349 脳白質脳症及び全身症状を伴う網膜血管障害

○ 概要

1. 概要

脳白質脳症及び全身症状を伴う網膜血管障害（RVCL-S：Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy with systemic manifestations）は、three-prime repair exonuclease 1（*TREX1*）の遺伝子変異によって発症する脳小血管病である。2007 年に、cerebroretinal vasculopathy（CRV）、hereditary endotheliopathy retinopathy nephropathy and stroke（HERNS）、hereditary vascular retinopathy（HVR）の３疾患の原因として *TREX1* 遺伝子が同定されて、RVCL-S という疾患名に統一された。RVCL-S は常染色体顕性遺伝形式を呈する。通常、無症状期を経て、40 から 50 歳代で網膜血管障害や大脳白質病変が出現する。大脳白質病変は~~比較的急速に病変と~~強い脳浮腫を伴って比較的急速に~~が~~拡大し~~て~~、~~約 10 年の経過で亡くなる~~死に至ることがある。大脳白質病変以外には、腎機能障害や肝機能障害を伴うことがあり、無症状期に偶発的に蛋白尿が指摘される症例もある。2023 年１月までに本邦では２家系２例の報告にとどまっているが、世界的には 11 家系 78 例の家系など RVCL 家系の報告が相次いでいる。従って、本邦では認知度が低いが故、診断数が少数にとどまっていることが想定される。

2. 原因

TREX1 遺伝子の異常によって起こる。正常な TREX1 蛋白は、核膜周囲に存在して、細胞質に存在する DNA 断片を分解することで、異常な免疫応答を抑制している。一方、RVCL-S 関連変異 TREX1 蛋白は、~~遺伝子内に存在する~~膜貫通ドメイン（TMD：transmembrane domain）を欠くため、変異 TREX1 蛋白は核膜周囲の局在性を失い、核内と細胞質全体に分布するという局在異常を呈する。この結果、DNA 二本鎖切断損傷に対する相同組換え修復（HDR：homology-directed repair）が障害されて、DNA 二本鎖切断損傷が蓄積することが重要と考えられている。しかし、何故、ある年齢から急速な脳浮腫を来すのかは全く未解明である。

3. 症状

遺伝子診断によって確定された RVCL-S 78 例の解析では、網膜血管障害は 84%でみられ、発症年齢は 42.5±8.1 歳であった。大脳白質病変としては、リング状造影効果を伴う病変は 71%、結節性病変（造影効果の有無を問わない）は 92%で認めた。頭部 CT では、52%に石灰化を認めた。神経症状としては、神経局所徴候が 56%、認知機能障害が 47%、精神症状が 39%~~。~~、痙攣が 14%であった。神経外症状としては、肝機能障害が 70%、腎機能障害が 49%、レイノー現象（初発症状にもなり得る）が 42%、貧血が 74%、消化管出血が 22%であった。また、乳癌の発症率が高い可能性が示されている。

4. 治療法

確立された治療法はない。

一方、DNA 損傷修復経路の異常が本疾患の発症や進行に関与していることが示唆されている。疫学的なデータはないが、病態が十分に解明されるまでは、DNA 損傷を促進することが想定される処置（被ばくを

伴う検査・治療や DNA 損傷をきたす抗がん剤投与など）は、必要性を十分に考慮し、最低限にとどめることが望ましい。よって乳癌検診なども、被検者の年齢等に応じて可能であれば、被ばくを避けた方法を推奨する。

5. 予後

RVCL-S 症例のうち、死亡例~~のみの~~を対象とした解析では、発症から死亡までの期間は 9.1±6.7 年（1-26 年）である。~~多くの症例は、発症 10 年程度で死に至り、本疾患の進行速度の速さが示唆されている。~~一方、発症後の日常生活動作に対する介助必要度の推移などは十分に検討されておらず、今後のデータの蓄積が必要である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

10 人未満

2. 発病の機構

DNA 損傷の蓄積が疑われている。急速に悪化する機序は全く不明である。

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

~~発症後 10 年で程度の療養で死に至る。~~必要（進行性に増悪し、死に至ることがある。）

5. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり、日本神経学会承認済）

6. 重症度分類

研究班で作成した障害臓器別の重症度分類を用い、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「成人発症白質脳症の実態調査とレジストリ作成の研究班」

研究代表者　新潟大学脳研究所脳神経内科　教授　小野寺理

＜診断基準＞

Definite と Probable を対象とする。

A. 臨床所見

~~20～65歳の発症~~20歳以上65歳以下の発症

B. 検査所見

1. 頭部MRIでの、多発性白質病変（※1~~、2~~）
2. 原因の特定できない、腎機能障害、又は、肝機能障害を呈する（※2~~3~~）
3. 原因の特定できない、網膜血管症を示す~~眼底~~眼科的所見を有する（※3~~4~~）

※1：リング状、又は、結節性の造影効果を伴うこともある。

~~※2：CTでの多発性石灰化病巣は、特徴的であるが、放射線曝露は疾患を悪化させる懸念があるので、頭部CT検査は推奨しない。~~

※2~~3~~：腎機能障害はeGFR 60 mL/分/1.73m²未満、又は尿蛋白/Cr比0.15g/gCr以上を満たすものとする。肝機能障害はAST又はALTが100U/L以上のものとする。~~重症度分類のグレード1以上に相当する。~~

※3~~4~~：網膜血管症を示す眼科的所見とは、眼底検査・眼底写真、蛍光眼底造影、OCT/OCT-A等により確認される、RVCL-Sに伴う網膜血管の異常~~小血管障害を示す~~所見を指す。以下の病期別区分は眼科的所見を評価・記載する際の目安であり、個々の所見のみで病期を決定するものではない。

＜初期・中期にみられる所見＞

a. 毛細血管拡張（retinal telangiectasia）
b. 網膜微小動脈瘤（retinal microaneurysm）
c. 綿花様白斑（cotton-wool spot）
d. 網膜前出血（preretinal hemorrhage）
e. 網膜血管からの蛍光色素漏出（fluorescein leakage from retinal blood vessels）

＜進行期にみられる所見＞

f. 毛細血管閉塞・消失（capillary dropout/capillary obliteration）
g. 網膜無灌流領域又は無血管域（retinal nonperfusion area/avascular area）
h. 中心窩無血管野の拡大（enlargement of the foveal avascular zone）
i. 網膜新生血管（retinal neovascularization）
j. 網膜出血（retinal hemorrhage）

＜参考事項＞

頭部CTで認められる多発性石灰化病巣は、本症に特徴的な所見の一つである。RVCL-S関連TREX1変異ではDNA損傷修復障害が報告されているため、不要な放射線曝露を避け、可能な場合はMRIを優先する。CT検査が臨床的に必要な場合には、その利益とリスクを考慮して実施する。

C. 遺伝学的検査

1. *TREX1*遺伝子の病的変異（※5~~4~~）

2. 常染色体顕性遺伝形式に合致する家族歴（※~~6~~5）

※~~4~~5：RVCL-Sの病態に合致するものを指す。典型的には、エクソヌクレアーゼ活性~~は~~が残存し、C末端の膜貫通ドメインの機能を欠く変異である。

※~~5~~6：常染色体顕性遺伝形式に合致する家族歴とは、血縁者に本症と整合する臨床所見を認め、その家系内分布が常染色体顕性遺伝に矛盾しない場合を指す。血縁者におけるTREX1遺伝子の病的変異の確認は必須ではない。血縁者の原因不明の脳腫瘍や若年性脳梗塞~~の家族歴も許容する~~については、発症年齢、臨床経過、画像所見等を踏まえて本症との関連が疑われる場合に限り、本症と整合する臨床所見として家族歴の評価に含める。

D. 鑑別診断

~~他疾患を除外できる※~~多発性硬化症、脳梗塞、脳腫瘍、CADASIL、HTRA1関連脳小血管病など、本症と類似する他疾患~~が鑑別になることがある~~。

＜参考事項＞

以下の症例では、特に*TREX1*遺伝子変異検索を推奨する。

a. 巨大な白質病巣を~~みとめ~~認め、ステロイドパルス療法の効果が限定的な症例。

b. 脳腫瘍を疑われたものの、脳生検病理で脳腫瘍病理分類に当てはまる所見がない症例。

＜診断のカテゴリー＞

Definite： Bの1～3のいずれかを満たし、C-1を満たす

Probable1：A~~及び~~を満たし、Bの2項目以上を満たし、かつC-2を満たし、~~Bの2項目以上を満たし、~~Dを除外できる

Probable2：Aを満たし、Bの全てを満たし、Dを除外できる

Possible：A及びB-1を満たし、Dを除外できる

＜重症度分類＞

以下の表の中で、グレード2を1項目以上満たすときを重症、グレード2は満たさないがグレード1を2項目以上満たすときを中等症、それ以外を軽症として、中等症以上を対象とする。各評価項目において、複数のグレードの条件を満たす場合は、より高いグレードを採用する。なお、重症度分類では、本症に起因すると臨床的に判断される症状及び臓器障害を評価対象とし、明らかに他疾患に起因するものは含めない。

グレード / 症状	0	1	2
mRS（※1）	0	1-2	3-5
頭部 MRI	異常所見なし	~~複数の~~大脳白質病変あり	造影効果を伴う大脳白質病変あり

腎機能障害	eGFR ~~≧~~ 60 ~~ml~~mL/ 分/1.73m^2~~—~~以上 ~~または/~~かつ 尿蛋白正常（尿蛋白/Cr 比 ~~<~~0.15g/gCr 未満）	eGFR 30 ~~～ 59~~ mL/ 分/1.73m^2 以上 60 ~~ml~~mL/分/1.73m^2~~—~~未満 又~~また~~は~~/かつ~~ 軽度尿蛋白（尿蛋白/Cr 比 0.15 ~~～ 0.49~~g/gCr 以上 0.5g/gCr 未満）	eGFR ~~< 29~~ 30 mL~~l~~/ 分/1.73m^2~~—~~未満 又~~また~~は~~/かつ~~ 高度尿蛋白（尿蛋白/Cr 比 ~~≧~~0.5g/gCr 以上）
肝機能障害	AST と ALT ~~が正常範囲内~~ ともに 100U/L 未満	AST ~~または~~、ALT~~>~~のうち高い値が 100U/~~l~~L 以上 200U/L 未満	AST 又~~また~~は ALT~~>~~が 200U/~~l~~L 以上
網膜血管症	眼底検査で異常所見なし		眼底検査で網膜血管症に矛盾しない所見を認める

※1：modified Rankin Scale（mRS）は、以下の~~食事・栄養、呼吸のそれぞれの~~評価スケールを用いる

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、特段の規定がない場合、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。

350 シュニッツラー症候群

○ 概要

1. 概要

1972 年にフランスの皮膚科医 Liliane Schnitzler により最初に報告された疾患であり、間欠熱、関節痛（関節炎）、骨痛などを伴う慢性蕁麻疹様皮疹と、血清中に単クローン性 IgM（まれに IgG）を認めることを特徴とする。診断には国際的にストラスブール診断基準が用いられ、疾患概念は確立している。成人発症の自己炎症性疾患と考えられ、蕁麻疹診療ガイドラインでは、クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）とともに蕁麻疹関連疾患の一つと位置づけられている。これまでに報告されている症例数は、世界で約 700 例、本邦で約 40 例と稀である。

2. 原因

原因遺伝子は同定されておらず、非遺伝性疾患と考えられている。抗 IL-1 療法の有効性などからインフラマソーム活性化の関与が示唆されているが、単クローン性 IgM あるいは IgG 産生との関連は明らかではない。ミエロイド系細胞特異的に *NLRP3* 遺伝子の体細胞モザイクが見出されたとの報告があるが、その普遍性は明らかではなく、*NLRP3* 遺伝子の体細胞モザイクによる遅発性 CAPS とは区別される。また、意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症（MGUS）やワルデンシュトレームマクログロブリン血症（WM~~：Waldenström's macroglobulinemia~~）の原因として知られる *MYD88* 遺伝子 L265P 変異について、B 細胞特異的な体細胞モザイクが同定されるとの報告もあるが、その病態における意義は明らかではない。

3. 症状

慢性蕁麻疹様皮疹、間欠熱、関節痛（関節炎）、骨痛などを認める。皮疹は通常の慢性蕁麻疹に類似するものから蕁麻疹様血管炎様の像を呈するものまで多様であり、瘙痒を伴う場合と伴わない場合がある。皮疹部の生検では、真皮の血管や付属器周囲の好中球浸潤を特徴とするが、真皮の著明な浮腫や血管壁のフィブリノイド壊死は認めない。血清免疫電気泳動にて単クローン性 IgM（まれに IgG）を認めることを特徴とする。そのほか、発作時には血液検査で好中球優位の白血球増多や CRP 高値を認める。さらに、骨型アルカリホスファターゼの上昇を認めるほか、骨シンチグラフィーや MRI にて骨リモデリング異常を認める。

4. 治療法

慢性蕁麻疹様皮疹に対して抗ヒスタミン薬は無効である。発熱や関節痛、骨痛に対しては NSAIDs が用いられる。ステロイドにより症状が緩和される例が多く報告されているが、副作用の懸念から長期間の高用量（プレドニゾロン換算で5 mg/日以上）での継続は推奨されない。海外では、炎症が軽度（CRP 3 mg/dL ~~以下~~未満）で QOL 障害が軽度の症例ではコルヒチン（保険適用外）が推奨され、炎症が高度（CRP 3 mg/dL 以上）で QOL 障害が高度の症例では IL-1 阻害薬が推奨されている。IL-1 阻害薬として本邦においてはカナキヌマブ（抗 IL-1β 抗体）の本疾患に対する効能追加が承認されている。また、アナキンラ（IL-1 受容体拮抗蛋白、~~国内未承認薬~~保険適用外）とトシリズマブ（抗 IL-6 受容体抗体、保険適用外）の有効性も報告されている。なお、MGUS は経過観察を要するものの、治療の対象とはならない。

5. 予後

予後は明らかではないが、治療に難渋する例も少なくない。炎症の遷延によりアミロイドーシスを合併するリスクがある。また、約 15～20%にリンパ形質細胞性リンパ腫、WM、あるいは IgM 骨髄腫を発症したとの報告があるが、その頻度は一般的な MGUS と同程度とされている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 50 名

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

カナキヌマブ（抗 IL-1β 抗体）が有効。ただし、生涯にわたり継続的な治療を要すると考えられ、根治的治療法は確立されていない。

4. 長期の療養

必要（再燃と寛解を繰り返し、慢性の経過となる）

5. 診断基準

あり（国際的に認められた診断基準を元に研究班が作成。日本リウマチ学会、日本皮膚科学会承認済）

6. 重症度分類

あり（国際的に診断基準とともに提唱された「治療および経過観察の推奨」を基に、研究班が作成した重症度分類を用い、重症例を対象とする）

○ 情報提供元

「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班」
研究代表者 大阪公立大学大学院医学研究科 特任教授 橋本隆
研究分担者 兵庫医科大学 主任教授 金澤伸雄

「自己炎症性疾患および類縁疾患に対する診療体制整備、患者登録推進、移行期医療推進、診療ガイドライン確立に関する研究」班
研究代表者 京都大学大学院医学研究科 特定教授 八角高裕
研究分担者 兵庫医科大学 ~~准~~臨床教授 神戸直智

＜診断基準＞

Definite と Probable を対象とする。

A. 必須項目

1. 慢性蕁麻疹様皮疹

2. 単クローン性 IgM あるいは IgG

B. 追加項目

1. 反復性発熱（※1）

2. 骨リモデリング異常の客観的所見（骨痛の有無は問わない）（※2）

3. 皮膚生検での真皮内好中球浸潤（※3）

4. 白血球増多あるいは CRP 高値（※4）（両方あっても1項目）

※1 客観的に測定されたものに限る。38℃以上で他に原因がないもの。通常は皮疹と一緒にみられるが、皮疹との共存は必須ではない。

※2 骨シンチグラフィー、又は MRI、又は骨アルカリホスファターゼの上昇（各検査実施施設の基準値上限を超える場合）により評価される。

※3「好中球性蕁麻疹様皮膚症」として記載される疾患に合致する。
フィブリノイド壊死や著明な真皮の浮腫は認めない。

※4 好中球＞10,000/μL あるいは CRP＞3 mg/dL

C. 鑑別診断

皮膚病変あるいは炎症に対して

成人発症スチル病

クリオピリン関連周期熱症候群（特にマックル・ウェルズ症候群）

他の単一遺伝子疾患である自己炎症症候群

蕁麻疹様血管炎

クリオグロブリン血症性血管炎

全身性エリテマトーデス

慢性特発性蕁麻疹（※5）

単クローン性免疫グロブリンに対して

意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症（MGUS）（※6）

※5、6 これらの症状はいずれも高齢者に比較的多く見られるものであり、本症と関わりなく慢性特発性蕁麻疹と MGUS が併存しうることに留意~~その併発は例外的なものではないことを考慮~~することが~~重要である~~。

＜診断のカテゴリー＞

Definite：Aの全てと、Bの2項目（IgM の場合）あるいは3項目（IgG の場合）を満たし、Cを除外したもの

Probable：Aの全てと、Bの1項目（IgM の場合）あるいは2項目（IgG の場合）を満たし、Cを除外したもの

＜重症度分類＞

下記のいずれかを満たすものを対象とする。

1. 38℃以上の反復性発熱を認める
2. 骨シンチグラフィー又は、MRI での骨リモデリング異常の客観的所見、又は骨アルカリホスファターゼの上昇（各検査実施施設の基準値上限を超える場合）を認める
3. 白血球増多（好中球＞10,000/μL）あるいは CRP 高値（CRP＞3 mg/dL）を認める
4. 本疾患を原因としてアミロイドーシスを合併した症例

※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、特段の規定がない場合、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。

351 先天性血小板機能異常症（血小板無力症及びベルナール・スーリエ症候群）

○ 概要

1. 概要

先天性血小板機能異常症は、出生時から存在する遺伝的要因により出血傾向をきたす疾患群である。血小板膜糖蛋白、血小板顆粒放出、シグナル伝達分子などの先天的な異常により、血小板の機能が低下する多くの疾患が含まれ、血小板膜糖蛋白 GPIIb/IIIa の先天的な欠損~~もしくは~~又は機能異常による血小板無力症（GT：Glanzmann Thrombasthenia）と、GPIb/IX/V の欠損又は~~もしくは~~機能異常によるベルナール・スーリエ症候群（BSS：Bernard-Soulier Syndrome）が、幼小期より強い出血症状をきたす臨床上重要な疾患である。

2. 原因

血小板は、血管損傷部位に接着し、活性化した血小板が凝集することで止血が行われる。血小板表面のフォン・ヴィレブラント因子の受容体 GPIb/IX/V（CD42）複合体は、血小板の接着に必須であり、フィブリノゲン受容体 GPIIb/IIIa（CD41/CD61、インテグリン αIIbβ3）は、血小板凝集塊の形成に必須である。

GT では、GPIIb/IIIa の先天的な遺伝子変異により出血傾向をきたし、GPIIb/IIIa の発現をほとんど認めない（5%未満）タイプ I、ある程度の発現（20%未満）を認めるタイプ II、及び発現低下ではなく機能異常を認める亜型（タイプ III）に分類される。GPIIb/IIIa の異常により、血小板凝集塊の形成が障害され出血症状が現れる。一般に血小板数は正常で血小板形態異常を認めないが、一部の変異においては血小板の大型化を伴う血小板減少を認める。また GPIIb/IIIa 自体には異常がないが、GPIIb/IIIa の活性化に関与する分子（Kindlin-3、CalDAG-GEFI など）の遺伝子変異により、GT 同様の出血症状をきたす場合もある。

BSS では、先天的な遺伝子変異による GPIb/IX/V の異常で血小板の接着が障害され、出血症状が現れる。巨大血小板性の血小板減少を伴う。

3. 症状

幼少期より点状出血、紫斑などの皮下出血、鼻出血、歯肉出血などの粘膜出血を認める。女性では、過多月経を認める頻度も高い。抜歯、術後、分娩時の出血の遷延、止血困難を認めることが多い。重篤な消化管出血、血尿、頭蓋内出血などをきたすこともある。

4. 治療法

出血リスクの高い行動を避ける生活指導を行い、皮膚、粘膜の軽度の出血に対しては圧迫止血を行う。口腔内出血、鼻出血、過多月経の場合には、トラネキサム酸など抗線溶療法を行う。重篤な出血、手術時の止血には血小板輸血を行うが、抗 HLA（Human Leukocyte Antigen）抗体や抗 HPA（Human Platelet Antigen）抗体産生、さらに抗 GPIIb/IIIa 抗体や抗 GPIb/IX 抗体の出現に注意が必要となる。GT においては、1）血小板輸血不応状態が過去又は現在みられる患者、又は、2）血小板輸血不応状態がみられない又は不明であるが、直ちに血小板輸血を実施することが困難又は血小板輸血の実施が不適当と判断され

る患者において、遺伝子組換え活性型第 VII 因子製剤が適応となる。

5. 予後

出血症状は一般に小児期に強く、年齢とともに改善する傾向が見られ、GT、BSS ともに生命予後は一般健常人と比べ大きく変わらない。予後に影響する頭蓋内出血、消化管出血に加え、過多月経や産科出血への対応が重要であり、出血症状を考慮しながら他の併存疾患に対応する必要があり。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数 （1986 年全国調査）

GT 222 人、BSS 43 人

2. 発病の機構

不明 （GPIIb/IIIa、GPIb/IX/V 異常の機序が明らかではない）

3. 効果的な治療方法

未確立 （根本的治療法なし。抗線溶療法、血小板輸血、組換え活性型第 VII 因子製剤などの対症療法）

4. 長期の療養

必要 （生涯にわたる出血症状、出血に伴う合併症）

5. 診断基準

あり （日本血栓止血学会承認診断基準）

6. 重症度分類

先天性血小板機能異常症（血小板無力症及びベルナール・スーリエ症候群）診断基準重症度分類の中等症以上を助成の対象とする。

○ 情報提供元

厚生労働省 難治性疾患政策研究班

「血液凝固異常症等に関する研究班」

研究代表者 金沢大学 医薬保健研究域保健学系 教授 森下英理子

＜診断基準＞

Definite と Probable を対象とする。

1）血小板無力症（GT）

A. 症状・臨床所見

1. 幼小児期からの繰り返される出血症状（皮下出血、鼻・口腔内出血、消化管出血、血尿、外傷・抜歯後止血困難など）
2. 過多月経、不正出血
3. 術中・術後止血困難

B. 検査所見

1. 血小板GPIIb/IIIa発現の欠如又は著明低下（※1）、又はあるいは血小板アゴニストによるGPIIb/IIIa活性化の欠如又は著明低下を認める（※2）。
2. 血小板凝集能検査にて、リストセチン凝集を除く少なくとも2種類以上の血小板アゴニスト（ADPやコラーゲンなど）による血小板凝集の欠如又は著明低下を認める（※3）。

C. 遺伝学的検査

GPIIb（*ITGA2B*）又はあるいはGPIIIa（*ITGB3*）の遺伝子検査にて病的変異をホモ又はあるいは複合ヘテロ接合性で認める。

D. 鑑別診断

後天性血小板機能異常症（薬剤性、自己免疫性など）

＜診断基準補足参考事項＞

※1 健常人の 20%未満を著明発現低下とする。通常、フローサイトメトリーにて判定する。

※2 健常人の 20%未満を著明機能低下とする。通常、アゴニスト刺激後のフィブリノゲン又はあるいは活性化 GPIIb/IIIa 認識抗体(PAC-1)の血小板への結合をフローサイトメトリーにて測定することにより判定する。アゴニストとしては ADP、トロンビン（又は PAR-1 ペプチド）、コラーゲン関連ペプチド（CRP）、PMA（Phorbol 12-Myristate 13-Acetate）などが用いられ、GT 血小板ではこれらアゴニスト刺激後のフィブリノゲン又はあるいは PAC-1 結合が著明に低下している。

※3 血小板凝集検査の解釈は慎重に行う必要があり、専門施設にて行われることが望ましい。また血小板数低値（10 万/μL 未満）での血小板凝集は、それのみで異常を呈する可能性があるため、フローサイトメトリー又はあるいは遺伝子検査を必須とする。

＜診断のカテゴリー＞

Definite：Aの1項目以上を満たし、かつとB-1又はCを満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable：Aの1項目以上とB-2を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

~~＜参考事項＞~~

~~※1 健常人の 20%未満を著明発現低下とする。通常、フローサイトメトリーにて判定する。~~

~~※2 健常人の 20%未満を著明機能低下とする。通常、アゴニスト刺激後のフィブリノゲンあるいは活性化 GPIIb/IIIa 認識抗体(PAC-1)の血小板への結合をフローサイトメトリーにて測定することにより判定する。アゴニストとしては ADP、トロンビン(PAR-1 ペプチド)、コラーゲン関連ペプチド(CRP)、PMA(Phorbol 12-Myristate 13-Acetate)などが用いられ、GT 血小板ではこれらアゴニスト刺激後のフィブリノゲンあるいは PAC-1 結合が著明に低下している。~~

~~※3 血小板凝集検査の解釈は慎重に行う必要があり、専門施設にて行われることが望ましい。また血小板数低値(10 万/μL 未満)での血小板凝集は、それのみで異常を呈する可能性があるため、フローサイトメトリーあるいは遺伝子検査を必須とする。~~

~~※4 GPIIb/IIIa 自体に異常は認めないが、GPIIb/IIIa 活性化シグナルの異常により血小板無力症様症状を呈する疾患[白血球接着不全症 3 型(LAD-III)、CalDAG-GEFI 欠損症など]が存在する。これらの疾患は血小板無力症亜型として扱う。~~

2）ベルナール・スーリエ症候群（BSS）

A. 症状・臨床所見

1. 幼小児期からの繰り返される出血症状（皮下出血、鼻・口腔内出血、消化管出血、血尿、外傷・抜歯後止血困難など）
2. 過多月経、不正出血
3. 術中・術後止血困難

B. 検査所見

1. 巨大血小板を伴う血小板減少を認める。
2. 血小板GPIb/IX発現の欠如又は著明低下を認める（※1）。
3. 血小板凝集能検査においてリストセチン凝集を欠如するが、その他の血小板アゴニスト（ADPやコラーゲンなど）による血小板凝集を認める（※2）。

C. 遺伝学的検査

GPIb（*GP1BA*, *GP1BB*）、GPIX（*GP9*）遺伝子検査にて病的変異をホモ又は~~あるいは~~複合ヘテロ接合性で認める（※3）。

D. 鑑別診断

後天性血小板機能異常症（薬剤性、自己免疫性など）
フォン・ヴィレブラント病
免疫性血小板減少症（ITP）
他の先天性巨大血小板減少症（メイ・ヘグリン異常など）

＜診断基準補足~~参考~~事項＞

※1 健常人の 20%未満を著明発現低下とする。通常、フローサイトメトリーにて判定する。
※2 BSS 患者では適切な多血小板血漿サンプルを得ることが難しく、血小板凝集能検査は困難であることが多い。血小板凝集能異常の判定は専門施設にて行われることが望ましい。
※3 22q11.2 欠失を含む。

＜診断のカテゴリー＞

Definite：Aの1項目以上とB−1に加え、B−2又はCを満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの
Probable：Aの1項目以上とB−1に加えB−3を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

~~＜参考事項＞~~

~~※1 健常人の 20%未満を著明発現低下とする。通常、フローサイトメトリーにて判定する。~~
~~※2 BSS 患者では適切な多血小板血漿サンプルを得ることが難しく、血小板凝集能検査は困難であることが多い。血小板凝集能異常の判定は専門施設にて行われることが望ましい。~~

~~※3 22q11.2 欠失を含む。~~

＜重症度分類＞

中等症以上を助成の対象とする。

重症：直近 1 年以内に重症出血（＊）a～cのいずれかを 1 回以上起こしたことがある。

中等症：重症出血には相当しないが、血小板輸血（又はもしくは組換え活性型第Ⅷ因子製剤などそれに相当する治療）を必要とする出血を 1 回以上起こしたことがある。又はもしくは慢性的な出血によるヘモグロビン値8g/dL 以下の貧血を認めたことがある。

軽症：上記に相当しない。

＊重症出血

a. 重要部位、重要臓器の出血（例えば、頭蓋内、腎、卵巣、胸腔内、腹腔内等）

b. ヘモグロビン値8 g/dL 以下の貧血又はあるいは 24 時間で2 g/dL 以上の急速なヘモグロビン低下をもたらす出血

c. 出血から 24 時間以内に2単位以上の全血又はあるいは赤血球輸血を必要とする出血

※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、特段の規定がない場合、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。

352 先天性胆汁酸代謝異常症（脳腱黄色腫症を除く。）

○ 概要

1. 概要

先天性胆汁酸代謝異常症とは、一次胆汁酸であるコール酸とケノデオキシコール酸の合成経路を担う各酵素の先天的な機能異常により、胆汁酸合成経路の中間代謝産物である異常胆汁酸もしくは胆汁アルコールの肝細胞内蓄積が生じた結果、胆汁うっ滞性肝障害を引き起こす疾患である。

新生児期・乳児早期に胆汁うっ滞性肝障害型から診断される「新生児胆汁うっ滞型」と、幼児期以降に原因不明の慢性肝疾患・肝硬変から診断される「慢性肝疾患型」の2病型がある。症状は、 典型的には直接ビリルビン優位の黄疸、肝腫大、灰白色便(無胆汁便)などを認め、進行すれば肝硬変、肝不全へ移行する。

現在、下記表に示す8種類の酵素に起因した疾患が確認されている。このうち、国内で確認されているのは HSD3B7 欠損症、SRD5B1（AKR1D1）欠損症、CYP27A1 欠損症、CYP7B1 欠損症、BAAT 欠損症の5疾患である。診断のための特殊検査としては、 尿や血清を用いて各疾患に特徴的な異常胆汁酸もしくは胆汁アルコールを、ガスクロマトグラフィー質量分析法（GC/MS：gas chromatography-mass spectrometry）や液体クロマトグラフィー質量分析法（LC/MS：liquid chromatography-mass spectrometry）で測定する。各疾患に特異的な異常胆汁酸が検出された場合、疑われる疾患の責任遺伝子を解析し確定診断へ繋げる。

疾患名	上昇する主な胆汁酸塩、脂質	責任遺伝子
3β-hydroxy Δ^5-C_{27}-steroid dehydrogenase/isomerase 欠損症	G-Δ^5-3β,7α,12α-triol-3S T-Δ^5-3β,7α,12α-triol-3S	*HSD3B7*
Δ^4-3-oxosteroid 5β-reductase 欠損症	GCA-Δ^4-3-one TCA-Δ^4-3-one	*SRD5B1* *(AKR1D1)*
sterol 27-hydroxylase 欠損症 （脳腱黄色腫症：CTX）	C_{27}_THC-3G コレスタノール	*CYP27A1*
oxysterol 7α-hydroxylase 欠損症	T-Δ^5-3β-ol-3S	*CYP7B1*
bile acid-CoA: aminoacid N-acyltransferase 欠損症	非抱合型胆汁酸	*BAAT*
bile acid-CoA ligase 欠損症	非抱合型胆汁酸	*SLC27A5*
α-methylacyl CoA racemase 欠損症	C_{27}_DHCA、C_{27}_THCA	*AMACR*
cholesterol 7α-hydroxylase 欠損症	LDL コレステロール、中性脂肪	*CYP7A1*

※なお、脳腱黄色腫症（CYP27A1欠損症）は先天性胆汁酸代謝異常症に含まれるが、既に指定難病（告示番号263）に指定され、別途診断基準及び重症度分類が定められているため、本個票の対象から除外する。

2. 原因

現在、表に示す8種類の酵素に起因した疾患が確認されている。胆汁酸は肝臓内でコレステロールから17 種類の酵素による代謝のステップを経て、生成される。この代謝経路のいずれかに障害がある場合、正

常な胆汁酸は産生されず、中間代謝産物である異常胆汁酸や胆汁アルコールが蓄積することになる。胆汁アルコールは下等脊椎動物における主な胆汁成分とされているが、胆汁酸の中間代謝産物として人でも尿中や胆汁中に微量に検出されることがわかっている。正常な胆汁酸の産生がなされないと、胆汁の流量が減少し、 腸管での脂肪と脂溶性ビタミンの吸収が減少する。 胆汁酸合成障害の際に生じる異常胆汁酸や胆汁アルコールの蓄積は肝細胞に対して毒性をもつため、肝障害を引き起こす。

3. 症状

CYP27A1 欠損症を除く7疾患は乳児期、小児期に発症する。胆汁酸合成障害と異常胆汁酸による肝毒性により、新生児胆汁うっ滞症、神経障害、進行性の肝障害などを呈する。CYP27A1 欠損症は新生児期、乳児期から黄疸をきたす例も報告されているが、その症状は一過性で、成人において高コレステロール血症を起こすことが知られている。病型として、新生児期・乳児早期に胆汁うっ滞性肝障害型から診断される「新生児胆汁うっ滞型」と、進行が緩徐で幼児期以降に原因不明の慢性肝疾患・肝硬変から診断される「慢性肝疾患型」に分けられる。

先天性胆汁酸代謝異常症の大部分を占める新生児胆汁うっ滞型の症状は、生下時から続く黄疸、肝腫大、灰白色便（無胆汁便）、ビタミン K 欠乏性の出血傾向などである。SRD5B1 欠損症と CYP7B1 欠損症がこの型となる。無治療であれば、急速に肝硬変へ進展する。HSD3B7 欠損症は前述の2疾患に比べ、進行は比較的緩徐だが、大部分はこの型となる。乳児期に肝硬変となることはまれだが、同様に無治療であれば、肝硬変へ進展する。

慢性肝疾患型は、肝硬変の程度によって症状は異なるが、易疲労感、黄疸、腹水、脾腫、出血傾向、胃食道静脈瘤に伴う吐血や黒色便などである。HSD3B7 欠損症では、胆汁うっ滞性肝障害の進行が緩徐な例もあり、幼児期以降に原因不明の慢性肝疾患・肝硬変から診断に至ることもある。

4. 治療法

一次胆汁酸製剤の内服が有効である。具体的には、コール酸（オファコル®カプセル）単剤、ケノデオキシコール酸（チノ®カプセル）単剤、コール酸とケノデオキシコール酸の併用、以上の有効性が報告されている。長期的な有効性と安全性が証明されているのは、HSD3B7 欠損症と SRD5B1 欠損症に対するコール酸単剤の治療法である。本邦では 2023 年6月から先天性胆汁酸代謝異常症の治療薬としてコール酸が使用できるようになった。HSD3B7 欠損症と SRD5B1 欠損症は、肝硬変が進行する前にコール酸5～15 mg/kg/日分1～3（最大 750 mg/日）やケノデオキシコール酸5～15 mg/kg/日 分2～3（最大 600 mg/日）などの一次胆汁酸製剤の単独又は併用投与を開始すれば、胆汁うっ滞性肝障害は改善し内科的治療が可能である。CYP7B1 欠損症は、肝硬変への進展が早いが、生後早期からケノデオキシコール酸投与を行うことで胆汁うっ滞性肝障害から回復することもある。これらの疾患では、一次胆汁酸製剤で胆汁うっ滞性肝障害から回復した後も生涯に渡る内服継続が必要である。BAAT 欠損症では、グリココール酸 15 mg/kg/日（日本では医薬品として未承認）の使用報告がある。SLC27A5 欠損症では、ウルソデオキシコール酸5～15 mg/kg/日を投与する。

5. 予後

HSD3B7 欠損症及び SRD5B1 欠損症では、肝障害が進行する前にコール酸やケノデオキシコール酸な

どの一次胆汁酸製剤で早期に治療を開始すれば、胆汁うっ滞性肝障害が改善し、内科的治療が可能となり予後も改善する。しかし、早期発見は難しく、発見が遅れると肝移植が必要となる。CYP7B1 欠損症については、これまで一次胆汁酸製剤による内科的治療が不可能と考えられていたが、早期にケノデオキシコール酸を投与することで胆汁うっ滞性肝障害から回復した症例も報告されている。いずれの疾患においても、一次胆汁酸製剤で胆汁うっ滞性肝障害が改善した後も、生涯にわたって内服を継続する必要がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

12 人（研究班にて把握している患者数）

2. 発病の機構

胆汁酸生合成経路（neutral pathway と acidic pathway）の遺伝性酵素欠損を一次性の病因とするもので、中間代謝産物である異常胆汁酸もしくは胆汁アルコールの肝細胞内蓄積により肝機能障害を生じる疾患。原因遺伝子 *HSD3B7*、*SRD5B1*、*CYP7B1*、*BAAT*、*SRC27A5*、*AMACR*、*CYP7A1* にエンコードされる各酵素の合成障害により発症する。

3. 効果的な治療方法

生後早期からの一次胆汁酸経口投与が有効である。

4. 長期の療養

必要（進行性である）

5. 診断基準

あり（日本先天代謝異常学会、日本小児科学会承認済。）

6. 重症度分類

研究班作成の重症度~~分類で重症度2以上~~判定項目2～6のいずれかの項目で、2＋又は3＋を少なくとも一つ以上認める場合を対象とする。

○ 情報提供元

厚生労働科学研究費 難治性疾患政策研究事業

「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患~~における~~の医療水準~~並びに~~の向上や患者の QOL ~~の~~向上~~のための~~に資する調査研究」

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 学術研究員~~客員教授~~ 仁尾正記

分担研究者 順天堂大学大学院 客員教授 清水俊明

分担研究者 順天堂大学小児科 教授 鈴木光幸

厚生労働科学研究費 難治性疾患政策研究事業

「希少難治性消化器疾患の~~長期的 QOL 向上と小児期からのシームレスな医療体制構築~~ライフステージに応じた包括的研究とガイドラインの改訂」

研究代表者 福岡医療短期大学 学長 田口智章

分担研究者 久留米大学小児科 教授 水落建輝

厚生労働科学研究費 難治性疾患政策研究事業
「新生児スクリーニング対象疾患等の先天性代謝異常症の成人期にいたる診療体制構築と提供整備に関する研究」
研究代表者 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 教授 中村公俊

＜診断基準＞

Definite と Probable を対象とする。

A. 主要症状（以下のうち1つ以上の項目を認める）

1. 遷延する黄疸
2. 肝腫大
3. 灰白色便（無胆汁便）
4. 体重増加不良、低身長
5. 鼻出血などの出血傾向、貧血

B. 血液検査

1. 直接ビリルビン（D-Bil）、AST、ALT が上昇している
2. 血清総胆汁酸（STBA）が正常、γ-GTP が正常か軽度上昇している
3. STBA が上昇、γ-GTP が正常か軽度上昇している
4. STBA が上昇、γ-GTP が上昇している
5. 血清 LDL コレステロール（LDL-C）、中性脂肪（TG）が上昇している

＜*HSD3B7* 欠損症、*SRD5B1* 欠損症、*CYP7B1* 欠損症＞

1＋2を認める

＜*BAAT* 欠損症、*SLC27A5* 欠損症＞

1＋3を認める

＜*AMACR* 欠損症＞

1＋4を認める

＜*CYP7A1* 欠損症＞

1＋5を認める

1. ~~T~~D-Bil >0.5mg/dL、AST >40U/L、ALT >45U/L
2. STBA ≦~~<~~10μmol/L、γ-GTP ≦~~<~~70U/L
3. STBA >~~>~~10μmol/L、γ-GTP ≦~~<~~70U/L
4. STBA >10μmol/L、γ-GTP >70U/L
5. LDL-C >180mg/dL、TG >150mg/dL

注：いずれも治療前の数値

C. 尿中(もしくは血中)胆汁酸分析

＜*HSD3B7* 欠損症、*SRD5B1* 欠損症、*CYP7B1* 欠損症、*AMACR* 欠損症＞

疾患特異的な異常胆汁酸又は胆汁アルコール~~比率の上昇が認められ~~が検出される。

＜*BAAT* 欠損症、*SLC27A5* 欠損症＞

非抱合型胆汁酸比率の上昇が認められる。

D. 遺伝学的検査

先天性胆汁酸代謝異常症では疾患責任遺伝子が同定されており、原因遺伝子 *HSD3B7*、*SRD5B1*、*CYP7B1*、*BAAT*、*SRLC27A5*、*AMACR*、*CYP7A1* にエンコードされる各酵素の合成障害により発症する。胆汁酸分析結果から疑われる疾患の責任遺伝子を解析し、ホモ接合体もしくは複合ヘテロ接合体の病的変異を検出する。

＜診断のカテゴリー＞

HSD3B7 欠損症、*SRD5B1* 欠損症、*CYP7B1* 欠損症、*AMACR* 欠損症、*BAAT* 欠損症、*SLC27A5* 欠損症

Definite：Aの1項目以上を認め、かつBを満たし、かつDを満たす。

Probable：Aの1項目以上を認め、かつBを満たし、かつCを満たす。

CYP7A1 欠損症

Definite：Aの1項目以上を認め、かつBを満たし、かつDを満たす。

＜重症度分類＞

診断基準を満たすものうち~~について~~、以下の~~ように分類し、~~重症度判定項目2～6のいずれかの項目で、2＋又は3＋を少なくとも一つ以上認める場合を対象とする。

項目5は、a. 血液データ及びb. 症状をそれぞれ評価する。胆汁うっ滞の存在は必須としない。

~~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

1＋. 一次胆汁酸内服治療中のもの（治療で黄疸が消失しているもの）

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、軽くかく程度。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

a. 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

b. 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）	4.2～5.1	3.0 以上 3.5 以下	3.0 未満
血小板数 （万/μL）	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
25-ヒドロキシビタミン D (ng/mL)	20 超	12 以上 20 以下	12 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~~ともあり、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＋~~
~~皮膚瘙痒~~	~~＝~~	~~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、特段の規定がない場合、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。

353 特発性周辺部角膜潰瘍

○ 概要

1. 概要

特に全身疾患を伴わずに突然に角膜周辺部の潰瘍をきたす疾患で、一般的には「Mooren 潰瘍」と称される。若年から中高年の片眼又は両眼に発症し、著明な眼表面の炎症を呈するとともに、急速に進行して角膜穿孔をきたす。続発性白内障、続発性緑内障、まれに感染性眼内炎を合併する。視機能の予後は著しく不良であるが、発症頻度が稀なために診断ならびに治療法ともに確立しておらず、発症機序、病態も未解明である。

関節リウマチ、多発血管炎性肉芽腫症などの膠原病においても角膜周辺部に潰瘍を生じ、類似の経過をたどるが、これらは強膜病変や涙液分泌減少を伴い、特発性周辺部角膜潰瘍とは異なる疾患として区別される。

2. 原因

発症素因として HLA(Human Leukocyte Antigen;ヒト白血球抗原)型との関連が報告されているが、HLA 型は民族による違いが大きく、日本人の特発性周辺部角膜潰瘍に関連する HLA 型は不明である。その他、C型肝炎との関連、寄生虫感染の関与、角膜抗原性への自己免疫の関与を示唆する報告もあるが、病態は十分に明らかではない。以上のように、何らかの免疫異常によると考えられるが、発症機序、病態の詳細は不明である。

3. 症状

結膜充血、毛様充血、眼痛、流涙、視力低下などを認める。

4. 治療法

ステロイド剤の点眼、ステロイド剤と免疫抑制剤(シクロスポリン)の内服がある程度有用である。しかしこのような保存治療を行っても急速に進行して、しばしば角膜穿孔に至る。手術治療として上皮移植、ボーマン膜の移植が有用とされるが、その奏功機序は不明である。

5. 予後

高度の角膜潰瘍、角膜穿孔をきたし、また再発性が高く、視機能の予後は不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 500～1,000 人(2010 年の研究班による患者調査)

2. 発病の機構

不明(何らかの免疫異常)

3. 効果的な治療方法

未確立（ステロイド点眼など）

4. 長期の療養

必要（発症すると、生涯にわたる眼科通院を要する）

5. 診断基準

あり（日本眼科学会承認済）

6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類で、Ⅲ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「前眼部難病の診断基準および診療ガイドライン策定のための研究班」

研究代表者　大阪大学　教授　西田幸二

＜診断基準＞

Definite を対象とする。

A. 症状・臨床所見

1. 急性に発症
2. 結膜充血
3. 毛様充血
4. 眼痛
5. 流涙
6. 視力低下

B. 検査所見

1. 輪部に沿って円弧状潰瘍が生じる（以下のa、b、cの2項目以上を満たす）
   a. 細胞浸潤を伴う
   b. 潰瘍は急峻な掘れ込みを伴う
   c. 透明帯を伴わない
2. 輪部に並行して潰瘍が進展する

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. 膠原病に起因する角膜潰瘍
2. 兎眼、眼球突出、感染症等に起因する角膜潰瘍
3. カタル性角膜潰瘍（角膜浸潤）

＜診断のカテゴリー＞

Definite：A−1を満たし、かつA−2～A−6のうち1項目以上を満たし、かつB−1及びB−2のいずれも満たし、Cを除外できるもの

＜重症度分類＞

III 度以上を対象とする。

I 度　：罹患眼が片眼のもの

II 度　：罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力が 0.3 以上のもの

III 度　：以下のいずれかを満たす場合

・罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力が 0.1 以上、0.3 未満のもの

・罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力が 0.3 以上で、良好な方の眼の視野狭窄を伴うもの

IV 度　：以下のいずれかを満たす場合

・罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力が 0.1 未満のもの

・罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力が 0.1 以上、0.3 未満で、良好な方の眼の視野狭窄を伴うもの

※~~II～III 度の例で、良好な方の眼の視野狭窄を伴った場合には、1段階上の重症度分類に移行する。~~視野狭窄とは、中心の残存視野がゴールドマン I/4 視標で 20 度以内とする。

※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、特段の規定がない場合、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。

354 VEXAS 症候群

○ 概要

1. 概要

VEXAS 症候群（vacuoles、E1 enzyme、X-linked、autoinflammatory、somatic syndrome）は成人後期に発症する治療抵抗性の自己炎症症候群である。高熱、皮疹、軟骨炎、肺病変、関節炎などの多彩な全身性炎症症状を呈し、しばしば血球減少や骨髄異形成などの造血障害を伴う。本症は 2020 年に初めて報告されたが、その後の研究により原因遺伝子、特徴的な臨床像及び病理学的所見が明らかとなり、独立した疾患概念として国際的に確立されている。

2. 原因

骨髄の造血系前駆細胞における *UBA1* の後天性体細胞変異（モザイクで存在する）が関連している。*UBA1* はタンパク質のユビキチン化を開始させる E1 酵素をコードしている。現在明らかにされている症例の多くでは、*UBA1* exon3 の選択的転写開始点であるメチオニン（Met）41 番、又~~あるい~~はその上流のスプライスサイトに変異が生じており、これにより機能低下型の新規アイソフォームが出現する。病的変異を有する末梢血細胞では、ユビキチン化の低下と自然免疫経路の活性化が認められる。

UBA1 は X 染色体上に位置するため、発症するのはほとんどが男性である。女性では野生型アレルが保護的に働くと推測されており、後天性モノソミーX を保有する患者に報告されている。

なお、*UBA1* の生殖細胞系列の変異は脊髄性筋萎縮症と関連することが報告されているが、VEXAS 症候群の変異とは異なる。

3. 症状

多彩な全身性炎症症状を認めるが、初発時から複数の症状を認めることも、経時的に症状が追加されることもある。皮膚や肺の好中球性炎症、耳介~~あるい~~又は鼻の軟骨炎、眼炎症、血管炎などが多い。

また、様々な血液異常も知られており、大球性貧血、血小板減少、骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫や意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症などの合併が見られる。骨髄塗抹標本では、骨髄系前駆細胞と赤芽球系前駆細胞の細胞質に特徴的な多発空胞像（vacuoles）を認めるが、VEXAS 症候群診断において特異度が高い所見ではない。銅欠乏、亜鉛中毒、アルコール乱用、薬剤性などでも出現しうる。

4. 治療法

現時点で、VEXAS 症候群に対する治療法は確立されていない。グルココルチコイドは、治療初期には自己炎症症状に対して有効性を示すが、漸減中の再燃はほぼ不可避で、長期にわたって中等量以上の内服継続を要することが多い。多くは経過とともにグルココルチコイドへの治療反応性は低下し、JAK 阻害剤や抗 IL-6 受容体抗体などの生物学的製剤、メチル化阻害剤を併用するなどの治療強化が試みられている。また、造血幹細胞移植の有効性も示唆されている。骨髄異形成症候群や炎症性消耗などによる血球減少が顕著な場合は、適宜輸血療法を行う。

5. 予後

予後は不明だが、しばしば再燃や合併症を繰り返し、入院、又~~あるい~~は入院に準じた治療強化が必要となる。

UBA1 p.Met41Val 遺伝子型、輸血依存性貧血、中等度以上の血小板減少、典型的なクローン性造血などが、予後不良因子として知られている。骨髄異形成症候群の合併例については、これまでの報告では、改訂国際予後判定システム（IPSS-R：Revised International Prognostic Scoring System）において「低リスク」と分類される症例が多く、急性骨髄性白血病など血液悪性腫瘍への進行リスクは比較的低いとされている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

1,000 人未満（2026 年7月時点、研究班調査による）

2. 発病の機構

不明（*UBA1* の体細胞遺伝子異常が関与しているが、発症機序は依然として不明）

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（再燃と寛解を繰り返し、慢性の経過となる）

5. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準、日本リウマチ学会・日本小児リウマチ学会承認済）

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

難治性疾患政策研究事業「自己炎症性疾患及び類縁疾患に対する診療体制整備、患者登録推進、移行期医療推進、診療ガイドライン確立に関する研究」

研究代表者　京都大学　八角高裕

研究分担者　横浜市立大学　桐野洋平

＜診断基準＞

Definite を対象とする。

A. 症状・臨床所見

1. 主要項目~~(＊1)~~

a. 38℃以上の発熱

b. 病理学的、又~~あるい~~は画像的に証明された軟骨炎

c. 病理学的に証明された好中球性皮膚症

d. 病理学的に証明された白血球破砕性血管炎（※1~~＊3~~）

e. MRI T1 強調画像、又~~あるい~~は CT 画像にて確認された非感染性の眼窩周囲腫脹

f. 再発性で非感染性の強膜炎、上強膜炎、ぶどう膜炎

g. グルココルチコイド治療に反応性を示す非感染性の胸部すりガラス影、結節影、又は浸潤影

h. 誘因のない、又~~もしく~~は再発性の深部又は表在性静脈血栓症

i. 4週間以上継続して、少量のグルココルチコイドでは炎症をコントロールできず、グルココルチコイドによる治療継続を必要とする状態（※~~＊~~2）

2. 副項目

a. 病理学的に証明された結節性紅斑

b. 反復性の~~再発性蕁麻疹、または~~蕁麻疹様皮疹

c. IL-1 阻害剤に対する注射部位反応

d. 関節炎

e. 血管炎（血管サイズは問わない）（※~~＊~~1~~3~~）

f. 心膜炎又~~もしく~~は心筋炎

g. 滲出性胸水

h. 精巣炎

i. 感音性難聴

j. 非結核性抗酸菌感染症などの非定型又~~もしく~~は日和見感染症

k. 病理学的に証明された腎アミロイドーシスを伴うネフローゼ症候群

l. 病理学的に証明された間質性腎炎

※1：病理学的に証明された白血球破砕性血管炎を主要項目として利用する患者の場合、この副項目を追加するためには、異なるサイズの血管炎が存在しなければならない。

※2：本項における少量のグルココルチコイドとは、プレドニゾロン換算で 10 mg/日以下を指す。

B. 検査所見

1. 大球性貧血、又~~あるい~~は赤血球大球化を認める（※~~＊~~34）

2. 骨髄異形成症候群、又~~あるい~~は骨髄異形成

3. 血小板減少（10 万/μL 未満）

※3：葉酸又はビタミン B12 欠乏を伴わず、MCV≧98 fL を2回以上認める。

C. 遺伝学的検査

UBA1 遺伝子の解析を行い、疾患関連性が知られている体細胞変異(※~~＊4~~5、~~6~~)を同定する

※4：疾患関連性が確定された *UBA1* 遺伝子の病的変異(p.Met41Val、p.Met41Leu、p.Met41Thr、c.118-1G>C 、c.118-2A>G 、c.118-9_118-2del 、p.Tyr55His 、p.Ser56Phe 、p.Gly477Ala 、p.Ala478Ser 、p.Asp506Asn、p.Asp506Gly、p.Ser621Cys)をさす。疾患と関連する *UBA1* 遺伝子の病的変異が検出されない場合は VEXAS 症候群とは診断できない。

D. 鑑別診断

VEXAS 症候群においては、以下の疾患と類似した臨床像を呈することがあるので、鑑別の際に留意する。

- 成人スチル病
- 再発性多発軟骨炎
- ベーチェット病
- ANCA 関連血管炎
- 結節性紅斑
- 器質化肺炎
- スウィート症候群
- 血球貪食症候群
- エルドハイム・チェスター病
- 大動脈炎症候群（巨細胞性動脈炎など）
- 周期性発熱性疾患（家族性地中海熱、TNF 受容体関連周期性症候群など）
- 膠原病（全身性エリテマトーデス、関節リウマチなど）
- 造血器腫瘍（急性骨髄性白血病、悪性リンパ腫など）
- 感染症

＜診断のカテゴリー＞

Definite：以下の1～6のいずれかを満たし、かつCを満たし、Dを十分に除外できるもの

診断にあたっては参考事項に留意すること

1. A-1を3項目以上満たす
2. A-1を2項目以上満たし、かつA-2を2項目以上満たす
3. A-1を2項目以上満たし、かつBを1項目以上満たす
4. A-1を1項目以上満たし、かつA-2の2項目以上とBの1項目を満たす
5. A-1を1項目以上満たし、かつBを2項目以上満たす
6. A-1を認めないが、A-2を2項目以上満たし、かつBを2項目以上満たす

＜参考事項＞

・~~＊1.~~ VEXAS 症候群では発症年齢が 40 歳以上で、CRP 等の急性期炎症反応上昇が1ヶ月以上遷延する

症例が多いことに留意すべきである。希少ながら小児例も報告されている。

~~＊2. 本項における少量のグルココルチコイドとは、プレドニゾロン換算で 10 mg/日以下を指す。~~

~~＊3. 病理学的に証明された白血球破砕性血管炎を主要項目として利用する患者の場合、この副項目を追加するためには、異なるサイズの血管炎が存在しなければならない。~~

~~＊4. 葉酸又はビタミン B12 欠乏を伴わず、MCV≧98 fL を2回以上認める。~~

~~＊5. 疾患関連性が確定された *UBA1* 遺伝子の病的変異(p.Met41Val、p.Met41Leu、p.Met41Thr、c.118-1G>C、c.118-2A>G、c.118-9_118-2del、p.Tyr55His、p.Ser56Phe、p.Gly477Ala、p.Ala478Ser、p.Asp506Asn、p.Asp506Gly、p.Ser621Cys)をさす。疾患と関連する *UBA1* 遺伝子の病的変異が検出されない場合は VEXAS 症候群とは診断できない。~~

・~~＊6.~~ 女性症例の場合は、必要に応じて X モノソミーであることを確認する。X モノソミーでない患者で上記 *UBA1* 遺伝子の病的変異を保有していても VEXAS 症候群を発症しないことが報告されているため、VEXAS 症候群の診断には慎重を期す必要がある。

＜重症度分類＞

1～3のうちのいずれかを満たす場合を対象とする

1. 適切な医学的管理を行っても、以下の表に示す本症に起因する炎症症状又~~また~~は臓器障害が1項目以上持続し、プレドニゾロン換算で 10 mg/日以下に減量できず、なおかつ CRP1 mg/dL 以上が持続する状態

38℃以上の発熱
耳介~~もしく~~又は鼻の軟骨炎
非感染性の胸部すりガラス影、結節影、又~~また~~は浸潤影
関節炎
誘因のない、又~~もしく~~は再発性の血栓症（表在性血栓性静脈炎、深部静脈血栓症、又~~また~~は動脈血栓症）
結節性紅斑様皮疹、反復性の~~再発性~~蕁麻疹様皮疹、又~~また~~は好中球性皮膚症
再発性で非感染性の眼病変（強膜炎、上強膜炎、又~~また~~はぶどう膜炎）
血管サイズは問わない血管炎
非感染性眼窩周囲瞼腫脹

2. 本症に伴う造血障害により、~~高度の貧血（Hb 8.0 g/dL 未満）、又は高度の血小板減少（血小板数 2 万/μL 未満）を認める（~~直近6ヶ月間に、月平均で赤血球製剤2単位~~/月~~以上、又は血小板製剤 10 単位~~/月~~以上の輸血を要する状態~~継続~~、又~~あるい~~はこれに相当する高度な貧血~~球減少~~（目安として Hb 8.0 g/dL 未満）、又は高度な血小板減少（目安として血小板2万/μL 未満）が~~4ヶ月以上~~持続する状態。~~）~~

3. 本症に伴う炎症症状、造血障害、又は臓器障害により、modified Rankin Scale（mRS）が3以上。ただし、VEXAS 症候群と直接関係しない併存疾患等による ADL 低下は除く

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、特段の規定がない場合、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。