の限局性肥大やびまん性肥大

2. 閉塞性肥大型心筋症

左室流出路狭窄所見、僧帽弁エコーの収縮期前方運動

3. 心室中部閉塞性心筋症

左室中部狭窄所見

4. 心尖部肥大型心筋症

心尖部肥大所見

5. 拡張相肥大型心筋症

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

B. 鑑別診断

心筋肥大を来しうる以下の疾患の鑑別が必要である。高血圧性心疾患、心臓弁膜疾患、先天性心疾患、冠動脈疾患、内分泌性心疾患、貧血、肺性心、二次性心筋症：①アルコール性心疾患、産褥心、原

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

C. 心筋生検による下記の所見

肥大心筋細胞の存在、心筋細胞の錯綜配列の存在

D. 家族歴

家族性発生を認める

E. 遺伝子診断

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

<参考事項>

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

＜左室造影＞心室中隔、左室壁の肥厚、心尖部肥大、心尖部瘤など。

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

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

【指定難病の対象】

新規申請時は、下記の大項目を一つ以上満たすこととする。

大項目① 心不全や不整脈治療（ICD 植込みなど）による入院歴を有する

大項目② 心不全の存在

心不全症状NYHAⅡ度以上かつ[(推定METs 6以下) or (peak VO₂ < 20)]

大項目③ 突然死もしくは心不全のハイリスク因子の一つ以上有する

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

*運動負荷を行う場合には危険を伴う症例もあるため注意を要する

【申請のための留意事項】

- 1 新規申請時には、12誘導心電図（図中にキャリブレーションまたはスケールが表示されていること）および心エコー図（実画像またはレポートのコピー）により診断に必要な十分な所見が呈示されていること）の提出が必須である。
- 2 心エコー図で画像評価が十分に得られない場合は、左室造影やMRI、CT、心筋シンチグラフィなどでの代替も可とする。
- 3 新規申請に際しては、心筋炎や二次性心筋症との鑑別のために、心内膜下心筋生検を施行することが望ましい。また、冠動脈疾患の除外が必要な場合には冠動脈造影または冠動脈CTが必須である。

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

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

肥大型心筋症 重症度分類

重症度分類	活動度制限 ¹⁾	不整脈	心不全や不整脈治療のための入院歴(過去1年間)	突然死リスク ³⁾	判定基準
軽症	なし(NYHA I)	なし または散発する心室または心房期外収縮	なし	なし	中等症の基準を満たさない
中等症	軽度(NYHA II)	非持続性心室頻拍 ²⁾ または心房細動など上室性頻脈性不整脈	1回 または補助人工心臓装着中、心臓移植後 ⁴⁾ 、 のいずれか	あり	NYHA IIで、かつ不整脈、入院歴、突然死リスクの項目のいずれかを満たす、または、NYHA Iの補助人工心臓装着中または心臓移植後
重症	中等度～重度(NYHA III～IV)	持続性心室頻拍または心室細動	2回以上 または補助人工心臓装着中、心臓移植後 ⁴⁾ 、 のいずれか		3項目のいずれかを満たす。ただし、補助人工心臓装着中または心臓移植後の場合はNYHA IIIであること
最重症	重度(NYHA IV)		2回以上 または持続静注からの離脱不能、補助人工心臓の適応または装着中、心臓移植の適応または実施後 ⁴⁾ 、のいずれか		2項目全てを満たす

注釈

- 1) 活動度制限とBNP値の判定は患者の状態が安定しているときに行う
- 2) 非持続性心室頻拍:3連発以上で持続が30秒未満のもの
- 3) 突然死リスク:致死性不整脈、失神・心停止の既往、突然死の家族歴、左室最大壁厚 $\geq 30\text{mm}$ のうち2項目以上
- 4) 補助人工心臓装着中および心臓移植後の患者は中等症以上の重症度とし、最終的な重症度は活動制限などの状態で判断する。

<参考資料>

1)活動度制限の評価に用いる指標

NYHA 分類

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

NYHA: New York Heart Association

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

NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

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

身体活動能力質問表

(Specific Activity Scale)

●問診では、下記について質問してください。

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

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

症状が出現する最小運動量 M e t s

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

身体活動能力質問表 記入上の注意及び評価方法

○担当医師が身体活動能力質問表を見ながら**必ず問診してください。**

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

○患者さんに問診し身体活動能力を判定する際には、以下の点にご注意ください。

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

(例) ぞうきんがけはできますか？

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

(初めての測定の場合)

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

(過去に測定していたことがある場合)

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

59 拘束型心筋症

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

不明

3. 症状

軽症の場合は無症状のことがあるが、病気が進行すると心不全、不整脈、塞栓症などがおこる。心不全症状としては、多くの症例では、労作時呼吸困難が最初に自覚される。これは労作時の心拍数増加に伴い拡張時間が短縮することで左室流入血流量が低下し、心拍出量が十分に増えないためである。息切れや呼吸困難、手足や顔の浮腫が現れる。さらに、重症になると、起座呼吸や全身倦怠感、黄疸、胸水、腹水などもみられる。種々の不整脈や、頻脈による胸部不快感及び動悸を感じることもよくある。また、心内腔血栓による末梢の塞栓症をきたすことがあり、合併症として脳梗塞、腎梗塞、肺梗塞などが起こる。

4. 治療法

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

a. 心不全の治療

主症状は心不全に伴ううっ血症状であり、左室駆出率が保持された心不全(HFpEF)患者の治療法に準じて行われる。治療薬の主流は利尿薬である。

b. 不整脈の治療

不整脈とくに心房細動がしばしばみられる。この心房細動の出現によって、急激に症状が悪化することがあるので、抗不整脈薬を使って治療する。また、心房細動に伴い頻脈となった場合は、拡張時間短縮によりさらに病状を悪化させるため、ジギタリス製剤、カルシウム拮抗薬、 β 遮断薬などを用いて心拍数コントロールが試みられる。薬だけでうまく治療できない場合には、心臓カテーテルによる房室結節焼灼術と恒久的ペースメーカー植え込み術の併用を行うことがある。

c. 血栓・塞栓症の予防

脳梗塞や心房細動があり、心臓のなかに血栓の形成が疑われる患者には、塞栓症の予防のために長期にわたるワルファリン、FXa阻害薬や直接トロンビン阻害薬などの非ビタミンK阻害薬経口抗凝固療法が必要である。

5. 予後

米国における成人を対象とした予後調査報告では5年生存率は 64%、10 年生存率は 37%であった。生存率に影響する因子として、男性・NYHA 心機能分類・胸部エックス線写真上の肺うっ血・肺動脈楔入圧が 18mmHg 以上・左房径 60mm 以上が負の因子として考えられている。なお、小児例では極めて予後不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(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
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準をもとに研究班にて改訂)
6. 重症度分類
拘束型心筋症重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「特発性心筋症に関する調査研究班」

研究代表者 九州大学大学院医学研究院循環器内科学 教授 筒井裕之

<診断基準>

【基本病態】

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

【拘束型心筋症の診断基準】

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

各々の条件を記載する。

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

・鑑別診断すべき疾病は下記である。

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

さらに、認定には心不全症状があることが必要であるものとする。

【診断のための参考事項】

(1) 自覚症状

呼吸困難、浮腫、動悸、易疲労感(全身倦怠感)、胸痛(胸部圧迫感)など。

(2) 他覚所見

頸静脈怒張、浮腫、肝腫大、腹水など。

(3) 聴診

IV音

(4)心電図

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

(5)心エコー図

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

(6)心臓カテーテル検査

冠動脈造影：有意な冠動脈狭窄を認めない。

左室造影：正常に近い左室駆出分画※2。

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

左心カテーテル検査：左室拡張末期圧上昇。

(7) MRI

左室拡大・肥大の欠如、心膜肥厚・癒着の欠如。

(8)運動耐容能

最大酸素摂取量および嫌気性代謝閾値の低下を認める。

(9)心内膜下心筋生検

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

(10)家族歴

家族歴が認められることがある。

※1. 心エコー所見

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

※2. 心臓カテーテル検査:

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

※3. 冠動脈造影(冠動脈 CT)、心内膜下生検は心筋炎や特定心筋疾患との鑑別のため施行されることが望ましい。

【申請のための留意事項】

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

<重症度分類>

拘束型心筋症 重症度分類

重症度分類	活動度制限 ¹⁾	不整脈	心不全や不整脈治療のための入院歴(過去1年間)	BNP(pg/mL)、NT-proBNP(pg/mL) ¹⁾	判定基準
軽症	なし(NYHA I)	なし または散発する心室または心房期外収縮	なし	<100 <400	中等症の基準を満たさない
中等症	軽度(NYHA II)	非持続性心室頻拍 ²⁾ または心房細動など上室性頻脈性不整脈	1回 または補助人工心臓装着中、心臓移植後 ³⁾ 、のいずれか	100-499 400-1999	NYHA II で、かつ不整脈、入院歴、BNP または NT-proBNP の項目のいずれかを満たす、または、NYHA I の補助人工心臓装着中または心臓移植後
重症	中等度～重度(NYHA III-IV)	持続性心室頻拍または心室細動	2回以上 または補助人工心臓装着中、心臓移植後 ³⁾ 、のいずれか	≥500 ≥2000	4項目のいずれかを満たす。ただし、補助人工心臓装着中または心臓移植後の場合は NYHA III であること
最重症	重度(NYHA IV)		2回以上 または持続静注からの離脱不能、補助人工心臓の適応または装着中、心臓移植の適応または実施後 ³⁾ 、のいずれか		2項目全てを満たす

注釈

1) 活動度制限と BNP 値の判定は患者の状態が安定しているときに行う

2) 非持続性心室頻拍: 3 連発以上で持続が 30 秒未満のもの

3) 補助人工心臓装着中および心臓移植後の患者は中等症以上の重症度とし、最終的な重症度は活動制限などの状態で判断する。

<参考資料>

1)活動度制限の評価に用いる指標

NYHA 分類

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

NYHA: New York Heart Association

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

NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

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

身体活動能力質問表

(Specific Activity Scale)

●問診では、下記について質問してください。

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

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

症状が出現する最小運動量 M e t s

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

身体活動能力質問表 記入上の注意及び評価方法

○担当医師が身体活動能力質問表を見ながら**必ず問診してください。**

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

○患者さんに問診し身体活動能力を判定する際には、以下の点にご注意ください。

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

(例) ぞうきんがけはできますか？

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

(初めての測定の場合)

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

(過去に測定していたことがある場合)

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

60 再生不良性貧血

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

(1)貧血症状

顔色不良、息切れ、動悸、めまい、易疲労感、頭痛。

(2)出血傾向

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

(3)感染症状

重症例では、顆粒球減少に伴う感染によって発熱がみられる。

4. 治療法

支持療法

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

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

造血回復を目指した治療

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

Stage1及び Stage2a に対する治療

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

Stage2b以上の重症度で輸血を必要とする例に対する治療

抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン(ウマ ATG)または抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン(ウサギ ATG)、シクロスポリンならびに TPO-RA(エルトロンボパグまたはロミプロスチム)の 3 剤併用療法か、40 歳未満で HLA 一致同胞を有する例に対しては骨髄移植を行う。ATG とシクロスポリンの併用により、約6割の患者が輸血不要となるまで改善するが、さらにエルトロンボパグを併用すると奏効率が高くなる。成人再生不良性貧血に対する非血縁者間骨髄移植後の長期生存率は 70%以下であるため、適応は免疫抑制療法の無効例に限られる。

難治例に対する治療

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

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

5. 予後

かつては重症例の約 50%が半年以内に死亡するとされていた。近年では、抗生物質、G-CSF、血小板輸血などの支持療法が発達し、免疫抑制療法や骨髄移植が発症後早期に行われるようになったため、約7割が輸血不要となるまで改善し、9割の患者が長期生存するようになっている。ただし、来院時から好中球数がゼロに近く、G-CSF 投与後も好中球が増加しない例の予後は依然として不良である。また、免疫抑制療法後の改善例においても、再生不良性貧血が再発したり、MDS や PNH に移行したりする例があるため、これらの「failure」なく長期生存が得られる例の割合は 50%弱である。一部の重症例や発症後長期間を経過した例は免疫抑制療法によっても改善せず、定期的な赤血球輸血・血小板輸血が必要となっていたが、最近では、これらの例の約半数が TPO-RA によって改善するようになっている。赤血球輸血が度重なると糖尿病・

心不全・肝障害などのヘモクロマトーシスの症状が現れる。また、免疫抑制療法により改善した長期生存例の約3%がMDS、その一部が急性骨髄性白血病に移行し、約5%がPNHに移行する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和3年度医療受給者証保持者数)

8,348 人

2. 発病の機構

不明(造血幹細胞を特異的に傷害する T リンパ球が何らかの原因によって誘導されると考えられるが、その原因は不明。)

3. 効果的な治療方法

未確立(支持療法、免疫抑制療法、蛋白同化ステロイド療法、TPO-RA、造血幹細胞移植などがあるが、造血幹細胞を傷害する機構を選択的に排除する方法は確立されていない。)

4. 長期の療養

必要(最重症例の一部や発症後長期間を経過した例は免疫抑制療法や TPO-RA によっても改善せず、定期的な赤血球輸血・血小板輸血が必要。)

5. 診断基準

あり(研究班による)

6. 重症度分類

再生不良性貧血の重症度基準を用いて、Stage2以上を対象とする。

○ 情報提供元

「特発性造血障害に関する調査研究班」

研究代表者 東京大学 血液・腫瘍内科 教授 黒川峰夫

<診断基準>

再生不良性貧血の診断基準

Definite を対象とする

A. 血液検査所見

以下の3項目のうち、少なくとも2つを満たす。

1. ヘモグロビン濃度:10.0g/dL 未満
2. 好中球:1,500/ μ L 未満
3. 血小板:10 万/ μ L 未満

B. 骨髄検査所見

以下の1、2のいずれか1つ以上を認める。

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

C. 鑑別診断

汎血球減少の原因となる以下の疾患

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

<診断のカテゴリー>

Definite: A と B を満たし、C を除外できる

<参考事項>

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

<重症度分類>

Stage2以上を対象とする。

再生不良性貧血の重症度基準

Stage1 軽症 下記以外の場合

Stage2 中等症 下記の3項目のうち2項目以上を満たし、

好中球:1,000/ μ L 未満

血小板:50,000/ μ L 未満

網赤血球:60,000/ μ L 未満

Stage 2-a 赤血球輸血を必要としないもの。

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

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

好中球:1,000/ μ L 未満

血小板:50,000/ μ L 未満

網赤血球:60,000/ μ L 未満

Stage4 重症 下記の3項目のうち2項目以上を満たす

好中球:500/ μ L 未満

血小板:20,000/ μ L 未満

網赤血球:40,000/ μ L 未満

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

血小板:20,000/ μ L 未満

網赤血球:20,000/ μ L 未満

注)定期的な輸血とは、毎月2単位以上の赤血球輸血が必要な時をいう。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

61 自己免疫性溶血性貧血

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

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

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

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

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

4. 治療法

特発性の温式 AIHA の治療では、副腎皮質ステロイド薬、摘脾術、免疫抑制薬が三本柱であり、そのうち副腎皮質ステロイド薬が第1選択である。成人例の多くは慢性経過をとるので、はじめは数か月以上の時間枠を設定して治療を開始する。その後の経過によって年単位ないし無期限へ修正する必要も生じる。2/3次選択の摘脾術や免疫抑制薬は、副腎皮質ステロイド薬の不利を補う目的で採用するのが原則である。恐らく特発性の 80～90%はステロイド薬単独で管理が可能と考えられる。CAD 及び PCH の根本治療法はなく、保温が最も基本的である。CAD の溶血に対して、補体 C1s に対する抗体薬(スチムリマブ)が開発され、溶血に対する抑制効果が示されている。温式・冷式共に抗体療法(リツキシマブ)の有用性が報告されている。

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和3年度の医療受給者証保持者数)

1,178 人

2. 発病の機構

不明(自己免疫学的な機序が示唆される。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし。)

4. 長期の療養

必要(無期限の経過をとる場合あり。)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり。)

6. 重症度分類

研究班作成の自己免疫性溶血性貧血(AIHA)の重症度分類において、Stage3以上を医療費助成の対象とする。

○ 情報提供元

「特発性造血障害に関する調査研究班」

研究代表者 東京大学 血液・腫瘍内科 教授 黒川峰夫

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 溶血性貧血(※)の診断基準を満たす。

B. 検査所見

以下の1又は2を満たす。

1. 広範囲抗血清による直接クームス試験が陽性である。
2. クームス試験陰性例では、赤血球結合 IgG 高値（フローサイトメトリー(FCM)法、RIA 法にて診断）。
FCM 法： カットオフ 16 平均蛍光強度差、基準範囲:5.5-16.0
RIA 法： カットオフ 赤血球当たり 78.5 IgG 分子、基準範囲: 20-46

C. 鑑別診断

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

<診断のカテゴリー>

Definite: A と B を満たし、かつ C を除外したもの。

(※)溶血性貧血の診断基準

下記の1と2を満たし、3を除外したもの。

1. 臨床所見

貧血と黄疸を認める。

2. 検査所見 以下6項目のうち4項目以上認める。

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

3. 鑑別疾患

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

D. 病型分類

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

1)温式自己免疫性溶血性貧血(温式AIHA)

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

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

2) 寒冷凝集素症(CAD)

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

3) 発作性寒冷ヘモグロビン尿症(PCH)

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

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

急性: 推定発病又は診断から6か月までに治癒する。

慢性: 推定発病又は診断から6か月以上遷延する。

特発性: 基礎疾患を認めない。

続発性: 先行又は随伴する基礎疾患を認める。

E. 参考所見

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

<重症度分類>

Stage3 以上を対象とする。

自己免疫性溶血性貧血(AIHA)の重症度基準

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

62 発作性夜間ヘモグロビン尿症

○ 概要

1. 概要

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

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

2. 原因

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

3. 症状

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

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

4. 治療法

骨髄移植により異常クローンを排除し、正常クローンによって置き換えることが、現在のところ唯一の根本治療法であるが、明確な適応基準はない。これまでは、血栓症、反復する溶血発作、重篤な汎血球減少症を呈する重症例などに施行されてきた。したがって、血管内溶血、骨髄不全及び血栓症に対する対症療法が主体となる。溶血発作に対しては、感染症等の発作の誘因を除去するとともに、必要に応じ副腎皮質ステロイドにより溶血をコントロールする。遊離血色素による腎障害を防止するため積極的に輸液による利尿をはかりつつ、ハプトグロビンを投与する。慢性溶血に対しては、補体第5成分に対する抗体薬（エクリズマブ、ラブリズマブ、クロバリマブ）が開発され、溶血に対する劇的な抑制効果が示されている。効果不十分例に対しては、補体第3成分に対する阻害薬（ペグセタコプラン）への切り替えやD因子に対する阻害薬（ダニコパン）の上のせ（併用）投与が可能となった。骨髄不全に対しては、再生不良性貧血に準じた治療を行うが、軽度の骨髄不全を伴うことが多く、蛋白同化ホルモンが汎用される。溶血であれ骨髄不全であれ貧血に対しては、必要があれば輸血を行うが、従来推奨されてきた洗浄赤血球輸血は必ずしも必要ではない。血栓症の予防と治療にヘパリンやワーファリン製剤による抗血栓療法を行う。エクリズマブやラブリズマブによる血栓予防効果も示されており、今後PNHの治療戦略は大きく変わっていくものと思われる。

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（令和3年度医療受給者証保持者数）

約959人

2. 発病の機構

不明（造血幹細胞のPIGAを含むGPIアンカー合成に関わる遺伝子変異が示唆されている。）

3. 効果的な治療方法

未確立（骨髄移植以外に治療がなく、対症療法にとどまる。）

4. 長期の療養

必要（進行性、溶血と汎血球減少に関連した症状が出現。）

5. 診断基準

あり（研究班による診断基準）

6. 重症度分類

研究班による「溶血所見に基づいた重症度分類」を用い、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「特発性造血障害に関する調査研究班」

研究代表者 東京大学血液・腫瘍内科 教授 黒川峰夫

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 検査所見

以下の1かつ2を満たす。

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

<診断のカテゴリー>

Definite : A を満たす

<参考事項>

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

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

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

補助的検査所見

以下の検査所見がしばしばみられる。

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

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

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

溶血所見に基づいた重症度分類

軽 症	下記以外

中等症	以下のいずれかを認める

溶血

- ・中等度溶血※1、または時に溶血発作※2を認める

重 症	以下のいずれかを認める

溶血

- ・高度溶血※3、または恒常的に肉眼的ヘモグロビン尿を認めたり

頻回に溶血発作※2を繰り返す

- ・定期的な輸血を必要とする※4

溶血に伴う以下の臓器障害・症状

- ・血栓症またはその既往を有する(妊娠を含む※5)

- ・透析が必要な腎障害

- ・平滑筋調節障害:日常生活が困難で、入院を必要とする胸腹部痛や嚥下障害(嚥下痛、嚥下困難)

- ・肺高血圧症※6
-

※1 中等度溶血の目安は、血清 LDH 値で正常上限の3～5倍程度

※2 溶血発作とは、肉眼的ヘモグロビン尿を認める状態を指す。

時にとは年に1～2回程度、頻回とはそれ以上を指す。

※3 高度溶血の目安は、血清 LDH 値で正常上限の8～10 倍程度

※4 定期的な赤血球輸血とは毎月2単位以上の輸血が必要なときを指す。

※5 妊娠は溶血発作、血栓症のリスクを高めるため、重症として扱う。

※6 右心カテーテル検査にて、安静仰臥位での平均肺動脈圧が 25mmHg 以上

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

63 免疫性血小板減少症

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

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

4. 治療法

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

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

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

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

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

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和4年度医療受給者証保持者数)
16,599 人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(多くはステロイド依存性)
4. 長期の療養
必要(多くは長期のステロイド治療が必要。)
5. 診断基準
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂)
6. 重症度分類
研究班の ITP の重症度分類を用いて StageII 以上を対象とする。

○ 情報提供元

「血液凝固異常症に関する調査研究」

研究代表者 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 教授 森下英理子

<診断基準>

A. 自覚症状・理学的所見

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

B. 検査所見

1. 末梢血液

a. 血小板減少

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

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

2. 骨髓

a. 骨髓巨核球数は正常ないし増加

巨核球は血小板付着像を欠くものが多い。

b. 赤芽球および顆粒球の両系統は数、形態ともに正常

顆粒球／赤芽球比(M/E比)は正常で、全体として正形成を呈する。

3. 免疫学的検査

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

C. 鑑別診断

血小板減少を来たしうる各種疾患を否定できる。※

A及びBの特徴を備え、さらにCの条件を満たせば免疫性血小板減少の診断を下す。除外診断に当たっては、血小板寿命の短縮が参考になることがある。

※血小板減少を来す他の疾患

再生不良性貧血、骨髓異形成症候群、白血病、血栓性血小板減少性紫斑病、薬剤による血小板減少症、膠原病、抗リン脂質抗体症候群、血小板減少をきたす先天性疾患、肝硬変、HIV感染症、薬剤又は放射線障害、発作性夜間血色素尿症、全身性エリテマトーデス、悪性リンパ腫、骨髓癌転移、播種性血管内凝固症候群、脾機能亢進症、巨赤芽球性貧血、敗血症、結核症、サルコイドーシス、血管腫などがある。感染症については、特に小児のウイルス性感染症やウイルス生ワクチン接種後に生じた血小板減少は免疫性血小板減少症に含める。

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

＜診断のカテゴリー＞

Definite 1: 末梢血検査で血小板が 100,000/ μ L 未満で他の血球に異常がなく、血小板減少を来す他の疾患が全て除外可

Definite 2: 末梢血検査で血小板が 100,000/ μ L 未満で、他の血球に若干の異常がある(赤血球の形態、白血球の形態または数、MCV、白血球分画の好中球あるいはリンパ球数に異常がある)が、骨髓検査で異常細胞または MDS で認められる染色体異常が認められず、血小板減少を来す他の疾患が全て除外可

＜参考事項＞

1. 症状及び所見

A. 出血症状

「出血症状あり、なし」及び「出血症状」は認定基準判断材料とはしない。

B. 末梢血所見

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

C. その他、参考となる検査所見

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

2. 鑑別診断

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

3. 現在までの治療

「治療の有無」、「実施した治療」は、ITP 認定の判断材料とはしない。

<重症度分類>

重症度基準で StageII 以上を対象とする。

(血小板)

免疫性血小板減少症重症度基準				
血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	臨床症状			
	無症状	皮下出血 ^{*1}	粘膜出血 ^{*2}	重症出血 ^{*3}
$5 \leq < 10$	I	I	II	IV
$2 \leq < 5$	II	III	IV	V
< 2	III	IV	IV	V

* 1 皮下出血: 点状出血、紫斑、斑状出血

* 2 粘膜出血: 歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、月経過多など

* 3 重症出血: 生命を脅かす危険のある脳出血や重症消化管出血など

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

71 特発性大腿骨頭壊死症^{たい}

○ 概要

1. 概要

大腿骨頭壊死症は、大腿骨頭が阻血性壊死に陥って圧潰し、股関節機能が失われる難治性疾患である。大腿骨頭壊死症のうち、脱臼や骨折などの阻血原因が明らかである場合以外が特発性大腿骨頭壊死症とされている。特発性大腿骨頭壊死症の治療は長期間に及ぶこともあり、医療経済学的に問題が大きい。また、青・壮年期に好発して労働能力を著しく低下させることから、労働経済学的にも大きな損失を生じる。関連因子として、習慣性飲酒歴やステロイド全身投与歴が報告されている。患者の QOL に大きな影響を与えるため、早期に適切な診断を行い、適切な治療へと結びつけていく必要がある。

2. 原因

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

3. 症状

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

自覚症状としては、急に生じる股関節部痛が特徴的であるが、股関節周辺には自覚症状がなく、腰痛、膝部痛、殿部痛などで初発する場合もあるので注意が必要である。また、初期の疼痛は安静により2～3週で消退することが多いことや、再び増強したときには既に大腿骨頭の圧潰が進行していることも知っておくべきである。

4. 治療法

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

(1) 保存療法

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

(2) 手術療法

症状があり圧潰の進行が予想されるときは、速やかに手術適応を決定する。若年者においては関節温存手術が第一選択となるが、壊死範囲の大きい場合や骨頭圧潰が進んだ症例では、人工関節置換術が必要となることもある。

5. 予後

壊死領域の大きさと位置により、大腿骨頭の圧潰が将来発生するかどうかはほぼ予測できる。ごく小範囲の壊死であれば自然修復する場合があることが報告されている。壊死領域が小さく、非荷重部に存在する場合は、無症状で経過できる可能性が高い。壊死領域が比較的大きくても、関節温存手術のよい適応となる範囲であれば、術後は良好な予後も期待できるが、変形性関節症への進展の有無につき継続的な診療が必要となる。関節温存手術を行う際には、手術時機を逸しないことが重要である。荷重部に広範な壊死が存在している場合には、骨頭温存手術は困難であるが、骨頭圧潰が著明で疼痛のため QOL が低下した場合は人工関節置換術を行うことによって良好な予後も期待できるが、術後の脱臼やゆるみの有無のチェックが継続的に必要であり、10～20 年程度の経過で、人工関節再置換術が必要となることもある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和 3 年度特定医療費(指定難病)受給者証所持者数)
18,817 人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立
4. 長期の療養
必要(徐々に大腿骨の圧壊が進行する。)
5. 診断基準
あり
6. 重症度分類
以下のいずれかを対象とする
病型分類 Type B、Type C又は病期分類 Stage 2以上を対象とする。
日本整形外科学会股関節機能判定基準を用いて、患側について「70 点以上 80 点未満:可」、
「70 点未満:不可」を対象とする。

○ 情報提供元

骨・関節系疾患調査研究班(特発性大腿骨頭壊死症)
「特発性大腿骨頭壊死症の確定診断と重症度判定の向上に資する大規模多施設研究」
研究代表者 山口大学大学院医学系研究科整形外科学講座 教授 坂井孝司

<診断基準>

Definite されたものを対象とする。

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

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

検査所見

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

診断のカテゴリー:

上記項目のうち、一側のみで2項目以上を満たせば当該側について確定診断とする。ただし、反対側が確定診断されている場合、検査所見 4 の 1 項目のみ満たせば確定診断とする。

除外診断:

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

<重症度分類>

病型分類 Type B、Type C又は病期分類 Stage 2以上を対象とする。

特発性大腿骨頭壊死症の壊死域局在による病型分類

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

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

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

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

Type C: 壊死域が臼蓋荷重面の内側 2/3 以上に及ぶもの

Type C-1: 壊死域の外側端が臼蓋縁内にあるもの

Type C-2: 壊死域の外側端が臼蓋縁をこえるもの

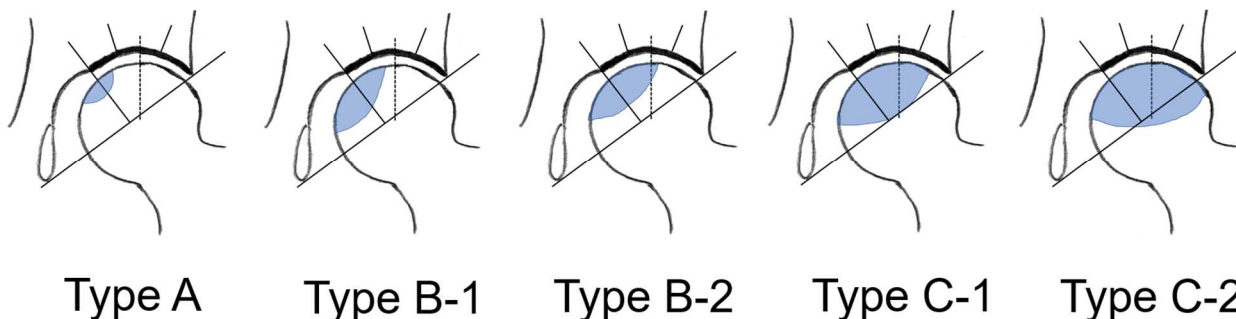
注1) X線/MRIの両方又はいずれかで判定する。

注2) X線は股関節正画像で判定する。

注3) MRIはT1強調像の冠状断骨頭中央撮像面で判定する。

注4) 臼蓋荷重面の算定方法

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



特発性大腿骨頭壊死症の病期(Stage)分類

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

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

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

Stage 3A: 圧潰が3mm 未満の時期

Stage 3B: 圧潰が3mm 以上の時期

Stage 4: 明らかな関節症性変化が出現する時期

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

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

日本整形外科学会股関節機能判定基準 (JOA Hip score)

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

疼痛 (40 点満点)

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

可動域 (20 点満点)

評価	右	左
屈曲 ・関節角度を 10 度刻みとし、10 度毎に 1 点。ただし 120 度以上は全て 12 点とする。 (屈曲拘縮のある場合にはこれを引き、可動域で評価する)。	() 度 () 点	() 度 () 点
外転 ・関節角度を 10 度刻みとし、0 度以下を 0 点、1 度以上 10 度未満を 2 点、10 度以上 20 度未満を 4 点、20 度以上 30 度未満を 6 点、30 度以上は 8 点とする。	() 度 () 点	() 度 () 点

歩行能力 (20 点満点)

評価	右	左
長距離歩行、速足が可能、歩容は正常。	20	20

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

日常生活動作 (20 点満点)

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

左右各 100 点満点

90 点以上: 優

80 点以上 90 点未満: 良

70 点以上 80 点未満: 可

70 点未満: 不可

※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。

- 72 下垂体性 ADH 分泌異常症
- 73 下垂体性 TSH 分泌亢進症
- 74 下垂体性 PRL 分泌亢進症
- 75 クッシング病
- 76 下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進症
- 77 下垂体性成長ホルモン分泌亢進症
- 78 下垂体前葉機能低下症

○ 概要

1. 概要

下垂体から分泌される ADH、ACTH、TSH、GH、LH、FSH、PRL の単独ないし複数のホルモン分泌障害あるいは分泌亢進により、主として末梢ホルモン欠乏あるいは過剰による多彩な症状を呈する疾患である。病因は、下垂体自体の障害と、下垂体ホルモンの分泌を制御する視床下部の障害及び両者を連結する下垂体茎部の障害に分類される。実際は障害部位が複数の領域にまたがっていることも多い。

全ての前葉ホルモン分泌が障害されているものを汎下垂体機能低下症、複数のホルモンが種々の程度に障害されているものを複合型下垂体機能低下症と呼ぶ。また、単一のホルモンのみが欠損するものは、単独欠損症と呼ばれる。一方、分泌亢進は通常単独のホルモンのみとなる。

2. 原因

汎ないし部分型下垂体機能低下症では、脳・下垂体領域の器質的疾患、特に腫瘍（下垂体腫瘍、頭蓋咽頭腫、胚細胞腫瘍など）、炎症性疾患（肉芽腫性疾患としてサルコイドーシス、IgG4 関連疾患など、自己免疫性炎症性疾患としてリンパ球性下垂体炎など）、外傷・手術によるものが最も多い。分娩時大出血に伴う下垂体梗塞（シーハン症候群）の頻度は低下している。一方、単独欠損症は GH や ACTH に多く、前者では出産時の児のトラブル（骨盤位分娩など）が、後者では自己免疫機序の関与が示唆されている。さらに抗 PIT-1 下垂体炎（抗 PIT-1 抗体症候群）など自己免疫で複合型の下垂体機能低下症をきたすこともある。まれに遺伝子異常に起因する例があり、*POU1F1* (*PIT1*; TSH、GH、PRL 複合欠損)、*PROP1* (TSH、GH、PRL、LH、FSH 複合欠損)、*TPIT* (ACTH)、*GH1*、*GHRHR* (GH) などが知られている。カルマン (Kallmann) 症候群の原因遺伝子である *ANOS1* (*KAL1*) などの異常は LH、FSH 欠損による先天性性腺機能低下症の原因となる。近年、頭部外傷、くも膜下出血後、小児がん経験者においても下垂体機能低下症を認めることが報告されている。

また、分泌亢進症に関しては、腺腫、上位の視床下部における調節機能異常などが挙げられる。

3. 症状

欠損あるいは過剰となるホルモンの種類により多彩な症状を呈する。

4. 治療法

基礎疾患に対する治療

原因となっている腫瘍性ないし炎症性疾患が存在する場合は、正確な診断のもとに、各々の疾患に対し、

手術や薬物療法、放射線療法などの適切な治療法を選択する。

ホルモン欠乏に対する治療

下垂体機能低下症に対しては、欠乏するホルモンの種類や程度に応じたホルモン補充療法が行われる。下垂体ホルモンはペプチドないし糖蛋白ホルモンのため、経口で投与しても無効である。このため、通常、各ホルモンの制御下にある末梢ホルモンを投与する。GH や FSH のように、遺伝子組み換えホルモン等を注射で投与する場合もある。

以下に、ホルモンごとの補充療法の概略を示す。

- ADH 分泌不全(中枢性尿崩症):デスモプレシンの点鼻薬あるいは口腔内崩壊錠での補充を行う。
- ACTH 分泌不全:通常ヒドロコルチゾン 15~20mg/日を補充する。感染症、発熱、外傷などのストレス時は2~3倍に増量する。
- TSH 分泌不全:ACTH 分泌不全と合併する場合は、ヒドロコルチゾン補充開始後に甲状腺ホルモン製剤の投与を開始する。通常少量から開始し、2~4週間ごとに徐々に増量、末梢血甲状腺ホルモン値がFT4 基準範囲上限、FT3 基準範囲となる量を維持量とする。
- GH 分泌不全:小児に対しては早期から GH 注射を開始し、最終身長の正常化を目標とする。成人に対しては、重症 GH 分泌不全症であることを GHRP2 試験やインスリン低血糖試験などの機能試験で確認の上、比較的少量から GH の自己注射を開始し、症状と血中 IGF-I 値を目安として維持量を決定する。
- LH、FSH 分泌不全:男性では男性機能の維持を目的としてエナント酸テストステロンデポ剤の注射による補充(2~4週に1回)を、女性では無月経の程度によりプロゲステロン剤(ホルムスルーム療法)やエストロゲン剤・プロゲステロン剤併用(カウフマン療法)を行う。一方、妊孕性獲得を目的とする男性では hCG-hMG(FSH)療法を、挙児希望を目的とする女性では排卵誘発療法(第1度無月経ではクロミフェン療法、第2度無月経では hCG-hMG(FSH)療法や LHRH 間欠投与法)を行う。
- プロラクチン分泌不全:補充療法は行われない。

分泌亢進症に対する治療

前述した基礎疾患の治療と並行して、あるいは治療後にもホルモン過剰による症状が残存した場合には、以下の治療を行う。薬物療法が不十分な場合には定位放射線療法が必要なことがある。

- ADH 分泌亢進症(SIADH):水制限。ADH-V2 受容体拮抗薬(トルバプタン)の使用。
- TSH 分泌亢進症:ソマトスタチンアナログ製剤(ランレオチド)の使用。
- PRL 分泌亢進症:ドパミン作動薬(カベルゴリン、ブロモクリプチン又はテルグリド)の使用。
- ACTH 分泌亢進症:ステロイド合成酵素阻害薬(メチラポン、オシドロスタット、トリロスタン)、ミトタン、パシレオチド、カベルゴリン(保険適用外)の使用。
- LH、FSH 分泌亢進症:LH-RH 誘導体の使用。またアンドロゲン拮抗薬もゴナドトロピン分泌抑制作用を有するため使用される。
- GH 分泌亢進症:ソマトスタチン誘導体(オクトレオチド、ランレオチド、パシレオチド)、GH 受容体拮抗薬(ペグビソマント)やドパミン作動薬[ブロモクリプチン、カベルゴリン(保険適用外)]を使用する。

5. 予後

GH 以外のホルモン補充療法（副腎皮質ステロイド、甲状腺ホルモン）が適切に行われていても、生命予後が悪化することが疫学的調査により確認されている。一方、GH 補充療法及び性ホルモン補充療法が生命予後に及ぼす効果に関しては、未だ一定の見解は確立されていないが、QOL 及び合併症の改善効果は明らかであり、現時点では、患者の QOL 及び合併症の改善効果を期待して一部の患者に行われている。

分泌亢進症について、GH 分泌亢進症では GH、IGF-I 高値の持続が生命予後悪化と関連する。また、ACTH 分泌亢進症では、コルチゾール過剰により感染症や心血管合併症を含めた合併症の増加により生命予後不良である。

○ 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）
28,100 人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり
6. 重症度分類
研究班作成の重症度分類を用いる。

○ 情報提供元

「間脳下垂体機能障害における診療ガイドライン作成に関する研究班」

研究代表者 名古屋大学大学院医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学 教授 有馬 寛

72 下垂体性 ADH 分泌異常症

<診断基準>

A. バソプレシン分泌低下症(中枢性尿崩症)

Definite を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症候

- ① 口渇
- ② 多飲
- ③ 多尿

(2) 検査所見

- ① 尿量は成人においては 1 日 3,000 mL 以上又は 40 mL/kg 以上、小児においては 2,000 mL/m² 以上。
- ② 尿浸透圧は 300 mOsm/kg 以下。
- ③ 高張食塩水負荷試験におけるバソプレシン分泌の低下: 5%高張食塩水負荷(0.05 mL/kg/min で 120 分間点滴投与)時に、血漿浸透圧(血清ナトリウム濃度)高値においても分泌の低下を認める(注 1)。
- ④ 水制限試験(飲水制限後、3%の体重減少又は 6.5 時間で終了)においても尿浸透圧は 300 mOsm/kg を超えない。
- ⑤ バソプレシン負荷試験[バソプレシン(ピトレシン注射液[®])5 単位皮下注後 30 分ごとに 2 時間採尿]で尿量は減少し、尿浸透圧は 300 mOsm/kg 以上に上昇する(注 2)。

(3) 鑑別診断

多尿を来す中枢性尿崩症以外の疾患として次のものを除外する。

- ① 心因性多飲症: 高張食塩水負荷試験で血漿バソプレシン濃度の上昇を認め、水制限試験で尿浸透圧の上昇を認める。
- ② 腎性尿崩症: 家族性(バソプレシン V2 受容体遺伝子変異又はアクアポリン 2 遺伝子変異)と続発性[腎疾患や電解質異常(低カリウム血症・高カルシウム血症)、薬剤(リチウム製剤など)に起因するもの]に分類される。バソプレシン負荷試験で尿量の減少と尿浸透圧の上昇を認めない。

2. 参考事項

- (1) 血清ナトリウム濃度は正常域の上限か、あるいは上限をやや上回ることが多い。
- (2) MRI T1 強調画像において下垂体後葉輝度の低下を認める(注 3)。

3. 診断のカテゴリー

Definite 1: 1の(1)の全てを満たし、1の(2)の①から③の全てを満たし、1の(3)の鑑別疾患を除外したものの。

Definite 2: 1の(1)の全てを満たし、1の(2)の①, ②, ④, ⑤の全てを満たし、1の(3)の鑑別疾患を除外したものの。

[病型分類]

中枢性尿崩症の診断が下されたら下記の病型分類をすることが必要である。

1. 特発性中枢性尿崩症:画像上で器質的異常を視床下部一下垂体系に認めないもの。
2. 続発性中枢性尿崩症:画像上で器質的異常を視床下部一下垂体系に認めるもの。
3. 家族性中枢性尿崩症:原則として常染色体顕性遺伝(優性遺伝)形式を示し、家族内に同様の疾患患者があるもの。

(注1)血清ナトリウム濃度と血漿バソプレシン濃度の回帰直線において傾きが0.1未満または血清ナトリウム濃度が149 mEq/Lの時の推定血漿バソプレシン濃度が1.0 pg/mL未満

(<https://kannoukasuitai.jp/academic/cdi/index.html>)

(注2)本試験は水制限試験後に行う。

(注3)高齢者では中枢性尿崩症でなくても低下することがある。

B. バソプレシン分泌過剰症(SIADH)

Definite を対象とする。

1. 主要項目

(1)主症状

脱水の所見(口腔粘膜の乾燥や皮膚ツルゴールの低下など)を認めない。

(2)検査所見

- ①血清ナトリウム濃度は135 mEq/Lを下回る。
- ②血漿浸透圧は280 mOsm/kgを下回る。
- ③低ナトリウム血症、低浸透圧血症にもかかわらず、血漿バソプレシン濃度が抑制されていない。
- ④尿浸透圧は100 mOsm/kgを上回る。
- ⑤尿中ナトリウム濃度は20 mEq/L以上である。
- ⑥腎機能正常。
- ⑦副腎皮質機能正常。

2. 参考事項

- (1)倦怠感、食欲低下、意識障害などの低ナトリウム血症の症状を呈することがある。
- (2)血漿レニン活性は5 ng/mL/h以下であることが多い。
- (3)血清尿酸値は5 mg/dL以下であることが多い。
- (4)水分摂取を制限すると脱水が進行することなく低ナトリウム血症が改善する。

3. 鑑別診断

低ナトリウム血症を来す次のものを除外する。

- (1)細胞外液量の過剰な低ナトリウム血症:心不全、肝硬変の腹水貯留時、ネフローゼ症候群
- (2)ナトリウム漏出が著明な細胞外液量の減少する低ナトリウム血症:原発性副腎皮質機能低下症、塩類喪失性腎症、中枢性塩類喪失症候群、下痢、嘔吐、利尿剤の使用

(3)細胞外液量のほぼ正常な低ナトリウム血症:続発性副腎皮質機能低下症(下垂体前葉機能低下症)

(4)異所性バソプレシン産生腫瘍

4. 診断のカテゴリー

Definite: 1の(1)を満たし、1の(2)の全てを満たし、3の鑑別疾患を除外したもの。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

バソプレシン分泌低下症(中枢性尿崩症)

軽症: 中等症、重症以外

中等症: 成人においては1日3,000 mL以上又は40 mL/kg以上、小児においては2,000 mL/m²以上の尿量を認めるもの

重症: 渇感障害を伴うもの

※血清ナトリウム濃度が施設基準値上限を超えても渇感の訴えがない場合に渇感障害ありと判断する。

バソプレシン分泌過剰症(SIADH)

軽症: 血清ナトリウム濃度 130 mEq/L以上 135 mEq/L未満

中等症: 血清ナトリウム濃度 125 mEq/L以上 130 mEq/L未満

重症: 血清ナトリウム濃度 125 mEq/L未満

73 下垂体性TSH分泌亢進症

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主要症候

- ① 甲状腺中毒症状(動悸、頻脈、発汗増加、体重減少)を認める(注 1)。
- ② びまん性甲状腺腫大を認める。
- ③ 下垂体腺腫による症状(頭痛・視野障害)を認める。

(2) 検査所見

- ① 血中甲状腺ホルモン(遊離 T4)が高値にもかかわらず、血中 TSH は用いた検査キットにおける健常者の年齢・性別基準値と比して正常値～軽度高値を示す(Syndrome of Inappropriate Secretion of TSH ; SITSH)。
- ② 画像診断で下垂体腺腫を認める。
- ③ 摘出した下垂体腺腫組織の免疫組織学的検索により TSH β ないしは TSH 染色性を認める。

2. 参考事項

- (1) TRH 試験により血中 TSH は無～低反応を示す(頂値の TSH は前値の 2 倍以下となる)例が多い(注 2)。
- (2) 他の下垂体ホルモンの分泌異常を伴い、それぞれの過剰ホルモンによる症候を示すことがある。
- (3) 腫瘍圧排による他の下垂体ホルモンの分泌低下症候を呈することがある。
- (4) 稀であるが異所性 TSH 産生腫瘍がある。
- (5) 見かけ上の SITSH として、家族性異常アルブミン性高サイロキシン血症、抗 T4 抗体や抗 T3 抗体による甲状腺ホルモンの高値、抗マウス IgG 抗体などの異種抗体による甲状腺ホルモンや TSH の高値があり、注意が必要である。また、アミオダロンなどヨウ素を含有する薬剤で甲状腺ホルモンが高値でも TSH が測定されることがある。

3. 鑑別診断

甲状腺ホルモン不応症(甲状腺ホルモン受容体 β の遺伝子診断が役立つ。)

4. 診断のカテゴリー

Definite: 1の(1)のうち 1 項目以上を満たし、1の(2)の全てを満たし、3の鑑別疾患を除外したもの

Probable: 1の(1)のうち 1 項目以上を満たし、1の(2)の①及び②を満たし、3の鑑別疾患を除外したもの

(注 1) 中毒症状はごく軽微なものから中等症が多い。

(注 2) 少数例では反応を認める。

＜重症度分類＞

重症を対象とする。

軽症： 重症以外

重症： 血中 FT3 又は FT4 が上昇し、かつ甲状腺中毒症状を認める。

※施設基準値の基準範囲を上回る場合を上昇とする。

※※甲状腺中毒症状：

動悸、頻脈、発汗増加、体重減少

74 下垂体性 PRL 分泌亢進症

<診断基準>

Definite を対象とする。

1. 主要項目

(1)主症候

- ①女性:月経不順・無月経、不妊、乳汁分泌のうち1項目以上
- ②男性:性欲低下、インポテンス、女性化乳房、乳汁分泌のうち1項目以上
- ③男女共通:頭痛、視力視野障害(器質的視床下部・下垂体病変による症状)のうち1項目以上

(2)検査所見

血中 PRL の上昇 (注1)

2. 鑑別診断

薬剤服用による PRL 分泌過剰、原発性甲状腺機能低下症、視床下部・下垂体茎病変、先端巨大症(PRL 同時産生)、マクロプロラクチン血症、慢性腎不全、胸壁疾患、異所性 PRL 産生腫瘍

3. 診断のカテゴリー

Definite: 1の(1)の①から③のうち1項目以上を満たし、1の(2)を満たし、2の鑑別疾患を除外したもの

(注1)血中PRLは睡眠、ストレス、性交や運動などに影響されるため、複数回測定して、いずれも施設基準値以上であることを確認する。マクロプロラクチノーマにおけるPRLの免疫測定においてフック効果(過剰量のPRLが、添加した抗体の結合能を妨げ、見かけ上PRL値が低くなること)に注意すること。

<重症度分類>

重症を対象とする。

軽症: 重症以外

重症: 血中 PRL 上昇かつ主症候あり

※血中PRL値は複数回測定し、施設基準値の基準範囲を上回る場合を上昇とする。

※※主症候は①から③のうちいずれかを満たす場合。

- ①女性:月経不順・無月経、不妊、乳汁分泌のうち1項目以上
- ②男性:性欲低下、インポテンス、女性化乳房、乳汁分泌のうち1項目以上
- ③男女共通:頭痛、視力視野障害(器質的視床下部・下垂体病変による症状)のうち1項目以上

75 クッシング病

<診断基準>

Definite を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症候

① 特異的症候(注 1)

- (ア) 満月様顔貌
- (イ) 中心性肥満又は水牛様脂肪沈着
- (ウ) 皮膚の伸展性赤紫色皮膚線条(幅 1cm 以上)
- (エ) 皮膚の菲薄化及び皮下溢血
- (オ) 近位筋萎縮による筋力低下
- (カ) 小児における肥満を伴った成長遅延

② 非特異的症候

- (ア) 高血圧
- (イ) 月経異常
- (ウ) 座瘡(にきび)
- (エ) 多毛
- (オ) 浮腫
- (カ) 耐糖能異常
- (キ) 骨粗鬆症
- (ク) 色素沈着
- (ケ) 精神障害

(2) 検査所見

- ① 血中 ACTH とコルチゾール(同時測定)が高値～正常を示す(注 2)。
- ② 尿中遊離コルチゾールが高値を示す(注 3)。

上記の①、②を満たす場合、ACTH の自律性分泌を証明する目的で、(3)のスクリーニング検査を行う。

(3) スクリーニング検査

- ① 一晩少量デキサメタゾン抑制試験: 前日深夜に少量(0.5 mg)のデキサメタゾンを内服した翌朝(8～10 時)の血中コルチゾール値が抑制されない(注 4)。
- ② 血中コルチゾール日内変動: 深夜睡眠時の血中コルチゾール値が 5 µg/dL 以上を示す(注 5)。

①、②を満たす場合、ACTH 依存性クッシング症候群がより確からしいと考える。次に、異所性 ACTH 症候群との鑑別を目的に確定診断検査を行う。

(4) 確定診断検査

- ①CRH 試験:ヒト CRH(100 µg)静注後の血中 ACTH 頂値が前値の 1.5 倍以上に増加する(注 6)。
- ②一晩大量デキサメタゾン抑制試験:前日深夜に大量(8 mg)のデキサメタゾンを内服した翌朝(8~10 時)の血中コルチゾール値が前値の半分以上に抑制される(注 7)。
- ③画像検査:MRI 検査による下垂体腫瘍の存在(注 8)。
- ④選択的下錐体静脈洞血サンプリング(注 9):血中 ACTH 値の中枢・末梢比(C/P 比)が 2 以上(CRH 刺激後は 3 以上)(注 10)。

2. 診断のカテゴリー

Definite 1:(1)の①の 1 項目以上を満たし、(1)の②の 1 項目以上を満たし、(2)の全てを満たし、(3)の全てを満たし、(4)の①、②、③の全てを満たすもの。

Definite 2:(1)の①の 1 項目以上を満たし、(1)の②の 1 項目以上を満たし、(2)の全てを満たし、(3)の全てを満たし、(4)の①、②、④の全てを満たすもの。

Possible:(1)の①、②の中から 1 項目以上を満たし、(2)の全てを満たし、(3)の全てを満たすもの。

(注 1)サブクリニカルクッシング病では、これら特徴所見を欠く。下垂体偶発腫瘍として発見されることが多い。

(注 2)採血は早朝(8~10 時)に、約 30 分間の安静の後に行う。ACTH が抑制されていないことが副腎性クッシング症候群との鑑別において重要である。コルチゾール値に関しては、約 10%の測定誤差を考慮して判断する。コルチゾール結合グロブリン(CBG)欠損(低下)症の患者では、血中コルチゾールが比較的低値になるので注意を要する。

(注 3)原則として 24 時間蓄尿した尿検体で測定する。施設基準に従うが、一般に 70 µg/日以上で高値と考えられる。ほとんどの顕性クッシング病では 100 µg/日以上となる。

(注 4)一晩少量デキサメタゾン抑制試験では従来 1~2 mg のデキサメタゾンが用いられていたが、一部のクッシング病患者においてコルチゾールの抑制(偽陰性)を認めることから、スクリーニング検査としての感度を上げる目的で、0.5 mg の少量が採用されている。血中コルチゾール 3 µg/dL 以上でサブクリニカルクッシング病を、5 µg/dL 以上でクッシング病を疑う。血中コルチゾールが充分抑制された場合は、ACTH・コルチゾール系の機能亢進はないと判断できる。服用している薬物、特に CYP3A4 を誘導するものは、デキサメタゾンの代謝を促進するため偽陽性となりやすい(例:抗菌剤リファンピシン、抗てんかん薬カルバマゼピン・フェニトイン、血糖降下薬ピオグリタゾンなど)。米国内分泌学会ガイドラインでは 1 mg デキサメタゾン法が用いられ、血中コルチゾールカットオフ値は 1.8 µg/dL となっている。

(注 5)周期性を呈する場合があります、可能な限り複数日に測定して高値を確認する。唾液コルチゾールの測定は有用であるが、本邦での標準的測定法が統一されておらず、基準値が確定していない。

(注 6)DDAVP(4 µg)静注後の血中 ACTH 値が前値の 1.5 倍以上を示すこともクッシング病の診断に有用である。ただし、DDAVP は検査薬として保険適用外である。

(注 7)著明な高コルチゾール血症の場合、大量(8 mg)デキサメタゾン抑制試験では、血中コルチゾールが 1/2 未満に抑制されない例もあるので、注意を要する。

(注 8)微小腺腫の描出には、3 テスラの MRI で診断することを推奨し、各 MRI 装置の高感度検出法を用い

る。ただしその場合、まれではあるが小さな偶発腫(非責任病巣)が描出される可能性を念頭に置く必要がある。

(注 9)下垂体 MRI において下垂体腫瘍を認めない場合は必ず行う。

(注 10)血中 ACTH 値の中枢・末梢比(C/P 比)が 2 未満(CRH 刺激後は 3 未満)なら異所性 ACTH 症候群の可能性が高い。なお、本邦では海綿静脈洞血サンプリングも行われている。その場合、血中 ACTH 値の C/P 比が 3 以上(CRH 刺激後は 5 以上)ならクッシング病の可能性が高い。いずれのサンプリング方法でも定義を満たさない場合には、同時に測定した PRL 値による補正値を参考とする。

<重症度分類>

重症を対象とする。

軽症： 重症以外

重症： 血中 ACTH とコルチゾール(同時測定)のいずれかが高値で、かつ主症候の①、②の中から 1 項目以上を満たすもの

※主症候

①特異的症候

- (ア)満月様顔貌
- (イ)中心性肥満又は水牛様脂肪沈着
- (ウ)皮膚の伸展性赤紫色皮膚線条(幅 1cm 以上)
- (エ)皮膚の菲薄化及び皮下溢血
- (オ)近位筋萎縮による筋力低下
- (カ)小児における肥満を伴った成長遅延

②非特異的症候

- (ア)高血圧
- (イ)月経異常
- (ウ)座瘡(にきび)
- (エ)多毛
- (オ)浮腫
- (カ)耐糖能異常
- (キ)骨粗鬆症
- (ク)色素沈着
- (ケ)精神障害

※※施設基準値の基準範囲を上回る場合を高値とする。

76 下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進症

<診断基準>

中枢性思春期早発症と下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍を対象とする。

A. 中枢性思春期早発症

Definite を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症候

① 男児の主症候

- 1) 9歳未満で精巣、陰茎、陰嚢の明らかな発育が起こる。
- 2) 10歳未満で陰毛発生をみる。
- 3) 11歳未満で腋毛、ひげの発生や声変わりをみる。

② 女児の主症候

- 1) 7歳6ヶ月未満で乳房発育が起こる。
- 2) 8歳未満で陰毛発生、又は小陰唇色素沈着等の外陰部成熟、あるいは腋毛発生が起こる。
- 3) 10歳6ヶ月未満で初経をみる。

(2) 副症候 発育途上で次の所見をみる(注1)。

- ① 身長促進現象: 身長が標準身長の2.0SD以上。又は年間成長速度が標準値の1.5SD以上。
- ② 骨成熟促進現象: 骨年齢－暦年齢 $\geq$ 2歳6ヶ月を満たす場合。
又は暦年齢5歳未満は骨年齢／暦年齢 $\geq$ 1.6を満たす場合。
- ③ 骨年齢／身長年齢 $\geq$ 1.5を満たす場合。

(3) 検査所見

下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進と性ステロイドホルモン分泌亢進の両者が明らかに認められる(注2)。

2. 鑑別診断(注3)

副腎性アンドロゲン過剰分泌状態(未治療の先天性副腎皮質過形成(注4)、副腎腫瘍など)、性ステロイドホルモン分泌性の性腺腫瘍、McCune-Albright 症候群、テストキシコーシス、hCG産生腫瘍、性ステロイドホルモン(蛋白同化ステロイドを含む)や性腺刺激ホルモン(LHRH、hCG、hMG、rFSHを含む)の長期投与中[注射、内服、外用(注5)]、性ステロイドホルモン含有量の多い食品の大量長期摂取中の全てを否定する。

3. 参考所見

中枢性思春期早発症を来す、特定の責任遺伝子の変異(*GPR54*、*KISS-1*、*MKRN3*、*DLK1*)が報告されている。

4. 診断のカテゴリー

Definite 1: (1)の①又は②のうち2項目以上を満たし、(3)を満たし、2の鑑別疾患を除外したもの。

Definite 2: (1)の①又は②のうち1項目以上を満たし、(2)の1項目以上を満たし、(3)を満たし、2の鑑別疾患を除外したもの。

Probable: (1)において年齢基準を1歳高くした条件で、Definiteの基準に該当するもの。

[病型分類]

中枢性思春期早発症が診断されたら、脳の器質的疾患の有無を画像診断などで検査し、器質性、遺伝子異常に起因する、特発性の病型分類をする。

(注1)発病初期には、必ずしもこのような所見を認めるとは限らない。

(注2)各施設における思春期の正常値を基準として判定する。なお、基準値のない施設においては下記の別表1に示す血清ゴナドトロピン基準値を参考にする。

(注3)除外規定に示すような状態や疾患が現在は存在しないが、過去に存在した場合には中枢性思春期早発症をきたしやすいので注意する。

(注4)先天性副腎皮質過形成の未治療例でも、年齢によっては中枢性思春期早発症をすでに併発している場合もある。

(注5)湿疹用軟膏や養毛剤等の化粧品にも性ステロイドホルモン含有のものがあるので注意する。

(別表1)

男児

	前思春期		思春期	
	10歳未満	10歳以上	Tanner 2-3	Tanner 4-5
LH基礎値(mIU/mL)	0.02-0.15	0.04-0.25	0.44-1.63	1.61-3.53
LH頂値(mIU/mL)	1.70-3.77	2.03-11.8	10.9-20.6	21.7-39.5
FSH基礎値(mIU/mL)	0.38-1.11	0.95-3.57	1.73-4.27	4.21-8.22
FSH頂値(mIU/mL)	4.38-9.48	5.69-16.6	4.68-10.8	11.2-17.3
基礎値LH/FSH	0.03-0.24	0.03-0.08	0.16-0.63	0.24-0.70
頂値LH/FSH	0.28-0.55	0.26-0.99	1.4-3.4	1.3-3.3

女児

	前思春期		思春期
	10歳未満	10歳以上	Tanner 2-3
LH基礎値(mIU/mL)	0.01-0.09	0.02-0.11	0.05-2.44
LH頂値(mIU/mL)	1.93-4.73	2.14-7.82	5.70-18.5
FSH基礎値(mIU/mL)	0.54-2.47	1.16-3.65	1.49-5.95
FSH頂値(mIU/mL)	10.7-38.1	13.2-21.1	6.98-14.3
基礎値LH/FSH	0.01-0.08	0.02-0.03	0.03-0.42
頂値LH/FSH	0.09-0.25	0.15-0.41	0.74-1.4

B. 下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍

Definite を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症候

- ①小児：性ホルモン分泌亢進症候、思春期早発症のうち 1 項目以上
- ②成人男性：女性化乳房、精巣腫大、性腺機能異常のうち 1 項目以上
- ③閉経期前の成人女性：月経異常、不妊、乳汁分泌、卵巢過剰刺激症候群（閉経後には症状は顕性化しない）のうち 1 項目以上

(2) 検査所見

- ①画像診断で視床下部や下垂体に腫瘍性病変を認める。
- ②ゴナドトロピン（LH 又は FSH）分泌過剰を認める（注1）。

(3) 病理所見

腫瘍性病変において、免疫組織化学的にゴナドトロピン陽性所見を認める（注2）。

(4) 参考所見

下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍では、血中 FSH は高値、血中 LH は低値～正常値を示すことが多い。

(5) 鑑別診断

下記の疾患を除外する。

原発性性腺機能低下に基づく反応性ゴナドトロピン分泌過剰
多嚢胞性卵巢症候群
薬剤による卵巢刺激症候群

2. 診断のカテゴリー

Definite: (1)のいずれかを満たし、(2)の全てを満たし、(3)を満たし、(5)の鑑別疾患を除外したもの。

Probable: (1)のいずれかを満たし、(2)の全てを満たし、(5)の鑑別疾患を除外したもの。

（注1）施設基準値の基準範囲を上回る場合を分泌過剰とする。

（注2）転写因子 SF-1、FSH もしくは LH の β -サブユニット、又は α -サブユニット陽性所見も参考とする。

<重症度分類>

重症を対象とする。

軽症： 重症以外

重症： 以下のいずれかを満たす

視床下部腫瘍（胚細胞腫や奇形腫又は過誤腫）による GnRH 産生
ゴナドトロピン産生下垂体腺腫

77 下垂体性成長ホルモン分泌亢進症

<診断基準>

Definiteを対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症候(注1)

- ①手足の容積の増大
- ②先端巨大症様顔貌(眉弓部の膨隆、鼻・口唇の肥大、下顎の突出など)
- ③巨大舌

(2) 検査所見

- ①成長ホルモン(GH)分泌の過剰。
血中 GH 値がブドウ糖 75 g 経口投与で正常域まで抑制されない(注2)。
- ②血中 IGF-1(ソマトメジン C)の高値(注3)。
- ③MRI 又は CT で下垂体腺腫の所見を認める(注4)。

2. 診断のカテゴリー

Definite: 1の(1)の1項目以上を満たし、1の(2)の全てを満たすもの

<参考事項>

副症候及び検査所見

- (1)発汗過多
- (2)頭痛
- (3)視力・視野障害
- (4)月経異常
- (5)睡眠時無呼吸症候群
- (6)耐糖能異常
- (7)高血圧
- (8)不正咬合
- (9)変形性関節症、手根管症候群
- (10)頭蓋骨及び手足の単純 X 線の異常(注5)

(注1)発病初期例や非典型例では症候が顕著でない場合がある。

(注2)正常域とは血中 GH 底値 0.4 ng/mL(現在の GH 測定キットはリコンビナント GH に準拠した標準品を用いている。キットにより GH 値が異なるため、成長科学協会のキット毎の補正式で補正した GH 値で判定する)未満である。糖尿病、肝疾患、腎疾患、甲状腺機能亢進症、褐色細胞腫、低栄養状態、思春期・青年期では血中 GH 値が正常域まで抑制されないことがある。また、本症では血中 GH 値が TRH や LHRH 刺激で増加(奇異性上昇)することや、ブロモクリプチンなどのドパミン作動薬で血中 GH 値が増加しないことがある。

(注3) 健常者の年齢・性別基準値を参照し+2.0 SD 以上を高値とする(附表)。栄養障害、肝疾患、腎疾患、甲状腺機能低下症、コントロール不良の糖尿病などが合併すると血中 IGF-1 が高値を示さないことがある。

(注4) 明らかな下垂体腺腫所見を認めないときや、ごく稀に GHRH 産生腫瘍や異所性 GH 産生腫瘍の場合がある。

(注5) 頭蓋骨単純 X 線でトルコ鞍の拡大及び破壊、副鼻腔の拡大、外後頭隆起の突出、下顎角の開大と下顎の突出など、手 X 線で手指末節骨の花キャベツ様肥大変形、足 X 線で足底部軟部組織厚 heel pad の増大(22mm 以上)を認める。

(附表)

年齢・性別 IGF-1 (ng/mL) 基準値(Isojima T et al., 2012 **Endocr J** 59: 771 より引用)

年齢 (年)	男性			女性		
	-2SD	中央値	+2SD	-2SD	中央値	+2SD
0	11	67	149	15	69	154
1	14	69	148	23	85	186
2	18	74	154	32	99	213
3	24	82	164	40	108	227
4	32	93	176	48	116	238
5	44	108	193	56	126	252
6	55	124	215	69	147	287
7	63	142	247	89	183	357
8	72	165	292	111	224	438
9	84	195	350	133	264	517
10	99	233	423	155	302	588
11	113	272	499	175	333	638
12	125	301	557	188	348	654
13	133	315	579	193	349	643
14	138	315	570	193	344	625
15	141	310	552	192	341	614
16	142	307	543	192	340	611
17	142	306	540	191	335	599
18	142	301	526	188	326	574
19	143	292	501	182	311	539
20	142	280	470	175	293	499
21	139	265	436	168	275	459
22	135	251	405	161	259	425
23	131	237	379	155	247	397
24	128	226	356	151	237	375
25	125	216	337	147	228	358
26	119	212	329	146	223	336
27	116	208	322	141	217	328
28	114	203	315	137	212	320
29	111	199	309	133	206	312
30	109	195	303	129	201	304

31	107	191	297	126	196	297
32	105	187	292	122	192	290
33	103	184	287	119	187	283
34	102	181	283	115	183	277
35	100	178	279	112	178	271
36	99	175	275	109	174	265
37	97	173	272	106	170	260
38	96	171	269	103	166	254
39	95	168	266	100	163	250
40	94	166	263	98	159	245
41	94	165	261	95	156	240
42	93	163	259	93	153	236
43	92	161	257	90	150	233
44	92	160	255	88	147	229
45	91	159	253	87	145	226
46	90	157	250	85	142	224
47	90	156	250	83	140	221
48	89	154	248	82	138	219
49	88	153	246	81	137	218
50	87	152	245	80	135	216
51	87	151	243	79	134	215
52	86	149	242	78	133	213
53	85	148	240	77	131	212
54	84	147	239	76	130	211
55	84	146	238	75	129	210
56	83	145	237	74	128	208
57	82	144	236	73	126	207
58	81	143	235	72	125	205
59	80	142	233	71	123	203
60	79	141	232	70	121	201
61	77	140	230	69	120	198
62	76	138	228	68	118	196
63	75	137	226	66	116	194
64	73	135	224	65	114	191
65	72	134	221	64	112	188
66	70	132	219	62	110	186
67	68	130	216	61	109	183
68	66	128	213	60	107	180
69	65	126	209	59	105	177
70	63	124	206	57	103	175
71	61	122	202	56	101	172
72	58	119	198	55	100	170
73	56	117	194	54	98	167
74	54	114	190	53	96	165
75	52	112	185	52	95	163
76	50	109	181	50	93	160
77	48	106	177	49	92	158

<重症度分類>

重症を対象とする。

軽症： 重症以外

重症： 以下のいずれかを満たす

1. 血中 IGF-1 濃度 SD スコア +2.0 以上
2. 臨床的活動性を示す症候あるいは合併症を2項目以上認める

※ 臨床的活動性を示す症候及び合併症

- (1)発汗過多
- (2)頭痛
- (3)視力・視野障害
- (4)月経異常
- (5)睡眠時無呼吸症候群
- (6)耐糖能異常
- (7)高血圧
- (8)不正咬合
- (9)変形性関節症
- (10)手根管症候群
- (11)頭蓋骨及び手足の単純 X 線の異常

78 下垂体前葉機能低下症

<診断基準>

以下の A から E に示す各ホルモンの分泌低下症のいずれかの診断基準を満たす「Definite」を対象とする。

A. ギナドトロピン分泌低下症

1. 主要項目

(1) 主症候

- ① 二次性徴の欠如 (男子 15 歳以上、女子 14 歳以上) または二次性徴の進行停止
- ② 月経異常 (無月経、無排卵周期症、又は稀発月経)
- ③ 性欲低下、勃起障害、不妊
- ④ 陰毛・腋毛の脱落、性器萎縮、乳房萎縮

(2) 検査所見

- ① 血中ギナドトロピン (LH、FSH) は高値ではない。
- ② ギナドトロピン分泌刺激検査 (LHRH、クロミフェン、又はエストロゲン負荷) に対して血中ギナドトロピンは低反応ないし無反応 (注 1)。
- ③ 血中、尿中性ステロイドホルモン (エストロゲン又はテストステロン) の低値。

2. 参考所見

小陰茎、停留精巣、尿道下裂、類宦官体型、無嗅症 (Kallmann 症候群)、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴又は分娩時の大量出血の既往がある場合がある。また、Kallmann 症候群では MRI にて嗅球無形成又は低形成を認めることが多い。ギナドトロピン負荷に対して性ホルモン分泌増加反応を認めることが多いが、先天性では反応が低下することもある。

3. 除外規定

ギナドトロピン分泌を低下させる薬剤投与や、高度肥満・神経性やせ症を除く。

4. 診断のカテゴリー

Definite:

- 1. 1 の (1) の 1 項目以上を満たし、1 の (2) の全てを満たし、3 の除外規定を満たすもの。
- 2. Kallmann 症候群の基準を満たすもの (注 2)。

(注 1) 視床下部性ギナドトロピン分泌低下症の場合は、LHRH の連続投与後に正常反応を示すことがある。

(注 2) Kallmann 症候群ではギナドトロピン分泌低下症に加えて、2. 参考所見の身体所見、及び原因遺伝子の変異を認めることがある。

B. 副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)分泌低下症

1. 主要項目

(1) 主症候

- ① 易疲労感、脱力感
- ② 食欲不振、体重減少
- ③ 消化器症状(悪心、嘔吐、便秘、下痢、腹痛)
- ④ 血圧低下
- ⑤ 精神障害(無気力、嗜眠、不安、性格変化)
- ⑥ 発熱
- ⑦ 低血糖症状
- ⑧ 関節痛

(2) 検査所見

- ① 血中コルチゾールの正常低値～低値(注 1)
- ② 尿中遊離コルチゾール排泄量の低下
- ③ 血中 ACTH は高値ではない(注 2)。
- ④ ACTH 分泌刺激試験[CRH 試験(100 µg 静注)(注 3)、インスリン低血糖試験(注 4)]に対して、血中 ACTH 及びコルチゾールは低反応ないし無反応を示す(注 5)。
- ⑤ 迅速 ACTH 試験(コートロシン® 250 mg 静注)に対して血中コルチゾールは低反応を示すことが多い。ただし、ACTH-Z 試験(コートロシン Z® 500 mg、3 日間筋注)に対しては増加反応がある。

2. 除外規定

ACTH 分泌を低下させる薬剤投与を除く。特にグルココルチコイド(注射薬、内服薬、外用薬、吸入薬、点眼薬、関節内注入薬など)については十分病歴を確認する。

3. 診断のカテゴリー

Definite: 1の(1)の1項目以上を満たし、1の(2)の①から④の全てを満たし、2の除外規定を満たすものの(注 6)。

(注 1) 血中コルチゾール値に関しては、約 10%の測定誤差を考慮して判断する。

(注 2) 血中 ACTH は 10 pg/mL 以下の低値の場合が多いが、一部の症例では血中 ACTH は正常ないし軽度高値を示す。生物活性の乏しい ACTH が分泌されている可能性がある。CRH 負荷前後の血中コルチゾールの増加率は、原発性副腎機能低下症を除外できれば、生物活性の乏しい ACTH が分泌されている可能性の鑑別に参考になる。

(注 3) 血中コルチゾール反応が 18 µg/dL 未満で、反応不良を疑う。CRH 受容体異常によって、血中 ACTH の低値と分泌刺激試験での血中 ACTH の低反応が認められることがある。

(注 4) 原則として、血糖値 45 mg/dL 以下となった場合を有効刺激とする。インスリン感受性亢進のため、インスリン投与量を場合によっては、通常(0.1 U/kg 静注)から半分(0.05 U/kg 静注)にす

る。低血糖ストレスによって嘔吐、腹痛、ショック症状を伴う急性副腎機能不全に陥ることがあるので、注意深く観察する。血中コルチゾール反応が 18 µg/dL 未満で、反応不良を疑う。

(注 5) 視床下部性 ACTH 分泌低下症の場合は、CRH の 1 回投与で ACTH は正常～過大反応を示すことがあるが、コルチゾールは低反応を示す。また CRH 連続投与では ACTH とコルチゾールは正常反応を回復する。

(注 6) 1 の (2) の ⑤ を満たす場合はより確実である。

(附) ACTH 分泌低下症の原因として、下垂体及び近傍の器質性疾患や炎症性疾患に加え、近年では免疫チェックポイント阻害薬による ACTH 分泌低下症が増加している。免疫チェックポイント阻害薬使用の際は ACTH 分泌低下症に伴う副腎不全に十分な注意が必要である。

C. 甲状腺刺激ホルモン(TSH)分泌低下症

1. 主要項目

(1) 主症候(注 1)

- ① 耐寒性の低下
- ② 不活発
- ③ 皮膚乾燥
- ④ 徐脈
- ⑤ 脱毛
- ⑥ 発育障害

(2) 検査所見

- ① 血中甲状腺ホルモン(特に遊離 T4)の低値(注 2)。
- ② 血中 TSH は低値～軽度高値(注 3)。
- ③ 画像検査で間脳下垂体に器質性疾患を認める。あるいは、頭蓋内器質性疾患の合併、既往歴、治療歴、又は周産期異常の既往歴を有する。
- ④ TRH 試験(200～500 µg)に対する血中 TSH(注 4)
 - 1) 低反応又は無反応
 - 2) 遷延又は遅延反応を示す(注 5)。

2. 除外規定

TSH 分泌を低下させる薬剤投与を除く。

非甲状腺疾患(nonthyroidal illness、low T3 症候群)を除外する(注 2)。

3. 診断のカテゴリー

Definite 1: 1 の (1) の 1 項目以上を満たし、1 の (2) の ①、②、③ を満たし、2 の除外規定を満たすもの。

Definite 2: 1 の (1) の 1 項目以上を満たし、1 の (2) の ①、② を満たし、1 の (2) の ④ の 1)、2) のいずれかを満たし、2 の除外規定を満たすもの。

Probable: 1の(2)の①及び②を満たすもの。

(注 1)ほとんど症状を認めない症例も多い。

(注 2)血中遊離 T3 が低値、遊離 T4 が正常の場合には、nonthyroidal illness (low T3 症候群)が疑われるが、さらに重症例では遊離 T4、TSH も低値となる。

(注 3)間脳下垂体腫瘍による中枢性甲状腺機能低下症では、血中 TSH は基準値内を示すことが多い。少数例では軽度高値を示すこともある。生物活性の乏しい TSH が分泌されている可能性がある。TRH 試験後の血中 T3 増加率(120 分後)は、原発性甲状腺機能低下症を除外できていれば、生物学的活性の乏しい TSH が分泌されている可能性の鑑別に参考となる。

(注 4)腺腫が大きい場合下垂体卒中の危険性があることを説明する必要がある。

(注 5)視床下部性の場合は、TRH の 1 回又は連続投与で正常反応を示すことがある。また、TRH 受容体異常によって、血中 TSH の低値と TRH 試験での低反応が認められることがある。

D. 成長ホルモン(GH)分泌不全症

D-1. 小児(GH 分泌不全性低身長症)

1. 主要項目

(1)主症候

①成長障害があること。

通常は、身体のみならず骨格もとれていて、身長は標準身長(注 1)の $-2.0SD$ 以下、あるいは身長が基準範囲であっても、成長速度が2年以上にわたって標準値(注 2)の $-1.5SD$ 以下であること。但し、頭蓋内器質性疾患(注 3)や他の下垂体ホルモン分泌不全がある場合は、成長速度の観察期間は2年未満でもよい(注 4)。

②乳幼児で、低身長を認めない場合であっても、成長ホルモン分泌不全が原因と考えられる症候性低血糖がある場合。

③頭蓋内器質性疾患(注 3)や他の下垂体ホルモン分泌不全がある場合。

(2)検査所見

成長ホルモン(GH)分泌刺激試験(注 5)として、インスリン負荷、アルギニン負荷、L-DOPA 負荷、クロニジン負荷、グルカゴン負荷又は GHRP-2 負荷試験を行い、下記の値が得られること(注 6、注 7):インスリン負荷、アルギニン負荷、L-DOPA 負荷、クロニジン負荷、又はグルカゴン負荷試験において、原則として負荷前及び負荷後 120 分間(グルカゴン負荷では 180 分間)にわたり、30 分毎に測定した血清(血漿)中 GH 濃度の頂値が 6 ng/mL 以下であること。GHRP-2 負荷試験で、負荷前及び負荷後 60 分にわたり、15 分ごとに測定した血清(血漿)GH 頂値が 16 ng/mL 以下であること。

2. 参考所見

1. 明らかな周産期障害がある。

2. 24 時間あるいは夜間入眠後 3~4 時間にわたって 20 分毎に測定した血清(血漿)GH 濃度の平均値が正常値に比べ低値である。

3. 血清(血漿)IGF-1 値が正常値に比べ低値である。
4. 骨年齢(注 8)が暦年齢の 80%以下である。

3. 除外規定

GH 分泌を低下させる薬剤投与を除く。

4. 診断のカテゴリー

Definite:

1. 1の(1)の①を満たし、1の(2)の 2 種類以上の分泌刺激試験において検査所見を満たし、3の除外規定を満たすもの。
2. 1の(1)の②を満たし、1の(2)の 1 種類の分泌刺激試験において検査所見を満たし、3の除外規定を満たすもの。
3. 1の(1)の①及び③を満たし、1の(2)の 1 種類の分泌刺激試験において検査所見を満たし、3の除外規定を満たすもの。

Possible:

1. 1の(1)の①又は②を満たし、2の参考所見の 4 項目のうち 3 項目以上を満たし、3の除外規定を満たすもの。
2. 1の(1)の①を満たし、(2)の 1 種類の分泌刺激試験において検査所見を満たし、2の参考所見のうち 2 項目を満たし、3の除外規定を満たすもの。
3. 1の(1)の①及び③を満たし、2の参考所見のうち 2 項目以上を満たし、3の除外規定を満たすもの。

[病型分類]

成長ホルモン分泌不全性低身長症は、分泌不全の程度により次のように分類する。

- 重症: 主症候が(1)の①を満たし、かつ(2)の2種以上の分泌刺激試験における GH 頂値が全て 3 ng/mL 以下(GHRP-2 負荷試験では 10 ng/mL 以下)のもの。
又は、主症候が(1)の②又は、(1)の①と③を満たし、かつ(2)の1種類の分泌刺激試験における GH 頂値が 3 ng/mL 以下(GHRP-2 負荷試験では 10 ng/mL 以下)のもの。
- 中等症: 「重症成長ホルモン分泌不全性低身長症」を除く成長ホルモン分泌不全性低身長症のうち、全ての GH 頂値が 6 ng/mL 以下(GHRP-2 負荷試験では 16 ng/mL 以下)のもの。
- 軽症(注 9): 成長ホルモン分泌不全性低身長症のうち、「重症成長ホルモン分泌不全性低身長症」と「中等症成長ホルモン分泌不全性低身長症」を除いたもの。

注意事項

(注1)横断的資料に基づく日本人小児の性別・年齢別平均身長と標準偏差を用いること。

(注2)縦断的資料に基づく日本人小児の性別・年齢別標準成長率と標準偏差を用いること。ただし、男児 11 歳以上、女児 9 歳以上では暦年齢を骨年齢に置き換えて判読すること。

(注3)頭蓋部の照射治療歴、頭蓋内の器質的障害、あるいは画像検査の異常所見(下垂体低形成、

細いか見えない下垂体柄、偽後葉)が認められ、それらにより視床下部一下垂体機能障害が生じたと判断(診断)された場合。

(注4)6 か月～1 年間の成長速度が標準値(注2)の $-1.5SD$ 以下で経過していることを目安とする。

(注5)正常者でも偽性低反応を示すことがあるので、確診のためには通常 2 種以上の分泌刺激試験を必要とする。但し、乳幼児で頻回の症候性低血糖発作のため、早急に成長ホルモン治療が必要と判断される場合等では、この限りでない。

(注6)次のような状態においては、成長ホルモン分泌が低反応を示すことがあるので、下記の対応をおこなった上で判定する。

- ◇ 甲状腺機能低下症:甲状腺ホルモンによる適切な補充療法中に検査する。
- ◇ 中枢性尿崩症:DDAVP による治療中に検査する。
- ◇ 成長ホルモン分泌に影響を与える薬物(副腎皮質ホルモンなど)投与中:可能な限り投薬を中止して検査する。
- ◇ 慢性的精神抑圧状態(愛情遮断症候群など):環境改善などの原因除去後に検査する。
- ◇ 肥満:体重をコントロール後に検査する。

(注7)現在の GH 測定キットはリコンビナント GH に準拠した標準品を用いている。キットにより GH 値が異なるため、成長科学協会のキット毎の補正式で補正した GH 値で判定する。

(注8)Tanner-Whitehouse-2 (TW2) 法に基づいた日本人標準骨年齢を用いることが望ましいが、Greulich & Pyle 法、TW2 原法又は CASMAS (Computer Aided Skeletal Maturity Assessment System) 法でもよい。

(注9)諸外国では、非 GH 分泌不全性低身長症として扱う場合もある。

(附1)診断名は、1993 年改訂前は下垂体性小人症。ICD-10 では、下垂体性低身長又は成長ホルモン欠損症となっている。

(附2)遺伝性成長ホルモン分泌不全症(type IA、IB、type II など)は、家族歴有り、早期からの著明な低身長($-3SD$ 以下)、GHRH 負荷試験を含む GH 分泌刺激試験で、GH 値の著明な低反応、血中 IGF-1、IGFBP-3 値の著明な低値などを示す。遺伝子診断により確定診断される。

(附3)新生児・乳児早期には、分泌刺激試験の頂値が 6 ng/mL (GHRP-2 負荷試験では 16 ng/mL) を超えていても、成長ホルモン分泌不全を否定できない。

(附4)成長ホルモン分泌不全性低身長症のうちで、とくに(1)主症候が③を満たす重症例を中心に、その後成人成長ホルモン分泌不全症と診断される場合があるので、思春期以降の適切な時期に成長ホルモン分泌能及び臨床所見を再評価することが望ましい。

D-2. 成人(成人 GH 分泌不全症)

1. 主要項目

I. 主症候及び既往歴

1. 小児期発症では成長障害を伴う(注1)。
2. 頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴(注2)又は周産期異常の既往がある。

II. 検査所見

1. GH 分泌刺激試験として、インスリン負荷、アルギニン負荷、グルカゴン負荷又は GHRP-2 負荷を行い(注3)、下記の値が得られること(注4、注5):
 - 1) インスリン負荷、アルギニン負荷又はグルカゴン負荷において、負荷前及び負荷後 120 分間(グルカゴン負荷では 180 分間)にわたり、30 分ごとに測定した血清 GH の頂値が 3 ng/mL 以下である(注4、注5)。
 - 2) GHRP-2 負荷において、負荷前及び負荷後 60 分にわたり、15 分ごとに測定した血清 GH 頂値が 9 ng/mL 以下である(注4、注5、注6)。
2. GH を含めて複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある(注7)。

III. 参考所見

1. 血清(血漿)IGF-1 値が年齢及び性を考慮した基準値に比べ低値である(注8)。

2. 除外規定

GH 分泌を低下させる薬剤投与を除く。

3. 診断のカテゴリー

成人成長ホルモン分泌不全症(「Definite」)

1. 1のIのいずれかを満たし、IIの1の2種類以上の GH 分泌刺激試験において基準を満たし、2の除外規定を満たすもの。
2. 1のIの2を満たし、1のIIの2を満たし、IIの1の1種類の GH 分泌刺激試験において基準を満たし、2の除外規定を満たすもの。

[病型分類]

重症成人成長ホルモン分泌不全症:

成人成長ホルモン分泌不全症のうち、下記を満たすもの。

1. Iの1又は2を満たし、かつIIの1で2種類以上の GH 分泌刺激試験における血清 GH の頂値が 1.8 ng/mL 以下(GHRP-2 負荷試験では 9 ng/mL 以下)のもの。
2. Iの2及びIIの2を満たし、かつIIの1で1種類の GH 分泌刺激試験における血清 GH の頂値が 1.8 ng/mL 以下(GHRP-2 負荷試験では 9 ng/mL 以下)のもの。

重症以外の成人成長ホルモン分泌不全症:

成人成長ホルモン分泌不全症の診断基準に適合するもので、重症成人成長ホルモン分泌不全症以外のもの。

注意事項

(附1) 易疲労感、スタミナ低下、集中力低下、気力低下、うつ状態、性欲低下などの自覚症状及び生活の質(QOL)の低下をきたし、皮膚の乾燥と菲薄化、体毛の柔軟化、ウェスト/ヒップ比の増加を認める

ことが多い。

(附2) 検査所見として、体脂肪(内臓脂肪)の増加、除脂肪体重の減少、筋肉量減少、骨塩量減少、脂質代謝異常、耐糖能異常、脂肪肝(注9)を認める。

(附3) 本診断基準は原則として 18 歳以上で用いるが、18 歳未満であってもトランジション期には本疾患の病態はすでに始まっているため、適切な時期に評価を検討する。

(附4) 小児期に GH 分泌不全性低身長症と診断されて GH 投与による治療歴があるものでも、成人において GH 分泌刺激試験に正常な反応を示すことがあるので再度検査が必要である。

(注1) 適切な GH 補充療法後や頭蓋咽頭腫の一部(growth without GH と呼ばれる)では成長障害を認めないことがある。また、性腺機能低下症の存在、それに対する治療の影響も考慮する。

(注2) 頭蓋内の器質性疾患、頭部の外傷歴、手術及び放射線治療歴、あるいは画像検査において視床下部下垂体系の異常所見が認められ、それらにより視床下部下垂体機能障害の合併が強く示唆された場合。

(注3) 重症成人 GH 分泌不全症が疑われる場合は、インスリン負荷試験又は GHRP-2 負荷試験をまず試みる。インスリン負荷試験は虚血性心疾患や痙攣発作を持つ患者では禁忌である。追加検査としてアルギニン負荷あるいはグルカゴン負荷試験を行う。クロニジン負荷、L-DOPA 負荷は偽性低反応を示すことがあり、GHRH 負荷試験は視床下部障害や放射線療法後に偽性反応を示すことがあるため診断基準には含まれていない。

(注4) 現在の GH 測定キットはリコンビナント GH に準拠した標準品を用いている。キットにより GH 値が異なるため、成長科学協会のキットごとの補正式で補正した GH 値で判定する。

(注5) 次のような状態においては、GH 分泌刺激試験において低反応を示すことがあるので注意を必要とする。

1. 甲状腺機能低下症: 甲状腺ホルモンによる適切な補充療法中に検査する。
2. 中枢性尿崩症: DDAVP による治療中に検査する。
3. 成長ホルモン分泌に影響を与える下記のような薬剤投与中: 可能な限り投薬中止して検査する。
薬理量の糖質コルチコイド、 α -遮断薬、 β -刺激薬、抗ドパミン作動薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗コリン作動薬、抗セロトニン作動薬、抗エストロゲン薬
4. 高齢者、肥満者(アルギニン負荷、グルカゴン負荷試験の場合)、中枢神経疾患やうつ病に罹患した患者

(注6) 重症型以外の成人 GH 分泌不全症を診断できる GHRP-2 負荷試験の血清(血漿)GH 基準値はまだ定まっていない。

(注7) 器質性疾患による複数の下垂体前葉ホルモン分泌障害を認める場合には、下垂体炎など自己免疫機序によるものを除いて、ほとんどの場合 GH 分泌が障害されている。

(注8) 栄養障害、肝障害、コントロール不良な糖尿病、甲状腺機能低下症など他の原因による血中濃度の低下がありうる。

(注9) 単純性脂肪肝だけではなく、非アルコール性脂肪肝炎、肝硬変の合併にも注意が必要である。

E. プロラクチン (PRL) 分泌低下症

1. 主要項目

(1) 主症候

産褥期の乳汁分泌低下

(2) 検査所見

① 血中 PRL 基礎値の低下 (注 1)

② TRH 負荷試験

TRH 負荷 (200～500 μ g 静注) に対する血中 PRL の反応性の低下又は欠如を認める (注 2)。

2. 除外規定

PRL 分泌を低下させる薬剤投与を除く。

3. 診断のカテゴリー

Definite: 1 の (1) を満たし、1 の (2) の全てを満たし、2 の除外規定を満たすもの。

(注 1) 複数回測定し、いずれも施設基準値を下回る場合に低値とする。

(注 2) 視床下部性下垂体機能低下症では、血中 PRL は正常ないし高値を示す。下垂体腫瘍患者に TRH 負荷試験を施行する場合、下垂体卒中を引き起こすことがあるので、その施行の可否に関して患者毎に判断する必要がある。

<重症度分類>

重症を対象とする。

軽症: 重症以外

重症: 以下のいずれかを満たす

間脳下垂体腫瘍などの器質的疾患に伴うもの

先天異常に伴うもの

複合型下垂体ホルモン分泌不全症又は汎下垂体機能低下症

重症の成長ホルモン分泌不全症

ACTH 単独欠損症、ゴナドトロピン単独欠損症

※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。

84 サルコイドーシス

○ 概要

1. 概要

サルコイドーシスは原因不明の多臓器疾患であり、若年者から高齢者まで発症する。発病時の臨床症状が多彩で、その後の臨床経過が多様であることが特徴の1つである。肺門縦隔リンパ節、肺、眼、皮膚の罹患頻度が高いが、神経、筋、心臓、腎臓、骨、消化器など全身のほとんどの臓器で罹患する。以前は検診で発見される無症状のものが多く自然改善例も多かったが、近年は自覚症状で発見されるものが増加して経過も長引く例が増えている。乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫の証明があれば組織診断群となるが、組織生検による診断が得られない場合には臨床診断群又は疑診群となる。肺、心臓、眼、神経、腎臓など生命予後・機能予後を左右する臓器・組織では、十分な治療と管理が必要である。

2. 原因

原因は不明とされているが、疾患感受性のある個体において、病因となる抗原により Th1 型細胞免疫反応(Ⅳ 型アレルギー反応)が起こり、全身諸臓器に肉芽腫が形成されると考えられている。原因抗原としてプロピオニバクテリア(アクネ菌)、結核菌などの微生物が候補として挙げられており、遺伝要因としてヒト白血球抗原(HLA)遺伝子のほか、複数の疾患感受性遺伝子の関与が推定されている。

3. 症状

発病時の症状は極めて多彩である。検診発見の肺サルコイドーシスなど無症状のものもあるが、近年は有症状のものが増えている。

サルコイドーシスの症状には、「臓器特異的症状」と「(臓器非特異的)全身症状」とがある。臓器特異的症状は、侵された各臓器によって引き起こされる咳・痰、ぶどう膜炎、皮疹、不整脈、息切れ、神経麻痺、筋肉腫瘍、骨痛などの様々な臓器別の症状であり、急性発症型のものと慢性発症型のものがある。全身症状は、臓器病変とは無関係に起こる発熱、体重減少、疲れ、痛み、息切れなどである。これら全身症状は、特異的な検査所見に反映されないために見過ごされがちであるが、症状が強いと患者の quality of life (QOL) が著しく損なわれることになる。

4. 治療法

現状では原因不明であり根治療法といえるものはなく、肉芽腫性炎症を抑える治療が行われる。症状軽微で自然改善が期待される場合には、無治療で経過観察とされる。積極的な治療対象となるのは、臓器障害のために日常生活が障害されている場合や、現在の症状が乏しくても将来の生命予後・機能予後の悪化のおそれがある場合である。全身的治療薬は、副腎皮質ステロイド薬が第一選択となる。しかし、再発症例、難治症例も多く、二次治療薬としてメトトレキサートやアザチオプリンなどの免疫抑制薬も使用されている。局所的治療は、眼病変、皮膚病変ときに呼吸器病変に対して行われる。

5. 予後

予後は一般に自覚症状の強さと病変の拡がりが関与する。臨床経過は極めて多様であり、短期改善型（ほぼ2年以内に改善）、遷延型（2年から5年の経過）、慢性型（5年以上の経過）、難治化型に分けられる。無症状の検診発見例などでは自然改善も期待されて短期に改善することが多いが、自覚症状があり病変が多臓器にわたる場合には、慢性型になり数十年の経過になることもまれではない。肺線維化進行例や拡張型心筋症類似例など、著しい QOL の低下を伴う難治化型に移行するものもある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（令和元年度医療受給者証保持者数）

14,950 人

2. 発病の機構

原因となる抗原物質に対する Th1 型遅延アレルギー反応の結果として肉芽腫が形成される。

3. 効果的な治療方法

未確立（根治的な治療法はなく、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬などの対症療法にとどまる。）

4. 長期の療養

必要（慢性炎症性疾患であり、一部の症例で進行性、難治症例となる。）

5. 診断基準

あり（学会で認定された基準あり）。Definite（組織診断群）、Probable（臨床診断群）ともに指定難病の対象とする。

6. 重症度分類

学会及び班会議で検討した新分類において重症度ⅢとⅣを公費助成の対象とする。

○ 情報提供元

「びまん性肺疾患に関する調査研究班」

研究代表者 浜松医科大学内科学第二講座 教授 須田隆文

<診断基準>

Definite(組織診断群)と Probable(臨床診断群)を指定難病の対象とする。

A. 臨床症状

呼吸器、眼、皮膚、心臓、神経を主とする全身のいずれかの臓器の臨床症状あるいは臓器非特異的全身症状

- 臓器非特異的全身症状:慢性疲労、慢性疼痛、息切れ、発熱、寝汗、体重減少
- 呼吸器:胸部異常陰影、咳、痰、息切れ
- 眼:霧視、飛蚊症、視力低下
- 神経:脳神経麻痺、頭痛、意識障害、運動麻痺、失調、感覚障害、排尿障害、尿崩症
- 心臓:不整脈、心電図異常、動悸、息切れ、意識消失、突然死
- 皮膚:皮疹(結節型、局面型、皮下型、びまん浸潤型、苔癬様型、結節性紅斑様型、魚鱗癬型、瘢痕浸潤、結節性紅斑)
- 胸郭外リンパ節:リンパ節腫大
- 筋肉:筋力低下、筋痛、筋肉腫瘍
- 骨:骨痛、骨折
- 上気道:鼻閉、扁桃腫大、咽頭腫瘤、嚥声、上気道狭窄、副鼻腔炎
- 外分泌腺:涙腺腫大、唾液腺腫大、ドライアイ、口腔内乾燥
- 関節:関節痛、関節変形、関節腫大
- 代謝:高カルシウム血症、尿路結石
- 腎臓:腎機能障害、腎臓腫瘍
- 消化管:食欲不振、腹部膨満、消化管ポリープ
- 肝臓:肝機能障害、肝腫大
- 脾臓:脾機能亢進症状(血球減少症)、脾腫
- 膵臓:膵腫瘍
- 胆道病変:胆道内腫瘍
- 骨髄:血球減少症
- 乳房:腫瘤形成
- 甲状腺:甲状腺機能亢進、甲状腺機能低下、甲状腺腫
- 生殖器:不妊症、生殖器腫瘍

B. 特徴的検査所見

1. 両側肺門縦隔リンパ節腫脹(Bilateral hilar-mediastinal lymphadenopathy:BHL)※1

2. 血清アンジオテンシン変換酵素(ACE)活性高値または血清リゾチーム値高値

3. 血清可溶性インターロイキン-2受容体(sIL-2R)高値

4. ^{67}Ga シンチグラフィ又は ^{18}F -FDG/PETにおける著明な集積所見

①心臓のみ ②「心臓のみ」ではない

5. 気管支肺胞洗浄液のリンパ球比率上昇、又はCD4/CD8 比の上昇※2

※1. 両側肺門縦隔リンパ節腫脹とは両側肺門リンパ節腫脹又は多発縦隔リンパ節腫脹である。

※2. リンパ球比率は非喫煙者で20%、喫煙者で10%、CD4/CD8は3.5を判断の目安とする。

C. 臓器病変を強く示唆する臨床所見

1. 呼吸器病変を強く示唆する臨床所見

画像所見にて、①又は②を満たす場合

①両側肺門縦隔リンパ節腫脹(BHL)

②リンパ路である広義間質(気管支血管束周囲、小葉間隔壁、胸膜直下、小葉中心部)に沿った多発粒状影又は肥厚像

2. 眼病変を強く示唆する臨床所見

眼所見にて、下記6項目中2項目以上を満たす場合

①肉芽腫性前部ぶどう膜炎(豚脂様角膜後面沈着物、虹彩結節)

②隅角結節またはテント状周辺虹彩前癒着

③塊状硝子体混濁(雪玉状、数珠状)

④網膜血管周囲炎(主に静脈)及び血管周囲結節

⑤多発するろう様網脈絡膜滲出斑又は光凝固斑様の網脈絡膜萎縮病巣

⑥視神経乳頭肉芽腫又は脈絡膜肉芽腫

3. 心臓病変を強く示唆する臨床所見

各種検査所見にて、①又は②を満たす場合(表1参照)

①主徴候5項目中2項目以上が陽性的の場合

②主徴候5項目中1項目が陽性で、副徴候3項目中2項目以上が陽性的の場合

表1. 心臓病変の主徴候と副徴候

(1) 主徴候
a) 高度房室ブロック(完全房室ブロックを含む。)又は致死性心室性不整脈(持続性心室頻拍、心室細動など)
b) 心室中隔基部の菲薄化又は心室壁の形態異常(心室瘤、心室中隔基部以外の菲薄化、心室壁の局所的肥厚)
c) 左室収縮不全(左室駆出率50%未満)又は局所的心室壁運動異常
d) ^{67}Ga シンチグラフィ又は ^{18}F -FDG/PETでの心臓への異常集積
e) ガドリニウム造影MRIにおける心筋の遅延造影所見
(2) 副徴候
a) 心電図で心室性不整脈(非持続性心室頻拍、多源性あるいは頻発する心室期外収縮)、脚ブロック、軸偏位、異常Q波のいずれかの所見
b) 心筋血流シンチグラフィ(SPECT)における局所欠損
c) 心内膜心筋生検: 単核細胞浸潤及び中等度以上の心筋間質の線維化

付記. ^{18}F -FDG/PETは、非特異的に心筋に集積することがあるので、長時間絶食や食事内容等の撮像条件の遵守が必要である。

D. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

- ①原因既知あるいは別の病態の全身性疾患: 悪性リンパ腫、他のリンパ増殖性疾患、がん、ベーチェット病、アミロイドーシス、多発血管炎性肉芽腫症(GPA)／ウェゲナー肉芽腫症、IgG4関連疾患、ブラウ症候群、結核、肉芽腫を伴う感染症(非結核性抗酸菌感染症、真菌症)
- ②異物、がんなどによるサルコイド反応
- ③他の肉芽腫性肺疾患: ベリリウム肺、じん肺、過敏性肺炎
- ④巨細胞性心筋炎
- ⑤原因既知のブドウ膜炎: ヘルペス性ぶどう膜炎、HTLV-1関連ぶどう膜炎、ポスナー・シュロスマン症候群
- ⑥他の皮膚肉芽腫: 環状肉芽腫、環状弾性線維融解性巨細胞肉芽腫、リポイド類壊死、メルカーソン・ローゼンタール症候群、顔面播種状粟粒性狼瘡、酒さ
- ⑦他の肝肉芽腫: 原発性胆汁性胆管炎

E. 病理学的所見

いずれかの臓器の組織生検にて、乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が認められる。

<診断のカテゴリー>

Definite(組織診断群): A、B、Cのいずれかで1項目以上を満たし、Dが除外され、Eの所見が陽性のもの

Probable(臨床診断群):

- 1) Aの1項目以上があり、Bの5項目中2項目以上であり、Cの呼吸器、眼、心臓病変3項目中2項目を満たし、Dが除外され、Eの所見が陰性のもの※
- 2) 心臓限局性(臨床診断群): Aの心臓以外の臨床症状が陰性、B—4—①が陽性、C—3の(1)主徴候a)、b)、c)、d)、e)のうちd)を含む4項目以上が陽性、Dが除外され、Eの所見が陰性のもの※

※「Eの所見が陰性のもの」とは、やむをえず組織生検が未施行のものも含む。

＜重症度分類＞

重症度ⅢとⅣを公費助成の対象とする。

次の3項目によるスコアで判定する。

1. 臓器病変数

1又は2臓器病変	1
3臓器病変以上	2
(ただし、心臓病変があれば、2とする)	

2. 治療の必要性(全身ステロイド薬、免疫抑制薬、生物学的製剤、抗線維化薬)

治療なし	0
必要性はあるが治療なし	1
治療予定又は治療あり	2

必要性はあるが治療なし、治療予定又は治療あり の場合、その対象臓器

☐肺 ☐眼 ☐心臓 ☐神経系 ☐皮膚 ☐腎臓 ☐筋肉 ☐骨 ☐その他

3. サルコイドーシスに関連した各種臓器の身体障害の認定の程度

身体障害なし	0
身体障害3級又は4級	1
身体障害1級又は2級	2

合計スコアによる判定

合計スコア 1	重症度Ⅰ
合計スコア 2	重症度Ⅱ
合計スコア 3又は4	重症度Ⅲ
合計スコア 5又は6	重症度Ⅳ

※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。掻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 γ -GTP値を低下させるが、予後を改善するかについては不明である。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、PSC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年度医療受給者証保持者数)

1022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(根本的治療法なし、進行例では肝移植が唯一の救命法であるが再発も多い。)

4. 長期の療養

必要(肝移植なしの5年生存率は 75%)

5. 診断基準

あり(研究班が作成した診断基準)

6. 重症度分類

1)又は2)を対象とする。

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

2)ALP が施設基準値上限の2倍以上の患者

○ 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. 画像診断

肝内胆管(および肝外胆管、胆嚢)に特徴的な画像所見を示す。

1. .US
 - 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、帯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。)
 - b. 胆管壁不整像(毛羽立ち、刷子縁様)
 - c. 肝内胆管分枝像の減少
 - 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)(ERCP 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. 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、帯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。

＜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、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。

○ 概要

1. 概要

本疾患は原因不明で、主として若年者にみられ、潰瘍や線維化を伴う肉芽腫性炎症性病変からなり、消化管のどの部位にも起こりうる。消化管以外(特に皮膚)にも病変が起こることがある。当初の報告では回腸末端を侵す(回腸末端炎)と記載されたが、その後口腔から肛門までの消化管のあらゆる部位に起こりうることがわかった。臨床像は病変の部位や範囲によって多彩である。発熱、栄養障害、貧血などの全身症状や関節炎、虹彩炎、肝障害などの全身性合併症が起こりうる。

2. 原因

原因は不明。現在のところ遺伝的因子、環境因子(ウイルスや細菌などの微生物感染、腸内細菌叢の変化、食餌性抗原など)などが複雑に関与し、免疫系の異常反応が生じていると考えられている。

3. 症状

腹痛、下痢、体重減少、発熱、肛門病変などがよくみられる症状である。ときに虫垂炎に類似の症状、腸閉塞、腸穿孔、大出血で発症する。また、腹部症状を欠き、肛門病変や発熱で発症することもある。腸管外合併症として貧血、末梢関節痛、強直性脊椎炎、口腔内アフタ、皮膚症状(結節性紅斑、壊疽性膿皮症など)、虹彩炎、成長障害などがあり、長期経過例では腸管悪性腫瘍が問題となる。

4. 治療法

本症を完治させる根本的な治療法は現時点ではない。治療の目的は病気の活動性をコントロールして寛解状態を維持し、患者の QOL を高めることである。そのために薬物療法、栄養療法、外科療法を組み合わせ、栄養状態を維持し、症状を抑え、炎症の再燃・再発を予防することにある。治療にあたっては患者にクローン病がどのような病気であるかを良く説明し、患者個々の社会的背景や環境を十分に考慮し、治療法を選択する。

(1)内科的治療

寛解導入療法…栄養療法(経腸栄養療法又は完全静脈栄養)又は薬物療法を行う。薬物療法としては軽症例では5-ASA 製剤(メサラジン)、また、中等症以上では副腎皮質ステロイド薬、免疫調節薬(アザチオプリン)が用いられる。難治例では抗 TNF α 抗体(インフリキシマブまたはアダリムマブ)、抗 IL-12/23p40 抗体(ウステキヌマブ)、抗 IL-23p19 抗体(リサンキズマブ)、抗接着分子抗体(ベドリズマブ)、経口ヤヌスキナーゼ阻害薬(ウパダシチニブ)が使用される。抗生剤(メロニダゾール、シプロフロキサシン)投与や血球成分除去療法が行われることもある。

寛解維持療法…在宅経腸栄養療法や5-ASA 製剤(メサラジン)、また、ステロイド依存例では免疫調節薬(アザチオプリン)がよく使用される。寛解導入に抗 TNF α 受容体拮抗薬(インフリキシマブまたはアダリムマブ)、抗 IL-12/23p40 抗体(ウステキヌマブ)、抗 IL-23p19 抗体(リサンキズマブ)、抗接着分子抗体(ベドリズマブ)が使用された例では、各薬剤の計画的な維持投与が行われる。

痔瘻に対する治療…腸管病変に対する治療と併行して、抗菌薬の投与や、膿瘍に対する切開排膿、シードレナージなどの外科的処置が必要となることも多い。1つ以上の既存治療を行なっても効果不十分な場合には特殊な治療としてヒト体性幹細胞加工製品(ダルバドストロセル)が適応となる。

(2)外科的治療

外科治療の目的は、愁訴の原因となる合併症に外科的処置を加え、患者の QOL を改善することにある。

- ・絶対的適応: 腸閉塞、穿孔、大量出血、中毒性巨大結腸症、癌合併
- ・相対的適応: 症状を伴う狭窄(内視鏡的拡張術が有効な場合もある)、膿瘍、内瘻、外瘻のほか発育障害や内科治療無効例、肛門周囲膿瘍、排膿の多い有痛性痔瘻など

5. 予後

クローン病の手術率は発症後5年で 35.7%、10 年で 46.5%と高く、さらに手術後の再手術率も5年で 28%と高率であることから、再燃・再発予防が重要である。診断後 10 年の累積生存率は 96.9%と生命予後は良好と考えられている。

○ 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)
44,245 人
2. 発病の機構
不明(遺伝的疾患感受性と環境因子が関与していると考えられている)
3. 効果的な治療方法
症状を改善する治療法は確立しつつあるが根治療法はなし。
4. 長期の療養
必要(手術率は発症後5年で 35.7%、10 年で 46.5%と高く、さらに手術後の再手術率も5年で 28%と高率)
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
IOIBD スコアを用いて2点以上を医療費助成の対象とする。

○ 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(確診例)・Probable(疑診例)を対象とする。

(1)主要所見

- A. 縦走潰瘍^{<注1>}
- B. 敷石像
- C. 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫^{<注2>}

(2)副所見

- a. 消化管の広範囲に認める不整形～類円形潰瘍またはアフタ^{<注3>}
- b. 特徴的な肛門病変^{<注4>}
- c. 特徴的な胃・十二指腸病変^{<注5>}

診断のカテゴリー

Definite(確診例):

- [1]主要所見のA又はBを有するもの。^{<注6>}
- [2]主要所見のCと副所見の a 又は b を有するもの。
- [3]副所見の a、b、c 全てを有するもの。

Probable(疑診例):

- [1]主要所見のCと副所見の c を有するもの。
- [2]主要所見A又はBを有するが潰瘍性大腸炎や腸型ベーチェット病、単純性潰瘍、虚血性腸病変と鑑別できないもの。
- [3]主要所見のCのみを有するもの。^{<注7>}
- [4]副所見のいずれか2つ又は1つのみを有するもの。

<注1> 小腸の場合は、腸間膜付着側に好発する。

<注2> 連続切片作成により診断率が向上する。消化管に精通した病理医の判定が望ましい。

<注3> 典型的には縦列するが、縦列しない場合もある。

また、3か月以上恒存することが必要である。

また、腸結核、腸型ベーチェット病、単純性潰瘍、NSAIDs 潰瘍、感染性腸炎の除外が必要である。

<注4> 裂肛、cavitating ulcer、痔瘻、肛門周囲膿瘍、浮腫状皮垂など。Crohn 病肛門病変肉眼所見アトラスを参照し、クローン病に精通した肛門病専門医による診断が望ましい。

<注5> 竹の節状外観、ノッチ様陥凹など。クローン病に精通した専門医の診断が望ましい。

<注6> 縦走潰瘍のみの場合、虚血性腸病変や潰瘍性大腸炎を除外することが必要である。敷石像のみの場合、虚血性腸病変を除外することが必要である。

<注7> 腸結核などの肉芽腫を有する炎症性疾患を除外することが必要である。

＜重症度分類＞

クローン病 IOIBD スコア

1項目1点とし、2点以上を医療費助成の対象とする。

(1)腹痛

(2)1日6回以上の下痢あるいは粘血便

(3)肛門部病変

(4)瘻孔

(5)その他の合併症(ぶどう膜炎、虹彩炎、口内炎、関節炎、皮膚症状(結節性紅斑、壊疽性膿皮症)、深部静脈血栓症等)

(6)腹部腫瘍

(7)体重減少

(8)38℃以上の発熱

(9)腹部圧痛

(10)ヘモグロビン 10.0g/dL 以下

※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。

97 潰瘍性大腸炎

○ 概要

1. 概要

潰瘍性大腸炎は、主として粘膜を侵し、びらんや潰瘍を形成する原因不明の大腸のびまん性非特異性炎症である。医科学国際組織委員 (CIOMS) では「主として粘膜と粘膜下層を侵す、大腸特に直腸の特発性、非特異炎症性疾患。30 歳以下の成人に多いが、小児や 50 歳以上の年齢層にもみられる。原因は不明で、免疫病理学的機序や心理学的要因の関与が考えられている。通常血性下痢と種々の程度の全身症状を示す。長期にわたり、かつ大腸全体を侵す場合には悪性化の傾向がある。」と定義している。多くの患者は再燃と寛解を繰り返すことから長期間の医学管理が必要となる。

2. 原因

いまだ病因は不明であるが、現在では遺伝的因子と環境因子が複雑に絡み合っ、て、なんらかの抗原が消化管の免疫担当細胞を介して腸管局所での過剰な免疫応答を引き起こし、発症と炎症の持続に関与していると考えられている。

3. 症状

主に、血便、粘液血便、下痢あるいは血性下痢を呈するが、病変範囲と重症度によって左右される。軽症例では血便を伴わないが、重症化すれば、水様性下痢と出血が混じり、滲出液と粘液に血液が混じった状態となる。他の症状としては腹痛、発熱、食欲不振、体重減少、貧血などが加わることも多い。さらに関節炎、虹彩炎、睇炎、皮膚症状（結節性紅斑、壊疽性膿皮症など）などの腸管外合併症を伴うことも少なくない。

4. 治療法

治療の原則として、重症例や、ある程度の全身障害を伴う中等症例に対しては、入院の上、脱水、電解質異常（特に低カリウム血症）、貧血、栄養障害などへの対策が必要である。劇症例は極めて予後不良であるので、内科と外科の協力のもとに強力な治療を行い、短期間の間に手術の要、不要を決定する。

軽症及び中等症例では 5-ASA 製剤（メサラジン）を、無効例や重症例で副腎皮質ステロイド薬にて寛解導入を行う。

寛解維持には 5-ASA 製剤（メサラジン）、また、ステロイド薬を投与した場合には免疫調節薬（アザチオプリン）の使用も考慮する。免疫調節薬はステロイド依存例で使用され、ステロイド薬無効例ではシクロスポリン、タクロリムス、抗 TNF 抗体製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ）、抗接着分子抗体（ベドリズマブ）、抗 IL-12/23p40 抗体（ウステキヌマブ）、抗 IL-23p19 抗体（ミリキズマブ）、経口ヤヌスキナーゼ阻害薬（トファシチニブ、フィルゴチニブ、ウパダシチニブ）あるいは血球成分除去療法が行われる。経口 $\alpha 4$ インテグリン阻害薬（カロテグラストメチル）は中等症の 5-ASA 製剤治療抵抗例に寛解導入療法に限って使用可能である。

内科的治療に反応せず改善がみられない、あるいは症状の増悪がみられる場合には手術適応（全大腸摘出術）を検討する。また大腸癌合併患者も手術適応である。近年、手術術式の進歩により肛門機能を温存で

きるようになり、術後の QOL も向上している。

5. 予後

一般に発症時の重症度が重いほど、罹患範囲は広いほど手術率、死亡率が高くなるが、近年の報告では生存率は一般と比べて差がないとする報告もみられる。手術理由は発症5年以内では劇症例や重症例の内科治療無効例が多く、5年以降は慢性持続型などの難治例が対象となりやすい。

長期経過例では炎症を母地とした癌の発生を合併する例が存在する。全大腸炎型の長期経過例に対しては癌合併のサーベイランスが重要となる。近年、症例対照研究で 5-ASA 製剤(メサラジン)の継続投与が大腸癌のリスクを減少させるとともに、経過中の定期的な受診や下部内視鏡検査も大腸癌抑制の要因と報告されている。

○ 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)
126,603 人
2. 発病の機構
不明(腸管局所での過剰な免疫応答が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
症状を改善する治療法は確立しつつあるが根治療法はなし。
4. 長期の療養
必要(寛解や増悪を繰り返すため継続的な維持療法が必要)
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
潰瘍性大腸炎の臨床的重症度を用いて中等症以上を対象とする。

○ 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。

- A. 臨床症状: 持続性又は反復性の粘液・血便あるいはその既往がある。
- B. 1. 内視鏡検査: i) 粘膜はびまん性に侵され、血管透見像は消失し、粗ざうまたは細顆粒状を呈する。さらに、もろくて易出血性(接触出血)を伴い、粘液膿性の分泌物が付着しているか、ii) 多発性のびらん、潰瘍あるいは偽ポリポーススを認める。
2. 注腸 X 線検査: i) 粗ざう又は細顆粒状の粘膜表面のびまん性変化、ii) 多発性のびらん、潰瘍、iii) 偽ポリポーススを認める。その他、ハウストラの消失(鉛管像)や腸管の狭小・短縮が認められる。
- C. 生検組織学的検査: 活動期では粘膜全層にびまん性炎症性細胞浸潤、陰窩膿瘍、高度な杯細胞減少が認められる。いずれも非特異的所見であるので、総合的に判断する。寛解期では腺の配列異常(蛇行・分岐)、萎縮が残存する。上記変化は通常直腸から連続性に口側にみられる。
- D. 鑑別診断: 除外すべき疾患は、細菌性赤痢、アメーバ性大腸炎、サルモネラ腸炎、カンピロバクタ腸炎、大腸結核、クラミジア腸炎などの感染性腸炎が主体で、その他にクローン病、放射線照射性大腸炎、薬剤性大腸炎、リンパ濾胞増殖症、虚血性大腸炎、腸型ベーチェットなどがある。

<診断のカテゴリー>

Definite1: A の他、B のうちの1項目及び C を満たし、D の疾患が除外できる

Definite2: C の検査が不十分あるいは施行できなくとも、切除手術により、肉眼的及び組織学的に本症に特徴的な所見を認める場合で、D の疾患が除外できる

※注1 まれに血便に気付いていない場合や、血便に気付いてすぐに来院する(病期期間が短い)場合もあるので注意を要する。

※注2 所見が軽度で診断が確実でないものは「Possible (疑診)」として取り扱い、後日再燃時などに明確な所見が得られた時に本症と「Definite」する。

※注3 クローン病と潰瘍性大腸炎の鑑別困難例に対しては経過観察を行う。その際、内視鏡や生検所見を含めた臨床像で確定診断がえられない症例は inflammatory bowel disease unclassified (IBDU) とする。また、切除術後標本の病理組織学的な 検索を行っても確定診断がえられない症例は indeterminate colitis (IC) とする。経過観察により、いずれかの疾患のより特徴的な所見が出現する場合がある。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

潰瘍性大腸炎の臨床的重症度による分類

	重 症	中等症	軽 症
①排便回数	6回/日以上	重症と 軽症の 中 間	4回/日以下
②顕血便	(+++)		(+)～(-)
③発熱	37.5℃以上		37.5℃以上の発熱がない
④頻脈	90/分以上		90/分以上の頻脈なし
⑤貧血	Hb10.0g/dL 以下		Hb10.0g/dL 以下の貧血なし
⑥赤沈 または CRP	30mm/h 以上 3.0mg/dL 以上		正常

顕血便の判定

(-) 血便なし

(+) 排便の半数以下でわずかに血液が付着

(++) ほとんどの排便時に明らかな血液の混入

(+++) 大部分が血液

重症度

軽 症: 軽症基準の6項目を全て満たすもの

中等症: 上記の軽症、重症の中間にあたるもの

なお潰瘍性大腸炎による臨床症状(排便回数、顕血便)を伴わない赤沈や CRP の高値のみで中等症とは判定しない。

重 症: 重症基準の①及び②の他に、全身症状である③又は④のいずれかを満たし、かつ6項目のうち4項目を満たすもの

劇 症: 重症の中でも特に症状が激しく重篤なものをいう。発症の経過により急性電撃型と再燃劇症型に分けられる。

劇症の診断基準は以下の5項目すべてを満たすもの

(1)重症基準を満たしている。

(2)15 回/日以上 of 血性下痢が続いている。

(3)38.5℃以上の持続する高熱である。

(4)10,000/mm³ 以上の白血球増多がある。

(5)強い腹痛がある。

※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。

103 CFC 症候群

○ 概要

1. 概要

CFC 症候群 (Cardio-Facio-Cutaneous 症候群 (心臓・顔・皮膚症候群)) は、細胞内 Ras/MAPK シグナル伝達経路に存在する遺伝子の先天的な異常によって、成長障害、幼少時からの知的障害、薄い眉毛や側頭部狭小などの特徴的な顔つき、脆弱でカールした毛髪、湿疹・角化異常・魚鱗癬などの皮膚症状、先天性心疾患、肥大型心筋症、てんかん、斜視、頭蓋縫合早期癒合症、下腿浮腫などがみられる遺伝性疾患。

2. 原因

約半数強の患者で、*KRAS*、*BRAF*、*MAP2K1* (*MEK1*)、*MAP2K2* (*MEK2*) 遺伝子のいずれかに先天的な異常が認められる。残る患者群では、病因遺伝子はまだ同定されていない。これらの遺伝子は細胞内 Ras/MAPK シグナル伝達経路に存在するが、その異常がなぜ種々の臨床症状をきたすかについては解明されていない。

3. 症状

成長障害、幼少時からの知的障害、薄い眉毛や側頭部狭小などの特徴的な顔つき、脆弱でカールした毛髪、湿疹・角化異常・魚鱗癬などの皮膚症状、先天性心疾患、肥大型心筋症、てんかん、斜視、頭蓋縫合早期癒合症、下腿浮腫などが認められる。

4. 治療法

根本的な治療法は知られていない。対症療法が行われる。心疾患や悪性腫瘍の早期発見と早期治療が、予後を大きく改善する。

5. 予後

ときに、白血病などの悪性腫瘍を合併する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数 (令和元年度医療受給者証保持者数)

100 人未満

2. 発病の機構

不明 (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 (根本的治療なし。)

4. 長期の療養

必要 (成長障害、幼少時からの知的障害などがみられる。)

5. 診断基準

あり(学会関与の診断基準等あり。)

6. 重症度分類

研究班による重症度分類を用い、基準を満たすものを対象とする。

○ 情報提供元

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者 慶應義塾大学医学部・臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

<診断基準>

CFC 症候群 (Cardio-Facio-Cutaneous 症候群 (心臓・顔・皮膚症候群))

- 1) 特徴的な臨床症状があり、該当する病因遺伝子 (*KRAS*、*BRAF*、*MAP2K1* (*MEK1*)、*MAP2K2* (*MEK2*)) のいずれかに変異が認められる。
 - 2) 下記の4項目を全て満たす。
 - ・特徴的な顔貌 (薄い眉毛や側頭部狭小) (>92%)
 - ・幼少期からの知的障害 (100%)
 - ・心疾患 (84%) : 肥大型心筋症 (44%)、肺動脈狭窄症 (36%)、不整脈 (12%)
 - ・多彩な皮膚症状 : 毛孔角化症 (60%)、角化症 (56%)、色素沈着症 (40%)
- 1)又は2)を対象とする。

<参考事項>

臨床症状とその合併頻度

- ・特徴的な顔貌 (薄い眉毛や側頭部狭小) (>92%)
- ・知的障害 (100%)
- ・言葉の遅れ (96%)
- ・カールした毛髪 (96%)
- ・相対的大頭症 (92%)
- ・短頸 (88%)
- ・低身長 (76%)
- ・心疾患 (84%) : 肥大型心筋症 (44%)、肺動脈狭窄症 (36%)、不整脈 (12%)
- ・多彩な皮膚症状 : 毛孔角化症 (60%)、角化症 (56%)、色素沈着症 (40%)

＜重症度分類＞

※下記の基準(ア)、基準(イ)、基準(ウ)又は基準(エ)のいずれかを満たす場合

基準(ア):症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折又は脱臼のうちいずれか一つ以上続く場合

基準(イ):

先天性心疾患や肥大型心筋症などがあり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合

基準(ウ):治療で、呼吸管理(人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの)、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち一つ以上を行う場合

基準(エ):腫瘍等を合併し、組織と部位が明確に診断されている場合。ただし、治療後から5年経過した場合は対象としないが、再発などが認められた場合は、再度対象とする。

※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。

104 コステロ症候群

○ 概要

1. 概要

先天的な *HRAS* 遺伝子の異常によって、成長・発達障害、知的障害、特徴的な顔貌、緩い皮膚、巻き毛、乳頭腫、肥大型心筋症、悪性腫瘍の合併などがみられる遺伝性疾患。

2. 原因

HRAS 遺伝子の先天的な異常による。しかし、従来がん遺伝子として知られてきた *HRAS* の異常が、なぜこのような発達障害や種々の症状を来すかについては解明されていない。

3. 症状

成長・発達障害、知的障害、特徴的な顔貌（ふっくらした頬、広い鼻尖など）、緩い皮膚、巻き毛、乳頭腫、肥大型心筋症などが認められる。

4. 治療法

根本的な治療法は知られていない。悪性腫瘍の早期発見・早期治療が予後を大きく改善することから、定期検診が必要である。

5. 予後

約 10% に、膀胱がん、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫などの悪性腫瘍を合併する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（令和元年度医療受給者証保持者数）

100 人未満

2. 発病の機構

不明（遺伝子の異常が示唆されている。）

3. 効果的な治療方法

未確立（根本的治療なし。）

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり（学会関与の診断基準等あり。）

6. 重症度分類

研究班による重症度分類を用い、基準を満たすものを対象とする。

○ 情報提供元

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立班」

研究代表者 慶應義塾大学医学部・臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 症状

1. 特徴的な顔貌(ふっくらした頬、広い鼻尖など)・毛髪
2. 出生後の哺乳障害
3. 手掌・足底の深いしわ
4. 相対的大頭症
5. 心疾患:肥大型心筋症、肺動脈狭窄、不整脈など
6. アキレス腱の硬化
7. 幼少時からの知的障害

B. 遺伝学的検査

HRAS 遺伝子の病的変異

<診断のカテゴリー>

Definite1 : A の特徴的な症状を認め、かつ B を満たす

Definite2 : A の 7 項目全て満たす

<参考事項>

臨床症状とその合併頻度

- ・特徴的な顔貌(92%)
- ・出生後の哺乳障害(88%)
- ・手足の深いしわ(88%)
- ・幼少時からの知的障害(81%)
- ・相対的大頭症(85%)
- ・カールしていて疎な毛髪(77%)
- ・柔らかく緩い皮膚(77%)・短頸(58%)
- ・指関節の可動性亢進(58%)
- ・心疾患(73%)～肥大型心筋症(58%)、不整脈(30%)
- ・患者の約 15%に悪性腫瘍(膀胱癌、神経芽細胞腫、横紋筋肉腫など)を合併

(注)本診断基準は未成年にのみ適用される(成人以降に診断される例が確認されていない。)

<重症度分類>

※下記の基準(ア)、基準(イ)、基準(ウ)又は基準(エ)のいずれかを満たす場合

基準(ア): 症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折又は脱臼のうちいずれか一つ以上続く場合

基準(イ): 先天性心疾患や肥大型心筋症などがあり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合

基準(ウ): 治療で、呼吸管理(人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの)、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち一つ以上を行う場合

基準(エ): 腫瘍等を合併し、組織と部位が明確に診断されている場合。ただし、治療後から5年経過した場合は対象としないが、再発などが認められた場合は、再度対象とする。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

○ 概要

1. 概要

CHD7 遺伝子のヘテロ変異により発症する先天異常症候群である。発症頻度は、出生児 20,000 人に1人程度に発症する希少疾患である。C-網膜の部分欠損(コロボーマ)、H-心奇形、A-後鼻孔閉鎖、R-成長障害・幼少時からの知的障害、G-外陰部低形成、E-耳形態異常・聴覚障害を主症状とし、これらの徴候の頭文字の組み合わせにより命名されている。

2. 原因

チャージ症候群の原因遺伝子は、8番染色体 8q12.1 に存在する Chromodomain helicase DNA binding protein-7(*CHD7*)であるが、多系統にわたり障害が発症する機序は不明である。

3. 症状

- (1) 成長障害や幼少時からの知的障害はほぼ必発である。成長障害は出生後に顕著となる。一部の症例に成長ホルモン分泌不全を伴う。
- (2) 70%程度に先天性心疾患を認める。
- (3) 顔面の非対称性(顔面神経麻痺症状)を認める。左右の耳介の形態も異なることが多い。眼瞼下垂、前上顎部の低形成(Premaxillary Underdevelopment)、下顎低形成(Pierre Robin シークエンス)、口唇口蓋裂などの合併あり。これらの奇形に加えて、咽頭・喉頭の協調運動の低下により、哺乳障害・嚥下障害を来す。
- (4) 片側ないし両側性の虹彩・網膜・脈絡膜・乳頭のコロボーマ(欠損)はほぼ必発である。
- (5) 耳垂の無又は低形成などの耳形態異常に加え、感音性・伝音性又は混合性難聴を認める。
- (6) 膜性・骨性の後鼻孔閉鎖(狭窄)を認める。口蓋裂の合併例も多く、その場合には後鼻孔閉鎖を認めない。
- (7) 停留精巣・尿道下裂・陰唇の低形成・二次性徴の欠如など性器低形成(～70%)

4. 治療法

多臓器に合併症を来すため、多面的な医療管理を必要とする。乳幼児期早期の生命予後を決めるのは先天性心疾患と呼吸器障害である。速やかに、気道(後鼻孔・口蓋・喉頭・気管)、心臓の評価と治療を進める。必要に応じて、後鼻孔閉鎖・狭窄に対する外科的治療を行う。喉頭の構造異常等により上気道閉塞を生じる場合には気管切開を行う場合もある。多くの患者では嚥下機能が低下しており、周術期には誤嚥に注意する。成長障害・幼少時からの知的障害を合併することから栄養・成長・療育等の問題について、早期介入・継続的なフォローを必要とする。哺乳障害・摂食障害が続く場合には経管栄養・胃瘻造設をおこなう。

5. 予後

成長障害・幼少時からの知的障害に加えて視力障害、心不全・チアノーゼ、呼吸障害、性腺機能不全、聴覚障害などを合併する。循環器・呼吸器という生命維持に必須の臓器の障害に感覚器の二重障害(聴覚障害・視覚障害)を伴う、慢性的かつ持続的な疾患であり、生活面での長期にわたる支障を来す。

○ 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(多系統にわたり障害が発症する機序は不明。)
3. 効果的な治療方法
なし(根治療法なし。)
4. 長期の療養
必要(生活面での長期にわたる支障を来す。)
5. 診断基準
あり(学会関与の診断基準等あり。)
6. 重症度分類
研究班による重症度分類を用い、基準を満たすものを対象とする。

○ 情報提供元

「CHARGE 症候群の成人期の病像の解明と遺伝子診断の臨床応用・iPS 細胞の確立」

研究代表者 慶應義塾大学医学部・小児科学教室 准教授 小崎健次郎

「先天性異常の疾患群の診療指針と治療法開発をめざした情報・検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者 慶應義塾大学医学部・臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 慶應義塾大学医学部・臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 国立成育医療研究センター 病院長 松井陽

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

A. 必発症状

1. 耳介形態異常を伴う両側性難聴
2. 低身長
3. 幼少時からの知的障害

B. 大症状

1. 眼コロボーマ(種類を問わない。)
2. 後鼻孔閉鎖又は口蓋裂
3. 顔面神経麻痺又は非対称な顔

C. 小症状

1. 先天性心疾患
2. 食道気管形態異常
3. 矮小陰茎若しくは停留精巣(男児)又は小陰唇低形成(女児)

D. 遺伝学的検査

CHD7 遺伝子の病的変異

<診断のカテゴリー>

Definite: 症状のいずれかから本症を疑い、D を満たす

Probable1: A の1項目以上、かつ B の2項目以上を有する

Probable2: A の1項目以上、かつ B の1項目以上、C の2項目以上を満たす

＜重症度分類＞

※下記の基準(ア)、基準(イ)又は基準(ウ)のいずれかを満たす場合

基準(ア): 症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折又は脱臼のうちいずれか一つ以上続く場合

基準(イ):

先天性心疾患や肥大型心筋症などがあり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合

基準(ウ): 治療で、呼吸管理(人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの)、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち一つ以上を行う場合

※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。

108 TNF 受容体関連周期性症候群

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

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

4. 治療法

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

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満(研究班による)

2. 発病の機構

不明(*TNFRSF1A* 遺伝子異常が示唆されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし。)

4. 長期の療養

必要(数週間から数年の周期で症状を繰り返す。)

5. 診断基準

あり(研究班が作成する診断基準)

6. 重症度分類

研究班作成のものをうい、重症例を対象とする。

☐ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患における、移行期医療を含めた診療体制整備、患者登録推進、全国疫学調査に基づく診療ガイドライン構築に関する研究」

研究代表者 久留米大学 西小森隆太

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

OTRAPS (TNF 受容体関連周期性症候群) 診断基準

A. 臨床所見

・必須項目

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

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

・補助項目 1

以下の 3 項目のうち 2 つ以上を満たす

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

・補助項目 2

全身型若年性特発性関節炎、あるいは成人発症スチル病として治療されているが持続する関節炎がなく、かつ再燃を繰り返す*1

B. 遺伝学的検査

- 1) *TNFRSF1A* に疾患関連遺伝子変異*2を認める
- 2) *TNFRSF1A* に疾患関連性が不明な稀な変異がある(SNPsは該当しない)

C. 鑑別診断

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

D. 診断のカテゴリー

Definite: A の必須項目を 1 つ以上認め、かつ補助項目 1 あるいは補助項目 2 を満たし、かつ B の 1) を満たす場合

Probable: A の必須項目を 1 つ以上認め、かつ補助項目 1 あるいは補助項目 2 を満たし、かつ B の 2) と C の鑑別疾患を除外できる場合

E. 参考事項

・TRAPS の発熱は 5～7 日以上持続することが多く、熱型は通常弛張熱である。

*1 カナキマブは TRAPS に対して有効性が認められ、本邦で保険適用となっている。全身型若年性特発性関節炎等の診断でカナキマブ投与例では TRAPS が見逃される可能性が存在する。

*2 疾患関連変異とは疾患関連性が確定された変異をさす。

<重症度分類>

重症例を対象とする。

1 もしくは 2 を重症とする。

1. 各項目の加算にて 3 点以上

	2 点	1 点	0 点
5 日以上連続する発熱（38 度以上）	年 2 回以上	年 1 回	なし
関節痛（発作時）		あり	なし
腹痛（発作時）		あり	なし
筋痛（発作時）		あり	なし
皮疹（発作時）		あり	なし
発作時 CRP 2 mg/dL 以上		あり	なし
プレドニゾロン 0.4mg/kg/日を治療に要する		あり	なし

0～8 点で 3 点以上を重症とする

2. AA アミロイドーシスの合併

※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。

112 マリネスコ・シェーグレン症候群

○ 概要

1. 概要

マリネスコ・シェーグレン症候群は、白内障、小脳症状、知的障害、筋力低下を特徴とする乳幼児期発症の難治性疾患である。

2. 原因

SIL1 遺伝子変異によるものが多いが、変異の認められない例もある。

3. 症状

白内障は学齢期前に発症し、両側性、急速進行性である。

小脳症状は筋緊張低下、運動失調、眼振、構音障害などが認められ、緩徐進行性である。

軽度から中等度の知的障害が認められる。有意語は獲得するが、独語を獲得する時期が1～3歳と乳児期から発達の遅れが認められる。

筋力低下は全身性、あるいは近位筋優位で緩徐進行性。頸定は4～18 か月、座位は 10～36 か月と運動発達遅滞が認められる。独歩獲得は約3分の1で獲得年齢は平均7歳である。独歩を獲得しても 30 歳までに車椅子となることが多いが、寝たきりになることは少ない。

低身長、骨格異常(脊柱変形、外反扁平足、短趾症など)、斜視・眼球運動異常、原発性(高ゴナドトロピン性)性腺機能低下を認めることも多い。

4. 治療法

白内障に対して早期に手術が必要となる。その他の症状に対しては、対症療法はあるが、根治のための治療法はない。

5. 予後

成人期以降も呼吸機能、心機能、嚥下機能は保たれ、生命予後は比較的良好と考えられるが、疾患に起因する症状が長期にわたって継続する疾患であり、長期療養が必要となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
100 人未満
2. 発病の機構
不明(*SIL1* 遺伝子変異によることが多い。)
3. 効果的な治療方法
未確立(根治療法はなく、対症療法のみ。)
4. 長期の療養
必要(進行性である。)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準)
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

「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

研究分担者 東京医科大学病態生理学分野 主任教授 林由起子

<診断基準>

Definite 及び Probable を対象とする。

常染色体潜性(劣性)遺伝形式あるいは孤発性

遺伝子座:5q31 原因遺伝子 *SIL1*(Gene ID:64374)

A. 臨床症状

【主要項目】

1. 乳幼児期発症
2. 白内障:学齢期前に発症、両側性、急速進行性
3. 知的障害
4. 小脳症状
5. 運動発達遅滞、筋力低下

【補助項目】

1. 低身長
2. 骨格異常(脊柱変形、外反扁平足、短趾症など)
3. 斜視、眼球運動障害
4. 原発性(高ゴナドトロピン性)性腺機能低下

B. 頭部画像所見:虫部に強い小脳萎縮

C. 筋生検:乳幼児期より縁取り空胞の存在

D. 遺伝子検査

SIL1 にホモ接合性又は複合ヘテロ接合性変異を有する。我が国では c.936dupG (p.L313fs39)の頻度が高い。

E. 鑑別診断

- Congenital cataracts, facial dysmorphism, and neuropathy (CCFDN; OMIM 604168)
- *GBA2*-related Marinesco-Sjögren-like syndrome
- Cerebellar ataxia, impaired intellectual development, and disequilibrium syndrome 1 (OMIM 192977)
- *ITM2B*-related cerebral amyloid angiopathy 2 (OMIM 117300)
- Congenital muscular dystrophy with cataracts and mild cognitive impairment (OMIM 617404)
- Mitochondrial disease

<診断のカテゴリー>

Definite 1:A(主要項目のうち2を含む3項目以上)かつDを満たす

Definite 2:A(主要項目のうち2を含む2項目以上)かつBかつDを満たす

Probable 1:A(主要項目のうち2を含む3項目以上)かつBを満たす

Probable 2:A(主要項目のうち2を含む3項目以上)かつCを満たす

Probable 3:A(主要項目のうち2を含む2項目以上と補助項目2項目以上)かつBを満たす

Probable 4:A(主要項目のうち2を含む2項目以上と補助項目2項目以上)かつC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。

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。

116 アトピー性脊髄炎

○ 概要

1. 概要

アトピー性脊髄炎とは、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎などのアトピー素因を有する患者で見られる脊髄炎である。四肢の異常感覚(ジンジン感)や疼痛、及び運動麻痺(片麻痺や左右差のある四肢麻痺)を主徴とし、頸髄後索を主病変とすることが多い脊髄炎を呈する。長期間を経ても脊髄炎以外の中枢神経病変(多発性の脳白質病巣など)を呈することは稀である点で、多発性硬化症とは異なる。また 3 椎体以上の長大脊髄病変を呈することは稀である点で、視神経脊髄炎スペクトラム障害とは異なる。

2. 原因

本疾患はアトピー疾患・アレルギー疾患を合併し、その増悪時に発症したり再発・増悪したりすることが多いので、病態にはアレルギー機転が関わっていると考えられるが、機序は不明である。患者末梢血では Th2 細胞が優位で、髄液では好酸球を動員させる Chemokine (C-C motif) ligand 11 (CCL11, eotaxin)や、Th2 から Th9 への分化を誘導する IL-9 が増加している。Th2 細胞のシグナルは形質細胞からの IgE 産生を促進し、IgE は肥満細胞からヒスタミンなどを遊離させ、血管透過性の亢進を起こす。CCL11 や IL-9 の作用により、好酸球や Th9 細胞などが脊髄に浸潤して炎症を惹起すると推測されている。また、本疾患では脊髄小型痛覚ニューロンに対する自己抗体である抗 plexin D1 抗体が陽性になることがあり、このような例ではこれらの痛覚ニューロンが活性化されることで、本疾患の強い神経障害性疼痛をきたすと考えられている。

3. 症状

アトピー性脊髄炎は、基礎となるアトピー性疾患の増悪後に発症する傾向がある。発症様式は、突発発症が約 10%、急性から亜急性の発症が約 60%、慢性発症が約 30%である。再発を繰り返したり動揺性に経過したりする例が約 60%、階段状増悪や慢性増悪を示す例が約 20%で、単相性は約 20%である。初発症状は四肢の異常感覚や疼痛、運動麻痺(片麻痺、単麻痺、四肢麻痺)が多い。経過中に、異常感覚は 90%、感覚鈍麻が 80%、神経障害性疼痛が約 70%でみられる。運動麻痺や錐体路徴候も約 70%でみられる。膀胱直腸障害が 30%、慢性疲労感が 25%程度でみられる。ピーク時の総合障害度は、平均 4.4(中央値 3.5)を比較的重症例が多い(ピーク時の総合障害度 4.5 以上の重症例が 45%)。

検査所見では、運動誘発電位検査異常が約 60%、体性感覚誘発電位検査異常が約 1/3 でみられる。電流知覚閾値検査で約半数で疼痛を伝える c 線維の異常がみられるのが特徴である。また脊髄 MRI では約半数で病巣を認め、その中では頸髄病巣が約 60%と高率である。3 椎体以上の長大脊髄病巣がみられない点で、視神経脊髄炎スペクトラム障害とは異なる。一方、脳 MRI 検査で病巣を認める例は、10%で未満である点で多発性硬化症とは異なる。髄液検査では細胞増多(20%)や蛋白増加(10%)などがみられることは少なく、大部分は正常所見である。また、髄液オリゴクローナルバンドは陰性で、IgG index の上昇がみられない点で、多発性硬化症とは異なる。

4. 治療法

第3回全国調査(2023年)によれば、メチルプレドニゾンパルス療法が90%で行われ、85%の有効率であった。経口ステロイド療法も60%で実施され、90%程度の有効率であった。血漿交換が約半数で実施され、95%の高い有効率であった。免疫グロブリン大量静注療法は30%で試みられ、75%の有効率であった。また、各種免疫抑制薬(シクロスポリン、アザチオプリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル等)は、30%で試みられ、80%の有効率だった。各種抗アレルギー薬も約半数で使用され、約80%の有効率であった。神経障害性疼痛にはプレガバリンやミロガバリンが約半数で試みられ、80%の有効率であった。したがって、急性期・または初回の治療にはパルス療法を含むステロイド療法、血漿交換、免疫グロブリン大量静注療法を用い、再発の防止には免疫抑制薬や抗アレルギー薬、神経障害性疼痛にはプレガバリンやミロガバリンを用いることが一般的である。しかし、治療後も平均約10年の罹病期間で、総合障害度は平均3.5(中央値3.0)と寛解には至らず、後遺症を残したり慢性炎症が持続したり例が少なくない(最終総合障害度4.5以上の重症例が36%)。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和5年度医療受給者証保持者数)
100人未満
2. 発病の機構
不明(アレルギー性疾患と同様の機序による可能性があるが詳細は不明。)
3. 効果的な治療方法
未確立(ステロイド治療、免疫グロブリン療法、血漿交換などが試みられている。)
4. 長期の療養
必要(再発を繰り返す症例が多い。)
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
多発性硬化症で広く一般的に用いられる Kurtzke の総合障害度(EDSS)スケールを重症度分類に用いて、4.5以上を対象とする。(Kurtzke Expanded Disability Status Scale(EDSS))

○ 情報提供元

「神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証」班

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学 教授 桑原 聡

研究分担者 東北医科薬科大学医学部 老年神経内科学 教授 中島一郎

研究協力者 国際医療福祉大学大学院医学研究科 教授 吉良潤一

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

絶対基準：以下を全て満たす。

- (1) 原因不明の脊髄炎(下記の除外すべき疾患が除外されていること。)
- (2) 抗原特異的 IgE 陽性
- (3) Barkhof の MS の脳 MRI 基準を満たさない。
- (4) 脊髄 MRI で 3 椎体以上の長大病変を認めない。

病理基準：

脊髄生検組織で、血管周囲リンパ球浸潤や好酸球の浸潤を認め、肉芽腫を伴う事もある。

相対基準：

- (1) 現在又は過去のアトピー性疾患歴
- (2) 高 IgE 血症(>240U/mL)
- (3) 髄液中 IL9 又は CCL11 の増加、あるいは抗 plexin D1 抗体が陽性 *
- (4) オリゴクローナルバンドなし

除外すべき疾患：寄生虫性脊髄炎、多発性硬化症、膠原病・血管炎、HTLV-1 関連脊髄症、サルコイドーシス、
視神経脊髄炎、神経梅毒、頸椎症性脊髄症、脊髄腫瘍、脊髄血管奇形・動静脈瘻

<診断のカテゴリー>

Definite: A:絶対基準＋病理基準

B:絶対基準＋相対基準(1～3)のうち2個以上＋相対基準(4)

Probable: A:絶対基準＋相対基準(1～3)のうち1個＋相対基準(4)

B:絶対基準＋相対基準(1～3)のうち2個以上

* 抗 plexin D1 抗体は、小径線維ニューロパチーや有痛性三叉神経ニューロパチーなどの神経障害性疼痛でも陽性になることがある。抗 plexin D1 抗体が陽性であっても上記基準を満たさない場合は、アトピー性脊髄炎に含めない。

Kurtzke の総合障害度(EDSS)スケールを用いて 4.5 以上を対象とする。

＜参考；総合障害度（EDSS）の評価基準＞

[illegible]

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

＜EDSS 評価上の留意点＞

○EDSS は、多発性硬化症により障害された患者個々の最大機能を、神経学的検査成績をもとに評価する。

○EDSS 評価に先立って、機能別障害度 (FS) を下段の表により評価する。

○EDSS の各グレードに該当する FS グレードの一般的な組合わせは中段の表に示す。歩行障害がない（あっても $>500\text{m}$ 歩行可能）段階の EDSS (≤ 3.5) は、FS グレードの組合わせによって規定される。

また EDSS ≥ 4.0 では、ADL のみによって規定される。しかし前者の EDSS (≤ 3.5) 評価上、とくに視覚機能 (FS) のグレードのみは、次のように実際のグレードを 1/2 にして算定する。

実際に7段階に判定された視覚機能 (FS) グレード	0	12	34	56
EDSS 評価上算定する視覚機能 (FS) グレード	0	11	22	33

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

＜参考，機能別障害度（FS：Functional system）の評価基準＞

FS	② 錐体路機能	③ 小脳機能	④ 脳幹機能	⑤ 感覚機能	⑥ 膀胱・直腸機能	⑦ 視覚機能	⑧ 精神機能	⑨ その他
0	② 正常	③ 正常	④ 正常	⑤ 正常	⑥ 正常	⑦ 正常	⑧ 正常	⑨ なし
1	① 異常所見あるが障害なし	③ 異常所見あるが障害なし	④ 異常所見のみ	⑤ 1〜2 肢 振動覚または指圧覚の低下	⑥ 軽度の遅延・切迫・尿閉	⑦ 増点があり、 矯正視力 0.7 以上	⑧ 情動の 変化のみ	⑨ あり
2	② ごく軽い障害	③ 軽度の失調	④ 中等度の眼振 軽度の他の脳 幹機能障害	⑤ 1〜2 肢 軽度の触・痛・位置覚の低下 中等度の振動覚の低下 振動覚のみ低下 3〜4 肢	⑥ 中等度の遅延・切迫・尿閉 希な尿失禁	⑦ 悪い方の眼に増点あり、 矯正視力 0.7〜0.3	⑧ 軽度の 知能低下	
3	③ 軽度〜中等度の 対麻痺・片麻痺 高度の単麻痺	③ 中等度の脳幹または四肢の失調	④ 高度の眼振 高度の外眼筋麻痺 中等度の他の脳幹機能障害	⑤ 1〜2 肢 中等度の触・痛・位置覚の低下 完全な振動覚の低下 3〜4 肢 軽度の触・痛覚の低下 中等度の固有覚の低下	⑥ 頻繁な失禁	⑦ 悪い方の眼に大きな増点 中等度の視野障害 矯正視力 0.3〜0.2	⑧ 中等度の 知能低下	
4	④ 高度の対麻痺・片麻痺 中等度の四肢麻痺 完全な単麻痺	④ 高度の四肢全部の失調	④ 高度の構音障害 高度の他の脳幹機能障害	⑤ 1〜2 肢 高度の触・痛覚の低下 固有覚の消失 (単肢 or 合併) 2 肢以上 中等度の触・痛覚の低下 3 肢以上 高度の固有覚の消失	⑥ ほとんど導尿を要するが、直腸機能は保たれている	⑦ 悪い方の眼に高度視野障害 矯正視力 0.2〜0.1 悪い方の眼は [grade 3] で 良眼の視力 0.3 以下	⑧ 高度の 知能低下 (中等度の 慢性脳虚血)	
5	⑤ 完全な対麻痺・片麻痺 高度の四肢麻痺	⑤ 失調のため協調運動全く不能	⑤ 嚥下または構音全く不能	⑤ 1〜2 肢 全感覚の消失 頸以下 中等度の触・痛覚の低下 ほとんどの固有覚の消失	⑥ 膀胱機能消失	⑦ 悪い方の眼の矯正視力 0.1 以下 悪い方の眼は [grade 4] で 良眼の視力 0.3 以下	⑧ 高度の痴呆 高度の慢性脳虚血	
6	⑥ 完全な四肢麻痺			⑥ 頸以下 全感覚消失	⑥ 膀胱・直腸機能消失	⑦ 悪い方の眼は [grade 5] で 良眼の視力 0.3 以下		
?	?	?	?	?	?	?	?	?
X		小脳機能：脱力 (錐体路機能 [grade 3] 以上) により判定困難な場合、grade とともにチェックする。				視覚機能：耳振蒼白がある場合、grade とともにチェックする。		

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

○ 概要

1. 概要

ペリー（Perry）病は非常にまれな常染色体顕性遺伝（優性遺伝）性の神経変性疾患である。本疾患は1975年にPerryらにより家族性のうつ症状及びパーキンソニズムを伴う常染色体顕性遺伝（優性遺伝）性疾患として報告され、現在まで欧米諸国や本邦から同様の家系が報告されている。臨床症状としては40歳代で発症と若年で発症し、比較的急速に進行するパーキンソニズムと体重減少に加えて、うつ症状、アパシー、脱抑制といった精神症状を認める。また、特徴的な症状として中枢性の低換気や無呼吸がある。治療法としてはパーキンソニズムに対してL-ドパ製剤などのパーキンソン病治療薬や抗うつ薬、低換気に対して人工呼吸器による呼吸管理など対症療法しかなく、根治療法はない。

2. 原因

原因遺伝子として、2009年にFarrerらによってdynactinタンパクをコードする*DCTN1*のexon 2に変異があることが突き止められており、この遺伝子変異により本疾患が発症する事が明らかになっている。また、筋萎縮性側索硬化症などと同様にTAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) プロテイノパチーに分類される。dynactinがTDP-43に結合すること、その相互作用の制御異常がTDP-43の誤局在化と凝集化を引き起こす可能性が明らかになっているが、本疾患の発症機序について不明な点が多い。

3. 症状

ペリー（Perry）病は非常にまれであるが、世界的に広い地域から報告されている。なかでも本邦からの報告は比較的多く、そのうちの多くは九州地方からの報告である。九州地方の家系はいずれも創始者効果は認められておらず、独立して発症した家系である。どの家系もおおむね40代から50代前半にパーキンソニズム又はうつ症状や無気力などの精神症状で発症する。パーキンソニズムに対してはL-ドパ製剤が有効であることも多く、L-ドパ誘発性ジスキネジアやウェアリングオフの合併を認める症例も報告されている。孤発性パーキンソン病と区別することが時に困難なこともある。しかし、発症早期より体重減少がみられ、さらには呼吸障害が出現する。この呼吸障害は中枢性の低換気であり、頻呼吸、睡眠中の不規則呼吸、呼吸停止などが出現する。呼吸障害に対する治療薬はなく、持続陽圧呼吸療法による効果も一時的であり人工呼吸器による長期サポートが必要である。

4. 治療法

運動症状については症例によって初期はL-ドパによる対症療法が有効である。しかし、有効性を認めない症例もあり、効果があっても症状の進行が早く一時的で不十分である。呼吸障害に対しては人工呼吸器による長期サポートが必要であり気管切開が必要となる。根治療法は現在のところ報告されていない。

5. 予後

予後は2年から26年と症例によってばらつきはあるが、おおむね3年から5年で肺炎などの合併症によ

り死亡することが多い。しかし、一部の症例は精神症状による自殺や中枢性呼吸障害に伴う突然死を生じることがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

100 人未満

2. 発病の機構

不明(*DCTN1* 遺伝子変異によるが、この遺伝子変異がどのように発症機序に関わるかは不明。)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみ)

4. 長期の療養

必要(呼吸不全、運動機能障害が認められるため長期の療養が必要。)

5. 診断基準

あり(研究班作成の国際診断基準あり。)

6. 重症度分類

以下のいずれかを満たす場合を対象とする。

① Hoehn-Yahr 重症度分類を用いて3度以上。

② 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。

○ 情報提供元

「神経変性疾患領域における難病の医療水準の向上や患者の QOL 向上に資する研究」

福岡大学医学部脳神経内科 三嶋崇靖 坪井義夫

<診断基準>

ペリー(Perry)病の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

主要症状(家族歴を含む)

1. パーキンソニズム(運動緩慢、筋強剛、姿勢時振戦を含む振戦、姿勢保持障害のうち2つ以上の症状)
2. アパシー、又はうつ
3. 低換気や無呼吸などの呼吸障害(心疾患や呼吸器疾患に伴わない症状)
4. 原因不明の体重減少
5. パーキンソニズムの家族歴、又は中枢性の低換気や無呼吸の家族歴

支持症状

1. 5年以内の急速な神経症状の進行
2. 50歳未満の発症

B. 遺伝子検査

DCTN1 遺伝子の病的変異

C. 鑑別診断

パーキンソン病、進行性核上性麻痺、*MAPT* 変異を伴う前頭側頭葉変性症など

<診断のカテゴリー>

Definite: A 主要症状の1と5、B を認める

Probable: A 主要症状の全ての項目を満たし、C を除外できる

Possible: A 主要症状の1と5、かつ A 支持症状の1又は2を認める

<参考事項>

症状

1. 認知機能障害
2. 前頭葉症状
3. 眼球運動障害(垂直性の眼球運動制限など)
4. 自律神経障害
5. 睡眠障害

検査所見

1. 頭部 MRI/CT は正常もしくは前頭側頭葉の萎縮

2. ドパミントランスポーターシンチグラフィで線条体への取り込み低下
3. MIBG 心筋シンチグラフィで MIBG の心筋への取り込み低下
4. 脳血流シンチグラフィで前頭側頭葉の血流低下
5. 神経病理学的検討で黒質の神経細胞死と TDP-43 病理(主に脳幹や基底核の神経細胞質内の TDP-43 陽性の凝集体、神経細胞核やグリア細胞にも TDP-43 陽性凝集体が認められる。)

<重症度分類>

以下の①、②のいずれかを満たす場合を対象とする。

①Hoehn-Yahr 重症度分類を用いて3度以上。

②modified 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。

① Hoehn-Yahr 重症度分類

- 1度 一側性障害のみ。通常、機能障害は軽微又はなし。
- 2度 両側性の障害があるが、姿勢保持の障害はない。日常生活、就業は多少の障害はあるが行いうる。
- 3度 立ち直り反射に障害が見られる。活動はある程度は制限されるが、職種によっては仕事が可能であり、機能障害は、軽ないし中程度だがまだ誰にも頼らず一人で生活できる。
- 4度 重篤な機能障害を有し、自力のみによる生活は困難となるが、まだ支えなしに立つこと、歩くことはどうにか可能である。
- 5度 立つことも不可能で、介助なしではベッド上または車椅子が必要な生活を強いられる。

②modified 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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

130 先天性無痛無汗症

○ 概要

1. 概要

先天性無痛無汗症は、全身の無痛を主症状とする疾患で、運動麻痺を伴わない。温痛覚障害に自律神経障害を合併する遺伝性疾患群を、遺伝性感覚自律神経ニューロパチーと呼ぶが、このうち4型と5型が先天性無痛無汗症に相当する(4型と5型は明確な区別が困難で臨床症状がオーバーラップすること多いため、両者を含める)。4型は全身の温痛覚消失に、全身の発汗低下又は消失、様々な程度の精神発達遅滞を示す疾患であり、5型は全身の温痛覚消失を示すが発汗低下や精神発達遅滞を伴わない疾患である。しかし、4型と診断されても精神発達遅滞がごく軽度の患者、5型と診断されても軽度の発汗低下を示す患者もあり、近年これらはオーバーラップする疾患と考えられている。

2. 原因

遺伝性疾患であり、常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)を示す。4型は *NTRK1*(Neuropathic Tyrosine Kinase Receptor Type 1)の遺伝子変異が証明されているが、この変異が症状に結びつく詳細なメカニズムは判明していない。5型は *NGFB*(Nerve Growth Factor Beta)の遺伝子変異があり、軽症の症状を示すヘテロ結合の患者も報告されている。いずれも末梢神経の小径有髄線維(A δ 線維)および無髄線維(C線維)の減少が報告されているが、中枢神経系の症状の機序は不明である。前述のごとく、近年4型と5型はオーバーラップする疾患と考えられており、4型と考えられる患者で *NGFB* の遺伝子変異が証明されることがある。また5型とほぼ同一の表現型を示し、*SCN9A*(Sodium Channel, Voltage-gated, Alfa Subunit)の遺伝子変異を示す患者も報告されている。

3. 症状

全身の温痛覚が消失することにより、様々な症状を引き起こす。温痛覚による防御反応が欠如するため、皮膚、軟部組織、骨関節に様々な外傷を受けやすく、また受傷に気付かず重症化することもある。皮膚、軟部組織の外傷には、口腔粘膜や舌の損傷(咀嚼力の低下、齲歯、味覚障害等につながる。)、眼にはマイボーム腺機能低下などに起因するドライアイと角膜の痛覚欠失に伴う角膜損傷(角膜潰瘍点状表層角膜症などから視力低下につながる。)、全身の熱傷や凍傷を含む。骨関節では、下肢を中心に骨折、脱臼、骨壊死、関節破壊(Charcot 関節)などが多発し、下肢機能が廃絶し、移動機能が著しく低下する。特に4型で発汗低下がある場合は、体温コントロールがつかずに脳症を引き起こし、時に小児期に死に至る。発汗低下は、皮膚の潰瘍形成にもつながる。また、精神発達遅滞には適応障害、広汎性発達障害を合併することもあり、痛覚低下と相まって自傷行為が問題になることもある。また自分のみならず相手の痛みへの共感も欠如するために、社会性に問題を生じる。睡眠障害、および自律神経系の症状として、周期性嘔吐症を示す患者もいる。また機序は不明であるが、易感染性が存在すると考えられ、化膿性骨髓炎や関節炎、外科手術に伴う感染、蜂窩織炎などの合併が多い。

4. 治療法

根本的な治療法はない。患者・家族の教育を通じて骨折・脱臼や熱傷などを予防し、またこれらの早期発見、早期治療を心掛ける。クッション性の高い足底装具などの装具で外傷を予防したり、繰り返す脱臼や既に発症した関節破壊に対して装具治療を行うことがある。舌や口腔粘膜の外傷等を予防するために、歯に保護プレートを着用することがある。発汗低下がある場合には体温コントロールが重要であり、室温のコントロール、クールベストと呼ばれる着衣を必要とする。これらの患者ケアに関係する資料として、研究班が患者会に協力して作成したケアガイドやガイドラインがある（「先天性無痛症および無痛無汗症に対する総合的な診療・ケアのための指針（第2版）」、小児神経学会 HP、および島田療育センターHP 掲載）。

5. 予後

生命予後に関する詳細は不明であるが、予後に関係するのは、四肢の皮膚潰瘍などからの感染症と、不十分な体温コントロールであると考えられる。小児期に脳症で死亡する患者、成人期に蜂窩織炎から敗血症で死亡する患者を経験している。50 歳を超える患者は極めて少ない。

○ 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（遺伝子異常が関与しているが詳細は不明。）
3. 効果的な治療方法
未確立（根本的治療法はなく、合併症を防ぐための教育やケアにとどまっている。）
4. 長期の療養
必要（症状は一生継続し、骨関節の障害などは徐々に進行する。脳症や感染症リスクも生涯継続する。）
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
診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているとする。

○ 情報提供元

「先天性無痛無汗症」

研究代表者 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学分野 教授 室田浩之

研究分担者 島田療育センター 院長 久保田雅也

<診断基準>

先天性無痛無汗症は遺伝性感覚・自律神経ニューロパチーに属する疾患で、このうち4型と5型が相当する。

A. 主要徴候

1. 先天性に全身の温痛覚消失又は低下
2. 先天性に全身の発汗消失又は低下
3. 精神発達遅滞

B. その他の徴候と所見

1. 乳児期からの不明熱(体温調節障害)
2. 乳児期からの咬傷
3. 幼児期以降の関節障害と骨折、骨の変形などの異常

C. 重要な検査所見

1. 遺伝子解析(*NTRK1* 遺伝子の病的変異)
2. 遺伝子解析(*NGF* 遺伝子の病的変異*)
3. 遺伝子解析(*SCN9A* 遺伝子病的の変異)

<診断のカテゴリー>

以下のいずれかの場合、遺伝性感覚・自律神経ニューロパチー4型と診断する。

○Aの全てとBの1つ以上を満たす

○Aの1、2とBの1つ以上を満たす

○Aの1、2とCの1又は2を満たす

以下のいずれかの場合、遺伝性感覚・自律神経ニューロパチー5型と診断する。

○Aの1を満たすがAの2を満たさず、かつBの2又は3を満たす

○Aの1を満たすがAの2を満たさず、かつCの2又は3を満たす

* *NGF* 遺伝子変異の種類により、4型又は5型となる。

＜重症度分類＞

診断基準自体を重症度分類等とし、診断基準を満たすものを全て対象とする。

※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。

135 アイカルディ症候群

○ 概要

1. 概要

1965年に脳梁欠損、点頭てんかん、網脈絡膜症を三主徴として Aicardi らにより初めて報告された先天異常症候群である。様々な種類の脳形成障害、難治性てんかん発作、重度の知的発達の遅れを呈し、本疾患の本態は神経発生異常と考えられている。まれな疾患であり、原因も不明であるため治療法も確立されていない。

2. 原因

現時点では不明。患者の大部分が女児であることから、X 染色体顕性遺伝（優性遺伝）（男児では致死性）又は常染色体上の限性発現遺伝子の異常により女児にのみ発症するとも考えられている。de novo の均衡型転座(X;3)を伴う症例から遺伝子座は Xp22 にマッピングされているが、原因遺伝子の同定には至っていない。

3. 症状

脳梁欠損、てんかん性スパズム、網脈絡膜症(Lacunae)を三主徴とするが、てんかん性スパズムは他の発作型（多くは焦点運動起始発作）でも代替可能である。痙攣発作は生直後から3か月頃までに発症することが多く、全例に出現し、難治性である。脳波ではヒプスアリスミアの頻度は低く、左右独立した解離性サブプレッション・バーストが特徴的である。完全脳梁欠損は70%前後に認められ、部分欠損は前方欠損が多い。多小脳回と脳室周囲の異所性灰白質がほぼ全例に認められる。大脳半球の非対称性も特徴的である。約半数で半球間裂や脈絡叢に嚢胞が認められる。網脈絡膜裂孔は、通常両側性で、大きさの異なる複数の病変が視神経乳頭や黄斑部の周辺に存在する。

4. 治療法

てんかん発作に対しては ACTH、バルビツレート等の抗てんかん発作薬を用いるが、難治性である。

摂食障害や肺炎などが主な死因であることから、それらに対する予防や対症療法などの全身管理となる。根本治療はない。

5. 予後

中枢神経系の異常（脳回・脳室の構造異常、異所性灰白質、多小脳回、小脳低形成、全前脳胞症、孔脳症、クモ膜嚢胞、脳萎縮など）、重度の精神運動発達遅滞、筋緊張低下、眼症状（視神経・脈絡膜欠損）、骨格異常（椎体奇形、側弯、肋骨欠損、癒合、二分肋骨）、口唇口蓋裂、摂食障害、肺炎、腫瘍性病変を併発し、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(遺伝子変異が推定。)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみ。)

4. 長期の療養

必要(先天異常で生涯持続。)

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

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度の場合	1～5 全て
2 級程度の場合	3～5 のみ
3 級程度の場合	4～5 のみ

○ 情報提供元

「稀少てんかんの診療指針と包括医療の研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 病院長 今井克美

研究分担者 昭和医科大学医学部 小児科学講座 教授 加藤光広

<診断基準>

アイカルディ症候群の診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状

主要徴候

1. てんかん性スパズム※1
2. 網脈絡膜ラクナ(lacunae)^b
3. 脳梁欠損(完全／部分)
4. 皮質形成異常(大部分は多小脳回)※2
5. 脳室周囲(と皮質下)異所性灰白質※2
6. 頭蓋内嚢胞(たぶん上衣性)半球間又は第三脳室周囲
7. 脈絡叢乳頭腫

※1他の発作型(通常は焦点性)でも代替可能

※2全例に存在(又はおそらく存在)

B. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する:

線状皮膚欠損を伴う小眼球症(MLS)。先天性ウイルス感染。

<診断のカテゴリー>

Definite: A-1、2、3を必須とし、さらにA-4、5、6、7のいずれかの所見を認める

<参考事項>

症状

主要兆候

1. 視神経乳頭(と視神経)のcoloboma、しばしば一側性

支持徴候

2. 椎骨と肋骨の異常
3. 小眼球又は他の眼異常
4. 左右非同期性'split brain'脳波(解離性サプレッション・バースト波形)
5. 全体的に形態が非対称な大脳半球

検査所見

1. 画像検査所見: 脳梁欠損をはじめとする中枢神経系の異常(脳回・脳室の構造異常、異所性灰白質、多小脳回、小脳低形成、全前脳胞症、孔脳症、クモ膜嚢胞、脳萎縮など)がみられる。
2. 生理学的所見: 脳波では左右の非対称又は非同期性の所見がみられる。ヒプスアリスミア、非対称性のサプレッション・バースト又は類似波形がみられる。

3. 眼所見:網脈絡膜ラクナが特徴的な所見。そのほか、視神経乳頭の部分的欠損による拡大、小眼球などがみられる。
4. 骨格の検査:肋骨の欠損や分岐肋骨、半椎、蝶形椎、脊柱側弯などがみられる。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	精神障害や知的障害を認めないか、又は、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通に出来る。

	○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。 ○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。
2	精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。 ○「1」に記載のことが自発的あるいはおおむね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。 ○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。 ○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理はおおむね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。
3	精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。 ○「1」に記載のことがおおむね出来るが、支援を必要とする場合が多い。 ○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。
4	精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。 ○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。
5	精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。 ○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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。

136 片側巨脳症

○ 概要

1. 概要

片側巨脳症は、一側大脳半球が 2 脳葉以上にわたって対側よりも大きい状態のことであり、てんかん、不全片麻痺、知的発達及び運動発達の遅れの三主徴を呈する。片側巨脳症だけの孤発性、神経皮膚症候群などの基礎疾患を伴う症候性、患側の脳幹と小脳の肥大も伴う全片側巨脳症の 3 型がある。

2. 原因

脳の発生過程における神経細胞の増殖、遊走、分化の障害による大脳半球の過誤腫性過成長であり、幹細胞の異常な増殖の結果である。症候性では神経皮膚症候群に高率に合併し、表皮母斑症候群、伊藤白斑に高率で、色素失調症、Klippel-Trénaunay-Weber 症候群、Proteus 症候群、結節性硬化症、神経線維腫症 I 型に合併することがある。一部の患者の脳の病変切除組織から、mTOR シグナル経路の遺伝子、*PIK3CA*、*MTOR*、*AKT3* などの体細胞モザイク変異が見つかった。

3. 症状

胎児期に片側の巨脳を指摘されていることもある。典型的には、てんかん、不全片麻痺、知的発達・運動発達の遅れがみられる。てんかんは難治なことが多く、大部分は新生児期～乳幼児期に部分発作で発症する。発作型は、てんかん性スパズム、焦点起始運動発作、焦点起始両側強直間代発作が多い。大田原症候群、ウエスト症候群(乳児てんかん性スパズム症候群)を示すことが少なくなく、発達の遅滞や停滞をきたす。脳波では患側半球の異常が見られる。不全片麻痺は乳児期後半に顕在化する。

4. 治療法

てんかん発作は、種々の抗てんかん薬で抑制が試みられるが、治療抵抗性の場合が多い。てんかん発作が抑制されない場合は、早期に外科治療(半球離断術)を行うことで、約6割の症例で発作消失が期待できる。不全麻痺にはリハビリテーションが必要である。

5. 予後

病変の範囲や基礎疾患により、知的発達、運動発達の遅れは重度から軽度まで様々な程度で見られる。一般的に、孤発性に比べ、症候性では予後が不良であるとされている。てんかん発作の抑制は、本性の治療の主要な治療目標であり、抗てんかん薬で抑制されない場合は、半球離断術により、発作の消失と発達の改善が見込める。

○ 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)
100 人未満
2. 発病の機構
不明(一部の患者では遺伝子異常の関与が示唆される)
3. 効果的な治療方法
未確立(てんかん外科手術が効果的な例がある。)
4. 長期の療養
必要 (慢性的なてんかん重積状態と重度の発達遅滞の進行。)
5. 診断基準
あり(研究班作成)
6. 重症度分類
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分、「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度の場合	1～5 全て
2 級程度の場合	3～5 のみ
3 級程度の場合	4～5 のみ

○ 情報提供元

「稀少てんかんの診療指針と包括医療の研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 今井克美

研究分担者 国立精神・神経医療研究センター 小児神経科 齋藤貴志

<診断基準>

片側巨脳症の診断基準

A. 症状

1. 難治のてんかん発作(新生児期から乳幼児期に発症)
2. 不全片麻痺
3. 知的発達の遅れ

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見:特異的所見なし。
2. 画像検査所見:早くは新生児期又はその後の頭部 CT/MRI にて患側大脳半球が全体的あるいは部分的(二葉以上)に巨大化している。
3. 生理学的所見:脳波では、患側に焦点性突発性異常波をみることが多い。一見左右差に乏しく、全般性にみえる場合もある。
4. 病理所見:大脳皮質構造の乱れ、異型で未熟な神経細胞の多数出現、異所性神経細胞、グリオーシスなどがみられ、神経細胞系及びグリア細胞系両方の分化・遊走・成熟障害と考えられる所見。

C. 鑑別診断

巨大化しない片側性大脳皮質形成障害、限局性皮質異形成、左右差のある多小脳回、腫瘍性病変(グリア系腫瘍)など。

<診断のカテゴリー>

A症状のいずれか及び脳波所見(B3)にて片側巨脳症を疑うが、診断には頭部画像所見(B2)が必須で、診断の原則は患側大脳半球の二葉以上が対側より大きいことである。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分、「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

精神症状・能力障害二軸評価

(1)精神症状評価

○精神症状の評価は、知的障害による精神症状の評価を含み、知的障害そのものによる日常生活等の 障害は、「(2)能力障害評価」で判定するものとする。

1	症状がまったくないか、あるいはいくつかの軽い症状が認められるが日常生活の中ではほとんど目立たない程度である。
2	精神症状は認められるが、安定化している。意思の伝達や現実検討も可能であり、院内や施設等の保護的環境ではリハビリ活動等に参加し、身辺も自立している。通常の対人関係は保っている。

3	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達や現実検討にいくらかの欠陥がみられるが、概ね安定しつつあるか、または固定化されている。逸脱行動は認められない。または軽度から中等度の残遺症状がある。対人関係で困難を感じることもある。
4	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達が判断に欠陥がある。行動は幻覚や妄想に相当影響されているが逸脱行動は認められない。あるいは中等度から重度の残遺症状(欠陥状態、無関心、無為、自閉など)、慢性の幻覚妄想などの精神症状が遷延している。または中等度のうつ状態、そう状態を含む。
5	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達に粗大な欠陥(ひどい減裂や無言症)がある。時に逸脱行動が見られることがある。または最低限の身の清潔維持が時に不可能であり、常に注意や見守りを必要とする。または重度のうつ状態、そう状態を含む。
6	活発な精神症状、人格水準の著しい低下、重度の認知症などにより著しい逸脱行動(自殺企図、暴力行為など)が認められ、または最低限の身の清潔維持が持続的に不可能であり、常時嚴重な注意や見守りを要する。または重大な自傷他害行為が予測され、嚴重かつ持続的な注意を要する。しばしば隔離なども必要となる。

※2 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	精神障害や知的障害を認めないか、又は、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通に出来る。 ○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。 ○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。
2	精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。 ○「1」に記載のことが自発的あるいはおおむね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。 ○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。 ○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理はおおむね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。
3	精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。

	○「1」に記載のことがおおむね出来るが、支援を必要とする場合が多い。 ○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。
4	精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。 ○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。
5	精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。 ○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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。

137 限局性皮質異形成

○ 概要

1. 概要

大脳皮質における局所的な発生異常(神経細胞の発生、増殖及び遊走の障害)に関連した病巣により、主としててんかん発作を呈する。主に乳幼児～学童期に発症するが、中学生以降あるいは成人でも発症する。MRIにより限局性の皮質を主体とする特徴的な異常所見で検出される一方、MRI異常を欠き病理診断で明らかになる場合もある。大脳皮質神経細胞の配列が様々な程度に乱れる。病理組織学的所見の特徴からタイプ分類がなされる。大脳皮質のどこにでも生じうる。

2. 原因

原因は不明で遺伝的素因は知られていないが、FCDタイプ2の発生には発達中の脳における体細胞遺伝子の突然変異が関与している。特に細胞の分化・増殖に関連するPI3K-AKT3-mTORシグナル伝達経路の遺伝子(*AKT3*, *DEPDC5*, *NPRL2*, *NPRL3*, *PIK3CA*, *RHEB*, *MTOR*, *TSC1*, *TSC2*)の突然変異が高率に報告されている。

3. 症状

限局性皮質異形成の存在部位に応じててんかん発作症状は多彩である。乳幼児ではてんかん性脳症(てんかんが認知機能を進行性に障害する。)を呈することもある。長じては、主として部分てんかんを呈し、異形成を中心としたてんかん焦点の発作症状を示す。てんかん重積状態を来すこともある。

4. 治療法

抗てんかん発作薬が積極的に用いられるが、難治である。異形成が画像診断で同定でき、臨床所見や脳波所見と一致する場合には切除手術や凝固手術が行われる。しかし、しばしば異形成の広がり推定することが困難であり、十分な切除や凝固が行われないとてんかん発作が消失しない。また、異形成が機能的に重要な脳部位(運動皮質や言語領域など)を巻き込んでいる場合や、異形成が多発性の場合には、切除手術は困難である。

5. 予後

てんかんが進行性に増悪することは少ないが、年齢とともに発作が軽減することもなく、てんかんは難治なままである。頻発する発作による社会的な支障は極めて大きい。けいれん重積状態になり重篤な後遺症を残すこともある。

○ 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(原因解明の手がかりは得られていない。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法として抗てんかん薬治療が行われるが、難治である。)
4. 長期の療養
必要(生涯持続する。外科治療後も薬物の継続が必要なことが多い。)
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
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

○ 情報提供元

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「稀少てんかんの診療指針と包括医療の研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 今井克美

研究分担者 新潟大学脳研究所 病理学教授 柿田明美

研究分担者 自治医科大学 附属病院長・脳神経外科教授 川合謙介

<診断基準>

限局性皮質異形成(FCD)の診断基準

【FCD の分類】

FCD タイプ 1¹⁾ 1a 微小柱状構造の増生 1b 層構造の異常 1c 垂直および水平方向の異常

FCD タイプ 2¹⁾ 2a 異型ニューロン 2b 異型ニューロンとバルーン細胞

FCD タイプ 3¹⁾ 3a 海馬硬化症に関連する皮質層形成異常

3b 脳腫瘍に近接する皮質層形成異常

3c 脳血管奇形に近接する皮質層形成異常

3d 脳卒中など周産期病変に近接する皮質層形成異常

白質の異常¹⁾ 異所性ニューロン過多¹⁾を伴う mMCD²⁾ 乏突起細胞の増生を伴う mMCD(MOGHE)³⁾

組織病理学的に明確な FCD 像を欠くもの¹⁾ 皮質構造異常を確定できず組織病理学的に FCD タイプ 1～3 に当てはまらない⁴⁾

- 1) 大脳皮質構築異常の検出と分類に免疫組織化学染色を行うことが推奨される。用いる抗体は NeuN, neurofilaments, vimentin, MAP2, CD34, OLIG2, GFAP, または α B-crystallin である。適切な免疫組織化学染色が行われていない場合には“未特定 not otherwise specified (NOS)”の用語を用いる(例えば“FCD type I (NOS)”など)。
- 2) 軽微大脳皮質形成異常 mild malformation of cortical development (mMCD)。海馬硬化症、脳腫瘍、血管奇形などの原発病変と関連しない。
- 3) MOGHE は基本的に白質の異常だが、MRI で異常な脳溝や脳回を認めることもあり、これらの合併により FCD と診断されることが多い。
- 4) 臨床的に FCD が疑われる症例でこの分類を行う場合は、解剖学的に確定できない点を説明する報告書が推奨される。

A. 症状

1. 種々のてんかん発作がみられる。
2. 乳幼児～学童期に多いが、中学生以降あるいは成人でも発症する。
3. 知的発達の遅れなどの他の障害を伴うこともある。

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見: 特異的所見なし。
2. 画像検査所見: FCD タイプ 2b の 70%は MRI で描出される。脳回パターンの異常、大脳皮質厚の異常の他、皮質白質境界の不鮮明、FLAIR 撮像での高信号が FCD やその周辺の白質に見られる。FCD タイプ 2b に特徴的な所見である transmantle sign は FCD から脳室に向かう線状の高信号である。MRI で描出されない病変はほとんどがタイプ 2a である。MRI での描出率は磁場強度、撮像法、画像処理の影響を受けるが、3T でも描出されない FCD タイプ 2 は存在しうる。SPECT による局所脳血流変化や FDG-PET による糖代謝低下は診断の参考になる。

3. 生理学的所見：脳波では局在性異常波が記録される。特に反復性棘波が記録されると FCD の可能性が高い。脳磁図による双極子の集積も参考になる。
4. 病理所見：FCD タイプ2は、皮質神経細胞の配列が激しく乱れ、異型細胞の出現を伴う。一方、FCD タイプ1は、皮質神経細胞の配列に乱れを認めるものの、異型細胞を伴わない。そこでは、皮質分子層における神経細胞数の増加、皮質第2層における神経細胞数の増加、神経細胞の集簇像、皮質下白質における異所性神経細胞数の増加、白質内異所性灰白質結節、あるいは多小脳回にみられる脳回パターンの異常が様々な程度と組み合わせで観察される。FCD タイプ3は、海馬硬化症、腫瘍、血管奇形など病因論的に異なる他の病変の周囲にみられる皮質構築異常である。

C. 鑑別診断：種々の腫瘍、血管病変、結節性硬化症などを鑑別する。

<診断のカテゴリー>

症状A1と検査B3からてんかんと診断し、その病因検索の一つとして検査B2(MRI)を行う。FCD タイプ2b は多くの場合この段階で確定する。また、薬剤抵抗性てんかんに対して焦点切除手術が行われた場合には、切除標本に対する検査 B4 から FCD と診断される。最終的な確定診断は検査 B4 によるが、FCD タイプ2b に特徴的な MRI 所見があれば検査 B4 がなくとも検査 B2 までで FCD タイプ2b と確定する。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	精神障害や知的障害を認めないか、又は、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通に出来る。 ○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。 ○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。
2	精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。 ○「1」に記載のことが自発的あるいはおおむね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。 ○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。 ○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理はおおむね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。
3	精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。 ○「1」に記載のことがおおむね出来るが、支援を必要とする場合が多い。 ○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きい。

	いと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。
4	精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。 ○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。
5	精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。 ○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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。

140 ドラベ症候群

○ 概要

1. 概要

生後 1-20 か月(多くの場合 2-15 か月)の健常児に発症し、全身もしくは片側性のけいれん性発作を繰り返し、薬物治療に抵抗性、という特徴をもつ。発作は発熱、入浴、ワクチン接種により誘発されやすく、遷延するてんかん重積や発作群発となりやすい。1歳以降に知的および運動発達の遅れや運動失調が出現することが多く、ミオクロニー発作や欠神発作、焦点発作を伴うこともある。原因として *SCN1A* 遺伝子の異常を高率に認める、てんかん性脳症の1つ。

2. 原因

SCN1A 遺伝子内の病的バリエントを 75%に、微細欠失を数%に認める。*SCN1B*、*SCN2A*、*GABRG2* などの病的バリエントの報告も希にある。約 20%では病的バリエントは明らかではない。

3. 症状

全身又は片側性のけいれん性発作を反復し、焦点発作、ミオクロニー発作、非定型欠神発作などがみられることもある。発作は発熱や入浴、ワクチン接種によって誘発されやすい。間欠光刺激や模様注視によって発作や脳波異常が誘発されることがある。けいれん性のてんかん重積ないしは群発を起こしやすい。1歳以降に発達遅滞や運動失調が出現することが多い。

4. 治療法

バルプロ酸、クロバザム、スチリペントール、臭化剤、トピラマート、フェンフルラミンなどに効果を期待できる。ケトン食療法などのてんかん食が有効な場合があるが、外科治療は一般に有効ではない。カルバマゼピン、ラモトリギン、フェニトインによって発作が悪化することがある。けいれん性のてんかん重積に対しては病院外使用が可能なミダゾラム口腔用液の早期投与に効果を期待でき、病院内ではベンゾジアゼピン系もしくはバルビツール系薬剤などの静脈内投与を行う。

5. 予後

上記治療により、けいれん性てんかん重積の減少や各種てんかん発作の減少・軽減を期待できるが、完全に治癒することはない。経過とともに極めて高率に知的発達症、神経発達症、運動失調などを伴い、成人期に自立した生活を送ることは稀である。思春期までの死亡率が約 10%との報告があり、突然死や急性脳症による死亡率が高いとされる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数 推定 4000 人とされるが未診断例も少なくない。(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(約 80%に *SCN1A*, *SCN1B*, *SCN2A*, *GABRG2* などの遺伝子に病的バリエントを認めるが、難治性てんかんや各種神経合併症を生じるメカニズムは十分には解明されていない。)
3. 効果的な治療方法
未確立(てんかん発作を軽減させることはできるが、消失に至ることは極めて稀である。)
4. 長期の療養
必要(成人に至ってもてんかん発作を繰り返すことが多く、自立した生活を送ることは稀である。)
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
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度の場合	1～5 全て
2 級程度の場合	3～5 のみ
3 級程度の場合	4～5 のみ

○ 情報提供元

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「稀少てんかんの診療指針と包括医療の研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 今井克美

<診断基準>

Definite および Probable を対象とする。

ドラベ症候群の診断基準

A. 症状

1. 全身又は片側のけいれん性発作を反復する。
2. 発熱、入浴、もしくはワクチン接種による発作誘発がある
3. けいれん性のでんかん重積ないし発作群発がある
4. 焦点発作、ミオクロニー発作、非定型欠神発作、意識混濁発作も出現することがある

B. 検査所見

画像検査:てんかんの原因と考えられる異常を認めないが、幼児期以後は非特異的大脳萎縮や海馬萎縮を認めることがある。

C. 遺伝学的検査

推奨される。 *SCN1A* 遺伝子内の病的バリエントを 75%に、微細欠失を数%に認める。*SCN1B*、*SCN2A*、*GABRG2* などの病的バリエントを稀に認める。約 20%では病的バリエントは明らかではない。ドラベ症候群を呈さない片親に同遺伝子変異の性腺モザイクを認めることが稀にあり、遺伝相談では注意を要する。

D. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

複雑型熱性けいれん、素因性熱性けいれんプラススペクトラム、焦点てんかん、乳児ミオクロニーてんかん、レノックス・ガストー症候群、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、PCDH19 関連症候群、早期乳児発達性てんかん性脳症。

<診断のカテゴリー>

神経学的異常の明らかなでない児が生後 1-20 か月でA1を発症し、A2、B を満たし、A3、4のいずれかを有し、D の各疾患について臨床脳波学的に除外されるもののうち、

Definite: 遺伝子検査において本症候群責任遺伝子の病的バリエントを有するもの

Probable: 遺伝子検査において本症候群責任遺伝子の病的バリエントを有さないか未検査のもの

<参考事項>

検査所見

1. 血液・生化学的検査:特異的所見なし。
2. 病理検査:特異的な所見なし。
3. 生理学的検査:脳波では背景活動の徐波化、広汎性(多)棘徐波、多焦点性棘波が年齢に伴って消長する。
4. 運動・高次脳機能検査:幼児期以後に中等度以上の知的発達症、神経発達症、運動失調を伴うことが多い

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	精神障害や知的障害を認めないか、又は、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通に出来る。 ○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。 ○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。

2	精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。 ○「1」に記載のことが自発的あるいはおおむね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。 ○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。 ○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理はおおむね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。
3	精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。 ○「1」に記載のことがおおむね出来るが、支援を必要とする場合が多い。 ○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。
4	精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。 ○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。
5	精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。 ○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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。

143 ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん

○ 概要

1. 概要

乳幼児期に発症する小型運動発作(ミオクロニー発作、失立発作、脱力発作など)を伴うてんかん群は、その特異な発作型や治療抵抗性で世界的に早くから注目されてきた。中でも1歳以上になってから発症するものとしてレノックス・ガストー症候群(Lennox-Gastaut 症候群:LGS)が、全般性遅棘徐波と強直発作、非定型欠神発作などの多彩な発作型を持つ独立したてんかん症候群として確立されたが、その後、Doose らは正常発達幼児で、遺伝性素因を背景としミオクロニー脱力発作を主徴とする「ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん」を提唱した。潜因性 LGS、乳児重症ミオクロニーてんかんや乳児良性ミオクロニーてんかんとの違いが問題となった時期もあるが、1989 年国際てんかん症候群分類より独立したてんかん症候群として認知された。

2. 原因

痙攣性疾患の家族歴が高頻度であり、遺伝性疾患が想定されているが、まだ不明である。

3. 症状

てんかん発症前の発達は通常は正常～軽度遅滞、生後6か月～8歳の発症(2～6歳が多い)で、てんかん発作型は主発作型として①ミオクロニー屈曲発作、②ミオクロニー脱力発作/脱力発作によるてんかん性転倒発作が最も重要で必須である。①ミオクロニー屈曲発作では、一瞬の軀幹の前方屈曲、特に腰のところで屈曲し、勢いよく前方に放り投げられるように転倒し、②ミオクロニー脱力あるいは脱力発作では、文字通り、全身あるいは立位を維持する姿勢制御筋の突然の脱力により、患者が転倒する。しかし、意識障害はなく、すぐに回復し立ち上る。その他に③欠神発作(重積)、全般強直間代発作を合併する。睡眠時の全般強直発作は、一部の予後不良例に合併することが多い。発作間欠期脳波所見では全般性2～6Hz 棘徐波あるいは多棘徐波異常を認め、背景脳波に単形性の両側頭頂部 θ 律動の存在が特徴とされるが、すべての患者で認められるわけではない。持続性の焦点性異常は認めない。

4. 治療法

抗てんかん発作薬治療に抵抗性とされるが、バルプロ酸、エトスクシミド、レベチラセタム、クロナゼパム、クロバザムなどで効果が期待される。これらが無効の場合ケトン食治療の有効性が高い。

5. 予後

予後: 50～80%の症例で発作は軽快する。知的予後は中度遅滞から正常まで様々であるが、臨床経過が短時間であるほど良好である。

○ 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(抗てんかん薬が有効な場合がある。)

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり。)

6. 重症度分類

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者の日常生活及び社会生活を総合的に支援するための法律(以下「障害者総合支援法」という。)における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

○ 情報提供元

「稀少てんかんの診療指針と包括医療の研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 今井克美

研究分担者 東京女子医科大学 小児科 准講師 伊藤進

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 症状

1. 発症までの発達が通常は正常～軽度遅滞
2. 生後6か月～8歳発症のミオクロニー脱力発作
3. 全般強直間代発作、欠神発作、ミオクロニー発作の合併
4. 20～50%で経過中に強直発作を合併

B. 検査所見

1. 画像検査所見：正常
2. 生理学的所見：発作間欠期脳波所見で、全般性2～6Hz 棘徐波あるいは多棘徐波異常を認め、背景脳波に単形性の両側頭頂部 θ 律動を認めることもある。持続性の焦点性異常は認めない。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ウエスト症候群(乳児てんかん性スパズム症候群)、乳児ミオクロニーてんかん、睡眠時棘徐波活性化を示す(発達性)てんかん性脳症、レノックス・ガストー症候群、亜急性硬化性全脳炎、神経セロイドリポフスチン症2型

<診断のカテゴリー>

Definite：症状A1、2及びB2を満たしCの鑑別すべき疾患を除外できる

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度

イ、口の発作が月に1回以上ある場合 ハ、二の発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、口の発作が月に1回未満の場合 ハ、二の発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	精神障害や知的障害を認めないか、又は、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通に出来る。 ○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。 ○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。
2	精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。 ○「1」に記載のことが自発的あるいはおおむね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。 ○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。 ○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることが出来る。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理はおおむね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。
3	精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。 ○「1」に記載のことがおおむね出来るが、支援を必要とする場合が多い。 ○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労

	継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。
4	精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。 ○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。
5	精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。 ○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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。

- 144 レノックス・ガストー症候群
- 145 ウエスト症候群
- 146 大田原症候群
- 147 早期ミオクロニー脳症
- 148 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん

○ 概要

1. 概要

乳幼児期に発症するてんかんの中には、年齢依存性に発症し、発作コントロールが難しく、知的予後が不良なてんかん症候群が複数ある。近年、発達性てんかん性脳症と呼ばれ、原因は一部共通することはあるが、多くは異なり、発作症状や脳波の特徴、治療方法も異なるため、異なる疾患の集合体である。ここでは、こうした症候群のうち、レノックス・ガストー症候群、ウエスト症候群、大田原症候群、早期ミオクロニー脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんを取り上げた。

1) レノックス・ガストー症候群 (Lennox-Gastaut 症候群)

小児期に発症する難治性てんかんを主症状とするてんかん症候群で、①強直発作や非定型欠神発作、脱力発作を中心とした多彩なてんかん発作が出現、②睡眠時の速波律動、全般性遅棘徐波複合といった特徴的な脳波所見がある、③知的障害や失調症状、睡眠障害などを合併する。

2) ウエスト症候群 (West syndrome)

その成因は多彩である。発症前の発達は、重度の遅れがある場合から正常発達までである。発症年齢は生後1～24 か月で、好発年齢は生後3～12 か月である。その発作は、座位や立位では頭部を一瞬垂れるてんかん性スパズム (Epileptic spasms) で、単独でも出現するが、多くは「シリーズ形成」と称される様に周期性(5～40 秒毎)に群発するのが特徴である。脳波所見も特徴的で、ヒプスアリスミアと表現される無秩序な高振幅徐波と棘波から構成される特異な発作間欠期脳波や、多焦点性、焦点性てんかん様放電が覚醒時、睡眠時を問わずほぼ連続して出現する。発作予後、知的予後は不良である。ACTH 療法やビガバトリンが有効な場合があるが、30～40%の症例は、その後にレノックス・ガストー症候群に移行する。

3) 大田原症候群

重症の発達性てんかん性脳症。早期乳児てんかん性脳症(EIEE)とも言う。新生児～乳児期早期に発症し、てんかん性スパズムを主要発作型とする。焦点発作を伴うこともある。脳波ではサプレッション・バーストパターンが覚醒時・睡眠時を問わず出現する。脳形成異常や遺伝子変異など原因は多様。発達に伴い、ウエスト症候群やレノックス・ガストー症候群へと年齢的変容を示す。

4) 早期ミオクロニー脳症

生後 1 か月以内(まれに 3 か月以内)に発症する重篤なてんかん性脳症で、眼瞼、顔面、四肢などの不規則で部分的な、ばらばらで同期しないミオクローヌス(易変ミオクローヌス)ではじまり、次いで微細な発作、自動症、無呼吸、顔面紅潮などを伴う多彩な焦点運動発作が現れる。時に全身性ミオクローヌス、まれには後に強直発作、てんかん性スパズムを示す。脳波はサプレッション・バーストパターンを示し、睡眠時により明瞭になる(睡眠時のみのこともある)。発作は極めて難治で、発作予後、発達予後ともに極め

て不良であり、半数は 1 歳以内に死亡し、生存例も全て寝たきりになる。基礎疾患として代謝異常症が多いとされるが、わが国では脳形成異常が少なくない。家族発症もあり、常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)が疑われている。

5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん

けいれん発症までの発達が正常な生後 6 か月未満の児におこるてんかん性脳症で、発作中に脳波焦点が対側または同側の離れた部分に移動してそれに相応する多様な焦点性運動発作を示し、後に多焦点性の発作がほぼ連続するようになる。発作焦点部位の移動に伴い、眼球・頭部の偏位、瞬目、上下肢や顔面・口唇・口角・眼球の間代や部分強直、咀嚼、無呼吸、顔面紅潮、流涎、あるいは焦点起始両側強直間代発作など多様に変化する。初期には無呼吸、チアノーゼ、顔面紅潮などの自律神経症状が目立つことがあるが、てんかん性スパズムを示すことはほぼなく、ミオクロニー発作はみられない。既存の抗てんかん薬やステロイド、ビタミン剤、ケトン食などは無効で、臭化カリウムが最も有効であるが、発作予後、発達予後ともに極めて不良である。発症時の頭部 MRI には異常はない。発症の原因となる遺伝子異常が判明しつつある。

2. 原因

1) レノックス・ガストー症候群

基礎疾患として脳形成異常や、低酸素性虚血性脳症、外傷後脳損傷、脳腫瘍、代謝異常、染色体異常、先天奇形症候群、遺伝子異常などがあるが、共通する病態は見出されていない。近年、レノックス・ガストー症候群の中に、*GABRB3*、*ALG13*、*SCN8A*、*STXBP1*、*DNM1*、*FOXG1*、*CHD2* の遺伝子変異を有する症例が報告されている。

2) ウエスト症候群

新生児低酸素性虚血性脳症、染色体異常症、先天奇形症候群、脳血管障害、結節性硬化症、未熟児傍側脳室白質軟化症、出血などが主な原因として含まれるが原因不明のことも多い。*ARX*、*STK9/CDKL5*、*SPTAN1*、*STXBP1* などの遺伝子変異を有する例もある。

3) 大田原症候群

脳形成異常をはじめとする多様な脳障害を基礎疾患とするが、原因不明の例もあり、また遺伝子異常(*ARX*、*STXBP1*、*CASK*、*KCNQ2*、*SCN2A* など)を背景としていることもある。

4) 早期ミオクロニー脳症

種々の代謝異常症(非ケトン性高グリシン血症、D-グリセリン酸血症、メチルマロン酸血症、カルバミルリン酸合成酵素による高アンモニア血症、プロピオン酸血症など)が多いとされているが、わが国では脳形成異常が少なくない。非定型的であるがピリドキシン依存性の事例もある。一部の症例からは、*SLC25A22*、*SIK1*、*ERBB4*、*AMT*、*PIGA* などの遺伝子異常が見つかった。

5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん

かつては原因不明とされたが、現在では、患者の一部は遺伝子異常が原因で発症することがわかってきており、*KCNT1*、*SCN2A*、*SCN1A* の異常の頻度が高い。

3. 症状

1) レノックス・ガストー症候群

中心的な発作は、強直発作、非定型欠伸発作、脱力発作で、それぞれ特有の発作症状と脳波所見を有する。精神発達遅滞は、90%以上に合併する。失調や睡眠障害を呈すること多い。

強直発作は診断の必須条件となった発作で睡眠時に比較的多く認められ、体幹筋を中心に左右対称性に筋収縮を数秒から1分程度認める。経過の最後まで残る中核的な発作で、頻度は多い。非定型欠伸発作は意識が軽く減損する発作で、ミオクローヌスが不規則に出現したり、ごく短い強直を伴ったりすることもある。持続時間は5～30秒程度が多い。ときに、数時間から数か月間続く非けいれん性てんかん重積状態になることもある。重力に抗して頭部や身体を支えている筋群の緊張が一瞬失われる脱力発作で、頭部屈曲や突然の転倒を引き起こし、頭部や顔面に受傷することがある。

2) ウェスト症候群

i) 発症年齢: 生後1～24か月で、好発年齢は生後3～12か月である。 ii) てんかん発作型: 覚醒直後に好発し、しばしば群発(シリーズ形成)するてんかん性スパズムは約5～40秒周期(約10秒程度が多い)で出現する極短時間の四肢の筋攣縮(座位では一瞬の頭部前屈を伴う)が特徴である。左右対称のことが多いが、非対称性や体の一部であったり脱力を伴う場合もある。

3) 大田原症候群

生後3か月以内、特に新生児期にてんかん性スパズムで発症する。シリーズ形成性あるいは単発で出現し、覚醒時、睡眠時のいずれでも起こり、発作頻度は高い。焦点発作を伴うこともある。

4) 早期ミオクローニー脳症

ほとんどが生後1か月以内(特に1週間以内)にはじまり、睡眠時・覚醒時ともに見られる不規則で部分的なミオクローヌス(易変ミオクローヌス: 眼瞼、顔面、四肢の小さなぴくつきで始まり、ある部位から他の部位に移動し、ばらばらで同期しない、一見、焦点間代発作にも見える)で発症し、次いで微細な発作、自動症、無呼吸、顔面紅潮などを伴う多彩な焦点発作を示す。易変ミオクローヌスは通常は2週～3か月で消失する。時に全身性ミオクローヌス、後に強直発作や反復するてんかん性スパズムを示すこともあるが、まれである。

5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん

一側の焦点運動発作で初発し、半数の例で焦点起始両側強直間代発作をきたす。発作焦点部位の移動に伴い、眼球・頭部の偏位、眼瞼のぴくつきや眼球の間代、上下肢や顔面・口角の間代や強直、咀嚼、強直間代発作など多様に変化し、無呼吸、顔面紅潮、流涎などの自律神経症状を高頻度に伴い、特に無呼吸発作は初期には半数で認められ、経過中には4分の3の症例で認められる。ミオクローニー発作はみられないとされる。発作は次第に頻度を増し、2～5日間群発して頻発する。ほぼ持続的に頻発する発作は1か月から1歳くらいまで続き、発達の遅れが顕在化する。その後は、発作は頻発しなくなる。わが国の例では群発型けいれん重積がほとんどの例で認められる。

4. 治療法

1) レノックス・ガストー症候群

バルプロ酸、ベンゾジアゼピン系薬剤、ラモトリギン、トピラマート、ルフィナミドなどが使用されるが、極めて難治である。特殊な治療法として、ケトン食療法やてんかん外科手術も有効なことがある。

2) ウエスト症候群

有効率の観点より第1選択薬は ACTH 治療であるが、特に結節性硬化症においてはピガバトリンも第1選択薬となる。ACTH 治療は副作用も多いため、まず有効性は劣るがより副作用の少ないゾニサミド、バルプロ酸、クロナゼパムやビタミン B6 大量療法が試みられている。また、ケトン食療法も選択肢となる。頭部画像診断で限局性皮質脳異形成や片側巨脳症が存在して切除・離断可能な場合にはてんかん外科治療も行われる。

3) 大田原症候群

根治的な治療法はない。フェノバルビタール、ビタミン B6、バルプロ酸、ゾニサミド、ACTH などが試みられる。片側巨脳症などの脳形成異常を基盤とする手術可能な症例は早期にこれを考慮する。

4) 早期ミオクロニー脳症

通常の抗てんかん薬やホルモン治療 (ACTH など)、ケトン食療法などが行われるが、極めて難治である。代謝異常症が基礎にある場合はその治療で改善する場合もある。易変ミオクロヌスは数週間あるいは数か月後に消失するが、焦点発作は持続し、治療抵抗性である。

5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん

極めて難治で、通常の抗てんかん薬、ステロイド、ケトン食、ビタミン剤 (ビタミン B6 など) は無効なことが多く、ピガバトリン、カルバマゼピンはけいれんを悪化させることがある。有効の報告例が多いのは臭化カリウムである。*KCNT1* 遺伝子の異常に対し、*KCNT1* の部分的な拮抗薬である抗不整脈薬キニジンの有効例が報告されている。

5. 予後

1) レノックス・ガストー症候群

完全に発作が消失する例は少なく、慢性に経過する。長期経過中にレノックス・ガストー症候群の特徴が消え、全般てんかんや焦点てんかんに変容することがある。発作は減少しても、知的障害や運動症状、行動障害などが残存し、ほぼ全例が自立不可能である。抗てんかん薬は、生涯にわたって必要である。死亡率は不明だが、発作そのものよりも合併症や事故により死亡する症例が多い。

2) ウエスト症候群

発作の短期予後では ACTH 療法などにより 50~80% の症例が軽快するが、長期予後では約 50% の症例でてんかんが持続する。また 80~90% の症例で精神遅滞を呈し、自閉症の合併も高率である。

3) 大田原症候群

てんかん発作は難治であり、重度の知的障害や運動障害を伴う。

4) 早期ミオクロニー脳症

易変ミオクロヌスは 2 週~3 か月で消失するが、焦点起始発作は難治で、最重度の知的障害、運動障害が認められる。

5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん

発症前は正常発達だが、てんかん発作は難治で、発作予後、発達予後ともに不良なことが多い。

○ 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 404 人(指定難病 144—148 を合わせて))

- 1) レノックス・ガストー症候群: 218 人
- 2) ウエスト症候群: 141 人
- 3) 大田原症候群: 100 人未満
- 4) 早期ミオクロニー脳症: 100 人未満
- 5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん: 100 人未満

2. 発病の機構

- 1) レノックス・ガストー症候群: 不明(脳内ネットワークの異常)
- 2) ウエスト症候群: 不明(脳内ネットワークの異常と考えられるが、基礎疾患は多様であり、脳形成異常や遺伝子変異を背景とする例がある一方で原因不明の例もある。)
- 3) 大田原症候群: 不明(脳内ネットワークの異常と考えられるが、基礎疾患は多様であり、脳形成異常や *STXBP1* などの遺伝子変異を背景とする例がある一方で原因不明の例もある。)
- 4) 早期ミオクロニー脳症: 不明(基礎疾患はあっても多様、遺伝子異常も稀である。)
- 5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん: 不明(*KCNT1* などの遺伝子異常が見つかる例がある一方で原因不明の例もある。)

3. 効果的な治療方法

- 1) レノックス・ガストー症候群: 未確立(抗てんかん薬の調整、てんかん外科手術、食事療法等で一部改善する場合もあるが、寛解しない。)
- 2) ウエスト症候群: ある程度確立(ACTH 治療、vigabatrin の有効例があるが、再発例や無効例も多い)
- 3) 大田原症候群: 未確立(抗てんかん薬の調整、てんかん外科手術、食事療法等で一部改善する場合もあるが、必ずしも寛解しない。発作抑制ができた場合でも障害は残る。)
- 4) 早期ミオクロニー脳症: 未確立(難治で、通常の抗てんかん薬は無効。)
- 5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん: 未確立(難治で、通常の抗てんかん薬で寛解することは難しい。)

4. 長期の療養

- 1) レノックス・ガストー症候群: 必要(精神運動発達遅滞を呈することが多く、ほぼ全例で自立困難。)
- 2) ウエスト症候群: 必要(成人に至っても自立した生活を送ることが困難な場合が多い。)
- 3) 大田原症候群: 必要(てんかん発作は難治であり、重度の知的障害や運動障害を伴う。ほぼ全例で自立困難である。)
- 4) 早期ミオクロニー脳症: 必要(発作予後、発達予後ともに不良で、最重度の知的障害、運動障害を伴う。)
- 5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん: 必要(発作予後、発達予後ともに不良なことが多い)

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

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

○ 情報提供元

「稀少てんかんの診療指針と包括医療の研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 今井克美

分担研究者 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 青天目信

分担研究者 東京女子医科大学 小児科 准講師 伊藤進

分担研究者 岡山大学学術研究院医歯薬学域発達神経病態学 准教授 秋山倫之

分担研究者 国立精神・神経医療研究センター脳神経小児科 齋藤貴志

<診断基準>

発達性てんかん性脳症は、それぞれ異なる疾患であり、個別の診断基準がある。

1)レノックス・ガストー症候群の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

1. 発症時期は小児期(主に8歳未満で、3～5歳が最多)
2. 複数のてんかん発作型を有すること。
3. 精神発達遅滞を合併する。

B. 発作症状

1. 強直発作を有すること。
2. 非定型欠神発作を有すること、又は有していたこと。
3. 脱力発作を有すること、又は有していたこと。

C. 検査所見

1. 脳波 睡眠中の速波律動(全般性・両側対称性の 10～20Hz の速波律動)と、全般性遅棘徐波複合(2～2.5Hz の棘徐波・鋭徐波複合)を認める。
2. 血液・生化学的検査所見・画像検査所見・病理所見は、特異的なものはない。

D. 鑑別診断

ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、非定型良性焦点てんかん、睡眠時棘徐波活性化を示す発達性てんかん性脳症あるいは睡眠時棘徐波活性化を示すてんかん性脳症、ドラベ症候群を鑑別する。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの3項目とBの3項目とCの1を満たす

Probable: Aの3項目とBのうち2項目以上とCの1を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外できる

Possible: Aの3項目とBのうち1項目以上とCの1を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外できる

※遺伝学的検査に特異的なものはない。

2) ウエスト症候群の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

1. 発症年齢は生後1～24 か月（多くは3～12 か月）。
2. 屈曲、伸展、または混合性のてんかん性スパズム(ES)。しばしば群発(シリーズ形成)する。
3. 全般性の発達停滞ないし退行: てんかん性スパズム発症後の発達鈍化はあるが、経過初期にはみられないこともある(既存の重大な発達障害を持つ児では判断困難)。

B. 検査所見

1. 生理学的検査: 発作間欠期脳波所見でヒプスアリスミア、多焦点性、焦点性てんかん様放電(てんかん性スパズム発症後すぐにみられることがある)がみられる。

C. 鑑別診断

早期乳児発達性てんかん性脳症、乳児ミオクロニーてんかん、良性睡眠時ミオクローヌス、乳児期の良性ミオクローヌス、乳児痙攣、胃食道逆流あるいは Sandifer 症候群、乳児期の身震い発作、benign infantile head drops、過剰驚愕症を鑑別する。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの3項目とBを満たす

Probable: Aの1、2とBを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外できる

Possible: Aの1、2のみ満たす

※遺伝学的検査では数多くの原因遺伝子が報告されている。

3)大田原症候群の診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状

生後3か月以内、特に新生児期に発症するてんかん性スパズム。焦点発作を合併することもある。

B. 検査所見

脳波所見:発作間欠期に覚醒時と睡眠時で持続するサプレッション・バーストパターン(ただし脳波が睡眠時しか記録できず、覚醒時にもサプレッション・バーストパターンが持続すると推測される症例は含まれる)。

C. 鑑別診断

早期ミオクロニー脳症、ウエスト症候群を鑑別する。

<診断のカテゴリー>

Definite: AとBを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外できる

※遺伝学的検査として、*STXBP1*、*ARX*、*KCNQ2*、*SCN2A*などの遺伝子の変異が報告されている(ただし、遺伝子変異を認めない症例は多い)。

4) 早期ミオクロニー脳症の診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状

1. 不規則で部分的なミオクローヌス(易変ミオクローヌス)が睡眠時・覚醒時ともに見られる。
2. 微細な発作、自動症、無呼吸、顔面紅潮などを伴う多彩な焦点発作がみられる。
3. 最重度の精神運動発達遅滞を残す。

B. 検査所見

1. 生理学的検査: 脳波では正常な背景活動や睡眠活動はなく、覚醒、睡眠ともにサプレッション・バーストパターンを示す。覚醒時には明瞭でなく、睡眠時にのみ見られることもある。

C. 鑑別診断

新生児期の種々の脳症、大田原症候群を鑑別する。

<診断のカテゴリー>

Definite: 生後1か月未満(まれに3か月以内)の児にAの1と2およびB1を認め、Cの鑑別すべき疾患を除外できる

※遺伝学的検査では、一定した遺伝子変異は知られていない。

5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんの診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状

1. 発作中に発作焦点部位が移動する焦点起始発作（多くは運動発作）。
しばしば無呼吸、顔面紅潮、流涎などの自律神経症状を伴う。
2. ミオクロニー発作はみられない。
3. 発作は群発ないしシリーズをなして頻発する。
4. 発症前の発達 は正常であるが、重度の全般性発達遅滞を認める。

B. 検査所見

1. 生理学的検査：初期にはてんかん性異常波はまれで、背景波が徐波化を示す。その後、多焦点性棘波が出現する。発作中には脳波焦点が対側又は同側の離れた部分に移動し、一つの発作時発射が終わる前に次の発作時発射が始まる。
2. 頭部画像で発作の原因となる構造異常はない。

C. 鑑別診断

鑑別する疾患は、新生児期のけいれん、急性脳炎・脳症、ピリドキシン依存症、ピリドキシンリン酸依存症、アルパース (Alpers) 病、自然終息性 (家族性) 新生児てんかん、自然終息性家族性新生児乳児てんかん、自然終息性 (家族性) 乳児てんかん、早期ミオクロニー脳症。

< 診断のカテゴリー >

Definite: 生後6か月未満の児にA1とB1を認め、Cの鑑別すべき疾患を除外できる

※遺伝学的検査では、*KCNT1*、*SCN1A*、*SCN2A* などの変異が報告されている (ただし、認めない症例も多い)。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	精神障害や知的障害を認めないか、又は、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通に出来る。 ○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来る、あるいは適切に出来る。 ○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。
2	精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。

	○「1」に記載のことが自発的あるいはおおむね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。 ○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。 ○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理はおおむね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。
3	精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。 ○「1」に記載のことがおおむね出来るが、支援を必要とする場合が多い。 ○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。
4	精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。 ○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。
5	精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。 ○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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。

149 片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群

○ 概要

1. 概要

痙攣性てんかん重積状態(多くは片側性)に引き続き、一過性または恒久的な片麻痺を残す片側痙攣・片麻痺症候群を呈した症例において、後にてんかんを発症する症候群である。一般には4歳未満の小児における非特異的熱性疾患に伴うことが多い。てんかんの発症は、片側痙攣・片麻痺症候群発症からおおよそ4年以内が多いとされる。合併症として、片麻痺の他に知的障害、精神行動障害を伴うことがある。

2. 原因

非特異的感染症(多くはウイルス感染症)による発熱が契機となる片側大脳半球が優位に傷害される急性脳症として発症することが多く、痙攣重積型(二相性)急性脳症(AESD)の臨床病型を呈する。その他に、動脈炎、頭部外傷、脳梗塞、プロテインS欠損症などの静脈性血栓塞栓症を原因とすることや、代謝異常、脳血管異常などの既往を有する患者において、発熱を主症状とする非特異的熱性疾患を契機に発症する。最近では、*SCN1A* や *CACNA1A* などの遺伝子異常も報告されている。

3. 症状

発熱を契機に、痙攣性てんかん重積状態で発症する。痙攣は片側性又は片側優位であることが多く、その後同側に弛緩性麻痺を呈し、この時点で片側痙攣・片麻痺症候群と診断される。麻痺は1週間以上持続し、一部は一過性で改善するが、多くは恒久的に痙攣性片麻痺が残存する。特発性においては、頭部 CT・MRI で急性期には責任病変側の大脳半球に浮腫を認め、慢性期には同側大脳半球が萎縮を呈する。

てんかんの発症は片側痙攣・片麻痺症候群の発症から4年以内が多く、発作型はほとんど焦点性発作である。合併障害は、運動障害としての片麻痺の他に、知的障害、精神行動障害を伴うことがある。

4. 治療法

根本的な治療はなく、対症療法が主体となる。急性期の痙攣性てんかん重積状態に対して、ベンゾジアゼピン系薬剤を中心とする静注用抗痙攣薬の投与、脳圧降下剤投与などの対症療法を行う。

慢性期のてんかんに対しては、抗てんかん薬による内服治療が行われる。薬剤抵抗性で難治の場合は、機能的半球離断、迷走神経刺激を含むてんかん外科的治療、ケトン食を代表とする食事療法などが行われる。運動障害の片麻痺に対しては、リハビリテーション、装具、ボトックスを含めた内科的治療、整形外科的治療を行う。知的障害、精神行動障害に対しては、その重症度に合わせて必要な支援を行う。

5. 予後

症例により様々で一定の見解はない。てんかんは各種治療に抵抗性で、難治性に経過することがあり、長期の抗てんかん薬内服が必要となることが多い。片麻痺や知的障害に関しては、徐々に軽快し日常生活に支障がない場合もあるがまれで、多くは適切な支援を必要とする。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)
100 人未満
2. 発病の機構
不明(ウイルス感染症などによる何らかの免疫的関与が推定されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(抗てんかん薬治療、てんかん外科治療などの対症療法のみである。)
4. 長期の療養
必要(てんかん、片麻痺が持続、他に知的障害と精神行動障害を伴うことがあり、生活の支障は大きい。)
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
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分、「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

○ 情報提供元

「稀少てんかんの診療指針と包括医療の研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 今井克美

分担研究者 埼玉県立小児医療センター 神経科科長 菊池健二郎

<診断基準>

片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群の診断基準

A. 症状

1. 周産期歴と発達歴に異常なく、発症前に神経学的異常を認めない。
2. 急性期症状として痙攣発作（多くは片側性痙攣だが全般性痙攣であっても除外されない。）で発症、その後1週間以上持続する片麻痺を呈する。痙攣発作は長時間遷延することが多いが、その間に意識障害が持続するとは限らない。
3. 2 の発作後、1か月以降に焦点性発作、二次性全般化発作を発症する。多くは急性期症状後、1から4年で発症する。

B. 検査所見

1. 脳波所見：急性期には、片麻痺の責任病変側に優位な鋭波を混じる律動的な1.5～3Hz高振幅徐波が持続する。周波数は多様で、波形も多形性に富み、間代性の筋収縮と突発性異常波は同期しない。慢性期には、局在に応じた棘波、鋭波などのてんかん性異常所見がみられる。
2. 頭部画像所見：急性期 CT は責任病変側大脳半球の皮髄境界が不鮮明となり、低吸収を呈し、半球全体が腫大を示すこともある。MRI では T2、拡散強調画像で病変側大脳半球の高信号を認め、同部の皮質下白質優位に ADC が低下し細胞性浮腫が示唆される。脳血流 SPECT では、急性期に病変側大脳半球の灌流増加を認めることがある。慢性期には病変は萎縮し、一部に層状壊死を示唆する所見が認められる。

C. 鑑別診断

皮質異形成、片側巨脳症などの片側脳形成異常を伴う難治てんかん、ラスムッセン症候群、脳血管障害（脳梗塞）を鑑別する。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの3項目を全て、かつBの項目1つ以上を満たす

なお、急性期症状は生後6か月から4歳の発熱時に出現することが多い。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分、精神症状・能力障害二軸評価を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

- 「てんかん発作のタイプ」
- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
 - ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
 - ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
 - ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価

(2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	精神障害や知的障害を認めないか、又は、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通に出来る。 ○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。 ○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。

2	精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。 ○「1」に記載のことが自発的あるいはおおむね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。 ○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。 ○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理はおおむね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。
3	精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。 ○「1」に記載のことがおおむね出来るが、支援を必要とする場合が多い。 ○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。
4	精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。 ○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。
5	精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。 ○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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。

154 睡眠時棘徐波^{きよく}活性化を示す発達性てんかん性脳症及びてんかん性脳症

155 ランドウ・クレフナー症候群

○ 概要

1. 概要

睡眠時棘徐波活性化を示す発達性てんかん性脳症及びてんかん性脳症は、意識減損を伴うまたは伴わない焦点発作ならびに片側あるいは両側性の間代発作、強直間代発作、非定型欠神発作などを生じ、ノンレム睡眠時に棘徐波が通常びまん性に活性化し、知的・認知機能の退行の形をとる神経心理学的障害を伴うことが特徴である。関連症候群に睡眠時棘徐波活性化を示すてんかん性脳症の亜型として、聴覚性言語障害を主徴とするランドウ・クレフナー症候群がある。

2. 原因

本疾患の 30～60%に神経放射線学的異常があり、多種の病変を認めるが、発病にかかわる機序は不明である。遺伝子については *GRIN2A* の病的バリエントが、単一遺伝子性の原因として関与する症例がある。

3. 症状

下記の発作と、運動・高次機能障害を認める。

1) 臨床発作型

発作は、焦点運動発作、転倒につながることもある脱力発作、定型び非および定型欠神発作、陰性ミオクローヌス、焦点非運動発作である。

2) 運動障害・高次脳機能障害

発症前の神経心理学的機能と運動機能は、基礎疾患のない患者では正常が多い。しかし、睡眠中の顕著な棘徐波活性化に伴い、IQ の著しい低下、言語障害、時間・空間の見当識障害、行動変化（多動、攻撃性、衝動性）、注意力低下、意志疎通困難、限局性学習症、運動失調を含む運動障害、構音障害、嚥下障害などがみられる。広汎性棘徐波が優勢に出現する部位に対応して、聴覚失認に基づく聴覚性言語障害を主徴とするもの（ランドウ・クレフナー症候群）がある。

4. 治療法

発作に対し、抗てんかん薬（バルプロ酸、ベンゾジアゼピン、エトスクシמיד、スルチアム）やホルモン剤をはじめ種々の薬物が用いられる。病変がある場合は外科的治療も考慮する。

5. 予後

一部では、脳波改善後も、発作が稀発だが残存する。ただし、発作消失と脳波の改善がみられた患者においても、運動・高次脳機能障害の予後は良くない。行動障害や知的レベルの低下、言語聴覚障害、運動障害が残存することが多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満(睡眠時棘徐波活性化を示す発達性てんかん性脳症及びてんかん性脳症)

100 人未満(ランドウ・クレフナー症候群の総数)

2. 発病の機構

不明 (先天性あるいは早期の後天性脳病変がみられることはあるが発病にかかわる機序は不明。遺伝子異常が関係するという報告もあり。)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみ。)

4. 長期の療養

必要(運動・高次機能・行動障害が残ることが多い。)

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

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

○ 情報提供元

「稀少てんかんの診療指針と包括医療の研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 今井克美

睡眠時棘徐波活性化を示す発達性てんかん性脳症及びてんかん性脳症

研究協力者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 小児科医長 大谷英之
ランドウ・クレフナー症候群

研究分担者 埼玉県立小児医療センター 神経科 菊池健二郎

<診断基準>

Definite を対象とする。

1) 睡眠時棘徐波活性化を示す発達性てんかん性脳症及びてんかん性脳症

A. 症状

1. 意識減損を伴うまたは伴わない焦点発作
2. 片側または両側性の間代発作、強直間代発作
3. 定型および非定型欠神発作
4. 脱力発作
5. 陰性ミオクローヌス
6. 種々の程度の運動障害(失行、運動失調、構音障害など)、高次脳機能障害(言語障害、時間・空間の見当識障害など)、知的発達症、注意欠如多動症、限局性学習症などがみられる。

B. 検査所見

1. 生理学的検査: 脳波でノンレム睡眠期に緩徐(1.5-2.5Hz)棘徐波異常を認め、異常波は睡眠時に顕著に活性化される。具体的にはノンレム睡眠期に持続性に出現する両側広汎性棘徐波の割合(ノンレム睡眠中の棘徐波の出現持続時間/ノンレム睡眠時間)が概ね 50%以上を目安とする。
2. 運動・高次脳機能検査: 運動検査、聴覚言語機能を含む高次脳機能検査および行動評価により種々の程度の障害を認める。

C. 鑑別診断

中心側頭部棘波を示す自然終息性てんかん(SeLECTS)、レノックス・ガストー症候群、自己免疫性脳炎を鑑別する。なお使用薬剤によって本症候群に類似した睡眠時脳波の増悪を来し臨床症状を伴う症例もあり、脳波所見のみで明確かつ持続的な退行や機能障害が認められない場合と合わせ、これらを本症候群と過剰診断しないよう注意が必要である。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの1～5のうちの1項目以上および6とB1、2を満たす

Probable: Aの1～5のうちの1項目以上および6とB1を満たす

Possible: Aの6とB1を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外できる

<参考事項>

1. 血液・生化学的検査: 特異的な所見なし。
2. 画像検査: MRIにて傍シルビウス裂多小脳回などの多様な病変がみられることがある。
3. 病理検査: 特異的な所見なし。
4. 一部の症例で *GRIN2A* が単一遺伝性の原因として報告されている。

2)ランドウ・クレフナー症候群

A. 症状

1. 聴覚失認、語聲などの聴覚言語障害が思春期まで(概ね2～10歳)に発症。
2. 言語能力の退行(感覚失語、時に全失語にいたる)。一部の症例では一過性の改善を示すこともある。

B. 検査所見

脳波検査では棘波、棘徐波を、両側性、全般性に認める。焦点性異常の側性は一定せず、多焦点を呈することが多い。ノンレム睡眠期に緩徐(1.5-2.5Hz)棘徐波異常を認め、異常波は睡眠時に顕著に活性化される。具体的にはノンレム睡眠期に持続性に出現する両側広汎性棘徐波の割合(ノンレム睡眠中の棘徐波の出現持続時間/ノンレム睡眠時間)が概ね50%以上を目安とする。

C. 鑑別診断

中心側頭部棘波を示す自然終息性てんかん(SeLECTS)、レノックス・ガストー症候群、側頭葉てんかんを鑑別する。非てんかん性疾患としては、末梢性難聴、心理的要因、脳血管障害後遺症などによる失語症、自閉スペクトラム症などと鑑別する必要がある。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの1、2を満たし、Bを満たす

<参考事項>

- ・発症前の発達は正常。
- ・てんかん発作の合併は70～80%で、発作頻度は少ない。多くは焦点性発作を呈する。
- ・認知障害、行動障害を伴うこともある。
- ・頭部画像検査では視察的評価における形態的な異常を認めないが、機能検査により非対称性、側頭葉の異常が認められることがある。
- ・神経心理検査で聴覚失認、言語障害を認める

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通にできる。 ○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院やでき、服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的にできるあるいは適切にできる。 ○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることができる。

2	精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。 ○「1」に記載のことが自発的あるいは概ねできるが、一部支援を必要とする場合がある。 ○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。 ○デイケアや就労継続支援事業などに参加する者、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことはできるが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ねできる。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。
3	精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。 ○「1」に記載のことが概ねできるが、支援を必要とする場合が多い。 ○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。
4	精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。 ○「1」に記載のことは常時支援がなければできない。 ○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。
5	精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。 ○「1」に記載のことは支援があってもほとんどできない。 ○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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。

166 弾性線維性仮性黄色腫

○ 概要

1. 概要

弾性線維性仮性黄色腫(PXE)は、弾性線維に変性・石灰化が生じ組織障害を引き起こす。そのため皮膚、眼、心・血管、消化管に多彩な症候を呈する常染色体劣性の遺伝性疾患である。

2. 原因

弾性線維性仮性黄色腫(PXE)の原因遺伝子 *ABCC6* は 16 番染色体に位置し、その遺伝子産物は MRP6 とよばれる。本分子は輸送膜タンパク質 ABC 群に属し、この群の分子異常は代謝性疾患をはじめとした種々の疾患の原因となっている。しかしながら MRP6 は現在のところ生理的に輸送される基質が判明しておらず、MRP6 分子異常が弾性線維に変性・石灰化をもたらす詳しい機構は不明な点が多い。

3. 症状

弾性線維性仮性黄色腫(PXE)は、以下の症状を呈する。

皮膚: 仮性黄色腫: 多発性扁平黄白色丘疹・局面が、頸部、大関節屈側部位に 10 代より生じ、徐々に増悪する。ときに皮膚の弾性が失われ太い皺、弛緩した皮膚となる。その他の症状: 変性した弾性線維の経表皮排出により、ざ瘡様丘疹、蛇行性穿孔性弾性線維症などがみられる。

眼: Bruch 膜の断裂により網膜色素線条や梨地状眼底がみられ、網膜下出血や新生血管を生じ、重篤な視力障害や視野欠損につながる。

心・血管: 血管壁の中膜弾性板に変性・石灰化を生じ、血管内腔の狭小化による虚血障害を呈する。間歇跛行、狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、消化管出血などを発症する。

4. 治療法

(1) 皮膚: 皮膚病変を整容的また精神的問題と捉え悩んでいる患者が多い。しかしながら皮膚病変を完全に消失させる確実な方法はないため、希望に応じて、形成的手術を含めた対症療法を行う。

(2) 眼: 2024 年 3 月時点で保険適応となっている治療はないが、抗 VEGF 薬の局所投与など新生血管に対する薬物治療や光線力学療法などが候補となる。

(3) 心、血管: 動脈硬化が多発性、また広い範囲に起こるなどの問題に対して、動脈硬化症に準じた薬物治療、ステント留置、血管置換術など対症療法を行う。

(4) 消化管出血: 動脈性出血に対し、内視鏡による止血術など対症療法を行う。

5. 予後

皮膚症状は緩やかではあるが進行性であるため、黄白色斑、大きな皺が機能不全と共に精神的負担をもたらす。視力障害は一旦発症すると進行性で、回復は困難であり、日常生活に支障をきたす。心・血管虚血性障害では、多発性に血管狭窄が生じ、そのため経時的な治療が必要となる。消化管は、出血への迅速な対応が必要となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 300 人

2. 発病の機構

不明（遺伝子異常が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（進行をとめることは困難であり、対症療法のみである。）

4. 長期の療養

必要（進行性である。皮膚、眼、心・血管疾患などがある。）

5. 診断基準

あり（日本皮膚科学会承認の診断基準あり。）

6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて、皮膚、眼、心・血管、消化管のうち、いずれかの病変で重症を有する症例を対象とする。

○ 情報提供元

「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」

研究代表者 慶應義塾大学医学部皮膚科 教授 天谷雅行

<診断基準>

Definite であり除外すべき疾患を除外したものを対象とする。

弾性線維性仮性黄色腫

2014 年改訂版基準

[診断基準]

A. 診断項目

- ① 皮膚病変がある
- ② 皮膚病理検査で弾性線維石灰化をともなう変性がある
- ③ 網膜血管線条(色素線条)がある
- ④ *ABCC6* 遺伝子変異がある

B. 診断のカテゴリー

I. Definite: (①又は②)かつ③

II. Possible: (①又は②)のみ、または③のみ

又は

注意: 1) II「Possible」に④遺伝子変異を証明できた場合は Definite とする。

2) 以下の疾患を完全に除外できること。

類似皮膚症状を呈するもの: PXE-like papillary dermal elastolysis、D-penicillamine 内服

網膜色素線条を呈するもの: 骨パジェット(Paget)病、鎌状赤血球症、

エーラス・ダンロス(Ehlers-Danlos)症候群、鉛中毒、外傷

脈絡膜新生血管を生じるもの: 加齢黄斑変性、変性近視

消化管粘膜病変を呈するもの: 胃・十二指腸潰瘍

[解説]

① 皮膚病変

10～20 代で頸部、腋窩、鼠径部、肘窩、膝窩、臍周囲に好発する集簇性又は線条に分布する黄白色丘疹で、癒合して局面となる場合もある。口唇粘膜に黄白色斑が認められる。皮疹を見慣れていない場合、また非典型皮疹(ざ瘡様丘疹、暗赤色斑、弛緩した皮膚など)の場合は、正確な診断のためには必ず組織検査を併用しなければならない。

② 病理像

皮疹のある部位から組織検査を行う。HE 染色で、真皮中層～下層に好塩基性に染色される石灰沈着を伴う変性弾性線維を認める。Von Kossa 染色等で石灰沈着を証明することは早期病変の診断ならびに鑑別診断にきわめて有用である。皮疹が無い場合は、ブラインドで頸部、腋窩など好発部位より組織検査を行い、石灰沈着を Von Kossa 染色等で証明する。

③ 網脈絡膜病変

Bruch膜の断裂に伴い網膜色素線条を呈し、それに続発して網膜下出血や脈絡膜新生血管を生じることがある。その結果、重篤な視野欠損や視力障害をはじめとした種々の視機能障害をきたしうる。眼底には梨地状眼底を認める症例もある。

④ 遺伝子診断

常染色体劣性遺伝形式をとる。長崎大学では代表的原因遺伝子である *ABCC6* 変異部位同定を行っている。長崎大学皮膚科のホームページにリンクを設けて医師からの依頼を随時受け付けている。

<http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/dermtlgy/>

⑤ 循環器病変

中血管の中膜弾性線維の変性・石灰沈着を生じ、虚血性障害を引き起こす。間欠性跛行、冠動脈疾患、脳梗塞、高血圧などが起こる。一般的な動脈硬化症と比べて特異的症状はないものの PXE ではその頻度は高く、特に若年時から発症することがあるので注意を要する。

⑥ 消化管病変

消化管出血、なかでも動脈性出血が特徴的である。胃粘膜下に異常動脈網、異常走行、動脈瘤が内視鏡ならびに造影 CT 検査で認められる。

<重症度分類>

重症度分類を用いて、皮膚、眼、心・血管、消化管のうち、いずれかの病変で重症を有する症例を対象とする。

重症度分類

軽 症	S0-1、	E0-1、	CV(Co0、 Pe0～1、 He0、 Br0～1)、	GI0
中等症	S2、	E2、	CV(Co1、 Pe2、 He1、 Br2)、	GI1
重 症	S3、	E3、	CV(Co2～3、 Pe3、 He2～3、 Br3)、	GI2

皮膚病変 S

- S0 なし
- S1 黄白色丘疹
- S2 黄白色丘疹の癒合した局面
- S3 弛緩し垂れ下がった皮膚

眼病変 E

- E0 矯正視力 0.7以上、かつ異常視野欠損なし
 - E1 矯正視力 0.7以上、かつ異常視野欠損あり
または矯正視力 0.7未満、かつ異常視野欠損なし
 - E2 矯正視力 0.7未満、0.3以上、かつ異常視野欠損あり
 - E3 矯正視力 0.3未満、かつ異常視野欠損あり
- 注: 矯正視力、視野ともに、良好な方の眼の測定値を用いる。

心・血管病変 CV

Co) 冠動脈疾患

- Co0 狭心痛の出現なし
- Co1 激しい労作にて、狭心痛あり(負荷心電図にて異常あり。)
- Co2 軽労作にて、狭心痛あり
- Co3 心筋梗塞の発症／既往

Pe) 末梢動脈

- Pe0 症状なし
- Pe1 冷感やしびれ感あり 脈の触知が弱い
- Pe2 間欠性跛行あり
- Pe3 安静時疼痛や皮膚潰瘍／壊死あり

He) 心不全

He0 症状なし

He1 激しい労作にて、呼吸困難や動悸が出現する

He2 軽労作にて、呼吸困難や動悸が出現する

He3 安静時にも、呼吸困難や動悸が出現する

Br) 脳卒中

Br0 明らかな障害が無い(介護区分:自立)

Br1 日常の身体活動は介助なしに行える(介護区分:要支援1～2)

Br2 日常の身体活動に部分的な介助を要する(介護区分:要介護1～2)

Br3 日常の身体活動の全てに介助が必要である(介護区分:要介護3以上)

消化管病変 GI

GI0 異常なし

GI1 内視鏡検査を施行し粘膜下の血管異常

または造影CTでの異常動脈網や動脈瘤などの形成あり

GI2 上部消化管からの動脈性出血又はその既往あり

※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 *ALPL* 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 B₆ 依存性である可能性が高いため、まず B₆ 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 *ALPL* 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

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 部長 道上敏美

<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。

A. 主症状

1. 骨石灰化障害

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

2. 乳歯の早期脱落(4歳未満の脱落)

B. 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)

C. 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*)の病的変異

<診断のカテゴリー>

Definite: A のうち 1 項目以上を満たし、かつ B を満たし、かつ C を満たす

<参考事項>

1. 参考症状

- a. ビタミン B₆ 依存性けいれん
- b. 四肢短縮、変形

2. 参考検査所見

- a. 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)
- b. 血清ピロリン酸値の上昇
- c. 乳児における高カルシウム血症

3. 参考事項

- a. 家族歴
- b. 両親の血清 ALP 値の低下

<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。

179 ウィリアムズ症候群

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

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

4. 治療法

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

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

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

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

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

5. 予後

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

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

○ 要件の判定に必要な事項

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

○ 情報提供元

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

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

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

<診断基準>

A. 症状

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

B. 遺伝学的検査

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

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの症状を複数認めて、Bを満たすもの。

<重症度分類>

1. 成人例

下記に該当する者を対象とする。

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

NYHA 分類

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

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

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

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

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

2. 小児例(18 歳未満)

小児慢性疾病の状態の程度に準ずる。

・治療中である場合又は第2基準を満たす場合。

第2基準

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

(引用:厚生労働省告示第四百七十五号)

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

○ 概要

1. 概要

ロスムンド・トムソン症候群は、小柄な体型、日光過敏性紅斑、多形皮膚萎縮症、骨格異常、若年性白内障を特徴とする常染色体潜性の遺伝病である。類縁疾患としてラパデリノ症候群、バレー・ジェロルド症候群があるが、同じ遺伝子座に異常を認めることから現時点では当該疾患に含めて取り扱う。

2. 原因

DNA の複製・修復に関与するヘリカーゼタンパク RECQL4 または遺伝子の複製に関与する ANAPC1 タンパク質の異常により、発症する。病因遺伝子は明らかになっているが、その機能については、不明な点が残されている。

3. 症状

特徴的な皮膚所見が乳児期から認められる。浮腫性紅斑から毛細血管拡張、皮膚萎縮、色素沈着を来す。特に、日光に暴露される箇所に強い。水疱を形成することもある。疎な毛髪、眉毛が認められる。前頭部の突出、鞍鼻などの顔面や拇指、橈骨の欠損など骨格の異常を示す。爪の形成不全がある。歯の異常も伴う。両側性の若年性白内障、生下時からの低身長、性腺機能低下も伴う。知的には正常なことが多い。さらに、癌腫(特に、骨肉腫、皮膚扁平上皮癌)を合併することが多い。皮膚症状を認めない場合をラパデリノ症候群、頭蓋骨早期癒合、狭頭、短頭などを来す場合をバレー・ジェロルド症候群としている。

4. 治療法

皮膚科、眼科、整形外科、小児科などが連携して治療にあたる必要がある。皮膚病変に関しては日光暴露をさける。皮膚萎縮症部位のレーザー治療により、毛細血管の拡張は改善する。白内障に対しては外科的治療が行われる。齲歯が起きやすいため、口腔内病変を定期的にチェックする。骨格の異常に対しては、対症療法が主体となる。また、骨肉腫の発症を含めた注意深い観察が必要である。定期的な検診により癌腫の発生を早期に発見し、外科的切除、抗がん剤による治療を行う。

5. 予後

多形皮膚萎縮症があり、日光暴露により悪化するため避ける必要がある。若年性の白内障により繰り返す治療が必要となり、骨欠損等の骨格異常に対しては、リハビリテーションなどが必要となる。その他骨肉腫や癌腫の早期発見や治療を行う必要があり、生命予後はこれらによる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和3年度受給者証保持者数)
3人
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常が関与しているも詳細は不明)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみ。)
4. 長期の療養
必要(様々な病変に対する治療が継続する。)
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
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

「早老症のエビデンス集積を通じて診療の質と患者 QOL を向上する全国研究」

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 講師 前澤善朗

研究分担者 岐阜県総合医療センター 小児療育内科部長 金子英雄

<診断基準>

Definite および Probable を対象とする。

A. 症状

1. 多形皮膚萎縮症
2. 低身長
3. 骨格異常
4. 日光過敏症
5. 毛髪異常
6. 若年性白内障
7. 乳児期の難治性下痢
8. 爪異常
9. その他:毛細血管拡張症、色素沈着、成長遅延、性腺機能低下、角化異常

B. 遺伝学的検査

RECQL4 または *ANAPC1* 遺伝子の病的バリエント

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ブルーム症候群、コケイン症候群、ウェルナー症候群、ファンconi貧血、毛細血管拡張性運動失調症、色素性乾皮症、先天性角化不全症、アクロゲリア、好中球減少を伴う多形皮膚萎縮症

D. 診断のカテゴリー

Definite: A1かつA2～9のうち1項目以上をみとめ、Cを鑑別し、Bの遺伝子異常を認めるもの。

Probable: A1かつA2～9のうち1項目以上をみとめ、Cを鑑別できるが、Bの遺伝子異常を認めないもの。

E. 検査所見(参考)

皮膚生検:組織を免疫染色し *RECQL4*、*ANAPC1* タンパク欠損を検出

Rothmund-Thomson症候群診断指針

臨床症状*

*多形皮膚萎縮症 + 他症状1つ以上で疑い

多形皮膚萎縮症 注1

低身長

骨格異常 注2

日光過敏症

毛髪異常 注3

若年性白内障

乳児期の難治性下痢

爪異常

その他
毛細血管拡張症、色素沈着
成長遅延、性腺機能低下
角化異常

注1 必発症状、初発症状は非典型的な湿疹

注2 歯牙低形成、骨密度低下を含む

注3 Sparse hair, eyelashes, and/or eyebrows

鑑別診断

ブルーム症候群
コケイン症候群
ウェルナー症候群
ファンconi貧血
毛細血管拡張性運動失調症
色素性乾皮症
先天性角化不全症
アクロゲリア
好中球減少を伴う多形皮膚萎縮症

RECQL4遺伝子検査
ANAPC1遺伝子検査

異常あり

異常なし

RECQL4、ANAPC1タンパク欠損

確定診断
(definite)

暫定診断
(probable)

RECQL4遺伝子変異
Rothmund-Thomson症候群type2
(Baller-Gerold症候群)
(RAPADILINO症候群)

ANAPC1遺伝子変異
Rothmund-Thomson症候群type1

候補遺伝子の同定
次世代シーケンサー

定期健診による悪性腫瘍のスクリーニング
血液一般検査、腫瘍マーカー
画像検査など

<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。

191 ウェルナー症候群

○ 概要

1. 概要

ウェルナー症候群(Werner syndrome)は、1904年にドイツの医師オットー・ウェルナーにより初めて報告された常染色体潜性(劣性)の遺伝性疾患である。思春期以降に、白髪、脱毛、白内障など、実年齢に比べて「老化が促進された」ように見える諸症状を呈することから代表的な「早老症」の一つに数えられている。がんや動脈硬化性疾患のため50歳代半ばで死亡する例が多い。

日本の推定患者数は約700～2,000名であり、世界の報告症例の約6割が日本人であることから、我が国に多いとされる。原因遺伝子であるWRN遺伝子が1994年に同定されたが、早老機序は未解明で、根治療法も未確立であり、多くの患者が、難治性皮膚潰瘍に伴う下肢切断や糖尿病、悪性腫瘍などの合併症を有する。

2. 原因

8番染色体短腕上に存在するWRN遺伝子(RecQ型DNAヘリカーゼの一種)の両アレルにおける変異が原因と考えられている。しかし、何故この遺伝子変異が、本疾患に特徴的な早老症状、糖尿病、悪性腫瘍などをもたらすかは未解明である。

3. 症状

20歳代以降、白髪・脱毛などの毛髪変化、白内障(両側性の場合が多い)、高調性の嚙声、腱など軟部組織の石灰化、皮膚の萎縮や角化・潰瘍、四肢の筋・軟部組織の萎縮、高インスリン血症を伴う耐糖能障害、性腺機能低下症などが出現する。また、低身長である場合が多い。

4. 治療法

根本的治療法は未開発である。白内障は通常手術を必要とする。糖尿病に対してはチアゾリジン誘導体、DPP4阻害剤、GLP1作動薬などを用いる。高LDL-C血症に対する治療はスタチンを中心に行う。四肢の難治性皮膚潰瘍に、保存的治療が無効な場合には、他部位からの皮膚移植を検討する。

5. 予後

二大死因は動脈硬化性疾患と悪性腫瘍である。以前は平均死亡年齢が40歳代半ばと報告されていたが、2000年代後半以降は平均死亡年齢が50歳代半ばに延長していることが明らかとなった。近年では動脈硬化性疾患が著明に減少していることを反映して、60歳代の患者も増えており、さらなる寿命の延長が示唆される。

○ 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)
102人
2. 発病の機構
不明(RecQ型のDNAヘリカーゼ(WRNヘリカーゼ)が原因遺伝子として同定されたが、早老機序は未解明。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみ。)
4. 長期の療養
必要(発症後生涯持続する。)
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
ウェルナー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

「早老症のエビデンス集積を通じて診療の質と患者QOLを向上する全国研究」

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 内分泌代謝・血液・老年内科学講座 講師 前澤善朗

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

ウェルナー症候群の診断基準

診断のカテゴリー

Definite(確定): 主要徴候の全て、または、3つ以上の主要徴候に加え遺伝子変異を認めるもの。

Probable(疑い): 主要徴候の1、2に加えて主要徴候やその他の徴候から2つ以上。

A. 症状

I.	主要徴候 (10 歳以後 40 歳まで出現)
1.	早老性毛髪変化(白髪、禿頭等)
2.	白内障(両側)
3.	皮膚の萎縮・硬化(鶏眼や胼胝等)、難治性皮膚潰瘍形成
4.	軟部組織の石灰化(アキレス腱等)
5.	鳥様顔貌
6.	音声の異常(かん高いしわがれ声)
II.	その他の徴候と所見
1.	糖、脂質代謝異常
2.	骨の変形などの異常(骨粗鬆症等)
3.	非上皮性腫瘍又は甲状腺癌
4.	血族結婚
5.	早期に現れる動脈硬化 (狭心症、心筋梗塞等)
6.	原発性性腺機能低下
7.	低身長及び低体重
III.	遺伝子変異
1.	RecQ 型の DNA ヘリカーゼ遺伝子 (<i>WRN</i> 遺伝子) の病的バリエーション

B. 検査所見

- 画像検査所見 両側アキレス腱の石灰化(火焰様とも表現される特徴的な石灰化様式を呈する。)

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ハッチンソン・ギルフォード症候群(Hutchinson-Gilford progeria syndrome)、

ロスムンド・トムソン症候群(Rothmund-Thomson syndrome)、ブルーム症候群(Bloom syndrome)

(上記の疾患は早老様症状が一般的にウェルナー症候群より若年から発症し、さらに我が国においては非常に稀な疾患である。)

D. 遺伝学的検査

RecQ 型の DNA ヘリカーゼ遺伝子 (*WRN* 遺伝子)の変異

<重症度分類>

3度以上を対象とする。

ウェルナー症候群の重症度分類

1度:皮膚の硬化や萎縮が四肢のいずれかにみられるが、日常生活への影響はまだ極めて軽微。

2度:皮膚の硬化や萎縮が四肢のいずれかにみられるが、まだ障害は軽く、日常生活は多少の不自由はあっても従来通り可能であり、歩行障害はないか、あっても軽微である。

3度:日常生活は自立しているが、皮下の石灰化、皮膚潰瘍^{注1)}等による疼痛のために日常生活の制約をうけている。

4度:下肢に強い症状があり、自立歩行は不可能。介助により歩行や外出を行う。日常生活でも部分的介助を要する。

5度:ベッド又は車椅子の生活でほとんど寝たきり。全面的介助を要する。もしくは悪性腫瘍を発症している^{注4)}。

注1)皮膚潰瘍(治療後瘢痕を含む):ウェルナー症候群は、四肢末梢における皮膚の硬化・萎縮に伴い、下腿や足部、肘部に皮膚潰瘍を好発する。皮膚の萎縮、線維芽細胞の老化による再生能力の低下や血行障害のため、保存的にも観血的にも治癒の困難な場合が多い。疼痛や関節可動域の低下により、下肢潰瘍は歩行障害をもたらし、肘部潰瘍は食事や洗顔に支障を来すなど、日常生活動作が著しく制限される。潰瘍部への感染併発により、しばしば四肢切断に至る。

注2)難治性潰瘍のため四肢切断に至った場合は4度以上に分類される。

注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っても、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

注4)ウェルナー症候群では、若年より悪性腫瘍(固形ならびに造血器腫瘍)を高率に発症し、その日常生活活動度と生命予後を左右する。

※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。

193 プラダー・ウィリ症候群

○ 概要

1. 概要

1956 年内分泌科医のプラダーと神経科医のウィリが合同で発表した先天異常症候群である。15 番染色体長腕の異常による視床下部の機能障害のため、満腹中枢をはじめ体温、呼吸中枢などの異常が惹起される。頻度は、1 万人から1万5千人に1人とされ、人種差はないとされている。

2. 原因

15 番染色体長腕上の刷り込み遺伝子の障害で、欠失型、片親性ダイソミー型、刷り込みセンターの異常など3つの病因が考えられている。現在では、メチレーション試験あるいはメチル化特異的 MLPA 法により、99%以上の確定診断が可能である。遺伝子異常は、15 番染色体 15q11-q13 領域の欠失(70%)、同領域の母性ダイソミーUPD(25~28%)、同領域のメチル化異常(2~5%)とされる。病因の違いで多少の臨床症状に差は出るが、原則同様と考えてよい。父性発現遺伝子 *SNORD116* の発現消失がプラダー・ウィリ症候群を招く最も重要な原因とされている。

3. 症状

内分泌・神経の症状を有する先天異常症候群であり、内分泌学的異常(肥満、低身長、性腺機能障害、糖尿病など)、神経学的異常(筋緊張低下、特徴的な性格障害、異常行動)がみられる。他に、小さな手足、アーモンド様の目、色素低下など身体的な特徴を示す。臨床症状の特徴は、年齢毎に症状が異なることである。乳児期は、筋緊張低下による哺乳障害、体重増加不良、幼児期から学童期には、過食に伴う肥満、思春期には二次性徴発来不全、性格障害、異常行動、成人期には、肥満、糖尿病などが問題となる。

4. 治療法

現在まで治療の根幹は、①食事療法、②運動療法、③成長ホルモン補充療法、④性ホルモン補充療法、⑤精神障害への対応の5つである、①から④までの治療は、ほぼ世界的に認容されている。⑤に関しては、今後の課題である。

5. 予後

主に肥満に関連した心血管障害・睡眠時無呼吸・糖尿病が生命予後に影響を与える。

○ 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)
150 人
2. 発病の機構
不明(原因不明又は病態が未解明)
3. 効果的な治療方法
未確立(本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法)
4. 長期の療養
必要(発症後生涯継続又は潜在する。)
5. 診断基準
あり(学会承認の診断基準あり)
6. 重症度分類
 1. 小児例(18 歳未満)
小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。
 2. 成人例
成人例は、以下の1)～2)のいずれかに該当する者を対象とする。
 - 1)コントロール不能な糖尿病もしくは高血圧。
 - 2)睡眠時無呼吸症候群の重症度分類において中等症以上の場合

○ 情報提供元

厚生労働省 難治性疾患政策研究事業

「成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群(プラダーウィリ症候群・ヌーナン症候群を含む)の診療水準向上を目指す調査研究」研究班

研究代表者 大阪母子医療センター 川井正信

AMED 難治性疾患実用化研究事業研究班

「インプリンティング疾患の診療ガイドライン作成に向けたエビデンス創出研究」研究班

研究代表者 浜松医科大学 緒方勤

<診断基準>

Definite を対象とする。

主要所見

ゲノム刷り込み現象プラダー・ウィリ(Prader-Willi)症候群

プラダー・ウィリ症候群に対する DNA 診断の適応基準

診断時年齢 DNA 診断の適応基準

出生～2歳	1. 哺乳障害を伴う筋緊張低下
2～6歳	1. 哺乳障害の既往と筋緊張低下 2. 全般的な発達遅延
6～12歳	1. 筋緊張低下と哺乳障害の既往(筋緊張低下はしばしば持続) 2. 全般的な発達遅延 3. 過食(食欲亢進、食べ物への異常なこだわり)と 中心性肥満(適切な管理がなされない場合)
13歳～成人	1. 知的障害、通常は軽度精神遅滞 2. 過食(食欲亢進、食べ物への異常なこだわり)と 中心性肥満(適切な管理がなされない場合) 3. 視床下部性腺機能低下、そして／もしくは、典型的な行動の問題 (易怒性や強迫症状など)

<診断のカテゴリー>

Definite1: 第 15 染色体近位部のインプリンティング領域(PWS-IC)のメチレーション試験あるいはメチル化特異的 MLPA 法で異常(過剰メチル化)が同定される

Definite2: プラダー・ウィリ症候群責任領域を含むプローブを用いた FISH 法で欠失を認める

<重症度分類>

1. 小児例(18歳未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1)～2)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)コントロール不能な糖尿病もしくは高血圧

2)睡眠時無呼吸症候群の重症度分類において中等症以上の場合

・コントロール不能な糖尿病とは、適切な治療を行っていても HbA1c(NGSP値) > 8.0、
コントロール不能な高血圧は、適切な治療を行っていても血圧 > 140/90mmHg
が3か月以上継続する状態を指す。

・睡眠時無呼吸症候群の定義：

一晩(7時間)の睡眠中に30回以上の無呼吸(10秒以上の呼吸気流の停止)があり、そのいくつかは non-REM 期にも出現するものを睡眠時無呼吸症候群と定義する。1時間あたりでは、無呼吸回数が5回以上(AI ≥ 5)で睡眠時無呼吸症候群とみなされる。

・睡眠時無呼吸症候群の重症度分類：

睡眠1時間あたりの「無呼吸」と「低呼吸」の合計回数を AHI(Apnea Hypopnea Index)＝無呼吸低呼吸指数と呼び、この指数によって重症度を分類する。なお、低呼吸(Hypopnea)とは、換気の明らかな低下に加え、動脈血酸素飽和度(SpO₂)が3～4%以上低下した状態又は覚醒を伴う状態を指す。

軽症	$5 \leq \text{AHI} < 15$
中等症	$15 \leq \text{AHI} < 30$
重症	$30 \leq \text{AHI}$

(成人の睡眠時無呼吸症候群 診断と治療のためのガイドライン 2005)

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

○ 概要

1. 概要

ヌーナン(N Noonan)症候群は、細胞内の Ras/MAPK シグナル伝達系にかかわる遺伝子の先天的な異常によって、特徴的な顔貌、先天性心疾患、心筋症、低身長、胸郭異常、停留精巣、知的障害などを示す常染色体顕性遺伝(優性遺伝)性疾患である。

2. 原因

ヌーナン症候群類縁疾患の原因遺伝子として、これまでに RAS/MAPK シグナル伝達経路に関与する分子である *PTPN11*、*SOS1*、*RAF1*、*RIT1*、*KRAS*、*BRAF*、*NRAS*、*SHOC2*、*CBL*、*SOS2*、*MRAS*、*RRAS*、*RRAS2*、*LZTR1* 遺伝子等の先天的な異常が報告されている。しかしながら、約 20%の患者ではこれらの遺伝子に変異を認めず、新規病因遺伝子が存在すると考えられている。

3. 症状

眼間開離・眼瞼下垂・内眼角贅皮・眼瞼裂斜下(眼瞼裂が外側に向けて斜めに下がっている)等を含む特徴的な顔貌、先天性心疾患、心筋症、低身長、胸郭異常、停留精巣、知的障害などが認められる。ときに白血病や固形腫瘍を合併する。

4. 治療法

ヌーナン症候群における心血管系異常の治療は特別なものではなく、ヌーナン症候群でない先天性心疾患と同様である。出血傾向を呈する患者では凝固因子欠乏症・血小板凝集異常のいずれも起こることがあり、原因に応じた治療が必要である。

5. 予後

主に合併する心疾患が生命予後に影響を与える。

○ 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(遺伝子異常の関与が示唆されているが詳細は不明)
3. 効果的な治療方法
未確立(本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法)
4. 長期の療養
必要(発症後生涯継続又は潜在する。)
5. 診断基準
あり(学会承認の診断基準あり)
6. 重症度分類
 1. 小児例(18 歳未満)
小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。
 2. 成人例
先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

○ 情報提供元

「ヌーナン症候群類縁疾患の診断・診療ガイドライン作成に向けたエビデンス創出研究」

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科・遺伝医療学分野 教授 青木洋子

「成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群(プラダーウイリ症候群・ヌーナン症候群を含む)の診療水準向上を目指す調査研究」研究班

研究代表者 大阪母子医療センター 川井正信

<診断基準>

確実なヌーナン症候群及び確定診断されたヌーナン症候群を対象とする。

主要所見

症状	A=主症状	B=副次的症状
1. 顔貌	典型的な顔貌	本症候群を示唆する顔貌
2. 心臓	肺動脈弁狭窄、閉塞性肥大型心筋症および／またはヌーナン症候群に特徴的な心電図所見	左記以外の心疾患
3. 身長	3パーセンタイル(-1.88SD)以下	10パーセンタイル(-1.33SD)以下
4. 胸郭	鳩胸／漏斗胸	広い胸郭
5. 家族歴	第1度親近者に確実なヌーナン症候群の患者あり	第1度親近者にヌーナン症候群が疑われる患者あり
6. その他	次の全てを満たす(男性):精神遅滞、停留精巣、リンパ管形成異常	精神遅滞、停留精巣、リンパ管形成異常のうち1つ

<診断のカテゴリー>

確実なヌーナン症候群:

- 1A と、2A～6A のうち1項目以上を満たす場合
- 1A と、2B～6B のうち2項目以上を満たす場合
- 1B と、2A～6A のうち2項目以上を満たす場合
- 1B と、2B～6B のうち3項目以上を満たす場合

確定診断されたヌーナン症候群

上記確実なヌーナン症候群の要件を満たし、*PTPN11*などのRAS/MAPK シグナル伝達経路のヌーナン症候群責任遺伝子群に変異が同定された場合

<参考事項> 上記の診断クライテリアは主観的判断の要素が大きく、臨床遺伝専門医による診断が推奨される。

遺伝子変異の検出率は、既知遺伝子全てを調べても約 80%にとどまる。

<重症度分類>

1. 小児例(18 歳未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

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

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 ₂)
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。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

○ 概要

1. 概要

ヤング・シンプソン (Young-Simpson) 症候群は、1) 特徴的な顔貌、2) 幼少時からの知的障害: 中等度から重度、3) 眼症状: 眼瞼狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など、4) 骨格異常: 内反足など、5) 内分泌学的異常: 甲状腺機能低下症、6) 外性器異常、などを特徴とする先天異常症候群でヒストンアセチル化酵素 KAT6B の異常を原因とするとされている。外性器・膝蓋骨 (genitopatellar) 症候群も KAT6B の異常を原因とし、関連疾患としてまとめられる。現在まで 100 例近くの報告が確認されている。羊水過多、新生児期の哺乳不良など、早期から生涯にわたっての医療管理を必要とする。国内でも、遺伝学的検査が可能となり、変異陽性例が報告されている。

2. 原因

2011 年にヒストンアセチル化酵素 KAT6B の異常が原因であることが判明した (Clayton-Smith, 2011; Simpson, 2012; Campeau, 2012)。現在まで 30 例近くの報告が確認されている。しかし、多臓器にわたる病態のメカニズムは、ほとんど解明されておらず、今後の課題でもある。

3. 症状

診断基準は、以下の主要6症状からなる。1) 特徴的な顔貌、2) 幼少時からの知的障害: 中等度から重度、3) 眼症状: 眼瞼狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など、4) 骨格異常: 内反足、膝蓋骨低形成など、5) 内分泌学的異常: 甲状腺機能低下症、6) 外性器異常: 主に男性で停留精巣および矮小陰茎。補助項目として、羊水過多、新生児期の哺乳不良、難聴、行動特性、泌尿器系異常、遺伝子診断により KAT6B 遺伝子に疾患特異的変異を検出することがあげられる。

主な合併症として、約7割で羊水過多を認める。新生児期の特徴は、出生後の軽度呼吸障害があり、哺乳障害はほぼ必発である。哺乳力が弱く、鼻からよくミルクが出てくるといった症状に加えて、体幹の反り返りが強くて直接授乳(母乳)が困難なことが多い。筋緊張の低下や後弓反張も認める。眼瞼裂は狭小でほとんど目は開けない。哺乳不良を多く認めるが、経管栄養が行われた場合には体重増加不良は目立たなくなる。身長は正常かやや低い傾向にある。てんかん・先天性心疾患を合併することがある。

感覚器としては、強度の弱視、聴覚障害は多く、医療管理が必要な程度のものが多く、成人期の QOL に影響しうる合併症である。機能的な問題点としててんかんの合併がある。幼少時からの知的障害は中等度から重度で、表出言語は極めて乏しく、理解言語と表出言語の差が大きい。

4. 治療法

対症療法が中心となっている。内反足では固定の他に手術治療を選択することも少なくない。先天性心疾患についても同様である。眼科的評価は不可欠で、鼻涙管閉塞に対する処置や屈折異常に対しての眼鏡処方なども必要である。早期の療育参加やリハビリテーションは重要である。甲状腺機能低下症に対しては甲状腺ホルモン投与などが必要。聴覚評価に基づき、補聴器も検討する。生涯にわたる医療管理はよ

りよい生活のために必要とされている。

5. 予後

先天性心疾患やてんかん、新生児・乳児期の気道感染などの合併症管理による。また、感覚器合併症（眼科的合併症・難聴）も根治は不可能である。幼少時からの知的障害については、療育・リハビリテーション等の早期からの介入が予後に影響を与える。

○ 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(*KAT6B* 遺伝子の関連が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養
必要(多くの症状が継続する。)
5. 診断基準
あり(学会承認の診断基準あり。)
6. 重症度分類
以下の1)～3)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、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。
 - 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。

○ 情報提供元

「ヤング・シンプソン症候群の診断基準作成と実態把握に関する研究」

研究代表者 地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター遺伝科 部長 黒澤健司

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

<診断基準>

確定診断例及び臨床診断例を対象とする。

A. 主要臨床症状

1. 眼瞼狭小と膨らんだ頬からなる特徴的な顔貌
2. 幼少時からの知的障害: 中等度から重度
3. 眼症状: 眼瞼狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など
4. 骨格異常: 内反足、膝蓋骨低形成など
5. 内分泌学的異常: 甲状腺機能低下症
6. 外性器異常: 主に男性で停留精巣及び矮小陰茎

B. 遺伝学的検査

原因遺伝子(*KAT6B* 等)の病的変異

<診断のカテゴリー>

確定診断: 原因遺伝子(*KAT6B* 等)に変異を認る

臨床診断: 主要臨床症状のうち1～3を必須とし、4項目以上を満たす

＜重症度分類＞

1)～3)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来す状態(日本神経学会による定義)。

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

NYHA 分類

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

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

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

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操4METs、速歩5～6METs、階段6～7 METs」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。

※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。

218 アルポート症候群

○ 概要

1. 概要

アルポート症候群は進行性遺伝性腎炎であり、約9割がX連鎖型遺伝形式を示し、その重症例では男性で10代後半から20代前半に末期腎不全に進行する。若年透析導入の主因である。糸球体基底膜に電子顕微鏡で特徴的網目状変化を認め診断に有用である。皮膚基底膜や糸球体基底膜のIV型コラーゲン蛋白の異常の検出が確定診断に有用である。遺伝子解析も可能で、確定診断に有用である。

2. 原因

アルポート症候群では糸球体基底膜に特徴的な変化が見られ、その病因は糸球体基底膜を構成するIV型コラーゲンの遺伝子変異である。X連鎖型アルポート症候群の原因遺伝子はXq22遺伝子座に存在するIV型コラーゲン α 5(IV)鎖遺伝子(*COL4A5*)、常染色体劣性アルポート症候群の原因遺伝子は第2染色体上のIV型コラーゲン α 3(IV)鎖遺伝子(*COL4A3*)と α 4(IV)鎖遺伝子(*COL4A4*)である。腎炎進行機序の詳細は不明で、その解明が今後の課題である。

3. 症状

病初期には血尿が唯一の所見である。蛋白尿は進行とともに増加してゆきネフローゼ症候群を呈することもよくある。進行性の慢性腎炎であり、小児期には通常腎機能は正常で、思春期以後、徐々に腎機能が低下しはじめ、男性患者では10代後半、20代、30代で末期腎不全に至るものが多い。X連鎖型の女性患者は一般に進行が遅く、腎不全に進行することは稀でキャリアになることが多い。主な合併症として、神経性難聴、特徴的眼病変(前円錐水晶体、後囊下白内障、後部多形性角膜変性症、斑点網膜など)がある。

4. 治療法

現在疾患病態機序特異的治療法はなく今後の課題である。腎不全進行予防のためアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)やアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)の投与がされ一定の効果を認める。末期腎不全に至れば透析・移植が必要となる。

5. 予後

進行性の慢性腎炎であり一般に予後不良である。小児期には通常腎機能は正常であるが、思春期以後徐々に腎機能が低下し、X連鎖型男性患者では10代後半、20代、30代で末期腎不全に至るものが多い。X連鎖型女性患者は一般に進行が遅く、腎不全に進行することは稀である。常染色体性では男女差はなく、X連鎖型男性患者と同様に予後不良である。IV型コラーゲンの発現有無や遺伝子変異の種類と予後に相関が認められる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 1,200 人
2. 発病の機構
未解明(腎炎進行の機序が不明。)
3. 効果的な治療方法
未確立(腎保護、尿蛋白減少を期待してアンジオテンシン変換酵素阻害薬などを使用。)
4. 長期の療養
必要(進行性である。)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準。)
6. 重症度分類
腎機能、聴力、視力のいずれかの重症度をみたすものを対象とする。

○ 情報提供元

「腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立」

研究分担者 和歌山県立医科大学医学部小児科 講師 中西浩一 (アルポート症候群担当)

<診断基準>

診断例のみを対象とし、疑い例、無症候性キャリアは対象としない。

アルポート症候群診断基準

- 主項目に加えて副項目の1項目以上を満たすもの。
- 主項目のみで副項目がない場合、参考項目の2つ以上を満たすもの。

※主項目のみで家族が本症候群と診断されている場合は「疑い例」とする。

※無症候性キャリアは副項目のIV型コラーゲン所見(Ⅱ-1かⅡ-2)1項目のみで診断可能である。

※いずれの徴候においても、他疾患によるものは除く。例えば、糖尿病による腎不全の家族歴や老人性難聴など。

I. 主項目:	I-1 持続的血尿 注1)
II. 副項目:	II-1 IV型コラーゲン遺伝子変異 注2)
	II-2 IV型コラーゲン免疫組織化学的異常 注3)
	II-3 糸球体基底膜特異的電顕所見 注4)
III. 参考項目:	III-1 腎炎・腎不全の家族歴
	III-2 両側感音性難聴
	III-3 特異的眼所見 注5)
	III-4 びまん性平滑筋腫症

注1)3か月は持続していることを少なくとも2回の検尿で確認する。まれな状況として、疾患晩期で腎不全が進行した時期には血尿が消失する可能性があり、その場合は腎不全などのしかるべき徴候を確認する。

注2)IV型コラーゲン遺伝子変異: *COL4A3* 又は *COL4A4* のホモ接合体又はヘテロ接合体変異、又は *COL4A5* 遺伝子のヘミ接合体(男性)又はヘテロ接合体(女性)変異をさす。

注3)IV型コラーゲン免疫組織化学的異常:IV型コラーゲン α 5鎖は糸球体基底膜だけでなく皮膚基底膜にも存在する。抗 α 5鎖抗体を用いて免疫染色をすると、正常の糸球体、皮膚基底膜は線状に連続して染色される。しかし、X連鎖型アルポート症候群の男性患者の糸球体、ボーマン嚢、皮膚基底膜は全く染色されず、女性患者の糸球体、ボーマン嚢、皮膚基底膜は一部が染色される。常染色体劣性アルポート症候群では α 3, 4, 5鎖が糸球体基底膜では全く染色されず、一方、ボーマン嚢と皮膚では α 5鎖が正常に染色される。注意点は、上述は典型的パターンであり非典型的パターンも存在する。また、全く正常でも本症候群は否定できない。

注4)糸球体基底膜の特異的電顕所見:糸球体基底膜の広範な不規則な肥厚と緻密層の網目状変化により診断可能である。良性家族性血尿においてしばしばみられる糸球体基底膜の広範な菲薄化も本症候群にお

いてみられ、糸球体基底膜の唯一の所見の場合があり注意を要する。この場合、難聴、眼所見、腎不全の家族歴があればアルポート症候群の可能性が高い。また、IV 型コラーゲン所見があれば確定診断できる。

注5)特異的眼所見：前円錐水晶体(anterior lenticonus)、後嚢下白内障(posterior subcapsular cataract)、後部多形性角膜変性症(posterior polymorphous dystrophy)、斑点網膜(retinal flecks)など。

<重症度分類>

腎機能、聴力、視力のいずれかの重症度を満たすものを対象とする。

○腎機能

CKD 重症度分類ヒートマップで赤の部分を対象とする。

		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 ²)	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

○聴力

中等度以上を対象とする。

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

○視力

視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

219 ギャロウェイ・モワト症候群

○ 概要

1. 概要

ギャロウェイ・モワト(Galloway-Mowat)症候群は、腎糸球体硬化症(ネフローゼ)、小頭症(てんかん、精神運動遅滞)を2主徴とし、顔面・四肢奇形を合併する症候群である。

2. 原因

腎糸球体上皮細胞と中枢神経ニューロンに共通する細胞機能障害(細胞分裂、接着、遊走、等)があり、腎糸球体と脳の器官形成プロセスに異常を来すと推測される。原因は遺伝子変異と考えられている。原因遺伝子は複数存在すると推測され、WDR73、WDR4、NUP107、NUP133に加えて、KEOPS complex を構成する4つのサブユニットである LAGE3、OSGEP、TP53RK、TPRKB などに変異が報告されている。

3. 症状

腎障害(蛋白尿)と中枢神経障害(てんかん・精神運動遅滞)の二つが診断に必須である。典型的な重症例では、出生早期から大量の蛋白尿(ネフローゼ症候群)を来とし、腎不全に進展する。また大脳皮質形成異常や小脳低形成を伴う小頭症があり、難治性てんかんを呈する。一方、腎障害(蛋白尿)、小頭症(てんかん・発達遅滞)の程度が軽く、比較的良好な経過で成人に達する軽症例も見られる。

障害部位や程度は症例により様々で疾患特異的なものはない。顔面形態異常(前額狭小化、大きく柔らかい後方回転の耳、耳介低位、小下顎、高口蓋、眼間開離)や四肢奇形(くも状指、屈指、母指偏位)を伴う。一般に筋緊張低下があり、斜視、食道裂孔ヘルニアの合併が見られる。

4. 治療法

対症療法を主体とする。ネフローゼ症候群に対しては、免疫抑制療法を試みるが、大部分が治療に抵抗性で末期腎不全に進行する。腎不全に対しては、腹膜透析や腎移植が行われる。てんかんについては、長期の薬物療法が必要となる。

5. 予後

3か月までに発症する早期発症の重症型では、重積てんかんによる精神遅滞や腎機能障害が進行して1～2歳までに死亡することが多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 200 人

2. 発病の機構

原因遺伝子がいくつか報告されている。3. 効果的な治療方法

未確立(てんかんには薬剤療法、腎不全には腎移植、腹膜透析など腎代替療法。)

4. 長期の療養

必要(進行性で、てんかん・精神運動遅滞を伴う腎不全となるため。)

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

必要となる治療に応じて、重、中、軽症の3段階に分類し、重症を対象とする。

○ 情報提供元

「小児腎領域の希少・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築」

研究代表者 北里大学 小児科学 教授 石倉健司

〈診断基準〉

Definite と Probable を対象とする。

A. 臨床所見

主症状

1. 小頭症(頭囲が性別・年齢平均値に比し、 $-2SD$ より小さい)
2. 治療抵抗性か治療抵抗性と考えられる高度蛋白尿(尿蛋白/クレアチニン比 $\geq 1.0\text{g/gCr}$, または一日尿蛋白量 $\geq 1\text{g}$)
3. 耳介など顔貌の形態異常

副症状

1. 中枢神経症状(難治性てんかん、知的発達症)
2. 外表奇形
顔面形成異常(前額狭小化、大きくて柔らかい耳、耳介低位、小下顎、高口蓋、眼間開離)
四肢奇形(くも状指、屈指)
3. 筋症状
筋症状(四肢緊張低下、内斜視)
食道裂孔ヘルニア

B. 遺伝学的検査

KEOPS complexを構成する4つのサブユニットであるLAGE3、OSGEP、TP53RK、TPRKBに加えて、WDR73、WDR4、NUP107、NUP133、GON7、YRDCなどの病的バリエントを認める。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

先天性糖鎖異常(congenital disorders of glycosylation)、ミトコンドリア呼吸鎖異常(mitochondria cytopathy)、ペルオキシソーム(Peroxisome)脂質代謝異常、アミノ酸代謝異常、糖代謝異常(糖原病、ガラクトース血症)、感染症(TORCH)。

〈診断のカテゴリー〉

Definite: A 主症状の全て+Bを満たし、Cを除外したもの

Probable:

- 1) A 主症状の全てを満たし、Cを除外したもの
- 2) A 主症状 2+副症状の全てを満たし、Cを除外したもの

<重症度分類>

重症を対象とする。

重症

下記 臓器区分 A、B-1、B-2のいずれに該当する場合(断続的な場合も含めて概ね6か月以上)。

臓器区分 A: 腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

CKD 重症度分類ヒートマップ

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病関連腎臓病		尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr 比 (mg/gCr)		正常	微量 アルブミン尿	顕性 アルブミン尿
				30 未満	30～299	300 以上
高血圧性腎硬化症 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他		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 ²)	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	高度低下～ 末期腎不全	<15	赤	赤	赤

臓器区分 B: 中枢神経障害(脳皮質形成異常)	
B-1	難治性てんかん 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来す状態。 (日本神経学会による定義)
B-2	精神運動発達遅滞、神経症状が下記のいずれかを満たす。 a. 軽度障害(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) b. 中程度障害(目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害) c. 高度障害(目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態) (日本先天性代謝異常学会による定義)

中等症

上記を満たさない、あるいは、一時的に満たしても治療が継続的には必要で無い場合。

軽症

上記治療が不要な場合。

※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。

222 一次性ネフローゼ症候群

○ 概要

1. 概要

ネフローゼ症候群は大量の糸球体性蛋白尿を来し、低アルブミン血症や浮腫が出現する腎疾患群である。成人ネフローゼ症候群の診断基準は、尿蛋白 3.5g/日以上(随時尿において尿蛋白/尿クレアチニン比が 3.5g/gCr 以上の場合もこれに準ずる)が継続し、血清アルブミン値が 3.0g/dL 以下に低下することである。このうち、原因疾患があるものが二次性、明らかな原因疾患がないものが一次性ネフローゼ症候群である。なお、膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)については、一次性膜性増殖性糸球体腎炎の概要も参照すること。

2. 原因

原因は病型により異なると考えられるが、いずれの場合も明確ではない。病型の主なものは、微小変化型ネフローゼ症候群、膜性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎である。膜性腎症は、原因抗原が糸球体上皮細胞に発現する膜型ホスホリパーゼ A2 受容体(PLA2R)であることが提唱されているが、日本人における陽性率は約 50%と高くない。その他、トロンボスポンジン 1 型ドメイン含有 7A(THSD7A)など新たな原因抗原が同定されている。近年、巣状分節性糸球体硬化症の原因分子として可溶性ウロキナーゼ受容体、微小変化型ネフローゼ症候群に関わる分子として CD80 が報告されているが、不明な点が多くコンセンサスは得られていない。また、遺伝性巣状分節性糸球体硬化症の原因遺伝子が複数同定されている。膜性増殖性糸球体腎炎の原因は明らかになっていない。

3. 症状

大量の尿蛋白、低アルブミン血症・低蛋白血症に起因する、浮腫、体重増加、高度の場合には胸水や腹水、腎機能低下(急性腎障害、慢性腎臓病)、脂質異常症、凝固線溶系異常とそれに伴う血栓症、免疫異常症とそれに伴う感染症などさまざま症状を伴う。また、合併症としての症状も重要である。副腎皮質ステロイドによる治療により、骨粗鬆症、胃潰瘍。免疫抑制薬併用で感染症のリスクが増加する。特に高齢者では、免疫抑制治療に伴う感染症死が少なくない。

4. 治療法

病型によって治療が異なる。浮腫を軽減するための対症療法として、塩分制限と利尿薬が使用される。また、腎臓の保護のために、ACE 阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬を使用する。高 LDL コレステロール血症に対してはスタチンを使用する。積極的治療としては、副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬を使用した治療が行われる。高 LDL コレステロール血症を呈した巣状分節性糸球体硬化症には LDL アフェレーションが施行されることもある。

5. 予後

2年以上免疫抑制治療を要する症例(長期治療依存型)は全体の 44%と高率である。膜性腎症 1008 例

の腎生存率(透析非導入率)は 10 年で 89%、15 年で 80%、20 年で 59%である。膜性腎症の長期予後は不良である。巣状分節性糸球体硬化症 278 例の腎生存率(透析非導入率)は 10 年で 85.3%、15 年で 60.1%、20 年で 33.5%と長期予後は膜性腎症よりも不良である。微小変化型ネフローゼ症候群は、治療反応性は良いものの、30～70%と高率に再発が見られる。また、微小変化型ネフローゼ症候群(165 名)の検討では、全体で 3.6%、65 歳以上の高齢者に限ると 12.8%と高率に感染症死が見られた。

○ 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)
10,109 人
2. 発病の機構
不明(いくつかの仮説は提唱されているが、依然明確ではない。)
3. 効果的な治療方法
未確立(免疫抑制治療は有効であるが、治療に伴う合併症(感染症死を含む)もあり、治療法が確立されているとは言えない。)
4. 長期の療養
必要(2年以上免疫抑制治療を要する症例は成人例全体の 44%である。その内訳は2年以上3年未満が 48%、3年以上5年未満が 31%、5年以上が 21%となっている。)
5. 診断基準
あり(学会承認の診断基準あり。)
6. 重症度分類
以下の重症度判定基準を用いて、重症と判定された患者を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性腎障害に関する調査研究」

研究代表者 大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学 教授 猪阪善隆

<一次性的ネフローゼ症候群の診断基準>

<成人における診断基準>

1. 蛋白尿:3.5g/日以上

(随時尿において尿蛋白/尿クレアチニン比が 3.5g/gCr 以上の場合もこれに準ずる)。

2. 低アルブミン血症:血清アルブミン値 3.0g/dL 以下

診断のカテゴリー:

1及び2を同時に満たし、二次性的ネフローゼ症候群を除外したもの。

<小児における診断基準>

1. 高度蛋白尿(夜間蓄尿で 40mg/hr/m² 以上)又は早朝尿で尿蛋白クレアチニン比 2.0g/gCr 以上

2. 低アルブミン血症(血清アルブミン 2.5g/dL 以下)

診断のカテゴリー:

1及び2を同時に満たし、二次性的ネフローゼ症候群を除外したもの。

二次性的ネフローゼ症候群

(下記疾患に起因するネフローゼ症候群)

- ・自己免疫疾患:ループス腎炎、IgA 血管炎、血管炎
- ・代謝性疾患:糖尿病性腎症
- ・パラプロテイン血症:アミロイドーシス、クリオグロブリン、重鎖沈着症、軽鎖沈着症
- ・感染症:溶連菌感染症、ブドウ球菌感染症、B 型・C 型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、パルボウイルス B19
梅毒、寄生虫(マラリア、シストゾミア)
- ・アレルギー・過敏性疾患:花粉症、蜂毒、ブユ刺虫症、ヘビ毒、予防接種
- ・腫瘍:固形癌、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、白血病
- ・薬剤:ブシラミン、D-ペニシラミン、金製剤、非ステロイド性消炎鎮痛薬
- ・その他:妊娠高血圧腎症、放射線腎症、移植腎における拒絶反応、
アルポート症候群、ファブリー病、ネイルパテラ症候群(爪膝蓋骨症候群)

<重症度判定基準>

(1)重症： 一次性ネフローゼ症候群の確定診断がなされた患者において
以下のいずれかを満たす場合を重症として対象にする。

- ① ネフローゼ症候群の診断後、一度も完全寛解に至らない場合(定義は表2を参照)。
- ② ステロイド依存性あるいは頻回再発型を呈する場合(定義は表2と表3を参照)。
- ③ CKD 重症度分類の赤色の部分の場合(表1)。
- ④ 蛋白尿 0.5g/gCr 以上の場合。

* 18 歳未満の患者については、ア～ウのいずれかに該当する場合。

ア 半年間で3回以上再発した場合又は1年間に4回以上再発した場合。

イ 治療で免疫抑制薬又は生物学的製剤を用いる場合。

ウ 腎移植を行った場合。

表1

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 ²)	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

表2 ネフローゼ症候群の治療効果判定基準

治療効果の判定は治療開始後 1 カ月, 6 カ月の尿蛋白量定量で行う.

- ・完全寛解: 尿蛋白 < 0.3 g/日
- ・不完全寛解 I 型: $0.3 \text{ g/日} \leq \text{尿蛋白} < 1.0 \text{ g/日}$
- ・不完全寛解 II 型: $1.0 \text{ g/日} \leq \text{尿蛋白} < 3.5 \text{ g/日}$
- ・無効: 尿蛋白 $\geq 3.5 \text{ g/日}$

注: 1) ネフローゼ症候群の診断・治療効果判定は 24 時間蓄尿により判断すべきであるが, 蓄尿ができない場合には, 随時尿の尿蛋白/尿クレアチニン比 (g/gCr) を使用してもよい.

2) 6 カ月の時点で完全寛解, 不完全寛解 I 型の判定には, 原則として臨床症状および血清蛋白の改善を含める.

3) 再発は完全寛解から, 尿蛋白 1 g/日 (1 g/gCr) 以上, または (2+) 以上の尿蛋白が 2~3 回持続する場合とする.

4) 欧米においては, 部分寛解 (partial remission) として尿蛋白の 50% 以上の減少と定義することもあるが, 日本の判定基準には含めない

表3 ネフローゼ症候群の治療反応による分類

- ・ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群: 十分量のステロイドのみで治療して 1 カ月後の判定で完全寛解または不完全寛解 I 型に至らない場合とする.
- ・難治性ネフローゼ症候群: ステロイドと免疫抑制薬を含む種々の治療を 6 カ月行っても, 完全寛解または不完全寛解 I 型に至らないものとする.
- ・ステロイド依存性ネフローゼ症候群: ステロイドを減量または中止後再発を 2 回以上繰り返すため, ステロイドを中止できない場合とする.
- ・頻回再発型ネフローゼ症候群: 6 カ月間に 2 回以上再発する場合とする.
- ・長期治療依存型ネフローゼ症候群: 2 年間以上継続してステロイド, 免疫抑制薬等で治療されている場合とする.

※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。

223 一次性膜性増殖性糸球体腎炎

○ 概要

1. 概要

膜性増殖性糸球体腎炎は、光学顕微鏡所見で糸球体糸球壁の肥厚(基底膜二重化)と分葉状の細胞増殖病変といった特徴的な組織病理像を呈する糸球体腎炎である。その形態よりⅠ型、Ⅱ型(現在のデンスデポジット病)、Ⅲ型に分類される。臨床的には、無症候性から急性腎炎、慢性腎炎あるいはネフローゼ症候群で発症し、明らかな原因疾患がない一次性と種々の免疫複合体疾患や感染症に続発する二次性に分類される。一次性は、8～30歳代の若年層を主とし、それ以降は、二次性が主である。また、遺伝的要因による補体経路の調節異常によって類似病変を生じる。

2. 原因

糸球体糸球壁において、何らかの原因によって補体系が過剰に活性化された炎症性疾患である。Ⅰ型及びⅢ型では、免疫グロブリン沈着に加えて補体活性化を示すC3の沈着が見られ免疫複合体が一要因となる。また、Ⅰ型ではC3転換酵素に対する自己抗体(C3 nephritic factor: C3NeF)により、持続する補体系第2経路の活性化を伴う場合がある。C3NeFは、本疾患の原因物質として注目されたが、病態との関係については不明な点も多い。なお、60%以上にC3NeFが陽性となるⅡ型(デンスデポジット病:DDD)は、糸球体基底膜内にリボン状の高電子密度沈着物を認める。最近、補体制御因子であるH因子やI因子等の遺伝子異常、補体成分に対する後天的な自己抗体を含めた要因により、補体経路特に第2経路の調節異常によって惹起される腎組織障害として「C3腎症」という新たな概念もある。Ⅰ型・Ⅲ型の中でC3沈着が優位で免疫グロブリンの沈着を伴わないものをC3腎炎(C3 glomerulonephritis)と呼称し、従来のⅡ型(DDD)とC3腎炎を合わせC3腎症と総称され、一次性に含有される。

3. 症状

発症様式は、検尿で発見される無症候性血尿・蛋白尿(約30%)からネフローゼ症候群あるいは急性腎炎様の急性発症(20～30%)まで多彩であるが、初診時の約半数がネフローゼ症候群を呈し、残りの症例も経過中に中等度(A3)以上の蛋白尿を示す。また、10～20%に肉眼的血尿を見る。検査において、補体(CH50, C3)の低下が特徴的であり、Ⅰ型の約70%に認められる。特に急性腎炎様発症例が8週以上の持続的低補体血症を呈した場合に本症を強く疑わせる。

4. 治療法

根拠となる十分な臨床試験成績はない。小児を対象とした比較的小規模の非無作為試験では、Ⅰ型において経口ステロイド(プレドニン 2mg/kg/隔日から開始し、20mg/隔日を維持量)あるいは、ステロイドパルス療法と経口ステロイド2年間の治療により約半数に尿所見の正常化と腎機能維持が報告されている。

5. 予後

緩徐に進行し予後不良である。無治療の場合に 10～15 年で 50～60%が末期腎不全に至る。25～40%は腎機能が維持されが、自然寛解は 10%未満である。ネフローゼ症候群、腎機能低下、高血圧、病理組織所見で半月体の存在、病変の分布が広範な場合、尿細管間質病変の合併などが不良な腎機能と関連する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

265 人

2. 発病の機構

不明(いくつかの仮説は提唱されているが、依然明確ではない。)

3. 効果的な治療方法

未確立(免疫抑制治療は約半数に有効であるが、確立されているとは言えない。補体活性化を制御する抗 C5 抗体が注目されている。)

4. 長期の療養

必要(2年以上の免疫抑制療法を含めた長期の治療を要する。)

5. 診断基準

あり(厚生労働省「進行性腎障害に関する調査研究班」による診療ガイドラインに記載あり。)

6. 重症度分類

以下の重症度判定基準を用いて、重症と判定された患者を対象とする。

* 18 歳未満の患者については、小児慢性特定疾病の状態の程度に準じる。

○ 情報提供元

日本腎臓学会

「難治性腎障害に関する調査研究」班

研究代表者 大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学 教授 猪阪善隆

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 病理診断

メサングウム細胞の軸部増殖、係蹄壁への伸展増殖(メサングウム間入)、分葉構造、基底膜様物質による二重化を示す糸球体腎炎。電子顕微鏡的形態により、高電子密度沈着物が主に基底膜内皮側にみられるⅠ型と、内皮側だけでなく上皮側にも認めるⅢ型、そして基底膜内にリボン状の濃い高電子密度沈着物を認めるⅡ型に分類される。

B. 鑑別診断

二次性膜性増殖性糸球体腎炎

(下記疾患に起因する膜性増殖性糸球体腎炎)

- ・免疫複合体疾患: ループス腎炎、紫斑病性腎炎など
- ・異常蛋白(パラプロテイン)血症: クリオグロブリン、重鎖沈着症、軽鎖沈着症など
- ・感染症: B 型・C 型肝炎ウイルス、パルボウイルス B19、細菌性心内膜炎、シャント腎炎など
- ・腫瘍: 悪性リンパ腫、白血病など
- ・肝疾患: 肝硬変、アンチトリプシン欠損症

<診断のカテゴリー>

Definite: A の病理診断基準を満たし、B の鑑別診断を除外できる

<重症度分類>

以下のいずれかを満たす場合を重症として対象にする。

(1)重症：①CKD 重症度分類の赤色の部分の患者(表1)

②蛋白尿 0.5g/gCr 以上の場合

③免疫抑制治療(ステロイド治療を含む)を行っても寛解に至らない、あるいは持続的低補体血症を伴う患者

* 18 歳未満の患者については、小児慢性特定疾病の状態の程度に準じる。

表1 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 ²)	G1	正常又は高値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常又は軽度 低下	60～89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度～中等度 低下	45～59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度～高度 低下	30～44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15～29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

226 間質性膀胱炎(ハンナ型)

○ 概要

1. 概要

間質性膀胱炎・膀胱痛症候群とは、「膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感または不快感があり、尿意亢進や頻尿などの下部尿路症状を伴い、混同しうる疾患がない状態」(間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドラインによる)の総称である。このうちハンナ病変のあるものを間質性膀胱炎(ハンナ型)、それ以外を膀胱痛症候群と呼ぶ。両者は類似した臨床症状を呈するが、間質性膀胱炎(ハンナ型)は内視鏡的にも病理学的にも特徴的な異常所見を有し、症状的にもより重症である。中高齢の女性に多いが、男性や小児にもみられる。原因は不明で、膀胱粘膜の機能障害や免疫学的機序が想定されている。頻回な排尿や膀胱の痛みによる苦痛から生活の質は大きく損なわれる。確立した治療法はなく、対症的な治療に留まる。再燃と寛解を繰り返し長期にわたる医学管理が必要となる。

2. 原因

原因は不明であるが、膀胱粘膜の機能障害、免疫学的な異常反応、尿中の毒性物質などが想定されている。

3. 症状

症状は、頻尿・夜間頻尿、尿意亢進、残尿感、膀胱不快感、膀胱痛などが主体である。その種類や程度は多岐にわたるので、症状の特定や程度の規定は困難である。膀胱の不快感や痛みは膀胱に尿がたまった時や冷えた時のほか、刺激物の摂取や精神的なストレスでも悪化する。痛みの部位は膀胱・尿道が多いが、膣・外陰部・腰部などにも波及することもある。時に、シェーグレン症候群や関節リウマチなどの自己免疫疾患を合併する。日常生活には多大の障害が生じる。

4. 治療法

対症療法としては、病態説明や食事指導が用いられる。内服治療薬としては、鎮痛薬、抗うつ薬、抗アレルギー薬、ステロイドなどが用いられる。内視鏡的な治療としては、ハンナ病変の経尿道的手術(電氣的切除・焼灼)及び膀胱水圧拡張術が広く用いられる。その際に膀胱内にハンナ病変を認めた場合は、その電気又はレーザーによる焼灼術も行われる。膀胱内への薬物注入治療として、ヘパリン、DMSO、ステロイドなどが用いられる。ボツリヌス毒素の膀胱壁内注入も行われることがある。いずれの治療にも抵抗性で症状が強い症例に対しては、膀胱全摘術と尿路変更術が行われる。

5. 予後

ハンナ病変の焼灼・切除術及び膀胱水圧拡張術により、約半数の症例で症状の寛解をみる。しかし、長期的に寛解するのは一部の症例に限られ、多くの症例では、再治療や追加治療が必要となる。これらの治療にも拘らず耐えがたい症状が持続する症例は膀胱全摘術が適応となる。

○ 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)
720 人
2. 発病の機構
不明(膀胱粘膜における免疫学的炎症反応の亢進が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症的な治療が主体となる。)
4. 長期の療養
必要(一時的に寛解することもあるが、再発の危険がある。)
5. 診断基準
あり(間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドラインによる。)
6. 重症度分類
日本間質性膀胱炎研究会作成の重症度基準を用いて重症を対象とする。

○ 情報提供元

「間質性膀胱炎の患者登録と診療ガイドラインに関する研究」
研究代表者 日本赤十字社医療センター 院長 本間之夫

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 症状

頻尿、尿意亢進、尿意切迫感、膀胱不快感、膀胱痛などの症状がある。(注)

注)症状には、頻尿、夜間頻尿、尿意亢進、残尿感、尿意切迫感、膀胱不快感、膀胱痛などがある。その種類や程度は多岐にわたるので、症状の特定や程度の規定はできない。

B. 検査所見

膀胱内にハンナ病変を認める。(注)

注)ハンナ病変とは、正常の毛細血管構造を欠く特有の発赤粘膜である。病理学的には、上皮はしばしば剥離し(糜爛)、粘膜下組織には血管の増生と炎症細胞の集簇がみられる。ハンナ病変はハンナ潰瘍又は単に潰瘍と称されることもある。

注)膀胱拡張術後の点状出血を認める場合も間質性膀胱炎と診断されるが、今回対象となるハンナ型とは異なり膀胱痛症候群と分類される。膀胱拡張術後の点状出血とは、膀胱を約 80cm 水柱圧で拡張し、その後に内容液を排出する際に見られる膀胱粘膜からの点状の出血である。

C. 鑑別診断

症状と所見を説明できる疾患として以下の全てを除外する。(注)

注)類似の症状を呈する疾患や状態は多数あるので、それらを鑑別する。例えば、過活動膀胱、膀胱癌、細菌性膀胱炎、放射線性膀胱炎、結核性膀胱炎、薬剤性膀胱炎、膀胱結石、前立腺肥大症、前立腺癌、前立腺炎、尿道狭窄、尿道憩室、尿道炎、下部尿管結石、子宮内膜症、膣炎、神経性頻尿、多尿などである。

<診断のカテゴリー>

Definite: A、B、Cの全てを満たす

上記B. 検査所見で以下の2型に分類し、間質性膀胱炎(ハンナ型)を対象とする。(注)

①間質性膀胱炎(ハンナ型):ハンナ病変を有するもの。

②膀胱痛症候群:ハンナ病変はないが膀胱拡張術時の点状出血を有するもの。

注)①の患者の方が高齢で症状も重症で、病理学な炎症所見が強い。治療方法も異なるので、この2者の鑑別は重要である。

<重症度分類>

日本間質性膀胱炎研究会作成の重症度基準を用いて重症を対象とする。

重症度	基 準
重症	膀胱痛の程度 * が7点から10点 かつ 排尿記録による最大一回排尿量が 100mL 以下
中等症	重症と軽症以外
軽症	膀胱痛の程度 * が0点から3点 かつ 排尿記録による最大一回排尿量が 200mL 以上

* 膀胱痛の程度(0～10点)の質問

膀胱の痛みについて、「全くない」を0、想像できる最大の強さを10としたとき、 平均した強さに最もよくあてはまるものを1つだけ選んで、その数字に○を付けてください											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

234 ペルオキシソーム病(副腎白質ジストロフィーを除く。)

○ 概要

1. 概要

ペルオキシソーム病は細胞内ペルオキシソームに局在する酵素・タンパクの単独欠損症と、それらのタンパクをペルオキシソームに局在させるために必要な PEX タンパクの遺伝子異常症(ペルオキシソーム形成異常症)の2つに分けられる。これらの遺伝子異常により様々なペルオキシソーム代謝系が障害され、中枢神経系を中心に対象となる臓器に障害を来して多岐にわたる臨床像を呈する。これまでに最も頻度の高い副腎白質ジストロフィーや、最も重篤かつペルオキシソーム病の極型であるツェルバーガー症候群など16の疾患に分類されている。ここでは既に指定難病の対象となっている副腎白質ジストロフィーを除いたペルオキシソーム病を対象とする。

<疾患分類>

1) ペルオキシソーム形成異常症(PEX 遺伝子異常症)

(1) ツェルバーガースペクトラム(PEX1,2,3,5,6,10,12,13,14,16,19,26 遺伝子異常)

ツェルバーガー症候群

新生児型副腎白質ジストロフィー

乳児レフサム病

(2) 根性点状軟骨異形成症1型、5型(Rhizomelic chondrodysplasia punctata type 1、type 5: RCDP type1、type5)(PEX7、PEX5L 遺伝子異常)

2) 単独欠損症

(1) 副腎白質ジストロフィー(ABCD1 遺伝子異常)

(2) β -酸化系酵素欠損症

アシル-CoA オキシダーゼ 1 (Acyl-CoA oxidase 1: ACOX1) 欠損症(ACOX1 遺伝子異常)

D-二頭酵素 (D-bifunctional protein: DBP) 欠損症(HSD17B4 遺伝子異常)

ステロールキャリアプロテイン X (Sterol carrier protein X: SCPx) 欠損症(SCP2 遺伝子異常)

2-メチルアシル-CoA ラセマーゼ (2-Methylacyl-CoA racemase: AMACR) 欠損症(AMACR 遺伝子異常)

(3) レフサム病(PHYH 遺伝子異常)

(4) プラスマローゲン合成系酵素欠損症

根性点状軟骨異形成症2型、3型、4型(Rhizomelic chondrodysplasia punctata type 2、type 3、type 4: RCDP type 2、type 3、type 4)(GNPAT、AGPS、FAR1 遺伝子異常)

(5) 原発性高シュウ酸尿症I型(AGXT 遺伝子異常)

(6) アカタラセミア(無カタラーゼ血症)(CAT 遺伝子異常)

2. 原因

ペルオキシソームには極長鎖脂肪酸の β 酸化やフィタン酸 α 酸化、プラスマローゲン合成系、過酸化水素分解系、グリオキシル酸解毒系など生体に必要な多くの代謝系の酵素・タンパクが存在している。それ

ら酵素・タンパクの単独遺伝子異常症では、これまで 11 個の疾患と原因遺伝子が解明されており、それぞれの遺伝子異常に起因する様々な代謝障害と多岐にわたる臨床像を呈している。一方、それらのタンパクのペルオキシソームへの輸送に関わる PEX 遺伝子異常によるペルオキシソーム形成異常症では、これまで 14 個の原因となる PEX 遺伝子が知られており、臨床的にはペルオキシソーム代謝機能全般の障害により重篤な症状を来す最重症のツェルバーガー症候群から、より軽症の臨床型まで存在している。また近年の網羅的遺伝子解析技術の進歩により PEX 遺伝子異常症や β 酸化系酵素欠損症で、大脳白質や小脳等の病変に基づく神経症状を呈する臨床亜型が報告されている。

3. 症状

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

4. 治療法

多くの副腎白質ジストロフィーを除くペルオキシソーム病では根治療法は確立しておらず、支持療法が中心となっている。その中でレフサム病でのフィタン酸制限食や無カタラーゼ血症での口腔内衛生管理が治療法として挙げられる。さらに原発性高シュウ酸尿症では従来の肝移植や腎移植に加えて RNAi 治療薬が欧米で承認されている。いずれにしても稀少疾患であるペルオキシソーム病の治療の第一歩は、できるだけ早期に正確に診断することにある。

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

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

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

○ 情報提供元

「ライソゾーム病、ペルオキシソーム病(副腎白質ジストロフィーを含む)における早期診断・早期治療を可能とする診療提供体制の確立に関する研究」

研究代表者 埼玉医科大学 ゲノム医療科 希少遺伝性疾患先進ゲノム医療開発寄付研究部門 特任教授
奥山虎之

<診断基準>

1) ペルオキシソーム形成異常症

A. 症状

各臨床病型の所見は以下の通りである。

1～3は12個のPEX遺伝子のどれかに異常をもつツェルバーガースペクトラムとして、臨床的重症度の違いにより、分類されている。4の根性点状軟骨異形成症1型と5型はそれぞれPEX7とPEX5Lの遺伝子異常による。

1) ツェルバーガー症候群

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

2) 新生児型副腎白質ジストロフィー

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

3) 乳児レフサム病

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

4) 根性点状軟骨異形成症1型、5型(RCDP type 1、type 5)

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

B. 検査所見

1. 血中ペルオキシソーム代謝産物の測定(診断マーカー)

a. 極長鎖飽和脂肪酸

ツェルバーガースペクトラムではC26:0、C25:0、C24:0などの血中極長鎖飽和脂肪酸の増加を認める。軽症型では、増加の程度も軽度になるが、診断マーカーとしては最も有用である。一方、RCDP type 1、type 5では増加を認めない。

b. フィタン酸、プリスタン酸

ツェルバーガースペクトラムではフィタン酸、プリスタン酸とも増加する傾向にある。ただし、食事に依存しており、出生時からの哺乳障害を認める重症型では増加しないことがある。一方、RCDP type 1、type 5 ではフィタン酸の増加は認めるが、プリスタン酸の増加は認めない。

c. プラスマローゲン

ツェルバーガースペクトラム、RCDP type 1、type 5 では低下する。その程度は重症度に相関する傾向にあり、軽症型では低下しないこともある。RCDP type 1、5 では病因タンパクである PEX7、PEX5L がプラスマローゲン合成酵素の 1 つであるアルキル-DHAP (dihydroxyacetonephosphate) シンターゼ (synthase) の受容体であるため、またツェルバーガースペクトラムでは病因タンパク群がその酵素タンパク-受容体複合体をペルオキシソームに運搬するために必要なため、それらの異常によりプラスマローゲンの低下を認める (プラスマローゲン合成系酵素欠損症 B.2 も参照)。

2. 画像診断 (頭部 MRI、頭部 CT)

ツェルバーガー症候群の頭部 CT では側脳室拡大 (胎児エコーで見つかることもある)、MRI 画像では髄鞘化障害と脳回形成異常が特徴的で側脳室拡大や脳梁低形成も認める。一方、新生児型副腎白質ジストロフィーの脳画像所見では、形成異常は乏しく、進行性の脳萎縮と白質変性がみられる。また乳児レフサム病の脳 MRI 所見では錐体路、小脳歯状核、脳梁に異常信号が認められ、その後、小脳から大脳白質に広がる症例もみられる。RCDP type 1 では軽度の大脳、小脳の萎縮や MRI にて髄鞘化遅延や白質の異常信号、頸椎狭窄などを認める症例も散見される。

3. 患者細胞を用いた免疫染色

皮膚生検により培養線維芽細胞等を樹立して、ペルオキシソームタンパクの細胞内局在を免疫染色で観察する。主にカタラーゼ抗体が用いられており、ツェルバーガースペクトラムでは通常、細胞内に点状に染まるカタラーゼ顆粒 (ペルオキシソーム) はみられない。ただし、軽症型では対照に比べて少数又はモザイク様に顆粒がみられることがある。一方、RCDP type 1、type 5 では対照とほぼ同様に観察される。

4. 相補性解析

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

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. ツェルバーガースペクトラム

< 新生児期 >

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

< 乳幼児期以降 >

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

全経過でペルオキシソーム β 酸化酵素欠損症、Contiguous ABCD1/DXS1375E deletion syndrome (CADD5)、副腎白質ジストロフィー、レフサム病、原発性高シュウ酸尿症1型などのペルオキシソーム病の鑑別は必要である。

2. 根性点状軟骨異形成症1型、5型(RCDP type 1, type 5)

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

D. 遺伝学的検査

1. ツェルバーガースペクトラム

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

2. RCDP type 1、type 5

*PEX7*または *PEX5L* 遺伝子の病的変異

<診断のカテゴリー>

1. ツェルバーガースペクトラム

(1)症状で述べた項目

(2)血中ペルオキシソーム代謝産物の異常

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

Definite としては、下記①又は②のいずれかに該当する症例とする。

①上記、診断基準(1)～(3)の項目を全て満たすもの

②*PEX* 遺伝子変異が同定されたもの

2. 根性点状軟骨異形成症1型、5型(RCDP type1, type5)

(1)症状で述べた項目

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

(3)*PEX7*または *PEX5L* 遺伝子変異が同定されたもの

Definite としては、(1)～(3)の項目を全て満たすもの

2) ペルオキシソーム β 酸化系酵素欠損症の診断基準

A. 症状

各臨床病型の所見は以下の通りである。

1. アシル CoA オキシダーゼ1 (ACOX1) 欠損症

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

2. D-二頭酵素 (DBP) 欠損症

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

3. ステロールキャリアプロテイン X (SCPx) 欠損症

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

4. 2-メチルアシル CoA ラセマーゼ (AMACR) 欠損症

乳児期の胆汁うっ滞性肝疾患と、小児から成人期に発症する感覚運動ニューロパチーや網膜色素変性、性腺機能低下、てんかん、発達遅滞、再発性の脳症などの神経症状を特徴とする。

B. 検査所見

1. 血中ペルオキシソーム代謝産物の測定(診断マーカー)

a. 極長鎖飽和脂肪酸

C26:0、C25:0、C24:0などの極長鎖飽和脂肪酸を基質とするACOX1とDBP欠損症では極長鎖飽和脂肪酸の蓄積を認める。特にACOX1欠損症ではその基質特異性より、極長鎖飽和脂肪酸の蓄積が唯一の生化学的特徴である。一方、SCPxとAMACR欠損症では、主に分枝鎖脂肪酸を基質とするため、極長鎖飽和脂肪酸の蓄積は認めない。

b. フィタン酸、プリスタン酸、胆汁酸中間代謝産物

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

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

2. 画像診断(頭部 MRI、頭部 CT)

ACOX1 欠損症ではほとんどの症例で大脳、小脳に白質異常を認める。また DBP 欠損症患者の脳 MRI や CT では脳室拡大や皮質異形成、髄鞘化遅延、脱髄、脳萎縮、germinolytic cystなどを認める。SCPx 欠損症患者では頭部 MRI にて視床、橋、後頭葉に、AMACR 欠損症では脳幹や視床、小脳に T2 高信号域を呈した症例が報告されている。

3. 患者細胞を用いた解析

イムノブロットや免疫染色法により、当該タンパクの欠損を認めることもある。また ACOX1 と DBP 欠損症患者細胞の抗カタラーゼ抗体を用いた免疫染色では、カタラーゼ含有顆粒(ペルオキシソーム)が、通常より大型の形態を呈している。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. ACOX1 及び DBP 欠損症

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

2. SCPx欠損症

白質変性症

3. AMACR 欠損症

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

D. 遺伝学的検査

ACOX1、DBP(HSD17B4)、SCP2、AMACR 遺伝子の病的変異

<診断のカテゴリー>

(1)症状で述べた項目

(2)各疾患に特徴的なペルオキシソーム代謝産物の異常を認める。

(3)イムノブロット又は細胞染色による病因タンパクの欠損を認める。

Definite としては、下記①又は②のいずれかに該当する症例とする。

①上記、診断基準(1)～(3)の項目を全て満たすもの

②各疾患の(1)～(3)の項目のうち1つ以上を満たし、さらに病因遺伝子変異が同定されたもの

3) プラスマローゲン合成系酵素欠損症 根性点状軟骨異形成症2型3型4型 (RCDP type 2、type 3、type 4)

A. 症状

RCDP type 2、3とも type1 に共通する根性点状軟骨異形成症の臨床像を認める。すなわち近位優位の四肢短縮症と関節の点状石灰化、異常顔貌、白内障、重度の精神運動発達遅滞を呈する。また四肢短縮が近位優位でない例や、異常顔貌や発達遅滞などが軽度の variant type の報告もみられる。RCDP type 4 は低身長、特徴的顔貌、知的障害、成長遅延、早期発症でんかんなどを特徴とし、ペルオキシソームに局在するプラスマローゲン合成酵素 fatty acyl-CoA reductase 1 (FAR1)の欠損に起因するため RCDP type 4 と命名されたが RCDP で観察される特徴的な骨格異常は認めない。

B. 検査所見

1. 血中・組織のプラスマローゲン含量の低下

生化学的には type 2、3、4 ともに血漿・血清、赤血球や線維芽細胞等におけるプラスマローゲン含量の減少を認める。一方、type 1、5 ではプラスマローゲン含量の減少以外に、血漿・血清でのフィタン酸の増加も認める。

2. プラスマローゲン合成系酵素活性の低下

RCDP type 2 では DHAP(dihydroxyacetonephosphate)アシルトランスフェラーゼ (acyltransferase) 活性、type 3 ではアルキル-DHAP シンターゼ (synthase) 活性、type 4 では fatty acyl-CoA reductase 1 (FAR1) の低下を認める。ただし、DHAP アシルトランスフェラーゼはアルキル-DHAP シンターゼとのヘテロトリマーを形成して機能しているため、アルキル-DHAP シンターゼ欠損症の type 3 においても type 2 の欠損酵素である DHAP アシルトランスフェラーゼ活性が 15%程度減少することが報告されている。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

臨床像からの鑑別としては骨系統疾患、特に根性以外の点状軟骨異形成症 (chondrodysplasia punctata) が挙げられ、放射線科専門医による臨床、X 線所見の診断が重要である。RCDP type1、type 5 との鑑別はフィタン酸の蓄積やチオラーゼ (thiolase) のプロセッシングに異常を認めないことより、ツェルバーガー症候群との鑑別は極長鎖脂肪酸の蓄積を認めないことや免疫染色で形態的に細胞内ペルオキシソームが存在していることより可能である。

D. 遺伝学的検査

RCDP type 2 は *GNPAT*、type 3 は *AGPS*、type 4 は *FAR1* 遺伝子の病的変異の検出

<診断のカテゴリー>

(1) 症状で述べた項目

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

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

Definite としては、下記①又は②のいずれかに該当する症例とする。

①上記、診断基準(1)～(3)の項目を全て満たすもの

②(1)～(3)の項目1つ以上に RCDP type 2 は *GNPAT*、type 3 は *AGPS*、type 4 は *FAR1* 遺伝子の病的変異を認めるもの

4) レフサム病

A. 症状

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

B. 検査所見

1. 血中フィタン酸の測定

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

2. 髄液タンパク

細胞数の増多を伴わない髄液タンパクの増加を認める。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

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

D. 遺伝学的検査

PHYH 遺伝子の病的変異

<診断のカテゴリー>

(1) 症状で述べた項目

(2) 血中フィタン酸の増加

Definite としては、下記①又は②のいずれかに該当する症例とする。

① 上記、診断基準(1)、(2)の項目を満たすもの

② *PHYH* 遺伝子変異が同定されたもの

5) 原発性高シュウ酸尿症Ⅰ型

A. 症状

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

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

B. 検査所見

1. 生化学的検査

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

2. 腎エコー、単純 CT

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

3. 肝生検による AGT 酵素活性の測定

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

繰り返す尿路結石症、腎石灰化症

D. 遺伝学的検査

AGXT 遺伝子の病的変異

<診断のカテゴリー>

(1) 症状で述べた項目

(2) 尿中シュウ酸、グリコール酸排泄量、血中シュウ酸値の上昇

(3) 肝生検による AGT 酵素活性の低下

(4) AGXT 遺伝子変異を認める。

Definite としては、下記①又は②のいずれかに該当する症例とする。

① 上記、診断基準(3)又は(4)の項目を満たすもの

② (3)および(4)が未実施でも(1)及び(2)の項目を満たすもの

6) アカタラセミア (無カタラーゼ血症)

A. 症状

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

B. 検査所見

血中カタラーゼ活性の測定

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

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

進行性壊疽性口内炎、歯槽膿漏

D. 遺伝学的検査

CAT 遺伝子の病的変異

<診断のカテゴリー>

(1) 主要症状および臨床所見で述べた項目

(2) 血中カタラーゼ活性の低下

Definite としては、下記①又は②のいずれかに該当する症例とする。

① 上記、診断基準(1)、(2)の項目を全て満たすもの

② CAT 遺伝子変異が同定されたもの

<重症度分類>

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

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養(N)

0. 症候なし。

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

呼吸(R)

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

258 ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式をとる遺伝性疾患。

3. 症状

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

4. 治療法

食事療法によるガラクトース制限を行う。

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

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

○ 情報提供元

「新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症の成人期にいたる診療体制構築と提供に関する研究班」

研究代表者 熊本大学大学院生命科学研究部 教授 中村公俊

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 検査所見

酵素法による血中ガラクトース、血中ガラクトース-1-リン酸値の測定で、いずれも上昇する。注:ガラクトース非制限下ではともに 40~50mg/dL 以上となることが多いがガラクトース制限によって低下し、継続的なガラクトース制限によって基準値範囲内に低下しうること留意する。

B. 遺伝学的検査

1. 定性法(ボイトラー法)または定量法により、ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ(GALT)活性の低下または消失を認める。
2. 遺伝子解析で *GALT* 遺伝子に病原性変異を認める。

C. 鑑別診断

1. ガラクトース血症Ⅱ型:ガラクトキナーゼ欠損症

ガラクトース高値を認めるが、ガラクトース-1-リン酸が低値または検出せず、ガラクトキナーゼ活性低下または *GALK1* 遺伝子に病原性変異を認める。

2. ガラクトース血症Ⅲ型:UDP ガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症

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

3. ガラクトース血症Ⅳ型:ガラクトースムタロターゼ欠損症

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

4. 胆汁うっ滞を来す疾患

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

5. 門脈体循環シャント

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

6. シトルリン欠損症

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

7. ファンコニー・ビッケル(Fanconi-Bickel)症候群

汎アミノ酸尿、尿糖、ガラクトース尿などを認める。

8. G6PD 欠損症

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

<診断のカテゴリー>

Definite: A を満たし、かつ B1 または B2 のいずれかを満たし、C の鑑別疾患を除外できる

<参考事項>

症状・臨床所見

新生児早期から、哺乳開始後、不機嫌、食欲不振、下痢、嘔吐などの消化器症状、体重増加不良がみられる。低血糖、尿細管障害、白内障、肝障害(黄疸、肝脾腫、肝逸脱酵素上昇など)を来し、敗血症、髄膜炎などの感染症を併発する。ガラクトース制限を行わなければ致死的疾患である。

検査所見

病状に応じて肝逸脱酵素の上昇、ビリルビン値の上昇、腎機能異常、卵巣機能不全を認める。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)

		点数
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	0
b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
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	0
b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e	経管栄養が必要である	4
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	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
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	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
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	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

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

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

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

総合評価

I からVIまでの各評価及び総点数をもとに最終評価を決定する。

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

注意

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

266 家族性地中海熱

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

MEFV 遺伝子が疾患関連遺伝子として知られているが、その発症メカニズムとして Pyrin インフラマソームの関与が推定されている。また、浸透率が高くないことや典型的な家族性地中海熱の症状を呈しながらも *MEFV* 遺伝子に疾患関連変異を認めない症例が少なくないことから、発症には他の因子も関与していると考えられている。

3. 症状

典型例では突然高熱を認め、半日から3日間持続する。発熱間隔は4週間毎が多く、随伴症状として漿膜炎による激しい腹痛や胸背部痛を訴える。また、関節炎や丹毒様皮疹を伴うことがある。非典型例は、発熱が3日を超えて続く傾向があり、上肢の関節症状などを伴いやすい。血液検査では、発作時に CRP・血清アミロイド A の著明高値を認め、間歇期にこれらは劇的に陰性化する。

4. 治療法

根治療法はなく、副腎皮質ステロイド薬は無効であり、発作の抑制にはコルヒチンが約 90%以上の症例で奏効する。コルヒチンの無効例では抗 IL-1 療法(カナキマブ)が保険適用となっており、その他 TNF α 阻害剤(インフリキシマブ、エタネルセプト)、IL-6 阻害剤などの有効性が報告されている。

5. 予後

無治療で炎症が反復するとアミロイドーシスを合併することがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 1500 人
2. 発病の機構
不明(疾患関連遺伝子: *MEFV* 遺伝子)
3. 効果的な治療方法
未確立(コルヒチンの投与で寛解状態が得られるが、継続的な治療が必要。コルヒチン無効例・不耐例には抗 IL-1 製剤が使用される。)
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類
下記の(1)、(2)のいずれかを満たした場合は重症例とし助成対象とする。
(1)コルヒチンが無効又は不耐であり、かつ発熱発作頻回例
(2)アミロイドーシス合併例

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患における、移行期医療を含めた診療体制整備、患者登録推進、全国疫学調査に基づく診療ガイドライン構築に関する研究」

研究代表者 久留米大学 西小森隆太

研究分担者 福島県立医科大学 右田清志

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 臨床所見

必須項目:

1. 繰り返す発熱
 - a. 12 時間から 72 時間続く 38 度以上の発熱を3回以上繰り返す。
 - b. 12 時間未満、或いは 72 時間を超えて 1 週間未満持続する、38 度以上の発熱を3回以上繰り返す。
2. 発熱時には、CRP や血清アミロイド A (SAA) などの炎症検査所見の著明な上昇を認める。
3. 発作間歇期にはこれらが消失する。

補助項目

4. 発熱時の随伴症状として、以下のいずれかを認める。発作間歇期にはこれらが消失する。
 - a. 汎発性腹膜炎による腹痛(非限局性で腹膜刺激症状を伴う)
 - b. 胸膜炎による胸背部痛
 - c. 関節炎(単関節炎を原則とする)
 - d その他(心膜炎、精巣漿膜炎、髄膜炎による頭痛のいずれか)

B. 遺伝学的検査

MEFV 遺伝子に明確な疾患関連変異を認める。

診断の根拠となる Exon10 の疾患関連変異(M694I、M680I、M694V、V726A 等)(ヘテロの変異を含む)を認める。

C. コルヒチンへの反応性

コルヒチンの予防内服により発作が客観的かつ著明に改善する場合を反応性「あり」と判断する。

D. 鑑別診断

感染症(細菌感染症、ウイルス感染症、真菌感染症、抗酸菌感染症)、自己免疫疾患(関節リウマチ、若年性特発性関節炎、SLE、ベーチェット病、炎症性腸疾患、血管炎、成人発症スチル病など)、他の自己炎症性疾患(メバロン酸キナーゼ欠損症、NLRC4 異常症、TRAPS、クリオピリン関連周期熱症候群、A20 ハプロ不全症、VEXAS 症候群、PFAPA 等)、腫瘍性疾患(骨髄異形成症候群、白血病、固形腫瘍、等)

<診断のカテゴリー>

Definite1: A1a、A2、A3をすべて満たし、かつ A4を満たし、D の疾患を除外できる

Definite2: A1a、A2、A3をすべて満たし、A4を満たさず、かつ B を満たし、D の疾患を除外できる

Definite3: A1b、A2、A3をすべて満たし、かつ A4を満たし、かつ B を満たし、D の疾患を除外できる

但し、Definite1 に当てはまるが、B を満たさず、C を満たさない症例、ならびに Definite2 又は 3 に当てはまるが、C を満たさない症例に対しては、特に嚴重な D の除外が必要である。

＜参考所見＞

臨床所見で必須項目 (A1a、A2、A3) のみ、或いは、持続時間のみ異なる必須項目 (A1b、A2、A3) と補助項目 (A4) の 1 項目以上を認める症例は、MEFV 遺伝子に exon10 変異(B)を認めないがコルヒチンに反応性を示す場合(C)に、嚴重な除外診断をした上で FMF 非典型例と診断する。

<重症度分類>

下記の(1)、(2)のいずれかを満たした場合は重症例とし助成対象とする。

(1) コルヒチンが無効又は不耐であり、かつ発熱発作頻回例

(発熱発作頻回例の定義)

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

その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。

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

上記の定義による発熱発作を年4回以上認める場合を発熱発作頻回例とする。

(コルヒチン無効の定義)

コルヒチンを最大容量(0.04mg/kg/day、上限 2.0mg/day)まで増量しても、年4回以上の発熱発作を認める場合をコルヒチン無効とする。

(コルヒチン不耐の定義)

アレルギー反応、消化器症状(腹痛、嘔気、下痢)、肝機能障害などによりコルヒチンが増量できず、年4回以上の発熱発作を認める場合をコルヒチン不耐とする。

(2) アミロイドーシス合併例

当該疾病が原因となり、アミロイドーシスを合併した例。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

○ 概要

1. 概要

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

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

本邦特有とされたが、2010 年に本疾患と臨床的に酷似する症例が JMP 症候群・CANDLE 症候群という病名で欧米・中東から報告された。3 疾患とも、プロテアソーム複合体の誘導型サブユニットをコードする *PSMB8* 遺伝子に変異のあることが報告され、これを原因とする同一疾患と考えられている。これらをまとめるプロテアソーム関連自己炎症性症候群(Proteasome-associated autoinflammatory syndrome、PRAAS)という病名が提唱され、中條・西村症候群は特に、日本人や中国人に見られる *PSMB8* 変異を持つ症例を指すのに対し、PRAAS 全体では各種民族に *PSMB8* を含む各種プロテアソーム関連遺伝子に様々な変異の組み合わせを持つ症例が報告され、責任遺伝子によって PRAAS1-5 の 5 病型に分けられている。特筆すべき病型として、PRAAS2 は *POMP* 遺伝子のヘテロ接合性変異により CD8 細胞の減少を伴うものであり、また最近本邦から報告された免疫不全を伴う PRAAS (PRAAS with immunodeficiency、PRAAS-ID) は *PSMB9* 遺伝子のヘテロ接合性変異により肺高血圧と獲得免疫不全を伴うが、脂肪萎縮は認めない。

2. 原因

PSMB8 などのプロテアソーム関連遺伝子の変異により、細胞内で蛋白質分解を行うプロテアソーム複合体の機能が低下することによって発症すると考えられ、小胞体ストレスや I 型インターフェロン異常の関与が示されているが、詳しいメカニズムは不明である。

3. 症状

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

4. 治療法

標準的治療法はない。ステロイド内服が行われ、発熱、皮疹などの炎症の軽減には有効だが、脂肪筋肉の萎縮ややせには無効である。むしろステロイドの長期内服による成長障害、代償性肥満、緑内障、骨粗

鬆症など弊害も多い。最近、JAK 阻害薬の有効性が報告されている。

5. 予後

一部の軽症例を除くと、繰り返す発熱・筋炎、発育障害、進行性の脂肪筋肉萎縮・関節拘縮などにより QOL が著しく低下する。重症例では若年での突然死もありうる。

疾患の典型例においては、以下の様な進行パターンに分類できる。

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

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

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和4年度医療受給者証保持者数)
10人程度
2. 発病の機構
不明(遺伝子変異により、細胞内で蛋白質分解を行うプロテアソーム複合体の機能が低下することが関与する。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養
必要(進行性である。)
5. 診断基準
あり(研究班作成)
6. 重症度分類
重症度分類にて中等症以上の症例を助成対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患における、移行期医療を含めた診療体制整備、患者登録推進、全国疫学調査に基づく診療ガイドライン構築に関する研究」

研究代表者 久留米大学 西小森隆太

研究分担者 兵庫医科大学 金澤伸雄

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

A. 臨床所見

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

B. 遺伝学的検査

臨床所見から疑う場合、遺伝学的検査をおこなう。

PSMB8、*PSMA3*、*PSMB4*、*PSMB9*、*PSMB10*、*POMP*、*PSMG2* 等の原因遺伝子に疾患関連変異を認める。

C. 鑑別診断

他の自己炎症性疾患、膠原病、脂肪萎縮症

<診断のカテゴリー>

Definite: A の1項目以上を認め、B を満たす

Probable: A の6項目以上を認め、C を除外できる

<重症度分類>

重症度分類にて中等症以上の症例を助成対象とする。

重症度分類

以下の表を参照し、

軽症 :スコアが全て0か1。

中等症 :1つでもスコア2がある。

重症 :1つでもスコア3がある。

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

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

270 慢性再発性多発性骨髓炎

○ 概要

1. 概要

原因不明な、無菌性・非腫瘍性の骨・骨髓の炎症性疾患である。病変は単発性あるいは多発性に発症し、急性・慢性・再発性いずれの経過もとる得るが、このうち多発性に発症し慢性・再発性の経過をとる病態を慢性再発性多発性骨髓炎と呼ぶ。症状として骨痛及びその部位に一致した皮膚の熱感と発赤を認める。

2. 原因

未解明

3. 症状

高熱を呈することは稀であり、倦怠感や局所の疼痛・腫脹などで緩徐に発症することが多い。疼痛は夜間に強く、運動や寒冷暴露により悪化する傾向がある。

4. 治療法

非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)に対して 50～80%の患者が反応すると報告されている。NSAIDs による反応が不十分である場合にビスフォスホネートの追加治療が行われる。上記治療無効例に対しては抗 TNF 製剤、抗 IL-1 製剤の有効例が報告されている。

5. 予後

長期的には炎症部の骨の成長障害、変形を来す。また関節炎、掌蹠膿疱症や尋常性乾癬、炎症性腸疾患等の合併が比較的多く報告されている。その他、スイト(Sweet)症候群、壊死性膿皮症、仙腸関節炎、硬化性胆管炎などの合併も報告されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
1000 人未満
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法として非ステロイド抗炎症薬、ビスフォスホネート、抗 TNF 療法、抗 IL-1 療法の有効性が報告されているが根治療法はない。)
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類
下記の(1)、また(2)を満たした場合は重症例とし助成対象とする。
(1)骨髄炎持続例
(2)合併症併発例

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患における、移行期医療を含めた診療体制整備、患者登録推進、全国疫学調査に基づく診療ガイドライン構築に関する研究」
研究代表者 久留米大学 西小森隆太
研究分担者 京都大学 八角高裕

<診断基準>

慢性再発性多発性骨髄炎診断基準

- 1)画像検査所見:単純レントゲン検査で骨融解と骨硬化の混在像を呈し、かつ MRI 検査で骨・骨髄浮腫の所見を認める(T_1 強調画像で低信号、 T_2 強調及び STIR 画像で高信号)。FDG-PET や骨・ガリウムシンチで多発性病変を確認してもよい。
- 2)組織検査所見:病変部位の骨・骨髄生検で非特異的炎症像があり、生検組織の培養検査もしくは PCR 法により細菌・真菌などの感染症が否定される。
- 3)他の自己免疫疾患・自己炎症性疾患、悪性腫瘍などの関節炎・骨髄炎の原因となる他疾患を除く。

<診断のカテゴリー>

上記の1)～3)の全ての項目を満たす場合、慢性再発性多発性骨髄炎と診断する。

＜重症度分類＞

下記の(1)又は(2)を満たした場合は重症例とし助成対象とする。

(1)骨髄炎持続例

骨髄炎による疼痛が持続する。なお、骨髄炎の診断は単純レントゲン検査又は MRI 検査により確認する。

(2)合併症併発例

当該疾病とともに、慢性関節炎、掌蹠膿疱症、尋常性乾癬、炎症性腸疾患、スイト(Sweet)症候群、壊死性膿皮症、仙腸関節炎、硬化性胆管炎のいずれかを認める。

※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。

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。2023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・出産や加齢に関連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、出生時までには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班」

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

<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

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。

＜参考事項＞

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

<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受ける。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軟骨内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 124cm 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、大後頭孔狭窄及び頭蓋底の低形成による症状である。大後頭孔狭窄では延髄や上位頸髄の圧迫により、頸部の屈曲制限、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。大後頭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。過剰な FGFR3 シグナルを抑制する C 型ナトリウム利尿ペプチドアナログ製剤(ボソリチド)が 2022 年に発売され、投与可能となった。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班」

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

<診断基準>

Definite を対象とする。

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手、既往でもよい)

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(カップリング)、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. 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。

D. 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。)

<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Dの鑑別すべき疾患を除外できる

または、Probable、PossibleのうちCを満たす

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Dの鑑別すべき疾患を除外できる。

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Dの鑑別すべき疾患を除外できる

<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。

277 リンパ管腫症／ゴーハム病

○ 概要

1. 概要

中枢神経系を除く、骨や胸部(肺、縦隔、心臓)、腹部(腹腔内、脾臓)、皮膚、皮下組織など全身臓器にびまん性に異常に拡張したリンパ管組織が浸潤する原因不明の希少性難治性疾患である。小児、若年者に多く発症するが先天性と考えられている。症状や予後は浸潤臓器によるため、様々であるが、胸部に浸潤した場合は予後不良である。骨溶解を起こすゴーハム病も、骨病変だけでなく同様の内臓病変を持つ場合があるため、類縁疾患と考えられ、現時点では鑑別は困難である。病理学的には不規則に拡張したリンパ管が同定されるが、内皮細胞は MIB-1 は陰性で腫瘍性の増殖はない。またリンパ管奇形(リンパ管腫)はリンパ管腫症と区別が困難なことがあるが、リンパ管腫症は多発性・びまん性(多臓器に及ぶ、リンパ液貯留や周囲の組織に浸潤傾向があるなど)である場合に限る。なおリンパ管腫症、ゴーハム病は、びまん性リンパ管腫症、ゴーハム・スタウト症候群、大量骨溶解症と呼ばれることもある。

2. 原因

遺伝性は認められていない。近年、病変部位より *PIK3CA*、*NRAS*、*KRAS* の体細胞遺伝子変異が検出され、病態との関連性が示唆されているが、未だ原因は不明である。

3. 症状

症状は病変の浸潤部位による。

- 1) 胸水(胸腔内に液体が貯留)、乳び胸、心嚢水、縦隔浸潤、肺浸潤により、息切れ、咳、喘鳴、呼吸苦、慢性呼吸不全、心タンポナーデ、心不全を起こす。胸部単純 X 線写真、CT で(両側肺に)びまん性に広がる肥厚した間質陰影や縦隔影拡大、胸水貯留、胸膜肥厚、心嚢水を認める。多くは致命的で、特に小児例は予後不良である。
- 2) 骨溶解、骨欠損による疼痛や病的骨折、四肢短縮、病変周囲の浮腫、脊髄神経の障害などを起こす。頭蓋骨が溶解し、髄液漏や髄膜炎、脳神経麻痺などを起こす場合もある。単純 X 線写真にて骨皮質の菲薄化や欠損、骨内の多発性溶骨性病変などを認める。
- 3) 腹水(腹腔内に液体が貯留)や脾臓内及び他の腹腔内臓器に多発性の嚢胞性リンパ管腫(リンパ管奇形)病変を認める。また皮膚、軟部組織のリンパ浮腫、リンパ漏や、血小板減少、血液凝固異常(フィブリノーゲン低下、FDP、D-dimer 上昇)なども起こす。

4. 治療法

局所病変のコントロール目的に外科的切除が行われるが、全身性、びまん性であるため、根治は困難である。胸部病変に対して胸腔穿刺、胸膜癒着術、胸管結紮術、腹部病変に対しては腹腔穿刺、脾臓摘出などの外科的治療を行う。病変部位によっては放射線治療を行うこともあるが、小児例が多く推奨されない。手術困難な病変に対しては、ステロイド、インターフェロン α 、プロプラノロール、化学療法(ビンクリスチン)などが試されるが治療効果は限られる。2021 年 9 月に本疾患に対するシロリムスの治療効果が認められ、

本邦で保険承認された。

5. 予後

乳び胸などの胸部病変を持つと生命予後は不良である。また病変が多臓器に渡り、様々な症状を引き起こし、慢性呼吸不全や運動機能障害などの永続的な障害を残す場合が多い。多くの症例が長期間に渡って診療が必要であり、治癒率は極めて低い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 100 人(研究班全国調査より推定)

2. 発病の機構

不明(リンパ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(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(治癒しないため、永続的な診療が必要である)

5. 診断基準

あり(研究班作成、関係学会承認の診断基準あり)

6. 重症度分類

あり(研究班作成、関係学会承認の重症度分類あり。リンパ管腫症・ゴーハム病の重症度分類を用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

平成 24-25 年度「リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究班」

研究代表者 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 臨床准教授 小関道夫

平成 26-28 年度「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」

研究代表者 聖マリアンナ医科大学放射線医学講座 病院教授 三村秀文

平成 29-令和元年度「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」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

令和 2-4 年度「難治性血管腫・脈管奇形・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」研究代表者 医療法人城内会 理事長・病院長／福島県立医科大学 特任教授 秋田定伯

<診断基準>

リンパ管腫症・ゴーハム病診断基準

Definite、Probable いずれも対象とする。

A. 主要所見

1. 骨皮質もしくは髄質が局在性もしくは散在性に溶解(全身骨に起こりうる)。
2. 肺、縦隔、心臓など胸腔内臓器にびまん性にリンパ管腫様病変、又はリンパ液貯留。
3. 肝臓、脾臓など腹腔内臓器にびまん性にリンパ管腫様病変、又は腹腔内にリンパ液貯留。

B. 病理学的所見

組織学的には、リンパ管内皮によって裏打ちされた不規則に拡張したリンパ管組織よりなり、一部に紡錘形細胞の集簇を認めることがある。腫瘍性の増殖は認めない。

C. 鑑別診断

リンパ脈管筋腫症などの他のリンパ管疾患や悪性新生物による溶骨性疾患、遺伝性先端骨溶解症、特発性多中心性溶骨性腎症、遺伝性溶骨症候群などの先天性骨溶解疾患(皮膚、皮下軟部組織、脾臓単独のリンパ管腫症は、医療費助成の対象としない。)。

<診断のカテゴリー>

Definite:A1～A3のうち一つ以上の主要所見を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、Bの病理所見を認める

Probable:A1～A3のうち一つ以上の主要所見を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外できる

<参考事項>

・リンパ管奇形が明らかに多発もしくは浸潤拡大傾向を示す場合には、リンパ管腫症と診断する。

リンパ管奇形診断基準参照。

<重症度分類>

リンパ管腫症・ゴーハム病の重症度分類

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

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

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

呼吸（R）

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

278 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)^{けい}

○ 概要

1. 概要

巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)は顔面・口腔・咽喉頭・頸部に先天性に発症する巨大腫瘍性のリンパ管形成異常であり、ゴーハム病(リンパ管腫症)とは異なる。リンパ管奇形(リンパ管腫)は大小のリンパ嚢胞を中心に構成される腫瘍性病変で、多くの場合病変の範囲拡大や離れた部位の新たな出現はない。血管病変を同時に有することもあり、診断・治療に注意を要する。生物学的には良性であるが、特に病変が大きく広範囲に広がるものは難治性で、機能面のみならず整容面からも患者の QOL は著しく制限される。全身どこにでも発生しうるが、特に頭頸部や縦隔、腋窩、腹腔・後腹膜内、四肢に好発する。

なかでも頸部顔面巨大病変は、気道圧迫、摂食・嚥下困難など生命に影響を及ぼし、さらに神経や他の主要な脈管と絡み合って治療が困難となることから、他部位の病変とは別の疾患概念を有する。病変内のリンパ嚢胞の大きさや発生部位により主に外科的切除と硬化療法が選択されるが、完治はほぼ不可能で、出生直後から生涯にわたる長期療養を必要とする。

2. 原因

リンパ管奇形は先天性であり、胎生期におけるリンパ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、その一部として病変内に遺伝子変異(*PIK3CA*)が発見され関連が示唆されている。*PIK3CA* の遺伝子変異により PI3K-AKT-mTOR シグナル経路の活性化が認められるため、活性化した細胞内シグナル伝達経路をターゲットとした分子標的薬による薬物療法の可能性が模索されている。

3. 症状

ほとんどの場合症状は出生時から出現する。頸部・舌・口腔病変で中下咽頭部での上気道狭窄、縦隔病変で気管の狭窄による呼吸困難の症状を呈し、多くにおいて気管切開を要する。舌・口腔・鼻腔・顔面病変では摂食・嚥下困難、上下顎骨肥大、骨格性閉口不全、閉塞性睡眠時無呼吸、構音機能障害を来す。眼窩・眼瞼病変では開瞼・閉瞼不全、眼球突出・眼位異常、視力低下を呈し、眼窩内出血・感染などにより失明に至ることもある。耳部病変では外耳道閉塞、中耳炎、内耳形成不全などにより聴力障害・平衡感覚障害などを来す。皮膚や粘膜にリンパ管病変が及ぶ場合は集簇性丘疹がカエルの卵状を呈し(いわゆる限局性リンパ管腫)、リンパ瘻・出血・感染を繰り返す。顔面巨大病変では腫瘍形成・変色・変形により高度の醜状を呈し、社会生活への適応を生涯にわたり制限される。どの部位の病変においても、経過中に内部に感染や出血を起こし、急性の腫脹・炎症を繰り返す。

4. 治療法

呼吸困難、摂食障害、感染などの各症状に対しては状態に応じて対症的に治療する。リンパ管奇形(リンパ管腫)自体の治療の柱は外科的切除と硬化療法であり、多くの場合この組み合わせで行われる。硬化療法には OK-432、ブレオマイシン、アルコール、高濃度糖水、フィブリン糊などが用いられる。一般的にリンパ嚢胞の小さいものは硬化療法が効きにくい。抗癌剤、インターフェロン療法、ステロイド療法などの報告

があり、プロプラノロール、サリドマイドなどが国外を中心として治療薬として検討されているが効果は証明されていない。難治例に対する mTOR 阻害剤(シロリムス)内服療法による病変縮小効果は限定的であることが多く、巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)は、現時点でいずれの治療法を用いても完治は困難である。

5. 予後

頸部顔面の巨大病変で広範囲かつ浸潤性の分布を示す場合、原疾患のみで死に至ることは稀であるが、治療に抵抗性で持続的機能的障害(呼吸障害、摂食・嚥下障害、視力障害、聴覚障害、など)のみならず整容面(高度醜状)や疼痛を伴う感染・炎症からも大きな障害を生じ、出生直後から生涯にわたり療養を要する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 600 人
2. 発病の機構
不明 (遺伝性はなく、リンパ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
4. 長期の療養
必要 (療養は多くの場合出生直後から長期に渡る。)
5. 診断基準
あり (研究班作成、関係学会承認の診断基準あり)
6. 重症度分類
あり(研究班作成、関係学会承認の重症度分類あり)
重症度分類において、①～④のいずれかを満たすものを対象とする。
 - ① modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸の評価スケールを用いて、いずれかが3以上。
 - ② 聴覚障害: 高度難聴以上。
 - ③ 視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満。
 - ④ 以下の出血、感染に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上。

○ 情報提供元

平成 26-28 年度「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」

研究代表者 聖マリアンナ医科大学放射線医学講座 病院教授 三村秀文

平成 29-令和元年度「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」

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

令和 2-4 年度「難治性血管腫・脈管奇形・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」 研究代表者 医療法人城内会 理事長・病院長／福島県立医科大学 特任教授 秋田定伯

平成 21-23 年度「日本におけるリンパ管腫患者(特に重症患者の長期経過)の実態調査及び治療指針の作成に関する研究」研究代表者、平成 24-25 年度「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」、平成 26 年度「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究班」、平成 26 年度「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査および診療ガイドライン作成に関する研究班」研究分担者

慶應義塾大学 小児外科 講師 藤野明浩

<診断基準>

巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)の診断は、1)脈管奇形診断基準に加えて、後述する 2)細分類診断基準にて巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)と診断されたものを対象とする。鑑別疾患は除外する。

1)脈管奇形(血管奇形及びリンパ管奇形)診断基準

A. 症状

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。

B. 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)、房状血管腫、カボジ肉腫様血管内皮細胞腫、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

2)細分類 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 診断基準

A. 理学的所見

頸部顔面に圧迫により変形するが縮小しない腫瘍性病変を認める。

B. 画像所見

超音波検査、CT、MRI等で、病変内に大小様々な1つ以上の囊胞様成分が集簇性もしくは散在性に存在する腫瘍性病変として認められる。囊胞内部の血流は認めず、頸部顔面の病変が患者の手掌大以上である。

C. 囊胞内容液所見

リンパ(液)として矛盾がない。

D. 鑑別診断

奇形腫、静脈奇形(海綿状血管腫)、被角血管腫、他の水疱性・囊胞性疾患(ガマ腫、正中頸嚢胞)等が否定されること。

単房性巨大嚢胞のみからなるものは対象から除外。

<診断のカテゴリー>

Definite: 1)のAを満たし、B.鑑別診断を除外した上で、出生時から存在し、2)のA、B、Cのすべての所見を認め、D.鑑別診断ですべて除外できる。

※ただし、参考事項の(a)又は(b)又は(c)の補助所見を認めることがある。

※巨大の定義は患者の手拳大以上の大きさとする。

※手拳大とは、患者本人の中手指節関節から手関節までの手掌の面積をさす。

<参考事項>

(a)理学的所見

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

(b)病理学的所見

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断面を呈する病変。組織学的には、リンパ管内皮によって裏打ちされた大小さまざまな嚢胞状もしくは不規則に拡張したリンパ管組織よりなる。腫瘍性の増殖を示す細胞を認めない。

(c)嚢胞内容液所見

嚢胞内に血液を混じることがある。

特記事項

上記のリンパ管病変が明らかに多発もしくは浸潤拡大傾向を示す場合には、リンパ管腫症・ゴーハム病と診断する。

<重症度分類>

①～④のいずれかを満たすものを対象とする。

①modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

- 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。
- 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
- 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
- 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。
- 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0. 症候なし。

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

②以下の出血、感染、疼痛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、又は、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。

疼痛

0. 症候なし。

1. ときおり疼痛を併発するが、日常的な動作は行えるもの。
2. しばしば疼痛を併発し、日常的な動作がある程度に制限されるもの。
3. 著しい疼痛のため、鎮痛薬の常用または侵襲的治療によっても日常的な動作が相当な程度に制限されるもの。
4. 著しい疼痛のため、鎮痛薬の常用または侵襲的治療によっても軽微な動作以外は制限されるもの。
5. 激しい疼痛のため、いかなる鎮痛薬や侵襲的治療によっても軽微な動作さえ制限されるもの。

③聴覚障害: 以下の3高度難聴以上

0 25dBHL 未満(正常)

1 25dBHL 以上 40dBHL 未満(軽度難聴)

2 40dBHL 以上 70dBHL 未満(中等度難聴)

3 70dBHL 以上 90dBHL 未満(高度難聴)

4 90dBHL 以上(重度難聴)

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

④ 視覚障害:良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

279 巨大静脈奇形^{けい}(頸部口腔咽頭びまん性病変)

○ 概要

1. 概要

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

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

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

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

2. 原因

静脈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。静脈奇形の発生原因として、約 60%は病変部の血管内皮細胞に発現するチロシンキナーゼ受容体 TIE2 をコードする *TEK* 遺伝子に、約 20%はホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ(PI3K)の触媒サブユニット p100a をコードする *PIK3CA* 遺伝子に活性化体細胞変異が認められ、PI3K/AKT/mTOR シグナル経路の活性化が指摘されている。

3. 症状

巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)は先天性病変であることから発症は出生時から認めることが多いが、乳児期では奇形血管の拡張度が少なく、小児期での症状初発も稀ではない。女性では月経や妊娠により症状増悪を見る。自然消退はなく、男女とも成長や外的刺激などに伴って症状が進行・悪化する。進行に伴い、奇形血管内結石(静脈石)、血液凝固障害、疼痛、感染などが増悪し、高度の感染、出血、心不全は致死的となる。疫学調査によれば本病態の約四割の症例で疼痛を伴う。疼痛は起床時や患部の下垂時などの病変内での血液貯留増加時に生じることが多いが、病変内の静脈石や血栓性静脈炎、潰瘍が原因と考えられる疼痛、また原因不明な疼痛もある。鎮痛薬が奏功せず、QOL(quality of life)が低下することが多い。気道狭窄による呼吸困難の症状を呈し気管切開を要するが、前頸部に病変がある場合には気管切開すら困難となる。摂食・嚥下困難、顎骨の変形・吸収・破壊、骨格性咬合不全、閉塞性睡

眠時無呼吸、構音機能障害を来す。皮膚や粘膜に病変が及ぶ場合は軽度の刺激で出血・感染を繰り返す。顔面巨大病変を伴う場合には腫瘍形成・変色・変形が顔面の広範囲にわたることにより高度の醜状を呈し、就学・就職・結婚など社会生活への適応を生涯にわたり制限される。

4. 治療法

静脈奇形一般の保存的治療として、血栓・静脈石予防としてアスピリンなどの投与が行われることがある。血管拡張抑制のために弾性ストッキングなどを用いた圧迫療法があるが、巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)では圧迫自体が呼吸・咀嚼・嚥下などの機能を阻害しかねず、着用在困難な場合が多い血液凝固異常に対しては抗腫瘍剤投与や放射線照射は無効とされ、低分子ヘパリンなどの投与が行われる。日常的な疼痛や感染などの症状には、鎮痛剤・抗菌薬などによる一般的な対症療法が行なわれる。保険診療として行われるリンパ管奇形の治療と同様に、分子標的療法として mTOR 阻害剤であるシロリムス为先駆けとして mTOR/PI3K/AKT シグナル伝達系の阻害剤による治療が臨床研究として各国で行われている。シロリムスの有効性を示す報告があり、海外で治験が進行中である(NCT03987152)。

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

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

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 200 人
2. 発病の機構
不明(脈管の発生異常と考えられている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(硬化療法、切除術。効果は一時的で難治性である。)
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり(研究班作成、関係学会承認の診断基準あり。)
6. 重症度分類

あり(研究班作成、関係学会承認の重症度分類あり。重症度分類において、①～④のいずれかを満たすものを対象とする。)

○ 情報提供元

平成 26-28 年度「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」

研究代表者 聖マリアンナ医科大学放射線医学講座 病院教授 三村秀文

平成 29-令和元年度「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」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

令和 2-4 年度「難治性血管腫・脈管奇形・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」研究代表者 医療法人城内会 理事長・病院長／福島県立医科大学 特任教授 秋田定伯

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状等

1. 身体所見

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

2. 病変の部位と範囲：頸部・口腔・咽頭の全ての領域にびまん性連続性に病変を確認することは必須である。巨大の定義は患者の手拳大以上の大きさとする。手拳大とは、患者本人の中手指節関節から手関節までの手掌の面積をさす。

B. 検査所見

1. 画像所見

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

2. 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。

C. 鑑別診断

腫瘍性疾患（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）：

乳児血管腫（イチゴ状血管腫）、房状血管腫、カポジ肉腫様血管内皮細胞腫、血管肉腫など

明らかな後天性病変：一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫、外傷性・医源性動静脈瘻、動脈瘤など

<診断のカテゴリー>

・Definite：A1 及びA2を満たし、B1 を満たし、Cを除外できる

・Probable：A1 及びA2を満たし、B1で診断困難だがB2を満たし、Cを除外できる

・Possible：A1 及びA2を満たし、B1で診断困難なもので、Cを除外できる

	Definite	Probable	Possible
A. 症状等			
1. 身体所見	○	○	○
2. 病変の部位と範囲	○	○	○
B. 検査所見			

1. 画像検査	○	△	△
2. 病理検査		○	
C. 鑑別診断	○	○	○

○＝必須、△＝検査は行いが診断困難

<重症度分類>

①～④のいずれかを満たすものを対象とする。

①modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

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

食事・栄養 (N)

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

呼吸 (R)

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

②聴覚障害: 以下の3高度難聴以上

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

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

③視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満。

④以下の出血、感染、疼痛に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

出血

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

感染

0. 症候なし。
1. ときおり感染を併発するが日常の務めや活動は行える。
2. しばしば感染を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
3. 感染・蜂窩織炎の治療の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。

疼痛

0. 症候なし。
1. ときおり疼痛を併発するが、日常的な動作は行えるもの。
2. しばしば疼痛を併発し、日常的な動作がある程度に制限されるもの。
3. 著しい疼痛のため、鎮痛薬の常用または侵襲的治療によっても日常的な動作が相当な程度に制限されるもの。
4. 著しい疼痛のため、鎮痛薬の常用または侵襲的治療によっても軽微な動作以外は制限されるもの。
5. 激しい疼痛のため、いかなる鎮痛薬や侵襲的治療によっても軽微な動作さえ制限されるもの。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

280 巨大動静脈奇形^{けい}(頸部顔面又は四肢病変)

○ 概要

1. 概要

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

動静脈奇形は胎生期における脈管形成過程の異常であり、病変内に動静脈短絡(シャント)を単一あるいは複数有し、拡張・蛇行した異常血管の増生を伴う高流速型の血管性病変である。頭頸部・体幹部・四肢など全身に発生し、その範囲も、単一部位に限局するものから広範囲に及ぶものまで様々で、稀に多発する場合もある。このうち頸部顔面の巨大動静脈奇形は、顔面・口腔・咽喉頭・頸部の広範囲にわたる動静脈奇形で、四肢の巨大動静脈奇形は、一肢のほぼ全体にわたる動静脈奇形である。これらの巨大動静脈奇形は進行すると、頸部顔面では

気道圧迫、摂食・嚥下困難、四肢では虚血壊死や四肢機能不全など身体機能や生命に著しい影響を及ぼす。さらに両者ともに重要な神経、血管や主要臓器と絡み合うため血管内治療や外科治療など侵襲的治療はしばしば困難であり、進行に伴い心不全や致死的な出血を来し得る。また、疫学調査によれば本病態の半数以上の症例で疼痛を伴うとされる。血流異常に関連した血管痛、拍動痛、圧痛や二次的变化による潰瘍痛、関節痛、その他原因不明の疼痛が含まれるが、鎮痛薬が奏効せず、QOL(quality of life)が低下することも多い。

なお、中枢神経系(脳・脊髄)や内臓など他部位の動静脈奇形とは診断・経過・治療法が異なっており、指定難病としては頸部顔面・四肢の巨大動静脈奇形を対象とする。

2. 原因

胎生期における先天性の脈管形成異常とされている。RAS-MAPK-ERK シグナル経路の遺伝子に活性化体細胞変異が認められ、そのうち血管内皮細胞における MEK1 をコードする *MAP2K1* 変異が半数以上を占め、そのほか *BRAF*、*KRAS*、*HRAS* 変異の報告もある。

3. 症状

症状は成長とともに進行し、思春期・妊娠・外傷で悪化しやすい。臨床病期に関する Schobinger 臨床病期分類では、第Ⅰ期(静止期)では紅斑や皮膚温上昇、第Ⅱ期(拡張期)では腫脹、血管拡張・拍動触知、血管雑音の聴取などを認める。第Ⅲ期(破壊期)では、疼痛、皮膚潰瘍、出血、感染、さらに第Ⅳ期(代償不全期)では心不全を合併する。

部位による症状としては、口腔・鼻腔・咽喉頭・眼窩・耳部を含む頸部・顔面の病変では、気道圧迫・呼吸困難、摂食・嚥下困難、顎骨変形・破壊、咬合不全、閉塞性睡眠時無呼吸、構音障害、開瞼・閉瞼不全、眼位異常、視力障害、聴力・平衡感覚障害、顔面の醜形など多岐にわたる。

四肢の病変では、患肢の変形、萎縮や運動機能障害を生じ、進行すると一肢機能全廃にいたる。骨盤部陰部では、生殖機能不全や腸管・膀胱内浸潤による下血・血尿などを認めることがある。

4. 治療法

侵襲的治療には、主に血管内治療（塞栓術や硬化療法など）や外科手術（切除術、再建術や切断術など）があり、部位や症状に応じた選択が必要である。しかし、広範囲の病変では重要な神経、血管や主要臓器への影響が大きいため根治は困難であり、治療効果は一時的で、症状の早期再発や悪化にいたる場合もある。また、血管内治療では虚血性壊死、広範切除や患肢切断術では致死的大量出血などの危険性があり、重要機能の喪失につながりうる。部位に応じた圧迫療法や疼痛管理など対症療法も含めて生涯にわたる長期療養を必要とする。MEK 阻害薬であるトラメチニブの有効性を示す報告があり、海外で治験が進行中である（NCT04258046）。

5. 予後

進行性かつ難治性機の疾患であり、能的予後や生活の質は、症状の進行度、重症度や治療に伴う合併症等に依存する。また、重症感染症、大量の動脈性出血、重症心不全などは致死性的となり得る。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 700 人

2. 発病の機構

不明（脈管の発生異常と考えられている。）

3. 効果的な治療方法

未確立（主に血管内治療や外科手術が行われるが、しばしば効果は一時的で難治性である。）

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり（研究班作成、関係学会承認の診断基準あり。）

6. 重症度分類

あり（研究班作成、関係学会承認の重症度分類あり。重症度分類において、①～④のいずれかを満たすものを対象とする。）

○ 情報提供元

平成 26-28 年度「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」

研究代表者 聖マリアンナ医科大学放射線医学講座 病院教授 三村秀文

平成 29-令和元年度「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」

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

令和 2-4 年度「難治性血管腫・脈管奇形・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」研究代表者医療法人城内会 理事長・病院長／福島県立医科大学 特任教授 秋田定伯

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状等

1. 身体所見：軟部・体表などの血管の拡張や蛇行がみられ、拍動やスリル（シャントによる振動）を触知し、血管雑音を聴取する。
2. 病変の部位と範囲：頸部顔面においては患者の手拳大以上の大きさとする。手拳大とは、患者本人の中手指関節から手関節までの手掌の面積をさす。四肢においては少なくとも一肢のほぼ全体にわたるものとする。

B. 検査所見

1. 画像所見

超音波検査、MRI 検査、CT 検査、動脈造影検査のいずれかにて動静脈の異常な拡張や吻合を認め、病変内に動脈血流を有する。

2. 病理所見

明らかな動脈、静脈のほかに、動脈と静脈の間間的な構造を示す種々の径の血管が不規則に集簇している。中間的な構造を示す血管の壁では弾性板や平滑筋層の乱れがみられ、同一の血管のなかでも壁の厚さはしばしば不均一である。また、毛細血管の介在を伴うこともある。

C. 鑑別診断

腫瘍性疾患（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）：

乳児血管腫（イチゴ状血管腫）、房状血管腫、カポジ肉腫様血管内皮細胞腫、血管肉腫など

明らかな後天性病変：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

<診断のカテゴリー>

Definite：A1 及びA2を満たし、B1 を満たし、Cを除外できる

Probable：A1 及びA2を満たし、B1で診断困難だがB2を満たし、Cを除外できる

Possible：A1 及びA2を満たし、B1で診断困難なもので、Cを除外できる

	Definite	Probable	Possible
A. 症状等			
1. 身体所見	○	○	○
2. 病変の部位と範囲	○	○	○
B. 検査所見			
1. 画像検査	○	△	△
2. 病理検査		○	
C. 鑑別診断	○	○	○

○＝必須、△＝検査は行うが診断困難

<重症度分類>

①～④のいずれかを満たすものを対象とする。

①modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

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

呼吸 (R)

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

②聴覚障害: 以下の3高度難聴以上

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

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

③視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満。

④以下の出血、感染、疼痛に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

出血

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

感染

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

疼痛

0. 症候なし

1. ときおり疼痛を併発するが、日常的な動作は行えるもの
2. しばしば疼痛を併発し、日常的な動作がある程度に制限されるもの
3. 著しい疼痛のため、鎮痛薬の常用または侵襲的治療によっても日常的な動作が相当な程度に制限されるもの
4. 著しい疼痛のため、鎮痛薬の常用または侵襲的治療によっても軽微な動作以外は制限されるもの
5. 激しい疼痛のため、いかなる鎮痛薬や侵襲的治療によっても軽微な動作さえ制限されるもの

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

281 クリッペル・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。

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。脚長差が高度になると跛行や代償性脊椎側彎症を来す。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。

2. 原因

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(*PIK3CA*、*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。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。脈管奇形は、多臓器にまたがり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、深部静脈血栓、肺塞栓症肺高血圧の報告も見られる。他方、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ることもあり得る。疫学調査によれば本病態の約半数の症例で疼痛を伴う。血流異常に関連した血管痛(静脈石や血栓性静脈炎など)、拍動痛、圧痛、二次的変化による潰瘍部痛、関節痛などが含まれると考えられるが、それらの鑑別はしばしば困難である。鎮痛剤治療が奏功せず、QOL(quality of life)が低下することが多い。

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。保険診療として行われるリンパ管奇形の治療と同様に、分子標的療法として mTOR 阻害剤であるシロリムス为先駆けとして mTOR/PI3K/AKT シグナル伝達系の阻害剤による治療が臨床研究として各国で行われている。

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。本疾患では病変が四肢全体に及ぶため、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性的となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 1,500 人

2. 発病の機構

不明(脈管の発生異常と考えられている。一部の病態に *RASA1* 遺伝子や *PIK3CA* 遺伝子の関連性が示唆されている)

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(病状は進行性であり完治しないため、永続的な診療が必要である。)

5. 診断基準

あり(研究班作成、関係学会承認の診断基準あり。)

6. 重症度分類

あり(研究班作成、関係学会承認の重症度分類あり。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、疼痛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

平成 26-28 年度「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」

研究代表者 聖マリアンナ医科大学放射線医学講座 病院教授 三村秀文

平成 29-令和元年度「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」

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

令和2-4年度「難治性血管腫・脈管奇形・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」

研究代表者 医療法人城内会 理事長・病院長／福島県立医科大学 特任教授 秋田定伯

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 脈管奇形(血管奇形及びリンパ管奇形)診断基準

脈管奇形(血管奇形及びリンパ管奇形)とは、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。

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。

1. 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である。皮膚表在における毛細血管の先天性の増加、拡張を認め、自然消退を認めない。
2. 静脈奇形の診断は 279 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断基準を参照。
3. 動静脈奇形の診断は 280 四肢巨大動静脈奇形の診断基準を参照。
4. リンパ管奇形の診断は 278 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)の診断基準を参照。

B. 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

以下の2つの症状をすべて満たす

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。

C. 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病変は除外
(疾患例) 乳児血管腫(イチゴ状血管腫)、房状血管腫、カポジ肉腫様血管内皮細胞腫、血管肉腫など
2. 明らかな後天性病変は除外
(疾患例) 一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫、外傷性・医源性動静脈瘻、動脈瘤など
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。

<診断のカテゴリー>

Definite: A 及び B を満たし、C を除外できる

<参考事項>

1. 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病変を指す。
2. 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。
3. 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。
4. 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。
5. 患部における *PIK3CA* 遺伝子や *RASA1* 遺伝子の変異を認めることがある。

<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、疼痛に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

出血

0. 症候なし

1. ときおり出血するが日常の務めや活動は行える。

2. しばしば出血するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。

3. 出血の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって出血予防・止血が得られるもの。

4. 致死的な出血のリスクをもつもの、または、慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの。

5. 致死的な出血のリスクが非常に高いもの。

感染

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

疼痛

0. 症候なし
1. ときおり疼痛を併発するが、日常的な動作は行えるもの。
2. しばしば疼痛を併発し、日常的な動作がある程度に制限されるもの。
3. 著しい疼痛のため、鎮痛薬の常用または侵襲的治療によっても日常的な動作が相当な程度に制限されるもの。
4. 4. 著しい疼痛のため、鎮痛薬の常用または侵襲的治療によっても軽微な動作以外は制限されるもの。
5. 激しい疼痛のため、いかなる鎮痛薬や侵襲的治療によっても軽微な動作さえ制限されるもの。

※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^{ろう}

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

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和3年度医療受給者証保持者数)
829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 東京大学 血液・腫瘍内科 教授 黒川峰夫

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 症状・臨床所見

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

B. 検査所見

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%未満または 10,000/ μ L 未満
3. 骨髓赤芽球が 5%未満

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

C. 鑑別診断

1. 先天性赤芽球癆(ダイヤモンド・ブラックファン貧血など)を除外できる。
(少なくとも乳幼児期には貧血の所見を認めない。)
2. 薬剤性を除外できる(エリスロポエチン製剤、フェニトイン、アザチオプリン、イソニアジドなど)。
3. ウイルス感染症(ヒトパルボウイルス B19、HIV など)を除外できる。
4. 胸腺腫を除外できる。
5. 骨髓異形成症候群・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。

<診断のカテゴリー>

Definite: A 及び B を満たし、C を除外できる

<重症度分類>

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

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

288 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症

○ 概要

1. 概要

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

理論的には、すべての血液凝固因子に対して自己抗体が生じうる。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 因子(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

(1) 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)製剤、活性化プロトロンビン複合体製剤、活性型第 FVII/7・FX/10 複合製剤のいずれかを投与する(バイパス止血療法)。また、抗FIXa/FXヒト化二重特異性モノクローナル抗体の投与も止血効果を期待できる。
- 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 濃縮製剤あるいは遺伝子組換えヒト VWF 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ため長期にわたって綿密な経過観察が必要である。
- 5) 自己免疫性後天性 FX/10 欠乏症では、活動性出血に対して速やかに止血薬を投与する必要がある。ただし、我が国では FX/10 濃縮製剤は市販されていないので、出血時に PCC(プロトロンビン複合体濃縮製剤)、活性型 PCCなどを投与するのが原則である。自己抗体による活性阻害やクリアランス亢進のため止血効果は限定的となることがあるので要注意である。緊急の場合は新鮮凍結血漿で代替しても良い。理論的には FX/10 単独製剤が望ましいが、わが国では市販されていないので、活性型第 FVII/7・FX/10 複合製剤の投与が次善の選択である。

(2) 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5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5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、免疫抑制療法によりいったんは寛解することが多いが、再燃することも少なくない。FVIII/8 自己抗体が残存していることもあり、定期的検査を含む長期の経過観察が必要である。死亡率は2～3割と高く、出血死よりも免疫抑制療法中の感染死が多いので、厳重な管理が必要である。
- 3) 自己免疫性後天性 VWF 欠乏症では、致死的な出血をする症例から自然寛解する症例まで予後が多様であるが、治療に抵抗して長年にわたって遷延する症例も少なくない。さらに、いったん寛解した後に再燃する症例もあるので、定期的検査を含む長期間の経過観察が必要である。
- 4) 自己免疫性後天性 FV/5 欠乏症でも、自然寛解する症例から致死的な出血を来す症例まで予後が多様であり、治療に抵抗して長年にわたって遷延する症例も少なくない。さらに、いったん寛解した後に再燃する症例も報告されているので、定期的検査を含む長期間の経過観察が必要である。なお、偶然発見された無症状の症例でも、将来出血症状が現われる可能性があるので、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3年度医療受給者証保持者数)
414 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(現 北九州安部山公園病院) 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)

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)。
 - a. 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。
 - b. 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。
 - c. FXIII/13-A サブユニット、FXIII/13-B サブユニット、FXIII/13-A₂B₂ 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

- a. FXIII/13 インヒビター(阻害性抗体)が存在する※1 (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。
- b. 抗 FXIII/13 自己抗体が存在する※1(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。

※1 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の全てかつB1及びB2bを満たし、Cを除外できる

Probable: Aの全てかつB1及びB2aを満たし、Cを除外できる

Possible: Aの全てかつB1を満たす

<参考事項>

1. 一般的凝固検査

- a.出血時間:通常は正常
- b.PT と APTT:通常は正常
- c.血小板数:通常は正常

2. その他の検査

- a. 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。
- b. 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)

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)。
 - a. FVIII/8 活性(FVIII/8:C): 必ず著しく低下
 - b. FVIII/8 抗原量(FVIII/8:Ag): 通常は著しく低下
 - c. 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

- a. 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。

- b. FVIII/8 インヒビター(凝固抑制因子)が存在する。

力価測定: 一定量の健常対照血漿に様々な段階希釈した症例の血漿を混合して、2時間 37℃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。

- c. 抗 FVIII/8 自己抗体※1 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。

※1 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(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 VW 症候群)、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の全てかつB1及びB2cを満たし、Cを除外できる

Probable: Aの全てかつB1かつB2a又はB2bを満たし、Cを除外できる

Possible: Aの全てかつB1を満たす

<参考事項>

1. 一般的血液凝固検査

- a. 出血時間: 通常は正常
- b. APTT: 必ず延長
- c. 血小板数: 通常は正常

2. その他の検査

- a. VWF Ristocetin cofactor 活性(VWF:RCo): 通常、正常あるいは増加(出血時)
- b. 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

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)。
 - a. FVIII/8 活性 (FVIII/8:C): 低下あるいは正常
 - b. VWF:RCo と VWF:Ag: 通常は両者とも減少
 - c. 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
 - a. VWF インヒビターが存在する。

VWF と GP (Glycoprotein) Ib との相互作用を阻害するインヒビター (阻害性抗体) が存在すれば、VWF:RCo か Ristocetin-induced platelet agglutination (RIPA) アッセイを用いた正常血漿との交差混合試験 (37°C で2時間加温後) で機能的に検出することができる。
 - b. 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 VW 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 の全てかつ B1 及び B2b を満たし、C を除外できる

Probable: A の全てかつ B1 及び B2a を満たし、C を除外できる

Possible: A の全てかつ B1 を満たす

<参考事項>

1. 一般的血液凝固検査

- a. 出血時間: 延長又は正常
- b. APTT: 延長又は正常
- c. 血小板数: 正常、減少又は増加

2. その他の検査

- a. RIPA: 正常、減少あるいは欠如
- b. 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)
- c. 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)

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)。
 - a. FV/5 活性 (FV/5:C): 必ず著しく低下
 - b. FV/5 抗原量 (FV/5:Ag): 通常は正常だが一部の症例で低下
 - c. 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

- a. PT 及び APTT 交差混合試験でインヒビター型である※1。

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。

- b. FV/5 インヒビター(凝固抑制物質)が存在する※1。

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

- c. 抗 FV/5 自己抗体※2 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。

※1 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。

※2 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 FX/10 欠乏症、全ての二次性 FX/10 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の全てかつB1 及びB2cを満たし、Cを除外できる

Probable: Aの全てかつB1 かつB2a又はB2bを満たし、Cを除外できる

Possible: Aの全てかつB1 を満たす

<参考事項>

1. 一般的血液凝固検査

- a. 出血時間: 通常は正常
- b. PT 及び APTT: 必ず延長
- c. 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_2 GPI 複合体抗体 (IgG, IgM) を測定して、FV/5 インヒビターが原因の偽陽性である可能性を除外すると良い。

5) 自己免疫性後天性凝固第 X/10 因子(FX/10)欠乏症

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)。
 - a. FX/10 活性(FX/10:C): 必ず著しく低下
 - b. FX/10 抗原量(FX/10:Ag): 通常は著しく低下
 - c. FX/10 比活性(活性/抗原量): 通常は著しく低下
(令和5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

- a. 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※1。

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、37℃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。

- b. FX/10 インヒビター(凝固抑制物質)が存在する※1。

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

- c. 抗 FX/10 自己抗体※2 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5年現在抗 FX/10 自己抗体の検査は保険収載されていない)。

※1 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。

※2 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
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B2cを満たし、Cを除外できる

Probable1: Aの全てを満たし、B1 及びB2aを満たし、Cを除外できる

Probable2: Aの全てを満たし、B1 及びB2bを満たし、Cを除外できる

Possible: Aの全て及びB1 を満たす

<参考事項>

1. 一般的血液凝固検査

- a. 出血時間: 通常は正常
- b. PT 及び APTT: 必ず延長
- c. 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_2 GPI 複合体抗体（IgG, IgM）の測定及び交差混合試験で、FX/10 インヒビ
ターが原因の偽陽性である可能性を除外すると良い。

＜診断のカテゴリーの表示＞

	Possible*	Probable**	Definite***
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	○	○	○
a. FX/10 活性(FX/10:C) : 著しく低下	a～cのうち 一つ以上○	a～cのうち 一つ以上○	a～cのうち 一つ以上○
b. FX/10 抗原量(FX/10:Ag): 著しく低下			
c. FX/10 比活性(活性／抗原量) : 著しく低下			
2. 確定診断用検査			
a. PT 及び APTT 交差混合試験がインヒビター型		a、bのうち	
b. FX/10 インヒビター(凝固抑制物質)が存在		一つ以上○	
c. 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

**Probable 1:Aの全てを満たし、B1 及びB2aを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

**Probable 2:Aの全てを満たし、B1 及びB2bを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

***; Definite:Aの全てを満たし、B1 及びB2c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＞

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。

○ 概要

1. 概要

胆道閉鎖症は、新生児期から乳児期早期に発症する難治性の胆汁うっ滞疾患である。炎症性に肝外胆管組織の破壊が起こり、様々なレベルで肝外胆管の閉塞が認められる。全体の約 86%で肝門部における胆管の閉塞が認められ、多くの症例において炎症性の胆管障害は肝外のみならず肝内にまでおよんでいる。わが国における発生頻度は 10,000 出生に 1.3 人とされ、1989 年から行われている日本胆道閉鎖症研究会による全国登録には 2021 年までに 3,777 例の登録が行われている。

2. 原因

病因としては環境因子、多因子遺伝または epigenetics (DNA の配列変化によらない遺伝子発現を制御・伝達するシステム) の関与が示唆され、これまでに提唱された病因論として、胆道形成異常説、ウイルス感染説、免疫異常説、毒素説 (環境要因)、遺伝的素因などがあるが、未だ明らかでない。

3. 症状

新生児期から乳児期早期に発症し、便色異常、肝腫大、黄疸、濃褐色尿を主な症状とするが、初期にはこれらの症状があまり目立たず、徐々に進行することが多い。また胆汁うっ滞に伴うビタミン K の吸収障害のために出血傾向を来す場合があり、全体の約 4.4%は脳出血で発症することが知られている。合併奇形としては無脾・多脾症候群、腸回転異常症、十二指腸前門脈などがある。外科的な治療が成功しなければ、全ての症例で胆汁性肝硬変の進行から死に至る。

4. 治療法

胆道閉鎖症が疑われる症例に対して、採血検査や種々の画像検索を行うが、最終的な確定診断には直接胆道造影が必要である。診断確定後は病型に応じて肝外胆管を切除し、肝管あるいは肝門部空腸吻合術が施行される。術後に黄疸が遷延または再発した場合や、種々の合併症で著しく QOL が障害されている場合などには最終的に肝移植が必要となる。また、診断時すでに肝病態が高度に進行し、胆道閉鎖症手術の有効性が期待できない場合には、一次肝移植が考慮されることがある。

5. 予後

胆道閉鎖症手術により黄疸消失が得られるのは全体の6割程度である。術後に発症する続発症としては胆管炎と門脈圧亢進症が代表的である。胆管炎は全体の約 40%に発症し、術後早期に発症すると予後に大きな影響を及ぼす。門脈圧亢進症では、消化管に発生する静脈瘤と脾機能亢進症の頻度が高い。消化管の静脈瘤は破裂により大量の消化管出血を来す可能性があり、脾機能亢進症は血小板をはじめとする血球減少を来す。また、門脈圧亢進症に伴い肺血流異常 (肝肺症候群や門脈肺高血圧症) を生じることがあり、予後に大きな影響を与える。自己肝で成人期を迎えた例でも種々の晩期合併症を抱え、あるいは徐々に肝病態が進行することも稀ではない。2021 年の全国登録の集計では 10 年自己肝生存率が 51.2%、

20 年自己肝生存率が 44.9%である。

○ 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)

422 人

2. 発病の機構

不明(胆道形成異常、ウイルス感染、免疫異常、毒素(環境要因)、遺伝的素因などの種々の説が挙げられているが未解明。)

3. 効果的な治療方法

未確立(閉塞した肝外胆管を切除し、肝管あるいは肝門部空腸吻合を施行するが、肝病態を治癒させることはできず、悪化した場合には肝移植以外に救命法がない。)

4. 長期の療養

必要(遷延・進行する肝病態により生じる種々の合併症・続発症に対する治療を要するため。)

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

重症度分類を用いて重症度2以上を対象とする。

○ 情報提供元

「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究」

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科 小児外科学分野 客員教授 仁尾正記

<診断基準>

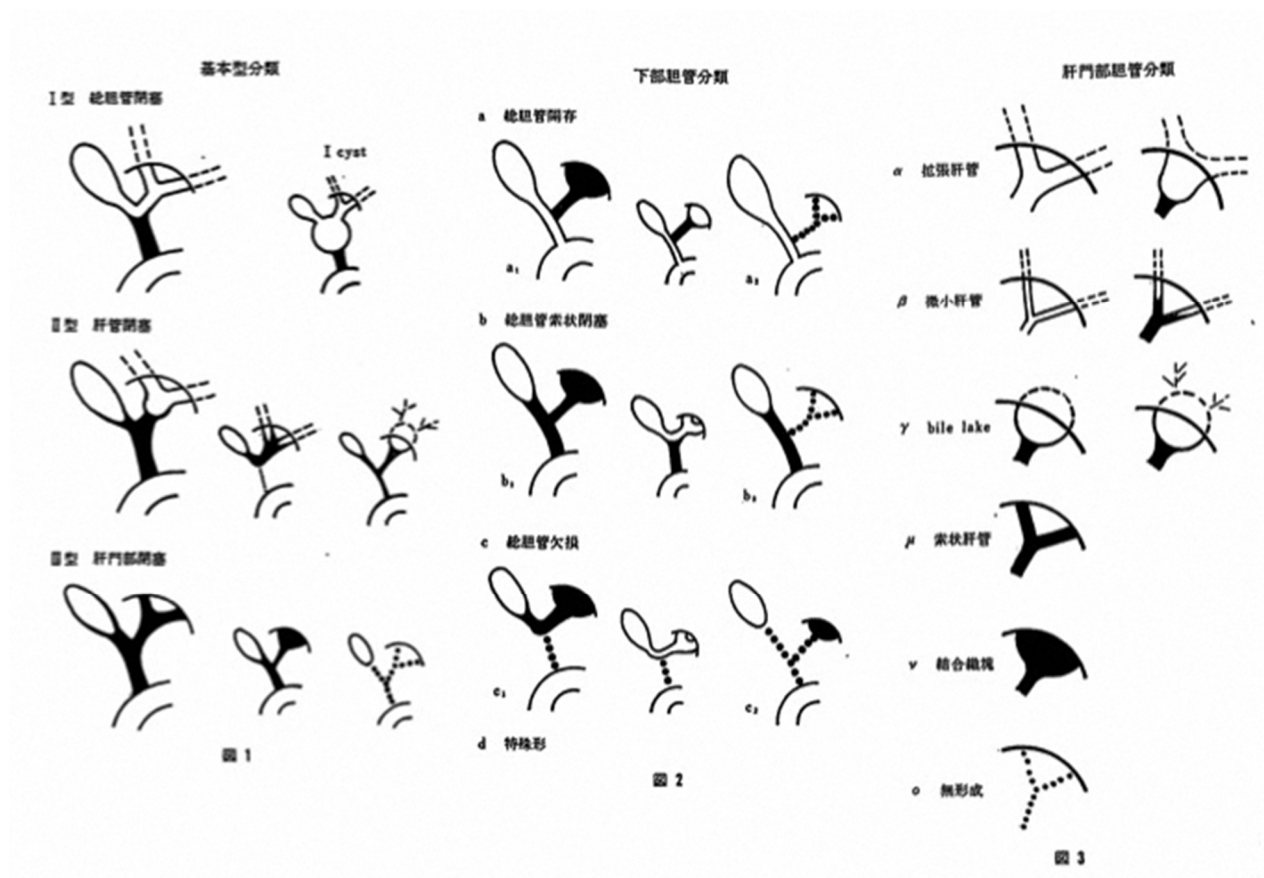
Definite を対象とする。

A. 新生児期または乳児期早期に発症し、手術時の肉眼的所見と直接胆道造影所見で、胆道閉鎖症病型分類(図)における基本型分類の3つの形態のいずれかに当てはまるもの。

B. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

胆道閉塞を伴わない新生児・乳児期発症閉塞性黄疸疾患、先天性胆道拡張症



胆道閉鎖症病型分類(図)

<診断のカテゴリー>

Definite: A を満たす

<参考事項>

1. 血液・生化学的検査所見: 直接ビリルビン値の上昇を見ることが多い。
2. 十二指腸液採取検査で、胆汁の混入を認めない。
3. 画像検査所見

- a. 腹部超音波検査では以下に示す所見のいずれかを呈することが多い。
 - (ア) triangular cord sign: 肝門部で門脈前方の三角形あるいは帯状高エコー。縦断像あるいは横断像で評価し、厚さが 4mm 以上を陽性と判定。
 - (イ) 胆嚢の異常: 胆嚢は萎縮しているか、描出できないことが多い。また胆嚢が描出される場合でも授乳前後で胆嚢収縮が認められないことが多い。
- b. 肝胆道シンチグラフィでは肝臓への核種集積は正常であるが、肝外への核種排泄は認められない。

＜重症度分類＞

重症度2以上を対象とする。

重症度分類は、以下の重症度判定項目により判定する。

● 重症度判定

因子/重症度	軽快者	重症度 1	重症度 2	重症度 3
胆汁うっ滞	－	1＋		
胆道感染	－	1＋	2＋	3＋
門脈圧亢進症	－	1＋	2＋	3＋
身体活動制限	－	1＋	2＋	3＋
関連病態	－	1＋	2＋	3＋
肝機能障害	－	1＋	2＋	3＋

※ 各因子の重症度は次ページ以降の重症度判定項目を参照

※ 重症度判定項目の中で最も症状の重い項目を該当重症度とする。

※ 胆汁うっ滞については、あれば重症度1以上。重症度2以上かどうかは他の5項目の状態によって決定され、必ずしも胆汁うっ滞の存在を必要とはしない。

● 重症度判定項目

1. 胆汁うっ滞の状態

1+. 持続的な顕性黄疸を認めるもの。

2. 胆道感染

a. 胆道感染の定義

A. 全身の炎症所見
A-1. 発熱(悪寒戦慄を伴うこともある)
A-2. 血液検査: 炎症反応所見
B. 胆汁うっ滞所見
B-1. 黄疸の出現または増悪
B-2. 血液検査: 肝機能検査異常

確診	A、B すべての所見を認めるもの		
疑診	A、B のいずれかを認めるもの		
注	A-2: 白血球数の異常、血清 CRP 値の上昇、他の炎症を示唆する所見 B-2: 血清 ALP, γ -GTP (GGT), AST と ALT の上昇 ALP: alkaline phosphatase, γ -GTP (GGT): γ -glutamyltransferase AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase		
域値	A-1:	発熱	BT>38°C
	A-2:	炎症所見	WBC (×1,000/ μ L)
			CRP (mg/dL)
	B-1:	黄疸	T-Bil $\geq$ 2 (mg/dL)
	B-2:	肝機能検査異常	ALP (IU)
			γ -GTP (IU)
			AST (IU)
			ALT (IU)

* STD(standard): 各症例の平時のデータ

(TG18/TG13 急性胆管炎診断基準からの改変)

b. 胆道感染の重症度

- 1+. 過去1年以内に胆管炎を1回以上発症し、その入院加療期間が1か月未満のもの。
- 2+. 過去1年以内に胆管炎による入院加療期間が1か月以上半年未満のもの。
- 3+. 過去1年以内に胆管炎による入院加療期間が半年以上のもの、あるいは重症敗血症を合併した場合。

3. 門脈圧亢進症

a. 食道・胃・異所性静脈瘤(門脈血行異常の診断と治療のガイドライン 2018 年改訂版からの改変)

- 1+. 静脈瘤を認めるが易出血性ではなく、身体活動の制限や介護を必要としない状態。
- 2+. 易出血性静脈瘤を認めるもので、治療を要し、身体活動の制限や介護を要する状態。易出血性静脈瘤・胃静脈瘤とは「門脈圧亢進症取り扱い規約」に基づき、Cb かつ F2 以上のもの、又は発赤所見を認めるもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準ずる。
出血性静脈瘤を認めるが、治療によりコントロールが可能なもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準ずる。
- 3+. コントロールできない静脈瘤出血を認める。

b. 肝肺症候群

(ア) 肺泡気-動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂) $\geq$ 15mmHg (65 歳以上では>20mmHg)

(イ) 肺内シャントの存在確認(コントラスト心エコーあるいは 99mTc-MAA 肺血流シンチ)

- 1+. PaO₂ が室内気で 80mmHg 未満、60mmHg 以上(参考所見:経皮酸素飽和度では 90~95%)
で身体活動の制限や介護を必要としない状態。

- 2+. PaO₂ が室内気で 80mmHg 未満、60mmHg 以上(参考所見:経皮酸素飽和度では 90～95%)
で身体活動の制限や介護を要する状態。
- 3+. PaO₂ が室内気で 60mmHg 未満(参考所見:経皮酸素飽和度では 90%以下)。

c. 門脈肺高血圧症(難病情報センター 肺動脈性肺高血圧症(指定難病86)からの改変)

(ア) 右心カテーテル検査で(1)(2)を共に満たす

- (1) 肺動脈圧の上昇(安静時肺動脈平均圧で 25mmHg 以上、かつ肺血管抵抗で3 Wood unit、
240dyne・sec・cm⁻⁵ 以上)
- (2) 肺動脈楔入圧(左心房圧)は正常(15mmHg 以下)

(イ) 肺血流シンチグラムにて区域性血流欠損なし

(ウ) 門脈肺高血圧症の重症度判定

- 1+. 肺動脈性肺高血圧症の重症度分類 Stage1または2の状態。
- 2+. 肺動脈性肺高血圧症の重症度分類 Stage3の状態。
- 3+. 肺動脈性肺高血圧症の重症度分類 Stage4または5の状態。

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。

肺動脈性肺高血圧症 重症度分類

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	更新時	自覚症状	心エコー検査での三尖弁収縮期圧較差 (TRPG)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-FC/NYHA I～II	40>mPAP ≥ 25 mmHg		使用なし	Stage 1	WHO-FC/NYHA I, II	TRPG < 40 mmHg または、有意なTRなし	使用なし
Stage 2	WHO-FC/NYHA I～II	mPAP ≥ 40 mmHg		使用なし	Stage 2	WHO-FC/NYHA I, II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
Stage 3	WHO-FC/NYHA I～II	mPAP ≥ 25 mmHg		使用あり	Stage 3	WHO-FC/NYHA I	TRPG < 40 mmHg または、有意なTRなし	使用あり
	WHO-FC/NYHA III～IV	mPAP ≥ 25 mmHg	CI ≥ 2.5 L/min/m ²	使用の有無に係らず		WHO-FC/NYHA I～II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用あり
Stage 4	WHO-FC/NYHA III～IV	mPAP ≥ 25 mmHg	CI < 2.5 L/min/m ²	使用の有無に係らず		WHO-FC/NYHA III	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
Stage 5	WHO-FC/NYHA IV	mPAP ≥ 40 mmHg		使用の有無に係らず	Stage 4	WHO-FC/NYHA II, III	TRPG < 40 mmHg	使用あり
				PGI2持続静注・皮下注継続使用が必要な場合は自覚症状の程度、mPAPの値に関係なく Stage 5	Stage 4	WHO-FC/NYHA II, III	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず
					Stage 5	WHO-FC/NYHA IV	TRPG < 60mmHg	使用の有無に係らず
					Stage 5	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 Stage 5

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

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Stage 3 以上又はNYHAII度以上または肺血管拡張薬を使用している場合を対象とする。

d. 症状

- 1+. 出血傾向、脾腫、貧血、門脈圧亢進に伴うその他の症状のうち1つもしくは複数を認め、治療を要するが、これによる身体活動の制限や介護を必要としない状態。
- 2+. 出血傾向、脾腫、貧血、門脈圧亢進に伴うその他の症状のうち治療を必要とするものを1つもしくは複数を認め、治療を要し、これによる身体活動の制限や介護を要する状態。
- 3+. 出血傾向、脾腫、貧血、門脈圧亢進に伴うその他の症状のうちいずれかの症状のコントロールが困難で著しく QOL を阻害する場合。

4. 身体活動制限: performance status

grade	performance status
0	無症状で社会活動ができ、制限をうけることなく、健康人と同等にふるまえる。
1	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできる、例えば軽い家事、事務など。
2	歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の 50% 以上は起居している。
3	身の回りにある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している。
4	身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

1+. PS 1

2+. PS 2 or 3

3+. PS 4

5. 関連する病態:胆道閉鎖症を原因とする場合

a. 皮膚掻痒(白取の痒み重症度基準値のスコア)

程度	日中の症状	夜間の症状
0 なし	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない
1 軽微	時にムズムズするが、特に掻かなくても我慢できる	就寝時わずかに痒いが、特に意識して掻くほどでもない。よく眠れる。
2 軽度	時には手がいき、軽く掻く程度。一度おさまり、あまり気にならない。	多少、痒みはあるが、掻けばおさまる。痒みのために目が覚めることはない。
3 中等度	痒くなり、人前でも掻く。痒みのためにイライラし、たえず掻いている。	痒くて目が覚める。ひと掻きすると一応は眠れるが、無意識のうちに眠りながら掻く。
4 高度	いてもたってもいられない痒み。掻いてもおさまらずますます痒くなり仕事も勉強も手につかない。	痒くてほとんど眠れない。しょっちゅう掻いているが、掻くとますます痒みが強くなる。

1+. 上記の1程度の痒み

2+. 上記の2又は3程度の痒み

3+. 上記の4程度の痒み

b. 成長障害

1+. 身長 SD スコアが-1.5 SD 以下

2+. 身長 SD スコアが-2 SD 以下

3+. 身長 SD スコアが-2.5 SD 以下

6. 肝機能障害の評価: 採血データ及び Child-Pugh score

a. 血液データ

1+. 下記表の高度異常が2系列以上認められるもの。

b. Child-Pugh score

2+. 7～9点

3+. 10点以上

			高度異常
A 系列	1	アルブミン	2.8g/dL 未満
B 系列	2	血清総ビリルビン	5.0mg/dL 以上
C 系列	3	AST	200 単位以上
	4	ALT	200 単位以上
D 系列	5	GGTP	200 単位以上

(難治性疾患克服研究事業における肝疾患の重症患者認定からの改変)

Child-Pugh スコア

スコア	1 点	2 点	3 点
脳症	なし	I - II°	Ⅲ-Ⅳ°
腹水	なし	軽度	中等度
Bil (mg/dL)	<2	2-3	3<
Alb (g/dL)	3.5<	2.8-3.5	<2.8
PT (%)	70%<	40-70%	<40%

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

○ 概要

1. 概要

遺伝性膵炎とは、遺伝により慢性膵炎が多発する稀な疾病である。遺伝性膵炎の定義として Gross は、①血縁者に3人以上の膵炎症例を認め、②若年発症、③大量飲酒など慢性膵炎の成因と考えられるものが認められず、④2世代以上で患者が発生していることを挙げている。我が国では少子化に伴い明確な家族歴を得ることが困難なため、厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班の策定した臨床診断基準に基づき診断される。

2. 原因

原因遺伝子変異として、カチオニックトリプシノーゲン(*PRSS1*) 遺伝子変異が約4割、膵分泌性トリプシンインヒター(*SPINK1*) 遺伝子変異が約3割、その他・不明が約3割とされる。膵炎発症の第一段階は、膵腺房細胞内でのトリプシノーゲンの異所性活性化である。生体内には異所性のトリプシノーゲン活性化、さらに活性化したトリプシンを介する他の消化酵素の活性化による自己消化から膵臓を守るための防御機構が存在している。*PRSS1* 遺伝子異常により、トリプシンの活性化・不活性化のアンバランスが生じるとトリプシンの持続的活性化が生じ、膵炎を発症すると考えられている。しかしながら、*SPINK* 遺伝子における最多の変異(p.N34S 変異)による膵炎発症機序は解明されておらず、また3割の家系では原因遺伝子異常を認めず、発病機構は明らかではない。

3. 症状

発症は 10 歳以下が多く、幼児期より腹痛、悪心、嘔吐、下痢などの急性膵炎様発作を反復し、多くは慢性膵炎へと進行し、膵外分泌機能不全や糖尿病を高率に合併する。頻回な膵炎発作のための入院や疼痛コントロールのために内視鏡治療や外科手術が必要となる症例も多い。

4. 治療法

疼痛のコントロールと、膵内外分泌障害に対する補充療法といった対症療法にとどまり、根治的治療はない。

5. 予後

一般の慢性膵炎に比べて遺伝性膵炎の発症が幼少時と若く有病期間が長いことや、炎症が反復・持続し高度となりやすいため、膵外分泌機能不全や糖尿病を高率に合併し、QOL は著しく低下する。さらに遺伝性膵炎患者の膵癌発症率は一般人口のそれと比べて、約 50 倍から 90 倍と高率である。わが国の全国調査における膵癌累積罹患率は 50 歳で 7.1%、70 歳で 22.8%であった。

○ 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(主にトリプシンの活性化・不活性化に関する遺伝子異常によることが想定されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(膵外分泌及び内分泌機能不全に対する対症療法にとどまる。)

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり。)

6. 重症度分類

○急性膵炎発作を直近1年に1回以上起こしている場合

○膵外分泌機能不全^{注1}又はインスリン投与を必要とする膵性糖尿病を認める場合

を重症とし、対象とする。

^{注1}膵外分泌機能不全については、慢性膵炎の診断項目⑤も参考してBT-PABA(PFD)試験や血中膵酵素値の低下(膵型アミラーゼ、リパーゼ)、栄養パラメーター(総コレステロール、中性脂肪)などの検査所見と、脂肪便や体重減少などの臨床症状をもとに総合的に診断する。

○ 情報提供元

「小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究」

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科 小児外科学分野 客員教授 仁尾正記

<診断基準>

再発性急性膵炎あるいは慢性膵炎(確定及び準確定)症例で、以下の①～④の4項目のうち①を満たす場合、あるいは②、③、④の全てを満たす場合、遺伝性膵炎と診断される。

- ①カチオニックトリプシノーゲン(*PRSS1*)遺伝子の p.R122H ないし p.N29I 変異が認められる
- ②世代にかかわらず、膵炎患者2人以上の家族歴がある
- ③少なくとも1人の膵炎患者は、大量飲酒など慢性膵炎の成因と考えられるものが認められない
- ④単一世代の場合、少なくとも1人の患者は40歳以下で発症している

<それぞれの定義>

急性膵炎

- 1. 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある。
 - 2. 血中又は尿中に膵酵素の上昇がある。
 - 3. 超音波、CT 又は MRI で膵に急性膵炎に伴う異常所見がある。
- 上記3項目中2項目以上を満たし、他の膵疾患及び急性腹症を除外したものを急性膵炎と診断する。
- 注:膵酵素は膵特異性の高いもの(膵アミラーゼ、リパーゼなど)を測定することが望ましい。

再発性急性膵炎

慢性膵炎の診断基準を満たさず、急性膵炎発作を複数回反復するものである。多くは微小胆石によるものと推測されているが、遺伝性膵炎の一部も含まれると考えられる。

慢性膵炎

慢性膵炎の診断項目
①特徴的な画像所見
②特徴的な組織所見
③反復する上腹部痛又は背部痛
④血中又は尿中膵酵素値の異常
⑤膵外分泌障害
⑥1日60g以上(純エタノール換算)の持続する飲酒歴又は膵炎関連遺伝子異常
⑦急性膵炎の既往
慢性膵炎確定: a、b のいずれかが認められる。 a. ①又は②の確定所見。 b. ①又は②の準確定所見と、③④⑤のうち2項目以上。
慢性膵炎準確定: ①又は②の準確定所見が認められる。
早期慢性膵炎: ③～⑦のいずれか3項目以上と早期慢性膵炎の画像所見が認められる。

注 1.他の膵疾患、特に膵癌、膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)との鑑別が重要である。

注 2.①、②のいずれも認めず、③～⑦のいずれかのみ3項目以上有する症例のうち、早期慢性膵炎に合致する画像所見が確認されず、他の疾患が否定されるものを慢性膵炎疑診例とする。疑診例にはEUSを含む画像診断を行うことが望ましい。

注 3.③～⑦のいずれか2項目のみ有し早期慢性膵炎の画像所見を示す症例のうち、他の疾患が否定されるものは早期慢性膵炎疑診例として、注意深い経過観察が必要である。付記:早期慢性膵炎の実態については、長期予後を追跡する必要がある。

慢性膵炎の診断項目

①特徴的な画像所見

確診所見:以下のいずれかが認められる。

- a. 膵管内の結石。
- b. 膵全体に分布する複数ないしび漫性の石灰化。
- c. MRCP 又は ERCP 像において、主膵管の不規則な^{*1} 拡張と共に膵全体に不均等に分布する分枝膵管の不規則な拡張管の拡張。
- d. ERCP 像において、主膵管が膵石や蛋白栓などで閉塞又は狭窄している場合、乳頭側の主膵管と分枝膵管の不規則な拡張。

準確診所見:以下のいずれかが認められる。

- a. MRCP 又は ERCP 像において、膵全体に不均等に分布する分枝膵管の不規則な拡張、主膵管のみの不規則な拡張、蛋白栓のいずれか。
- b. CT において、主膵管の不規則なびまん性の拡張と共に膵の変形や萎縮。
- c. US(EUS)において、膵内の結石又は蛋白栓と思われる高エコー、又は主膵管の不規則な拡張を伴う膵の変形や萎縮。

②特徴的な組織所見

確診所見:膵実質の脱落と線維化が観察される。膵線維化は主に小葉間に観察され、小葉が結節状、いわゆる硬変様をなす。

準確診所見:膵実質が脱落し、線維化が小葉間又は小葉間・小葉内に観察される。

④血中又は尿中膵酵素値の異常

以下のいずれかが認められる。

- a. 血中膵酵素が連続して複数回にわたり正常範囲を超えて上昇あるいは正常下限未満に低下。
- b. 尿中膵酵素が連続して複数回にわたり正常範囲を超えて上昇。

⑤膵外分泌障害

BT-PABA 試験(PFD 試験)で尿中 PABA 排泄率の明らかな低下^{*3}を認める。

⑥1 日 60 g 以上(純エタノール換算)の持続する飲酒歴又は膵炎関連遺伝子異常^{*4}

早期慢性膵炎の画像所見

a、b のいずれかが認められる。

a.以下に示す EUS 所見 4 項目のうち、1)又は 2)を含む 2 項目以上が認められる。1)点状又は索状高エコー(Hyperechoic foci[non-shadowing]or Strands) 2)分葉エコー(Lobularity)

3)主膵管境界高エコー(Hyperechoic MPD margin)

4)分枝膵管拡張(Dilated side branches)

b.MRCP 又は ERCP 像で、3 本以上の分枝膵管に不規則な拡張が認められる。

*1“不規則”とは、膵管径や膵管壁の平滑な連続性が失われていることをいう。

*2“血中膵酵素”の測定には膵アミラーゼ、リパーゼ、トリプシン、エラスターゼ 1 など膵特異性の高いものを用いる。

*3“BT-PABA 試験(PFD 試験)における尿中 PABA 排泄率の低下”とは、6 時間排泄率 70%以下をいい、複数回確認することが望ましい。

*4“膵炎関連遺伝子異常”とは、カチオニクトリプシノーゲン(*PRSSI*)遺伝子の p.R122H 変異や p.N29I 変異、膵分泌性トリプシンインヒビター(*SPINK1*)遺伝子の p.N34S 変異や c.194+2T>C 変異など、膵炎との関連が確立されているものを指す。

<重症度分類>

1. 急性膵炎発作を直近1年に1回以上起こしている場合

2. 膵外分泌機能不全^{注1}又はインスリン投与を必要とする膵性糖尿病を認める場合

上記1、2のいずれか1つ以上を満たす場合を重症とし、対象とする。

^{注1}膵外分泌機能不全については、慢性膵炎の診断項目⑤も参考して BT-PABA(PFD)試験や血中膵酵素値の低下(膵型アミラーゼ、リパーゼ)、栄養パラメーター(総コレステロール、中性脂肪)などの検査所見と、脂肪便や体重減少などの臨床症状をもとに総合的に診断する。

※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。

300 IgG4 関連疾患

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

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

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

4. 治療法

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

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

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

○ 情報提供元

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

<診断基準>

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

1) IgG4関連疾患包括診断基準

以下のDefinite、Probableを対象とする。

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

<診断のカテゴリー>

Definite: 1かつ2かつ3を満たす

Probable: 1かつ3を満たす

Possible: 1かつ2を満たす

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

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

2) 自己免疫性膵炎

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

A. 診断項目

1. 膵腫大:

- a. びまん性腫大(diffuse)
- b. 限局性腫大(segmental/focal)

2. 主膵管の不整狭細像:ERP

3. 血清学的所見

高 IgG4 血症(135mg/dL 以上)

4. 病理所見:以下のア～エの所見のうち、

- a. 3つ以上を認める。
- b. 2つを認める。

(ア)高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と、線維化

(イ)強拡大視野当たり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤

(ウ)花筵状線維化(storiform fibrosis)

(エ)閉塞性静脈炎(obliterative phlebitis)

5. 膵外病変:硬化性胆管炎、硬化性涙腺炎・唾液腺炎、後腹膜線維症

a. 臨床的病変

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

b. 病理学的病変

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

オプション:ステロイド治療の効果

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

<診断のカテゴリー>

Definite1(びまん型):1a かつ(3、4b、5a、5b のうち1つ以上)を満たす

Definite2(限局型):1b かつ2かつ(3、4b、5a、5b のうち2つ以上)を満たす

1b かつ2かつ(3、4b、5a、5b のうち1つ)+オプションを満たす

Definite3(病理組織学的確診):4a を満たす

Probable:Possible の基準かつオプションを満たす

Possible※1:自己免疫性膵炎を示唆する限局性膵腫大を呈する例で ERP 像が得られなかった場合、(EUS-

FNA で膵癌を除外)かつ(3、4b、5a、5b の1つ以上)を満たす

※1我が国では極めてまれな2型の可能性もある。

3)IgG4 関連硬化性胆管炎

Definite、Probable を対象とする。

A. 診断項目

1. 胆道画像検査にて肝内・肝外胆管にびまん性、あるいは限局性の特徴的な狭窄像と壁肥厚を伴う硬化性病変を認める。
2. 血液学的に高 IgG4 血症(135mg/dL 以上)を認める。
3. 自己免疫性膵炎、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎、IgG4 関連後腹膜線維症のいずれかの合併を認める。
4. 胆管壁に以下の病理組織学的所見を認める。
 - a. 高度なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化
 - b. 強拡大視野あたり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤
 - c. 花筵状線維化(storiform fibrosis)
 - d. 閉塞性静脈炎(obliterative phlebitis)

オプション:ステロイド治療の効果

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

<診断のカテゴリー>

Definite1: 1かつ3を満たす

Definite2: 1かつ2かつ4a かつ4b を満たす

Definite3: 4a かつ4b かつ4c を満たす

Definite4: 4a かつ4b かつ4d を満たす

Probable: 1かつ2かつオプションを満たす

Possible: 1かつ2を満たす

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

4)IgG4 関連涙腺・眼窩及び唾液腺病変

Definite を対象とする。

A. 診断項目

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

B. 鑑別診断

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

<診断のカテゴリー>

Definite1 : A1かつA2かつBを満たす

Definite2 : A1かつA3かつBを満たす

5) IgG4 関連腎臓病

Definite、Probable を対象とする。

A. 診断項目

1. 尿所見、腎機能検査に何らかの異常を認め、血液検査にて高 IgG 血症、低補体血症、高 IgE 血症のいずれかを認める。
2. 画像上特徴的な異常所見(びまん性腎腫大、腎実質の多発性造影不良域、単発性腎腫瘍(hypovascular)、腎盂壁肥厚病変)を認める。
3. 血液学的に高 IgG4 血症(135mg/dL 以上)を認める。
4. 腎臓の病理組織学的に以下の2つの所見を認める。
 - a. 著明なリンパ球、形質細胞の浸潤を認める。ただし、IgG4/IgG陽性細胞比40%以上、又はIgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える。
 - b. 浸潤細胞を取り囲む特徴的な線維化を認める。
5.
 - a. 腎臓以外の臓器の病理組織学的に著明なリンパ球、形質細胞の浸潤を認める。ただし、IgG4/IgG陽性細胞比40%以上かつIgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える。
 - b. 1ペア以上の涙腺、耳下腺もしくは顎下腺の腫脹、1型自己免疫性膵炎に特徴的な画像所見、もしくは後腹膜線維症の画像所見のいずれかを認める。

B. 鑑別疾患

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

＜診断のカテゴリー＞(ただしB. 鑑別疾患を鑑別する。)

Definite1: 1かつ3かつ4aかつ4bを満たし、Bの疾患を除外できる

Definite2: 2かつ3かつ4aかつ4bを満たし、Bの疾患を除外できる

Definite3: 2かつ3かつ5aを満たし、Bの疾患を除外できる

Definite4: 1かつ3かつ4aかつ5a または5bを満たし、Bの疾患を除外できる

Definite5: 2かつ3かつ4aかつ5bを満たし、Bの疾患を除外できる

Probable1: 1かつ4aかつ4bを満たし、Bの疾患を除外できる

Probable2: 2かつ4aかつ4bを満たし、Bの疾患を除外できる

Probable3: 2かつ5aを満たし、Bの疾患を除外できる

Probable4: 2かつ3かつ5bを満たし、Bの疾患を除外できる

Possible1: 1かつ3を満たし、Bの疾患を除外できる

Possible2: 2かつ3を満たし、Bの疾患を除外できる

Possible3: 1かつ4aを満たし、Bの疾患を除外できる

Possible4: 2かつ4aを満たし、Bの疾患を除外できる

Possible5: 2かつ5bを満たし、Bの疾患を除外できる

6) IgG4 関連大動脈周囲炎/動脈周囲炎、後腹膜線維症

Definite、Probable を対象とする。

A. 診断項目

1. CT による画像診断において、以下のような所見を認める。
 - a. 動脈壁（外膜側）の肥厚性病変（多くは全周性）*1,2,3,4、もしくは周囲軟部濃度腫瘍
 - b. 腎盂から尿管壁にかけての肥厚性病変*5
 - c. 骨盤内後腹膜の板状軟部影（主に両側性）
2. 血液学的に高 IgG4 血症（135mg/dL 以上）を認める。
3. 病理組織学的に、以下のア～エの組織所見のうち、
 - a. ア、イ、ウもしくはア、イ、エを認める。
 - b. ア、イのみを認める。

（ア）著明なリンパ球・形質細胞浸潤と線維化*6,7,8

（イ）IgG4 陽性形質細胞の著明な浸潤

生検検体：IgG4 陽性形質細胞数＞10 個/hpf かつ IgG4/IgG 比＞40%

切除検体：陽性細胞数＞30 個/hpf、IgG4/IgG 比＞40%かつ陽性細胞のびまん性分布

（ウ）花筵状線維化（storiform fibrosis）

（エ）閉塞性静脈炎（obliterative phlebitis）
4. 他臓器（涙腺・眼病変、唾液腺、膵臓、胆管、腎臓、もしくは肺）に包括診断基準、あるいは、各臓器の特異的診断基準の確診に合致する所見を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite（確診）：1(a/b/c)+3a あるいは 1(a/b/c)+2+4 を満たすもの*9

Probable（準確診）：3a あるいは 1(a/b/c)+3b あるいは 1(a/b/c)+4 を満たすもの*9

Possible（疑診）：3b あるいは 1(a/b/c)+2 を満たすもの*9

- *1 大血管では内腔の狭小化を伴わないが、中型動脈（冠動脈など）では狭窄小化を伴うことがある。
- *2 血管腔拡張（動脈瘤）を伴う場合と伴わない場合がある。
- *3 動脈硬化や血管壁の解離、感染性病変（細菌性、結核、梅毒など）、血管炎、悪性リンパ腫、固形癌、Erdheim-Chester 病など他の病態による血管壁の変化で説明できる場合を除外する。
- *4 大動脈～総腸骨動脈～内腸骨動脈および中型動脈（冠動脈、上腸間膜動脈や脾動脈などの大動脈からの一次/二次分枝）に好発する。
- *5 腎盂および上部尿管に好発する。
- *6 動脈では外膜主体の炎症である。ただし、胸部大動脈では中膜炎が高度の場合がある
- *7 組織像は、典型例では線維化は花むしろ状で閉塞性静脈炎を伴う。閉塞性静脈炎の同定は Elastic van Gieson 染色標本での確認が推奨される。
- *8 壊死、肉芽腫、好中球浸潤は通常見られない所見であり、見られる際は上記の組織所見の基準を満たしたとしても慎重な判断を要す。

*9 「/」は「または」の意

<重症度分類>

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

(1)ステロイド依存性

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

(2)ステロイド抵抗性

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

臓器障害

当該疾患に罹患している各臓器固有の機能障害が残るもの

腎臓:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合

胆道:閉塞性黄疸が解除できずステント挿入などが必要

または重度の肝硬変 Child Pugh B 以上

脾臓:閉塞性黄疸が解除できずステント挿入などが必要

または脾石などを伴う重度の脾外分泌機能不全

呼吸器:PaO₂が60Torr以下の低酸素血症が持続する。

後腹膜・血管:尿路の閉塞が持続する、血管破裂

あるいはその予防のためのステンティング

下垂体:ホルモンの補償療法が必要

CKD 重症度分類ヒートマップ

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

315 ネイルパテラ症候群(爪^{しつ}膝蓋骨症候群)／*LMX1B* 関連腎症

○ 概要

1. 概要

ネイルパテラ症候群(爪膝蓋骨症候群)／*LMX1B* 関連腎症は、爪形成不全、膝蓋骨の低形成あるいは無形成、腸骨の角状突起 (iliac horn)、肘関節の異形成を4主徴とする遺伝性疾患である。しばしば腎症を発症し、一部は末期腎不全に進行する。原因は *LMX1B* 遺伝子変異である。

爪、膝蓋骨、腸骨などの変化を伴わず、腎症だけを呈するネイルパテラ症候群様腎症 (nail-patella-like renal disease: NPLRD) や巣状分節性糸球体硬化症患者にも、*LMX1B* 遺伝子変異を原因とする例が存在する。これら一連の疾患群は *LMX1B* 関連腎症と呼ばれる。

2. 原因

ネイルパテラ症候群の原因は *LMX1B* の遺伝子変異である。本症候群の大部分(9割近く)において *LMX1B* 遺伝子変異が同定され、これまでに 130 種類以上の変異が報告されている。

また NPLRD の一部の症例で *LMX1B* 遺伝子変異が同定されている。さらに次世代シーケンス技術の進歩により、巣状分節性糸球体硬化症患者やステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者においても *LMX1B* 変異が見いだされる場合がある。

腎症発症メカニズムとしてはこれらの症例はいずれも *LMX1B* 変異による腎糸球体上皮細胞機能障害が推定される。

3. 症状

(1) ネイルパテラ症候群(爪膝蓋骨症候群)

爪形成不全、膝蓋骨の低形成あるいは無形成、腸骨の角状突起 (iliac horn)、肘関節の異形成がみられるが、このうちの1つあるいは複数の症状のみを呈する場合がある。また緑内障・眼圧亢進が一般集団より高頻度に、より若年でみられる。

約半数に腎症を合併する。症状としては無症候性の蛋白尿や血尿がみられるが、高度蛋白尿やネフローゼ症候群を呈することがある。腎予後については高齢まで比較的保たれる場合が多いとされるものの、若年から腎機能低下を来し、腎不全に至る症例が一部存在する。腎機能低下は高度な蛋白尿を呈する症例に顕著である。

組織学的には光学顕微鏡レベルでは特異的な所見はないが、特徴的な所見としては電子顕微鏡所見では糸球体基底膜が不規則に肥厚し、またその緻密層に虫食い像 (moth-eaten appearance) や III 型コラーゲンの沈着を認める。

(2) *LMX1B* 関連腎症

腎外合併症はなく、腎症(蛋白尿あるいは血尿)、腎機能障害を呈する。ネイルパテラ症候群の腎組織像と同様の電子顕微鏡所見を示す場合と、示さない場合がある。一部の症例では電子顕微鏡所見としてファブリー病でみられるミエリン様構造物 (myelin figures) やゼブラ小体 (zebra bodies) を認めることがある。小児期から中年期にかけて腎機能が低下し、一部の症例では末期腎不全に至る。

4. 治療法

ネイルパテラ症候群における爪、膝、肘関節の異常に対しては効果的な治療法はない。一部の患者で関節症状や緑内障に対して手術療法が必要になる場合がある。

腎症に対しては特異的な治療法は存在しないが、腎機能に応じた慢性腎疾患の治療を行う。慢性的な糸球体(特に上皮細胞)障害に対し、アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬などの腎不全予防治療が一定の効果を有すると考えられている。末期腎不全に至った場合には維持透析あるいは腎移植を要する。

5. 予後

腎症が生命予後を規定する。3～5割に腎症を合併する。小児期に発症することも多い。そのうち1～3割で末期腎不全へと進行する。重度の蛋白尿を呈する症例は腎機能が低下しやすい。また腎機能低下症例では LMX1B の LIM ドメインの N 末端あるいはホメオドメインに変異を有する症例が多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満

2. 発病の機構

不明(LMX1B 遺伝子異常によることが明らかになっているが、発病の機構は不明。)

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(腎不全に対する治療や腎代替療法が必要となる場合がある。)

5. 診断基準

あり(日本腎臓学会と研究班が共同で作成した診断基準)

6. 重症度分類

(1) 慢性腎臓病重症度分類で重症に該当するもの(下図赤)、(2) いずれの腎機能であっても尿蛋白／クレアチニン比 0.5g/gCr 以上のもの、(3) 画像所見でネイルパテラ症候群による膝関節あるいは肘関節の変形や変性が証明され、それにより日常生活上支障となる著しい運動機能障害をきたしている症例で、保存療法の効果がないもの、のいずれかを満たす場合に重症として対象とする。

○ 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

「小児腎領域の希少・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築」班

研究代表者 北里大学医学部小児科学 教授 石倉健司

日本腎臓学会

当該疾病担当者 東京慈恵会医科大学 腎臓高血圧内科 教授 横尾隆

日本小児腎臓病学会

当該疾病担当者 北里大学医学部小児科学 教授 石倉健司

当該疾病担当者 東京大学医学部小児科 准教授 張田豊

<診断基準>

(1) ネイルパテラ症候群の診断基準

Definite を対象とする。

A. 主項目

爪の低形成あるいは異形成

(手指に多く、特に母指側に強い。足趾にある場合は小指側が強い。程度は完全欠損から低形成まで様々である。三角状の爪半月のみを呈する場合や、縦走する隆起やさじ状爪、変色、割裂等がみられることもある。生下時から認められることが多いが、軽症であると気づかれにくい。)

B. 副項目

1. 膝蓋骨形成不全
2. 肘関節異常
3. 腸骨の角状突起

C. 遺伝学的検査

LMX1B 遺伝子のヘテロ接合体変異

D. 鑑別診断

1. Meier-Gorlin 症候群 (OMIM224690)
2. Genitopatellar 症候群 (OMIM606170)
3. DOOR 症候群 (OMIM220500)
4. 8トリソミーモザイク症候群
5. Coffin-Siris 症候群 (OMIM135900) / BOD 症候群 (OMIM113477)
6. RAPADILINO 症候群 (OMIM266280)

E. 参考項目

1. ネイルパテラ症候群の家族歴
2. 腎障害(血尿、蛋白尿あるいは腎機能障害)
3. 腎糸球体基底膜の特徴的電顕所見

(腎障害があった場合に腎生検を検討するが、本症の診断上は必須ではない。病理像としては腎糸球体基底膜の肥厚と虫食い像(moth-eaten appearance)が特徴的である。肥厚した糸球体基底膜中央の緻密層やメサンギウム基質内にⅢ型コラーゲン線維の沈着が見られる。これらの線維成分はリンタングステン酸染色あるいはタンニン酸染色で染色される。)

<診断のカテゴリー>

Definite: Aを満たし+Bの1項目以上あるいはCを満たし+Dを除外したもの

(2) *LMX1B* 関連腎症の診断基準

Definite を対象とする。

A. 主項目

1. 腎障害（血尿（定性で1＋以上）、蛋白尿（尿蛋白 0.15g/gCr 以上）又は腎機能障害（ $\text{eGFR} < 90\text{mL/分/1.73m}^2$ 以下））
2. ネイルパテラ症候群の診断基準を満たさない。

B. 副項目

腎糸球体基底膜の特徴的電顕所見

（腎生検病理において、腎糸球体基底膜の肥厚と虫食い像（moth-eaten appearance）を認め、さらにリンタングステン酸染色あるいはタンニン酸染色により基底膜内に線維成分が染色される。糸球体上皮細胞を中心にファブリー病でみられるミエリン様構造物（myelin figures）やゼブラ小体（zebra bodies）を認める場合がある。）

C. 遺伝学的検査

LMX1B 遺伝子のヘテロ接合体変異

注. 尿所見異常あるいは腎機能障害があり、腎生検所見で腎糸球体基底膜の特徴的電顕所見が有った場合あるいは常染色体優性遺伝形式を示す家族歴を有する場合に *LMX1B* 遺伝子検査を考慮する。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの2項目＋BあるいはCの少なくとも1項目を満たすもの

ただし、腎障害を来す他の原因（腎の形態異常や *LMX1B* 以外の腎疾患の原因となる既知の遺伝子異常）を有するものは除外する。

<重症度分類>

慢性腎臓病重症度分類で重症に該当するもの(下図赤)あるいはいずれの腎機能であっても尿蛋白／クレアチニン比 0.5g/gCr 以上のもの、また画像所見でネイルパテラ症候群による膝関節あるいは肘関節の変形や変性が証明され、それにより日常生活上支障となる著しい運動機能障害をきたしている症例で、保存療法の効果がないもの、を重症として対象とする。

CKD 重症度分類ヒートマップ

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病関連腎臓病		尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr 比 (mg/gCr)		正常	微量 アルブミン尿	顕性 アルブミン尿
				30 未満	30～299	300 以上
高血圧性腎硬化症 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他		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 ²)	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	高度低下～ 末期腎不全	<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。

○ 概要

1. 概要

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

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

2. 原因

NLRC4異常症は NLRC4分子の機能獲得変異により発症する。NLRC4は自然免疫に関わるインフラマソームの構成分子であるが、その機能獲得型変異によりカスパーゼ-1の恒常活性化が起こり、IL-1 β と IL-18 が過剰産生され炎症が惹起される。ADA2欠損症は ADA2分子をコードする ADA2 遺伝子変異により発症する常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)疾患である。患者では血漿中 ADA2の濃度が低く、細胞外アデノシン濃度の慢性的な上昇が血管炎症を促進する可能性が推測されている。一方、ADA2には成長因子としての作用もあり、出血性脳梗塞の発症には成長因子作用の障害による血管内皮の統合性の低下も影響していると推測されている。エカルディ・グティエール症候群の責任遺伝子としては *TREX1*、*RNASEH2A*、*RNASEH2B*、*RNASEH2C*、*SAMHD1*、*ADAR*、*IFIH1*、*LSM11*、*RNU7-1* の9つが報告されている。いずれも核酸の代謝や細胞質内の核酸認識に関与する遺伝子であり、I 型インターフェロンの過剰産生により炎症が持続する。A20 ハプロ不全症は *TNFAIP3* 遺伝子がコードする A20 の機能低下変異(ハプロ不全)により常染色体顕性遺伝(優性遺伝)形式で発症する。A20 は TNF- α の細胞内シグナル伝達経路上に存在し、このシグナル伝達を抑制的に制御している分子である。A20 ハプロ不全症においては *TNFAIP3* 遺伝子のヘテロ接合性変異により A20 の半量不全が生じ、TNF- α シグナル伝達の異常が起こり、種々の炎症性サイトカインが過剰産生され炎症が惹起される。

3. 症状

NLRC4異常症では、長期にわたって継続する周期熱、寒冷蕁麻疹、関節痛、乳児期発症腸炎、脾腫・血

球減少・凝固障害といったマクロファージ活性化症候群様兆候など、多彩な症状を呈する。ADA2欠損症では、繰り返す発熱、蔓状皮斑やレイノー症状等の皮膚症状、血管炎による麻痺や痺れなどの神経症状、眼症状（中心静脈閉塞や視神経萎縮、第3脳神経麻痺など）、胃腸炎症状、筋肉痛や関節痛、高血圧、腎障害等が認められ、長期にわたって継続する。エカルディ・グティエール症候群では、神経学的異常、肝脾腫、肝逸脱酵素の上昇、血小板減少といった先天感染症（TORCH 症候群）類似の症状の他、易刺激性、間欠的な無菌性発熱、てんかんや発達退行を中心とした進行性重症脳症の臨床像を呈する。血小板減少、肝脾腫、肝逸脱酵素上昇、間欠的発熱などから不明熱として精査を受けることも多く、手指・足趾・耳などの凍瘡様皮膚病変や全身性エリテマトーデスに類似した自己免疫疾患の合併も認められる。いずれの疾患も生涯にわたり炎症が持続するため、高齢になるほど臓器障害が進行して重症となる。A20 ハプロ不全症は、新生児期から 20 歳頃までの若年期に発症する。重症度は症例ごとに異なるが、周期性発熱あるいは遷延性の発熱、反復性口腔内アフタ、皮疹、関節痛に加え、外陰部潰瘍、消化管潰瘍、ぶどう膜炎といったベーチェット病様の症状を呈する。生涯にわたり炎症が持続し、臓器障害が進行する。また、橋本病や全身性エリテマトーデス、自己免疫性肝炎等の自己免疫疾患の併発もみられる。

4. 治療法

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

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（令和元年度医療受給者証保持者数）

100 人未満(すべて成人症例が存在する。)

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(いずれも対症療法のみ)

4. 長期の療養

必要(遺伝性疾患であり、進行性の臓器障害を来すため。)

5. 診断基準

あり(学会によって承認された診断基準あり。)

6. 重症度分類(重症例を助成対象とする。)

Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患における、移行期医療を含めた診療体制整備、患者登録推進、全国疫学調査に基づく診療ガイドライン構築に関する研究」

研究代表者 久留米大学 西小森隆太

研究分担者 京都大学 井澤和司

研究分担者 岐阜大学 大西秀典

<診断基準>

1)NLRC4 異常症

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

1. 紅斑、蕁麻疹様発疹
2. 発熱
3. 持続する下痢等の腸炎症状

B. 検査所見

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

C. 遺伝学的検査

NLRC4 遺伝子に疾患関連変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの2項目 + Bの2項目 + Cを満たす

Probable1: Aの2項目 + Bの1項目 + Cを満たす

Probable2: Aの1項目 + Bの2項目 + Cを満たす

Probable3: Aの1項目 + Bの1項目 + Cを満たす

<参考事項>

鑑別診断

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

2) ADA2欠損症

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

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

B. 検査所見

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

C. 遺伝学的検査

ADA2 遺伝子に機能喪失型変異をホモ接合又は複合型ヘテロ接合で認める。

<診断のカテゴリー>

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

Probable: Aの1項目 + B3またはCのいずれかを満たす

<参考事項>

鑑別診断

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

3) エカルディ・グティエール症候群の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

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

B. 検査所見

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

C. 遺伝学的検査

TREX1、*RNASEH2B*、*RNASEH2C*、*RNASEH2A*、*SAMHD1*、*ADAR*、*IFIH1*、*LSM11*、*RNU7-1* 等の疾患原因遺伝子のいずれかに疾患関連変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの1+B1およびB2+Cのいずれか を満たす

Probable1: Aの1項目+B2+Cのいずれか を満たす

Probable2: Aの1+B1および B2を満たす

<参考事項>

鑑別診断

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

4) A20 ハプロ不全症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

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

B. 検査所見

1. 炎症所見陽性
2. 便潜血陽性
3. 針反応試験陽性

C. 遺伝学的検査

TNFAIP3 遺伝子に疾患関連変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの2項目+Bの1項目+Cを満たす

Probable: Aの1項目+Cを満たす

<参考事項>

鑑別診断

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

<重症度分類>

機能的評価:Barthel Index 85 点以下を対象とする。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

326 大理石骨病

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

破骨細胞の形成や機能に関連する複数の遺伝子異常（*TCIRG1*、*CLCN7*、*OSTM1*、*TNFSF11*、*TNFRSF11A*、*PLEKHM1*、*CA2*、*SLC4A2*、*IKBKG*、*FERMT3*、*RASGRP2*、*SNX10*）が報告されている。新生児型／乳児型及び中間型は常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）、遅発型は常染色体顕性遺伝（優性遺伝）、外胚葉異形成と免疫不全を伴うものはX連鎖性遺伝である。

3. 症状

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

4. 治療法

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

5. 予後

新生児／乳児型では重度の貧血、出血、肺炎、敗血症などにより乳幼児期に死亡するものがある。中間型の長期予後に関しては不明な点が多い。遅発型の生命予後は良い。成人期以降では骨折の遷延治癒

や偽関節、骨髄炎、進行性の難聴などが日常生活における問題となり、長期にわたる治療が必要となることがある。

○ 要件の判定に必要な事項

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

○ 情報提供元

「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

研究分担者 あいち小児保健医療総合センター・整形外科 副センター長 鬼頭浩史

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

大理石骨病の診断基準

A. 症状

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

B. 検査所見

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

C. 遺伝学的検査

TCIRG1、*CLCN7*、*OSTM1*、*TNFSF11*、*TNFRSF11A*、*PLEKHM1*、*CA2*、*SLC4A2*、*IKBKG*、*FERMT3*、*RASGRP2*、*SNX10*いずれかの病的変異

D. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

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

<診断のカテゴリー>

Definite1: Aのうち3項目以上を満たし、かつBのうち4項目以上を満たし、D の鑑別すべき疾患を除外できる

Definite2: Aのうち1項目以上を満たし、かつBのうち3項目以上を満たし、D の鑑別すべき疾患を除外し、C を満たす

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(ただし、Bの2のいずれかを含む。)を満たし、D の鑑別すべき疾患を除外できる

<重症度分類>

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

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

330 先天性気管狭窄症／先天性声門下狭窄症

○ 概要

1. 概要

1) 先天性気管狭窄症

完全気管輪によって気管径の 50%以上が狭窄していることを特徴とする先天気管奇形。

2) 先天性声門下狭窄症

声門下腔の狭窄や閉塞症状による呼吸困難をきたし、長期的な処置や治療を要する。

外傷や長期挿管後の二次性のものは除く。

2. 原因

いずれも原因は不明で、発病の機構は解明されていない。

1) 先天性気管狭窄症

胎生3週以降に前腸から気管が分化する過程で起こる発生学的異常。気管支の分岐異常を合併したり、先天性心疾患や肺動脈による血管輪症を高頻度に合併する。

2) 先天性声門下狭窄症

輪状軟骨の形成異常により胎生10週までに軟骨がリング状に発達する過程が不十分なことで生じる。食道の形成異常を合併しやすい。

3. 症状

1) 先天性気管狭窄症

喘鳴、チアノーゼ発作、窒息、経口摂取不良や体重増加不良が主な症状である。上気道感染を契機にして呼吸困難が強くなり、窒息に至ることもある。また、他の合併奇形が多いため、他疾患の治療に際して全身麻酔のために気管内挿管が試みられ、気管内チューブが挿入できずに気づかれることも多い。

2) 先天性声門下狭窄症

吸気時の喘鳴、陥没呼吸、チアノーゼが生じ、狭窄の程度により嚔声や無声が見られる。成人期も狭窄により呼吸困難を認め、嚔声により会話困難になることが多い。狭窄が中等度から高度の場合は気管切開孔をあけておく必要があり、気管孔や気管切開チューブに関わる症状が生じる危険性が常に継続的に存在する。

4. 治療

1) 先天性気管狭窄症

狭窄の程度が強い場合、窒息につながるため、気道確保の目的で一旦気管切開がおかれた上で保存的に治療される。外科的手法として、内視鏡的治療ではレーザーによる切開と拡張、気管ステント留置術が行われる。また、根治術として気管切除術、心膜移植や再生医療による気管形成術、気管スライド術など開胸による手術が行われる。外科的管理のために ECMO や一時的な心臓バイ

パスを必要とする場合もある。

2) 声門下狭窄症

治療には喉頭気管形成術として輪状軟骨前方切開術を行って長期的に T チューブを留置する方法や自家肋軟骨移植による形成術、狭窄部位を切除して正常気管を端端吻合する手術が試みられる。

5. 予後

気道病変の急性期では、呼吸障害が問題となるため、酸素療法やステロイドなどが必要となる。呼吸困難例では気管挿管や人工呼吸管理を行うが、管理困難な症例では上記の外科治療を行う。両疾患とも成人期以降も手術が複数回行われることがあり、数年にわたる複数回の入院と手術が必要となる。その間はずっと気管に穴が開いた状態である。気管切開孔を閉鎖できたとしても、瘢痕や肉芽などにより狭窄は再発しやすく、極めて難治である。また、数年後に再狭窄する場合もあり、長期的に気管切開管理や人工呼吸管理が必要となる症例もある。

成人期以降、外科治療の奏功例でも喀痰の排出不良などから気道感染を繰り返し、頻回の入院加療を要する例が多い。また、形成部の肉芽形成や瘢痕形成により狭窄症状の進行を認める症例も少なくない。気管切開管理中に大血管の圧迫による気管腕頭動脈瘤や気管肺動脈瘤などを形成し大出血に至る例が存在する。近年増加している重症の救命例の 15～30%程度に、反復する呼吸器感染、慢性肺障害、気管支喘息、逆流性食道炎、栄養障害に伴う精神運動発達遅延、聴力障害など後遺症や障害を伴うことが報告されている。生命予後の改善による重症救命例の増加に伴い、後遺症や障害を有する症例が今後も増加することが予想される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 1000 人

2. 発病の機構

不明(先天性であり、発病の機構は不明)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法である気管切開と気道の形成術)

4. 長期の療養

必要(外科治療で狭窄の解除ができなかった場合は永久気管切開になる。外科治療の奏功例でも喀痰の排出不良などから気道感染を繰り返し、頻回の入院加療を要する。また、形成部の肉芽形成や瘢痕形成が進行する症例も少なくない。)

5. 診断基準

あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準)

6. 重症度分類

modified Rankin Scale (mRS)、呼吸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

難治性疾患政策研究事業「先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患に関する診療ガイドライン作成ならびに診療体制の構築・普及に関する研究」

研究代表者 千葉大学 小児外科准教授 照井慶太

日本小児外科学会、日本外科学会

当該疾病担当者 兵庫県立こども病院 小児外科部長 森田圭一

日本耳鼻咽喉科学会、日本小児耳鼻咽喉科学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科診療部長 守本倫子

日本小児科学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター呼吸器科診療部長 肥沼悟郎

<診断基準>

1) 先天性気管狭窄症の診断基準

Definite を対象とする。

1. 気道狭窄による長期の呼吸困難の症状がある。
2. 気管の単純 X 線撮影(気道条件)、内視鏡検査または3D-CT により、気管及び気管支に狭窄を認める。
3. 内視鏡検査で狭窄部に一致して完全気管軟骨輪を認める。
4. 二次性のものを除く。

<診断のカテゴリー>

Definite: 1～4を満たす

2) 先天性声門下狭窄症の診断基準

Definite を対象とする。

1. 気道狭窄による長期の呼吸困難の症状がある。
2. 頸部の単純 X 線撮影(気道条件)、内視鏡検査または3D-CT により、輪状軟骨に一致した声門下に狭窄を認める。
3. 内視鏡検査で声門下に狭窄を認める。
4. 二次性のものを除く。

<診断のカテゴリー>

Definite: 1～4を満たす

<重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)、呼吸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

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。

333 ハッチンソン・ギルフォード症候群

○ 概要

1. 概要

遺伝性早老症の中で最も症状が重篤な疾患。生後半年から2年で水頭症様顔貌、禿頭、脱毛、小顎及び強皮症を呈するが、精神運動機能や知能は正常である。脳梗塞、冠動脈疾患、心臓弁膜症、高血圧、耐糖能障害及び性腺機能障害を合併し平均寿命は 14.6 歳と報告されている。

難病研究班の全国調査で約 10 人の患者が確認されており、成人例も含まれる。国内で 20 歳を超えた生存例が報告されている。成人期の合併症で頻度が高いものとしては、脳血管障害、虚血性心疾患及び多重がんがあり、特に脳血管障害については繰り返し発症するという特徴を持つ。

2. 原因

約9割の患者は *LMNA* 遺伝子のエクソン 11 内の典型的病的変異(c.1824C>T)による。また非典型的的病変異は *LMNA* 遺伝子のエクソン 11 またはイントロン 11 に位置し、スプライシング異常を生じた結果として産生される変異プレラミン A は *ZMPSTE24* エンドペプチダーゼが作用しないためファルネシル化が持続する。この変異プレラミン A はプロジェリンと呼称され、核膜や核内マトリックスに異常を起こす。また *ZMPSTE24* 遺伝子異常により発症する下顎末端異形成症もプレラミン A が過剰となり同様の早老症様の表現型を呈する。

3. 症状

乳児期から全身の老化現象、成長障害及び特徴的顔貌を呈する。年齢を重ねるとともに、老化に伴う多彩な臨床徴候を呈する。

乳幼児期から脱毛、前額突出、小顎等の早老様顔貌並びに皮膚の萎縮、硬化及び関節拘縮がほぼ全例に観察される。動脈硬化性疾患による重篤な脳血管障害及び心血管疾患は加齢とともに顕在化し、生命予後を規定する重要な合併症である。

10 歳以上、特に成人期に至る長期生存例に認められる合併症として悪性腫瘍がある。

4. 治療法

ファルネシル転移酵素阻害剤（希少疾患用医薬品、2024 年本邦承認）による延命効果が報告されている。

5. 予後

10 歳代で患者の多くが死亡する。生命予後は極めて不良であるが、20 歳以上の生存例が報告されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
100 人未満
2. 発病の機構
不明(LMNA 遺伝子等の関連が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立
4. 長期の療養
必要(進行性である。)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類
 - 1) 心症状があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合
 - 2) ①modified Rankin Scale (mRS)、②日本脳卒中学会による食事・栄養、③日本脳卒中学会による呼吸、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

日本小児科学会、日本先天異常学会、日本小児遺伝学会

当該疾病担当者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター教授 小崎健次郎

平成 26 年度「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」研究班

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

平成 27, 28, 29 年度「早老症の実態把握と予後改善を目指す集学的研究」班

研究代表者 千葉大学 大学院 医学研究院 細胞治療内科学 教授 横手幸太郎

当該疾病担当者 大分大学医学部小児科学講座 教授 井原健二

平成 30, 令和元年, 2 年度 「早老症の医療水準や QOL 向上を目指す集学的研究」

研究代表者 千葉大学 大学院 医学研究院 内分泌代謝・血液・老年内科学 教授 横手幸太郎

当該疾病担当者 大分大学医学部小児科学講座 教授 井原健二

令和 3-5 年度「早老症のエビデンス集積を通じて診療の質と患者 QOL を向上する全国研究」

研究代表者 千葉大学 大学院 医学研究院 内分泌代謝・血液・老年内科学 教授 横手幸太郎

当該疾病担当者 大分大学医学部小児科学講座 教授 井原健二

令和 6 年度「早老症の医療水準向上と予後改善を目指す集学的研究」

研究代表者 千葉大学 大学院 医学研究院 内分泌代謝・血液・老年内科学 講師 前澤善朗

当該疾病担当者 大分大学医学部小児科学講座 教授 井原健二

<診断基準>

Definite 及び Probable を対象とする。

A. 大症状

1. 出生後からの重度の成長障害(生後6か月以降の身長と体重が-3SD 以下)
2. 小児期からの白髪または脱毛、小顎、老化顔貌、突出した眼、の4症候中3症候以上
3. 小児期からの頭皮静脈の怒張、皮下脂肪の減少、強皮症様変化 の3症候中2症候以上
4. 小児期からの四肢関節拘縮と可動域制限

B. 小症状

1. 胎児期には成長障害を認めない。
2. 精神発達遅滞を認めない。

C. 遺伝学的検査

1. *LMNA* 遺伝子にプロジェリンを産生する典型的病的変異※1をヘテロ接合性に認める
2. *LMNA* 遺伝子にプロジェリンを産生する非典型的病的変異※2をヘテロ接合性に認める
3. *ZMPSTE24* 遺伝子に機能喪失型の病的変異をホモ接合性もしくは複合ヘテロ接合性に認める

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1つ以上+Cのうち1つを認める

Probable: Aの4項目かつBの2項目を認める

<参考事項>

※1 エクソン 11 の c.1824C>T (p.Gly608=:コドン 608[GGC] > [GGT])を意味する。

※2 エクソン 11 とイントロン 11 のエクソンイントロン接合部周辺の点変異の c.1822G>A (p.Gly608Ser), c.1968+1G>A, c.1968+2T>A, c.1968+5G>C, ミスセンス変異の c.1940T>G (p.Leu647Arg)などが報告されている。

<重症度分類>

以下の1)または2)のいずれかを満たすものを対象とする。

1) 心症状があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合

NYHA 分類

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

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

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

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

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

2)①modified Rankin Scale(mRS)、日本脳卒中学会による②食事・栄養、③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。

①日本版 modified Rankin Scale (mRS)

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	

②日本脳卒中学会版 食事・栄養の評価スケール

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。

③日本脳卒中学会版 呼吸の評価スケール

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。

338 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

○ 概要

1. 概要

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(Progressive familial intrahepatic cholestasis ; PFIC)は、乳児期に発症する遺伝性の肝内胆汁うっ滞症である。常染色体劣性遺伝形式をとる疾患で原因遺伝子は現在までに PFIC1-5 の 5 病型が OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)に登録されている。PFIC3 を除き、血清直接ビリルビン、総胆汁酸及び AST・ALT の高値、 γ -GTP 値は正常又は軽度高値であることが特徴である。その後、新たに PFIC6 から PFIC12 までが OMIM から発表された。

症状はいずれも乳児期から慢性肝内胆汁うっ滞による肝脾腫や著明な痒痒感を呈して進行性の経過をとるが、PFIC1 では下痢、膵機能不全、難聴など肝外症状を合併するのに対し、PFIC2 及び PFIC4 は症状が肝に限局する一方で早期に肝不全が進行し、時に肝細胞癌を発症することが知られている。治療法は利胆剤、脂溶性ビタミン補充などの対症療法が主体で、保存的治療の無効例は肝移植の適応となる。移植後の経過は肝外症状の有無により異なる。PFIC3 以降は日本人では発症が極めて稀である。

2. 原因

PFIC1 の原因遺伝子は *ATP8B1* であり、type IV P-type ATPase subfamily の FIC1 (familial intrahepatic cholestasis 1) 蛋白をコードする。FIC1 蛋白の異常により、肝細胞、小腸細胞において胆汁酸代謝にかかわる核内受容体 FXR (Farnesoid X receptor) の発現を低下させる。肝での FXR の低下は、胆汁酸トランスポーターである BSEP (bile salt export pump) の発現低下を引き起こし、胆汁分泌を妨げる。PFIC2 の原因遺伝子は *ABCB11* であり、BSEP (bile salt export pump) 蛋白をコードする。BSEP は肝細胞の毛細胆管膜に発現し、一次胆汁酸を毛細胆管腔に分泌させる。BSEP の異常では、肝細胞から胆管内に胆汁酸を分泌できず、胆汁酸が蓄積し、巨細胞性肝炎、胆汁うっ滞をきたす。PFIC3 の原因遺伝子は *ABCB4* であり、MDR3 (multi drug resistance 3 P-glycoprotein) 蛋白をコードする。MDR3 蛋白の異常により、胆汁中のリン脂質が不足し、胆汁酸とのミセル形成ができなくなり、胆汁酸の界面活性作用により胆管上皮や胆管細胞の障害を来す。PFIC4 の原因遺伝子は *TJP2* 遺伝子であり、タイトジャンクション蛋白 TJP2 をコードし、TJP2 欠損により毛細胆管の構造異常から PFIC が発症する。PFIC5 の原因遺伝子は *NR1H4* 遺伝子であり、FXR をコードし、FXR 欠損により PFIC が発症する。その後新たに PFIC6 から PFIC12 までが OMIM から発表された。2023 年 8 月時点で挙げられている PFIC (原因遺伝子(イタリック)、コードされるたんぱく質)は、PFIC6 (*SLC51A*, *SLC51A* または *OST α*)、PFIC7 (*USP53*, *USP53*)、PFIC8 (*KLF12*, *KLF12*)、PFIC9 (*ZFYVE19*, *MPFYVE* または *ANCHR*)、PFIC10 (*MYO5B*, *MYO5B*)、PFIC11 (*SEMA7A*, *SEMA7A*)、PFIC12 (*VPS33B*, *VPS33B*) である。

3. 症状

PFIC1 は、乳児期から遷延性黄疸として発症し、成長障害、肝不全へと進行する。また肝脾腫、著明な痒痒感を呈する。その他、低身長、特異的指趾(stubby fingers)を呈する。FIC1 は肝臓のほか、腎臓、小腸、

脾臓、蝸牛有毛細胞、膀胱、胃でも発現しているため、胆汁うっ滞性肝障害とともに、肝外症状として下痢や脾炎、難聴をきたすこともある。血液検査では直接ビリルビン、総胆汁酸及び AST/ALT の高値を呈するが、血清コレステロール、 γ -GTP 値は上昇しない。肝組織では、胆汁うっ滞が小葉間胆管よりも毛細胆管でみられることが特徴である。電子顕微鏡では毛細胆管内に Byler's bile と呼ばれる粗雑な胆汁の顆粒が認められる(PFIC2 では胆汁は無構造である)。間欠的に症状を呈する軽症型の存在が知られ、良性反復性肝内胆汁うっ滞症 (benign recurrent intrahepatic cholestasis; BRIC) 1 型と呼ばれているが、遺伝子変異と疾患の重症度の相関は知られていない。

PFIC2 において原因となる BSEP は肝細胞にのみ発現し肝外症状を来さないが、肝不全への進行は早く、若年の内に肝細胞癌を発症する例もある。血液検査では、直接ビリルビン、総胆汁酸及び AST・ALT の高値を呈するが、 γ -GTP 値は上昇しない。肝組織では、巨細胞性肝炎が特徴的とされるが、全例で認められるものではない。また早期より肝硬変像を呈する。PFIC1 と同様に、間欠的に症状を呈する軽症型の存在が知られ、良性反復性肝内胆汁うっ滞症 2 型 (BRIC2) が存在する。

PFIC3 は乳児期に遷延性黄疸で発症するものから妊娠中に胆石症などで発症する例まで様々である。PFIC3 では γ -GTP 値も高値を示す。PFIC4 以降は非常に稀であるが国内において患者が確認されているものもある。

4. 治療法

治療としてはいずれも、ウルソデオキシコール酸、フェノバルビタールの内服と脂溶性ビタミンの補充、必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ (MCT ミルク) が用いられている。ウルソデオキシコール酸は、肝障害予防目的で初期の段階で全ての患児に使用される。また、リファンピシンも一時的に有効であることが多い。瘻瘻の軽減や病気の進行を遅らせる目的で外胆汁瘻造設術を施行する場合がある。最終的には肝移植の適応となるが、PFIC2 では根治的であるが、PFIC1 では肝移植施行後も小腸吸収不全は解消せず、さらに下痢の悪化やグラフト肝が脂肪肝となるなど必ずしも術後の QOL は良くない。また、肝移植後の PFIC2 において“再発”の報告があり、これはレシピエントの BSEP に対する自己抗体の出現によるものであり、本邦でも報告されている。

5. 予後

PFIC1 では、FIC1 蛋白は肝臓だけでなく腸管など多臓器に発現しているため、肝移植後に胆汁酸が排泄されるようになると、小腸において FIC1 欠損のため胆汁酸を吸収できず、大腸に多量の胆汁酸が流入することにより難治性の下痢を認め成長障害をきたす。一方、BSEP 蛋白は肝臓のみに発現しているため、PFIC2 では肝移植後の予後は再発がなければ良好である。BRIC では、無治療で自然軽快することが多いが、長期には PFIC に移行する症例の報告もあり、最近では、連続したスペクトラムと考えられている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 100 人

2. 発病の機構

不明(遺伝子異常が見出されているが具体的な発病機構は未解明である。)

原因遺伝子は複数あり、同定が進んでいるものの、病態は未解明である(PFIC1 は FIC1 蛋白をコードする *ATP8B1* 遺伝子、PFIC2 は胆汁酸トランスポーターである BSEP 蛋白をコードする *ABCB11* 遺伝子、PFIC3 は MDR3 をコードする *ABCB4* 遺伝子、PFIC4 はタイトジャンクション蛋白 TJP2 をコードする *TJP2* 遺伝子、PFIC5 核内転写因子 FXR をコードする蛋白 *NR1H4* 遺伝子、PFIC6 は SLC51A(別名 OST α) をコードする *SLC51A* 遺伝子、PFIC7 は USP53 をコードする *USP53* 遺伝子、PFIC8 は KLF12 をコードする *KLF12* 遺伝子、PFIC9 は MPFYVE(別名 ANCHR)をコードする *ZFYVE19* 遺伝子、PFIC10 は MYO5B をコードする *MYO5B* 遺伝子、PFIC11 は SEMA7A をコードする *SEMA7A* 遺伝子、PFIC12 は VPS33B をコードする *VPS33B* 遺伝子の変異によって発症する。)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである。重症例では肝移植が必要となる。)

4. 長期の療養

必要(進行性である。)

5. 診断基準

あり(小児慢性特定疾病情報センター 慢性消化器疾患 26. 告示番号 13. 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 診断の手引き 登録日:2020年8月8日 文責 日本小児栄養消化器肝臓学会)

6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類で重症度2以上を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究」

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科 小児外科科学分野 教授 仁尾正記

分担研究者 近畿大学奈良病院 小児科 准教授 近藤宏樹

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

A. 主要症状及び所見

1. 遷延する黄疸、白色便、脂肪便
2. 肝腫大

以上に加え、加齢とともに次の項目が加わる。

3. 体重増加不良、低身長
4. 著明な癢痒感
5. 鼻出血などの出血傾向、貧血

B. 検査所見

1. 血液検査所見

直接ビリルビン値・総胆汁酸・AST・ALT が高値である。

1 型(FIC1 病)及び 2 型(BSEP 病)では AST・ALT の高値にもかかわらず γ -GTP が正常又は軽度高値、3 型(MDR3 病)では γ -GTP 値は高値である。

2. 肝生検で下記の所見が認められる

光学顕微鏡所見: 1 型では胆汁うっ滞が小葉間胆管よりも毛細胆管でみられやすい。2 型では巨細胞性肝炎が特徴的であり、BSEP 蛋白が免疫染色で観察されない。早期より肝硬変像を呈する。

電子顕微鏡所見: 1 型では Byler's bile が時に見られる。2 型では胆汁は無構造。

C. 鑑別診断

胆道閉鎖症、アラジール症候群、シトリン欠損症、先天性胆汁酸代謝異常症、新生児ヘモクロマトーシス、ニーマンピック病 C 型、新生児硬化性胆管炎、ミトコンドリア肝症、ductal plate malformation などの発生異常、内分泌疾患又は染色体疾患。

D. 遺伝学的検査

ATP8B1 (1 型)、*ABCB11* (2 型)、*ABCB4* (3 型)、*TJP2* (4 型)、*NR1H4* (5 型)、*SLC51A* (6 型)、*USP53* (7 型)、*KLF12* (8 型)、*ZFYVE19* (9 型)、*MYO5B* (10 型)、*SEMA7A* (11 型)、*VPS33B* (12 型) 遺伝子に変異を認める。その他、新たに OMIM に加わった原因遺伝子も含める。

<診断のカテゴリー>

Definite: A1 及び A2 を満たし、A3、A4 又は A5 のいずれかを満たし、D. 遺伝学的検査で異常を認める

Probable: A1 及び A2 を満たし、A3、A4 又は A5 のいずれかを満たし、B1 及び B2 を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外し、D. 遺伝学的検査で異常を認めない又は遺伝学的検査未実施

Possible: A1及びA2を満たし、A3、A4又はA5のいずれかを満たし、B1又はB2を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外できる

<重症度分類>

診断基準を満たすものについて、以下のように分類し、重症度2以上を対象とする。

重症度分類は、以下の重症度判定項目により判定する。

【重症度判定項目】

1. 胆汁うっ滞の状態

1+. 持続的な顕性黄疸を認めるもの。

2. 易出血性

1+. 出血傾向、貧血のうち一つ又は複数を認めるが、治療を要しない。

2+. 出血傾向、貧血のうち治療を必要とするものを一つ又は複数を認める。

3+. 治療に抵抗し、対症療法として輸血を要する。

3. 皮膚瘙痒(白取の痒み重症度基準値のスコア)

1+. 下記表の1程度の痒み

2+. 下記表の2又は3程度の痒み

3+. 下記表の4程度の痒み

皮膚瘙痒(白取の痒み重症度基準値のスコア)

程度	日中の症状	夜間の症状
0 なし	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない。	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない。
1 軽微	時にムズムズするが、特にかかなくても我慢できる。	就寝時わずかに痒いが、特に意識してかくほどでもない。よく眠れる。
2 軽度	時には手がいき、軽かく程度。一度おさまり、あまり気にならない。	多少、痒みはあるが、かけばおさまる。痒みのために目が覚めることはない。
3 中等度	痒くなり、人前でもかく。痒みのためにイライラし、たえずかいている。	痒くて目が覚める。ひとかきすると一応は眠れるが、無意識のうちに眠りながらかく。
4 高度	いてもたってもいられない痒み。かいてもおさまらずますます痒くなり仕事も勉強も手につかない。	痒くてほとんど眠れない、しょっちゅうかいているが、かくとますます痒みが強くなる。

4. 成長障害

- 1+. 身長 SD スコアが $-1.5SD$ 以下
- 2+. 身長 SD スコアが $-2SD$ 以下
- 3+. 身長 SD スコアが $-2.5SD$ 以下

5. 肝機能障害の評価:血液データ及び症状

①血液データ

- 1+. 下記表の血液検査の中等度異常が 1 系列のみ認められるもの。
- 2+. 下記表の血液検査の中等度異常が 2 系列以上認められるもの。
- 3+. 下記表の血液検査の高度異常が 1 系列以上認められるもの。

②症状

- 1+. 下記表の腹水又は脳症を認めないもの。
- 2+. 下記表の腹水又は脳症の中等度の異常を認めるもの。
- 3+. 下記表の腹水又は脳症の高度異常を認めるもの。

検査項目/臨床所見	基準値	中等度の異常	高度異常
血清総ビリルビン (mg/dL)	0.3~1.2	2.0 以上 3.0 以下	3.0 超
血清アルブミン (g/dL)(BCG 法)	4.2~5.1	3.0 以上 3.5 以下	3.0 未満
血小板数 (万/ μ L)	13~35	5以上 10 未満	5未満
プロトロンビン時間 (PT)(%)	70 超~130	40 以上 70 以下	40 未満
腹水	—	腹水あり	難治性腹水あり
脳症	—	I 度	II 度以上

6. 身体活動制限: performance status

- 1+. 下記表のイに該当するもの
- 2+. 下記表のウ又はエに該当するもの
- 3+. 下記表のオに該当するもの

区分	一般状態
ア	無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく、発病前と同等にふるまえるもの。
イ	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできるもの。例

	えば、軽い家事、事務など。
ウ	歩行やみのまわりのことはできるが、時に少し介助が必要なころもあり、軽労働は出来ないが、日中の50%以上は起居しているもの。
エ	身のまわりのある程度のことはできるが、しばしば介助が必要で、日中の50%以上は就床しており、自力では屋外への外出等がほぼ不可能となったもの。
オ	身のまわりのこともできず、常に介助を必要とし、終日就床を強いられ、活動の範囲がおむねベッド周辺に限られるもの。

重症度判定

	軽快者	重症度1	重症度2	重症度3
胆汁うっ滞	—	1+	ND	ND
易出血性	—	1+	2+	3+
皮膚癢痒	—	1+	2+	3+
成長障害	—	1+	2+	3+
肝機能・血液データ	—	1+	2+	3+
肝機能・症状	—	1+	2+	3+
身体活動制限	—	1+	2+	3+

重症度判定項目の中で最も症状の重い項目を該当重症度とする。

胆汁うっ滞については、あれば重症度1以上。重症度2以上かどうかは他の6項目の状態によって決定され、必ずしも胆汁うっ滞の存在は必要とはしない。

※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。