17 多系統萎縮症

○ 概要

1. 概要

多系統萎縮症（multiple system atrophy：MSA）は成年期（30 歳以降、多くは 40 歳以降）に発症し、組織学的には神経細胞とオリゴデンドログリアに不溶化したαシヌクレインが蓄積し、進行性の細胞変性脱落を来す疾患である。初発から病初期の症候が小脳性運動失調であるものはオリーブ橋小脳萎縮症（olivopontocerebellar atrophy：OPCA）、パーキンソニズムであるものは線条体黒質変性症（striato-nigral degeneration：SND）、そして特に起立性低血圧など自律神経障害の顕著であるものはシャイ・ドレーガー症候群と各々の原著に従い称されてきた。いずれも進行するとこれら三大症候は重複してくること、画像診断でも脳幹と小脳の萎縮や線条体の異常等の所見が認められ、かつ組織病理も共通していることから多系統萎縮症と総称されるようになった。現在は、臨床亜型として、診断時に小脳失調が前景に立つ MSA-C（MSA with predominant cerebellar ataxia）と診断時にパーキンソン症状が前景に立つ MSA-P（MSA with predominant parkinsonism）に大別される。MSA-C と MSA-P の比率は国によって異なる。本邦では MSA-C が多く、欧米では MSA-P が多いという特徴がある。両者共に自律神経症状を伴う場合が多い。

2. 原因

MSA は小脳皮質、橋核、オリーブ核、線条体、黒質、脳幹や脊髄の自律神経核に加えて大脳皮質運動野などの神経細胞の変性、オリゴデンドログリア細胞質内の不溶化したαシヌクレインからなる封入体（グリア細胞質内封入体：GCI）を特徴とするが、神経細胞質内やグリア・神経細胞核内にも封入体が見られる。ほとんどは孤発例であるが、ごくまれに家族内発症が見られ、その一部では遺伝子変異が同定されている。現在、発症機序について封入体や遺伝要因を手がかりに研究が進められているが、まだ十分には解明されていない。

3. 症状

MSA-C は初期には皮質性小脳萎縮症との区別が付きにくく、二次性小脳失調症との鑑別が重要である。MSA-P は筋強剛、無動、姿勢反射障害などのパーキンソニズムが初発時より見られるので、パーキンソン病との鑑別を要する。頻度の高い自律神経症候としては、起立性低血圧や排尿障害、勃起障害（男性）、呼吸障害、発汗障害などがある。注意すべきは睡眠時の喘鳴や無呼吸などの呼吸障害であり、早期から単独で認められることがある。呼吸障害の原因として声帯外転障害が知られているが、呼吸中枢の障害によるものもあるので気管切開しても突然死があり得ることに注意して説明が必要である。自律神経障害で発症して数年を経過しても、小脳症候やパーキンソニズムなど他の系統障害の症候を欠く場合は、他の疾患との鑑別を要する。

MSA は頭部の X 線 CT や MRI で、小脳、橋（特に底部）の萎縮を比較的早期から認める。この変化をとらえるには T1 強調画像矢状断が有用である。また、T2 強調画像水平断にて、比較的早期から橋中部に十字状の高信号（十字サイン）、中小脳脚の高信号化が認められる。これらの所見は、診断的価値が高い。被殻の萎縮や鉄沈着による被殻外側部の直線状の T2 高信号、被殻後部の低信号化などもよく認められ

る。

4. 治療法

パーキンソン症候があった場合は、抗パーキンソン病薬が初期にはある程度は有効であるので治療を試みる価値はある。しかし MSA では線条体が変性するので、パーキンソン病に比べて治療効果は乏しい。また、自律神経症状や小脳失調症が加わってきたときには、それぞれの対症療法を行う。呼吸障害には非侵襲性陽圧換気法などの補助が有用で、気管切開を必要とする場合がある。嚥下障害が高度なときは胃瘻が必要となることも多い。リハビリテーションは残っている運動機能の活用、維持に有効であり積極的に勧め、日常生活も工夫して寝たきりになることを少しでも遅らせることが大切である。バランス、歩行など、個々人の ADL に沿ったリハビリテーションメニューを組む必要がある。リハビリテーションの効果は、終了後もしばらく持続する。

5. 予後

いずれの病型においても、経過と共に小脳症候、パーキンソニズム、自律神経障害は重複し、さらに錐体路徴候を伴うことが多い。症状は全体として進行性に増悪する。我が国での 230 人の患者を対象とした研究結果では、それぞれ中央値として発症後平均約5年で車椅子使用、約8年で臥床状態となり、罹病期間は9年程度と報告されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（令和6年度医療受給者証保持者数）

10,170 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立（根治的治療はない）

4. 長期の療養

必要（進行性に増悪する）

5. 診断基準

あり

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

「運動失調症の医療水準，患者 QOL の向上に資する研究班」

研究代表者　新潟大学脳研究所　教授　小野寺理

＜診断基準＞

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

Definite と Probable を対象とする。※1

A. 必須所見：30 歳をこえる発症で家族歴がなく、進行性の経過を示すこと

B. 中核的臨床所見

1. 以下のa. を満たし、b. c. のいずれかを満たすこと

a. 以下の（ア）（イ）（ウ）少なくとも1つを認めること

（ア） 100 mL 以上の排尿後残尿量を認める排尿障害

（イ） 切迫性尿失禁※2

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

b. L-ドパ不応性※3のパーキンソニズム※4を認める

c. 小脳症候群（歩行失調、四肢運動失調、小脳性構音障害、小脳性眼球運動障害のうち少なくとも2つ）を認める

2. 以下のa. b. c. のいずれか2つを満たすこと

a. 以下の（ア）（イ）（ウ）少なくとも1つを認めること

（ア） 残尿を伴う排尿障害（残尿量は問わない）

（イ） 切迫性尿失禁※2

（ウ） 起立後の血圧低下(起立後又は head-up tilt 試験で 10 分以内に収縮期血圧 20 mmHg 又は拡張期血圧 10 mmHg 以上の下降)

b. パーキンソニズム※4を認める

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

C. 支持的臨床所見

1. 支持的運動所見

a. 運動症状発症から3年以内の急速な進行

b. 運動症状発症から3年以内の中等度から重度の姿勢保持障害

c. 四肢のジスキネジアがなく、L-ドパで誘発又は増悪する頭頚部ジストニア

d. 運動症状発症から3年以内の重度の構音障害

e. 運動症状発症から3年以内の重度の嚥下障害

f. 他疾患で説明できないバビンスキー徴候

g. 不規則なミオクローヌス様の姿勢時又は運動時振戦

h. 姿勢異常（頸部の前屈・側屈、camptocormia、Pisa 症候群、手足の拘縮）

2. 支持的非運動所見

i. Stridor 吸気性喘鳴（喉頭鏡検査での他疾患の除外が推奨される）

j. Inspiratory sighs 深い吸気

k. 手足の冷たさと変色

l. 勃起障害（probable MSA の診断の際には 60 歳未満の場合）

m. 病的泣き笑い

D. MRI 所見：1.5 T 又は 3.0 T MRI により下記の少なくとも1つを認めること

・MSA-P

a. 被殻の萎縮と T2*強調画像もしくは磁化率強調画像での鉄沈着の増加、もしくは、中小脳脚、橋、小脳 のいずれかの萎縮

b. “Hot cross bun” sign：橋における T2 強調画像での十字型高信号

c. 被殻又は中小脳脚の diffusivity 拡散能の増加（みかけ上の拡散係数高値）

・MSA-C

a. 被殻、もしくは、中小脳脚、橋いずれかの萎縮

b. “Hot cross bun” sign：橋における T2 強調画像での十字型高信号

c. 被殻の diffusivity 拡散能の増加（みかけ上の拡散係数高値）

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

E. 鑑別すべき症候・所見

1. ドパミン作動薬に対する実質的かつ持続的な有益な反応

2. 嗅覚喪失

3. 注意や明晰さの著明な変化を伴う認知の変動と、早期の視覚認知障害

4. 発症から3年以内の薬物によらない反復性の幻視

5. 発症から3年以内の認知症

6. 下向きの核上性麻痺、又は垂直サッカードの遅延

7. 他の疾患を示唆する脳 MRI 所見（進行性核上性注視麻痺、多発性硬化症、血管性パーキンソニズム、その他の小脳疾患など）

F. 鑑別診断

以下の疾患を除外できる。

自律神経障害、運動失調、パーキンソニズムを引き起こし、患者の症状を説明しうる他疾患（皮質性小脳萎縮症、遺伝性脊髄小脳変性症、二次性小脳失調症、パーキンソン病、大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺 など）

＜診断のカテゴリー＞

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

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

＜参考事項＞

※1　診断基準の分類名について

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

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

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

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

※4　パーキンソニズム：MDS-UPDRS Ⅲに記載してある方法を用いて専門医が判断した、運動緩慢＋筋強剛又は振戦の存在。

＜重症度分類＞

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

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

5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養(N)

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

呼吸(R)

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

18　脊髄小脳変性症（多系統萎縮症を除く。）

○ 概要

1. 概要

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

臨床的には小脳性の運動失調症候あるいは痙性対麻痺を主体とする。いずれも小脳症状のみが目立つもの（純粋小脳型）と、小脳以外の病変、症状が目立つもの（多系統障害型）に大別される。潜性遺伝性の一部で後索性の運動失調症候を示すものがある。同じく、緩慢進行性の痙性対麻痺を主徴とする疾患群においては、臨床的に痙性対麻痺を主症候とする病型（純粋型）と、他の系統障害の症候を伴う病型（複合型）に区別される。

2. 原因

平成15年の「運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究班」（研究代表者　辻省次）での解析結果では、脊髄小脳変性症の67.2%が「孤発性」で、27%が「常染色体顕性遺伝性」、1.8%が「常染色体潜性遺伝性」、残りが「その他」と「痙性対麻痺」であった。

孤発性のものの大多数は多系統萎縮症であり、その詳細は多系統萎縮症の項目を参照されたい。残りが小脳症候のみが目立つ皮質性小脳萎縮症であり、アルコール、薬物、腫瘍、炎症、血管障害などによる2次性の小脳失調症との鑑別が重要である。

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

顕性遺伝性のSCA1、2、3、6、7、17、DRPLAでは、原因遺伝子の翻訳領域におけるCAGという3塩基の繰り返し配列が異常に伸長することにより発症する。CAG繰り返し配列は、アミノ酸としてはグルタミンとなるため、本症は異常に伸長したグルタミン鎖が原因であると考えられる。他に同様にグルタミン鎖の異常伸長を示すハンチントン病、球脊髄性筋萎縮症と併せて、ポリグルタミン病と総称される。

また、顕性遺伝性のSCA8、10、31、36、潜性遺伝性のCANVAS（小脳性運動失調・ニューロパチー・全体反射消失症候群）は遺伝子の非翻訳領域にある3～6塩基繰り返し配列の異常な増大によって起こる。脆弱X関連振戦／運動失調症候群（FXTAS）も同様の機序で起きる疾患で、運動失調症を呈する。これらの疾患群は、「非翻訳リピート病」とも呼ばれ、繰り返し配列の部分が転写されRNAとなって病態を起こすと考えられている。

一方、繰り返し配列ではなく、遺伝子の点変異や欠失などの静的変異で起きる疾患も多数同定された。顕性遺伝性のSCA5、14、15、潜性遺伝性の「眼球運動失行と低アルブミン血症を伴う早発性運動失調症」などがその例である。この中に分類される疾患は多数あり、今後も増えることが予想される。

この他に、発作性に運動失調症状を呈する疾患群がある。現在、脊髄小脳変性症の研究は進んでいるが発病や進行を阻止できる根治的治療法の開発につながる病態機序はまだ明らかになっていない。なお、

ミトコンドリア病やプリオン病では脊髄小脳変性症と臨床診断されることがあるため注意を要する。

3. 症状

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

4. 治療法

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

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

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

ポリグルタミン病に関しては、ポリグルタミン鎖又はそれが影響を及ぼす蛋白質や細胞機能不全をターゲットとした治療薬の開発が試みられているが、現在のところ、有効性が証明されたものはない。

5. 予後

予後は、病型により大きく異なる。またポリグルタミン病は症例の遺伝子型の影響を受ける。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（令和4年度医療受給者証保持者数）

26,476 人

2. 発病の機構

不明（遺伝的素因が示唆される。）

3. 効果的な治療方法

未確立（根治療法なし。）

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

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

○ 情報提供元

「運動失調症の医療水準，患者 QOL の向上に資する研究班」

研究代表者　新潟大学脳研究所　教授　小野寺理

＜診断基準＞

Definite と Probable を対象とする。

A. 臨床症状・経過・家族歴

1. 脊髄小脳変性症に合致する症候もしくは痙性対麻痺に合致する症候がある。
   a. 脊髄小脳変性症：以下の小脳性運動失調を認める
      眼振、小脳性構音障害、失調性(ふらつき)歩行、開脚歩行、四肢の測定障害、企図振戦、筋トーヌス低下、深部感覚障害（Romberg 徴候)など
   b. 痙性対麻痺：両下肢の痙縮を伴う筋力低下、筋トーヌス亢進（痙縮)、クローヌス、腱反射亢進、病的反射、筋力低下などを認める。
2. 徐々に発症し緩徐進行性である。
3. 家系内（第1−3度近親者）に類症の患者がいる。
   第1度近親者：患者の両親、同胞、子供
   第2度近親者：患者の祖父母、おじ、おば、孫、甥、姪
   第3度近親者：患者の曽祖父母、いとこ

B. 画像検査所見

頭部 CT もしくは頭部 MRI 検査で、小脳の対称性の萎縮を認める。

C. 病理学的検査

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

D. 遺伝学的検査

以下のいずれかを満たす。

1. 本人に、以下の疾患の原因遺伝子の病的バリアントがある。
2. 家系内（第1−3度近親者）の類症患者に、以下の疾患の原因遺伝子の病的バリアントがある。
   SCA1、SCA2、SCA3、SCA6、SCA17、SCA27B、SCA31、FXTAS、DRPLA、CANVAS など

E. 鑑別診断

1. 脊髄小脳変性症で、下記の条項を全て満たす。
   以下により、小脳・脳幹発達障害、外傷性運動失調症、腫瘍性運動失調症、血管障害性運動失調症、炎症性運動失調症、傍腫瘍性運動失調症、代謝性運動失調症、中毒性運動失調症を除外できる。
   a. 画像検査（頭部 CT、頭部 MRI、SPECT 検査、PET 検査）で小脳失調症を説明しうる占拠性、虚血性、炎症性病変がない。
   b. 体幹部 CT で運動失調症を説明しうる腫瘍性病変がない。
   c. 運動失調症状を説明しうる甲状腺異常がない。
   d. アルコール性小脳障害ではない。
   e. 運動失調症状を説明しうるビタミン B1、B12、E、銅、葉酸異常がない。

f. フェニトイン、メトロニタゾールなどによる薬剤性小脳障害でない。
g. 脳脊髄液検査を施行した場合は、蛋白質、細胞の著明な増加がない。
h. その他、多系統萎縮症、二次性小脳失調症（脳血管障害、腫瘍、代謝性、中毒性、炎症性、自己免疫性疾患など）を示唆する検査所見を認めない。

2. 痙性対麻痺で、下記の条項を全て満たす。
これにより、脳・脊髄血管障害、外傷性脊髄障害、腫瘍性脊髄障害、HTLV-1 関連脊髄症、副腎脊髄ニューロパチー、炎症性脊髄障害、代謝性脊髄障害、中毒性脊髄障害を除外できる。
a. 画像検査にて脊髄に信号変化がない、もしくは軽度の異常で痙性対麻痺への影響が否定的である。
b. 血清で HTLV-1 抗体が陰性である。
c. 血漿で極長鎖脂肪酸が正常である。
d. その他、二次性痙性対麻痺（脳・脊髄血管障害、代謝性、中毒性、炎症性、自己免疫性疾患など）を示唆する検査所見を認めない。

＜診断のカテゴリー＞
Definite：Aの1及び2を満たし、CもしくはDを満たす
Probable1：（脊髄小脳変性症） Aの1～3を全て満たし、かつEの1を満たす
Probable2：（脊髄小脳変性症） Aの1と2及びBを満たし、かつEの1を満たす
Probable3：（痙性対麻痺） Aの1と2及びEの2を満たす

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

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。

33 シュワルツ・ヤンペル症候群

○ 概要

1. 概要

シュワルツ・ヤンペル症候群（Schwartz-Jampel syndrome：SJS）は、別名、軟骨異栄養性筋強直症と称され、ミオトニア症状と骨・軟骨異常を伴う遺伝性疾患である。生命予後は比較的良好であるが、成長とともに日常生活動作が障害されることがある。顔面筋の緊張のため瞼裂は狭小となり、口を尖らせた特徴的な顔貌を呈する。骨格異常としては低身長や大関節の屈曲拘縮などが認められる。

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

SJSは1997年にGiedionらにより臨床型として1A、1B、2型に分類された。乳児期致死を呈する2型は、現在ではleukemia inhibitory factor receptor（*LIFR*）遺伝子変異によるStuve-Wiedemann症候群と同一疾患として区別されている。1Aと1Bは重症度による分類であるが明確な区分は難しく、現在では両者を合わせてシュワルツ・ヤンペル症候群とすることが一般的である。

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

2. 原因

2000年代に入り、本疾患はヘパラン硫酸プロテオグリカンであるパールカンをコードする*HSPG2*遺伝子の変異により生じることが明らかとなった。パールカンは神経筋接合部においてアセチルコリンエステラーゼを局在させるために重要な分子であることが示されている。しかし、本疾患の発症機序の詳細はなお十分には解明されていない。

3. 症状

本疾患は多くの場合出生時には明らかな症状を認めないが、乳児期以降に低身長、特徴的顔貌、関節拘縮などの骨格異常や筋の持続収縮によるミオトニア症状が徐々に明らかとなる。多くは幼児期までに診断される。症状の出現順序には個人差があり、骨・軟骨異常が筋症状に先行して認められる場合もある。

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

骨格異常としては低身長、大関節の屈曲拘縮、脊椎後弯などが認められる。X線所見では扁平椎、骨端異形成、骨幹端異形成などが認められるが、骨端・骨幹端異形成は主として大関節に認められる。大腿骨頭の変化は比較的強く、内反股を呈することがある。

４．治療法

現在のところ有効な対症療法、根治療法は確立していない。

５．予後

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

○　要件の判定に必要な事項

１．患者数

100 人未満（研究班による。）

２．発病の機構

不明（遺伝子変異が示唆されている。）

３．効果的な治療方法

未確立（根治療法が確立していない。）

４．長期の療養

必要（成長と共に日常生活動作が障害される。）

５．診断基準

あり（日本神経学会及び小児神経学会承認済。）

６．重症度分類

Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

○　情報提供元

「希少難治性筋疾患に関する調査研究班」

研究代表者　東北大学大学院医学系研究科神経内科学　教授　青木正志

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

A. 主要所見

A−1. 顔面を含むミオトニア又は持続的筋収縮を認める（以下のような所見を認めることがある）。

眼輪筋の収縮による瞼裂狭小を認める。

口輪筋の収縮による口を尖らせた表情をとる。

A−2. 以下のいずれかの骨格異常を認める。

・低身長

・大関節の屈曲拘縮

・小胸郭

・脊椎後弯

・扁平椎

・骨端異形成

・骨幹端異形成

B. 検査所見

B−1. 針筋電図で連続的な自発性活動電位を認める。

（参考：低振幅で漸減がなく長く持続する特異なミオトニー放電である。）

B−2. 筋生検の免疫染色等でパールカンタンパク質の欠損又は著明低下を認める。

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

C. 遺伝学的検査

HSPG2（パールカン）遺伝子に変異を認める。

＜診断のカテゴリー＞

Definite１：A−１又はB−１、かつA−2を認め、加えてB−２又はCを認める。

Definite２：A−１又はB−１を認め、加えてB−２又はCを認める。

Definite３：A−2を認め、加えてB−２又はCを認める。

Probable：A−１又はB−１を認め、加えてA−2を認める。

＜参考事項＞

発症は幼少期。多くは3歳頃までに気付かれる。症状の出現順序には個人差があり、骨・軟骨異常が筋症状に先行することがある。小児では針筋電図検査が実施困難な場合があるため、臨床所見及び遺伝学的検査が診断に重要となる。

＜重症度分類＞

機能的評価：Barthel Index

85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助（例えば、おかずを切って細かくしてもらう）	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む（歩行自立も含む）	15
	軽度の部分介助又は監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助又は不可能	0
3 整容	自立（洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り）	5
	部分介助又は不可能	0
4 トイレ動作	自立（衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む）	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助又は不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助又は不可能	0
6 歩行	45m 以上の歩行、補装具（車椅子、歩行器は除く）の使用の有無は問わず	15
	45m 以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m 以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助又は監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 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、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。

34 神経線維腫症

○ 概要

1. 概要

神経線維腫症1型(neurofibromatosis type1:NF1、レックリングハウゼン病)は、カフェオレ斑と神経線維腫を主徴とし、骨、眼、神経系、(副腎、消化管)などに多彩な症候を呈する母斑症であり、常染色体性の顕性遺伝疾患である。

神経線維腫症2型(neurofibromatosis type2:NF2)は、両側性に発生する聴神経鞘腫(前庭神経鞘腫)を主徴とし、その他の神経系腫瘍(脳及び脊髄神経鞘腫、髄膜腫、脊髄上衣腫)や皮膚病変(皮下や皮内の末梢神経鞘腫、色素斑)、眼病変(若年性白内障)を呈する常染色体性の顕性遺伝疾患である。

2. 原因

神経線維腫症1型の原因遺伝子は 17 番染色体長腕(17q11.2)に位置し、その遺伝子産物はニューロフィブロミン(neurofibromin)と呼ばれ、Ras 蛋白の機能を制御して細胞増殖や細胞死を抑制することにより、腫瘍の発生と増殖を抑制すると考えられている。*NF1* 遺伝子に変異(病的バリアント)を来した神経線維腫症1型では、RASの恒常的な活性化のため、RAS/MAPK経路の活性化とPI3K/AKT経路の活性化を生じ、神経線維腫をはじめとし、多種の病変を生じると推測されている。しかし、詳しい機構については不明な点も多い。

神経線維腫症2型の責任遺伝子は第 22 染色体長腕 22q12 に存在し、この遺伝子が作り出す蛋白質は merlin(又は schwannomin)と名付けられている。merlin は腫瘍抑制因子として働くと考えられている。神経線維腫症2型では、merlin の遺伝子に異常が生じ、正常な merlin ができないために発症する。同様に、神経線維腫症2型以外の一般の神経鞘腫・髄膜腫・脊髄上衣腫などでも merlin の遺伝子に異常が見つかっている。

3. 症状

1)神経線維腫症1型は、以下の症状を特徴とする。

・カフェオレ斑－扁平で盛り上がりのない斑であり、色は淡いミルクコーヒー色から濃い褐色に至るまで様々で、色素斑内に色の濃淡はみられない。形は長円形のものが多く、丸みを帯びた滑らかな輪郭を呈している。小児では径 0.5cm 以上、成人では径 1.5cm 以上を基準とする。

・神経線維腫－皮膚の神経線維腫は思春期頃より全身に多発する。この他、皮下から深部に叢状神経線維腫(plexiform neurofibroma)＜末梢神経内の神経線維腫(nodular plexiform neurofibroma)、びまん性の神経線維腫(diffuse plexiform neurofibroma)＞がみられることもある。悪性末梢神経鞘腫瘍は末梢神経から発生する肉腫で患者の 10%程度に生じる。

・その他の症候:

皮膚病変－雀卵斑様色素斑、大型の褐色斑、貧血母斑、若年性黄色肉芽腫、有毛性褐青色斑など。

骨病変－頭蓋骨・顔面骨の骨欠損、四肢骨の変形・病的骨折、脊柱・胸郭の変形など。
眼病変－虹彩小結節（Lisch nodule）、視神経(視路に生じる)膠腫など。
脳脊髄腫瘍－毛様細胞性星細胞腫、脊髄腫瘍など。
その他 unidentified bright object（UBO）、消化管間質腫瘍（gastrointestinal stromal tumor：GIST）、褐色細胞腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、限局性学習症、注意欠如・多動症、自閉スペクトラム症などがみられる。

神経線維腫症１型の診断のポイントとして、カフェオレ斑と神経線維腫がみられれば診断は確実である。小児例ではカフェオレ斑が6個以上あれば本症が疑われ、家族歴その他の症候を参考にして診断する。ただし、両親ともに正常のことも多い。成人例ではカフェオレ斑が分かりにくいことも多いので、神経線維腫を主体に診断する。必要に応じて、眼科的検査、MRI による画像検査を検討する。

２）神経線維腫症２型の発症年齢は様々であるが、10～20 代の発症が多い。両側の聴神経鞘腫が最も代表的であるが、この他多数の神経に神経鞘腫が生じる。また、その他の中枢神経系腫瘍として髄膜腫、上衣腫なども生じる。最も多い症状は、聴神経鞘腫による難聴・ふらつきで、脊髄神経鞘腫による手足のしびれ・知覚低下・脱力もおこる。その他に、頭痛、顔面神経麻痺、顔面のしびれ、歩行障害や小脳失調、痙攣、半身麻痺、視力障害、嚥下障害や構音障害などを伴うこともある。

検査として、造影 MRI、聴力検査、眼科的検査が必要で、特に造影 MRI と聴力検査は毎年１～２回定期的に行う必要がある。頭部造影 MRI では、前庭神経鞘腫・三叉神経鞘腫を始めとする各脳神経鞘腫、髄膜腫、脳室内髄膜腫や眼窩内腫瘍もみられる。また、脊髄造影 MRI では、多発する脊髄神経鞘腫と髄内腫瘍（多くは上衣腫）がみられる。これらの腫瘍は、成長せずに長期間同じ大きさでとどまることもあるが、増大することもあり、成長の予測は困難である。聴力検査としては、純音聴力検査、語音聴力検査、聴性脳幹反応検査を行う。聴力レベルと前庭神経鞘腫の大きさは必ずしも相関せず、長期間不変のことや急に悪化することもある。眼科的には白内障検査と視力検査を行う。若年性白内障、中でも posterior capsular/subcapsular cataract は、80%と高率に見られたとする報告がある。

４．治療法

１）神経線維腫症１型

（１）色素斑

約半数の患者が色素斑を整容上の問題と捉えて悩んでいる。しかし、現在のところ、色素斑を完全に消失させうる確実な治療法はないため、希望に応じて対症療法を行う。

（２）神経線維腫

皮膚の神経線維腫は治療を希望する患者に対して、整容的な観点ないし患者の精神的苦痛を改善させるため、外科的切除が第１選択となる。数が少なければ、局所麻酔下に切除する。数が多ければ全身麻酔下に出来る限り切除する。小型のものはトレパンによる切除、電気焼灼術、炭酸ガスレーザーによる切除も有効である。

叢状神経線維腫は内在する豊富な血管に対処しながら切除する。また、手術に際しては、できるかぎり神経機能を温存するように切除する。手術による対応が困難で症候性の叢状神経線維腫（１歳以

上）では、セルメチニブによる治療を考慮する。悪性末梢神経鞘腫瘍は早期の根治的切除術を原則とする。

（3）多臓器病変

中枢神経病変、骨病変、褐色細胞腫、GIST など、種々の多臓器の病変に対する専門的な治療を診療科横断的に行う。

2）神経線維腫症2型

治療には手術による腫瘍の摘出と定位放射線治療が行われる。薬物療法、遺伝子治療はいまだ困難である。聴神経鞘腫については左右の腫瘍サイズと残存聴力に応じて種々の病状が想定され、各病態に応じた治療方針が要求される。一般に、腫瘍が小さいうちに手術すれば術後顔面神経麻痺の可能性は低く、聴力が温存できる可能性もある。外科手術の他に、ガンマーナイフなどの定位放射線手術も小さな腫瘍には有効である。

5. 予後

神経線維腫症1型の生命の予後は一般より短いとされ、その主因である悪性末梢神経鞘腫瘍の合併率は 10%程度である。

神経線維腫症2型は、腫瘍があっても何年も無症状で経過することもあるが、特に若年者では腫瘍が成長して、急速に難聴などの神経症状が進行することがある。両側聴神経鞘腫など頭蓋内腫瘍の成長を制御できない場合には、QOL が悪化し、生命の危険も高い。過去の調査では、5年・10 年・20 年生存率は各々85%・67%・38%であった。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（令和6年度医療受給者証保持者数）

4,166 人

2. 発病の機構

不明（遺伝子の異常などを指摘されているが詳細は不明）

3. 効果的な治療方法

未確立（手術で取り切れないことも多いが、神経線維腫症1型では手術による対応が困難で症候性の叢状神経線維腫に対してセルメチニブによる治療が有用な場合がある）

4. 長期の療養

必要（聴覚障害、顔面神経麻痺など合併症もある）

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

神経線維腫症1型は DNB 分類を用いて、Stage3以上を対象とする。

神経線維腫症2型は研究班の重症度分類を用いて、Stage1以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経皮膚症候群および色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療体制に基づく医療最適化と患者 QOL 向上のための研究」

研究代表者　東京慈恵会医科大学　皮膚科　教授　朝比奈昭彦

＜診断基準＞

1）神経線維腫症1型

Definite を対象とする。

A. 診断基準

1. 6個以上のカフェオレ斑（思春期前は最大径5mm 以上、それ以降は 15mm 以上）
2. 腋窩又は鼠径の雀卵斑様色素斑※1
3. 2個以上の神経線維腫（どのタイプでもよい）又は1個以上の叢状神経線維腫
4. 視神経（視路に生じる）膠腫
5. 2個以上の虹彩小結節（細隙灯顕微鏡検査）又は2個以上の脈絡膜の異常（光干渉断層撮影/近赤外線反射分析法で観察される明るい斑状結節）
6. 特徴的な骨病変（蝶形骨形成不全※2、脛骨の前外側への弯曲、又は長管骨の偽関節）
7. 白血球などの正常と思われる組織において *NF1* 遺伝子に頻度 50%のヘテロ接合性病的バリアント

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

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

＜診断のカテゴリー＞

Definite1：Aの2項目以上を満たす者

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

＜重症度分類＞

Stage3以上に該当するものを対象とする。

DNB分類	生活機能と社会的活動度
Stage1：D1であって、N0かつB0であるもの	日常・社会生活活動にほとんど問題ない
Stage2：D1又はD2であってN2及びB2を含まないもの	日常・社会生活活動に問題あるが軽度
Stage3：D3であってN0かつB0であるもの	日常生活に軽度の問題があり、社会生活上の問題が大きい
Stage4：D3であってN1又はB1のいずれかを含むもの	日常生活に中等度の問題があり、社会生活上の問題が大きい
Stage5：D4、N2、B2のいずれかを含むもの	身体的異常が高度で、日常生活の支障が大きい

皮膚病変

D1 色素斑と少数の神経線維腫が存在する

D2 色素斑と比較的多数の神経線維腫が存在する

D3 顔面を含めて極めて多数の神経線維腫が存在する

（1cm 程度以上のものがおおむね 1000 個以上、体の一部から全体数を推定して評価してもよい）

D4 叢状神経線維腫などによる機能障害や著しい身体的苦痛

又は悪性末梢神経鞘腫瘍の併発あり

神経症状

N0 神経症状なし

N1 麻痺、痛み等の神経症状や神経系に異常所見がある

N2 高度あるいは進行性の神経症状や異常所見あり

骨病変

B0 骨病変なし

B1 軽度ないし中等度の骨病変（手術治療を必要としない脊柱又は四肢骨変形）

B2 高度の骨病変あり[dystrophic type ないし手術治療を要する難治性の脊柱変形（側弯あるいは後弯）、四肢骨の高度の変形・偽関節・病的骨折、頭蓋骨欠損又は顔面骨欠損]

2）神経線維腫症2型

Definite を対象とする。

＜診断のカテゴリー＞

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

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

① 片側性の聴神経腫瘍（前庭神経鞘腫）

② 神経鞘腫・髄膜腫・神経膠腫・若年性白内障のうちいずれか2種類

＜重症度分類＞

Stage1以上を対象とする。

神経症状

右聴力レベル（　　）dB		
右聴力レベル	70dB 以上　100dB 未満	あり（1点）
右聴力レベル	100dB 以上	あり（2点）
左聴力レベル（　　）dB		
左聴力レベル	70dB 以上　100dB 未満	あり（1点）
左聴力レベル	100dB 以上	あり（2点）
顔面神経麻痺		
一側麻痺		あり（1点）
両側麻痺		あり（2点）
小脳失調（前庭症状を含む）		あり（1点）
一側又は両側顔面知覚低下		あり（1点）
嚥下障害又は構音障害		あり（2点）
複視		あり（1点）
視力障害		
一側失明		あり（2点）
両側失明		あり（4点）
半身麻痺		あり（2点）
失語		あり（2点）
記銘力低下		あり（1点）
痙攣発作		あり（1点）
脊髄症状		
軽度脊髄症状		あり（2点）
高度脊髄症状		あり（4点）

重症度分類

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

65 原発性免疫不全症候群

○ 概要

1. 概要

原発性免疫不全症候群（PID: primary immunodeficiency）は、先天的に免疫系のいずれかの部分に欠陥がある疾患の総称であり、後天的に免疫力が低下する後天性免疫不全症候群（AIDS：後天性免疫不全症候群）などの、続発性免疫不全症（SID: secondary immunodeficiency）と区別される。障害される免疫担当細胞（例えば、好中球、T細胞、B細胞）などの種類や部位により500以上の疾患に分類される。

原発性免疫不全症候群で問題となるのは、感染に対する抵抗力の低下（易感染性）である。重症感染のため重篤な肺炎、中耳炎、膿瘍、髄膜炎などを繰り返す。時に生命の危険を生じることもあり、中耳炎の反復による難聴、肺感染の反復により気管支拡張症などの後遺症を残すこともある。また、易感染性を伴わない病型も数多く知られるようになり、包括して先天性免疫異常症（IEI：inborn errors of immunity）とも呼ばれる。

2. 原因

多くは免疫系に働く遺伝子の異常である。数多くの原発性免疫不全症候群の原因遺伝子が明らかになり、確定診断や治療に役立っている。しかし、IgGサブクラス欠乏症の一部、乳児一過性低ガンマグロブリン血症のように一時的な免疫系の未熟性による疾患や、サイトカインなどに対する自己抗体により、原発性免疫不全症候群を模倣するような疾患もある。

3. 症状

主な症状は易感染性である。すなわち、風邪症状がなかなか改善しない、発熱を繰り返す、あるいは入院治療を要する感染症を発症するなどである。重症型では感染が改善せず、致死的となることもある。好中球機能や抗体産生の異常を伴う疾患では細菌感染が多く、T細胞などの異常ではウイルスや真菌感染が多い傾向がある。

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

1）乳児で呼吸器・消化器感染症を繰り返し、体重増加不良や発育不良が見られる。
2）1年に2回以上肺炎にかかる。
3）気管支拡張症を発症する。
4）2回以上、髄膜炎、骨髄炎、蜂窩織炎、敗血症や、皮下膿瘍、臓器内膿瘍などの深部感染症にかかる。
5）抗菌薬を服用しても2か月以上感染症が治癒しない。
6）重症副鼻腔炎を繰り返す。
7）1年に4回以上、中耳炎にかかる。
8）1歳以降に、持続性の鵞口瘡、皮膚真菌症、重度・広範な疣贅（いぼ）が見られる。
9）BCGによる重症副反応（骨髄炎など）、単純ヘルペスウイルスによる脳炎、髄膜炎菌による髄膜炎、EBウイルスによる重症血球貪食症候群に罹患したことがある。
10）家族が乳幼児期に感染症で死亡するなど、原発性免疫不全症候群を疑う家族歴がある。

これらの所見のうち1つ以上当てはまる場合は、原発性免疫不全症の可能性がないか専門の医師に相談する。診断に際して日本免疫不全・自己炎症学会のHPにて相談可能（https://jsiad.org/consultation/）。このなかで、乳児期早期に発症することの多い重症複合免疫不全症（SCID：severe combined immunodeficiency）は緊急に治療が必要である。また、易感染性を伴わず、免疫異常により、自己免疫性血球減少症や自己免疫性内分泌疾患、膠原病・リウマチ性疾患に類似した自己免疫疾患を呈することもある。紅斑や湿疹、腸炎などの炎症性疾患や、リンパ増殖症（肝脾腫、リンパ節腫大、扁桃腫大など）を主症状あるいは合併症として示す病型も存在する。

4．治療法

疾患・重症度により治療法が選択される。

軽症例では、抗菌薬、抗ウイルス薬、抗真菌薬の予防内服が効果的である。抗体欠乏を主徴とする原発性免疫不全症では、定期的な静注用あるいは皮下注用ヒト免疫グロブリン製剤の補充により感染はほぼ予防できる。好中球減少症ではG-CSFの定期投与が考慮される。

重症複合免疫不全症などの重症型では、早期に骨髄や臍帯血による造血細胞移植が選択される。自己免疫症状などに対しては免疫抑制薬が考慮されることがある。いずれの場合も、専門医に相談してから治療を開始することが望ましい。

5．予後

疾患や重症度により異なる。軽症例では、抗菌薬の予防内服や免疫グロブリン製剤の補充療法などにより、通常の日常生活を送ることができる。それに対し、重症複合免疫不全症などは、造血細胞移植を行わないと多くは2歳以上まで生存できない。また、慢性肉芽腫症などは予防内服をしていても、30歳以上になるとかなり予後不良となるので、造血細胞移植が必要となることもある。どの病型もまれな疾患であり、専門の施設での診断、治療、経過観察が大切である。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数（原発性免疫不全症候群データベース（PIDJ2)登録数：2026年時点）

1420人

2．発病の機構

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

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法が中心。一部に対する造血細胞移植や遺伝子治療以外に根治的療法はない。）

4．長期の療養

必要（継続的な感染症や付随疾患への対策が必要。）

5．診断基準

あり（特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂、日本臨床免疫学会にて承認。）

6．重症度分類

研究班による重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「原発性免疫不全症候群及び全国診療体制確立、移行医療体制構築、診療ガイドライン確立に関する研究班　研究代表者　東京科学大学　免疫・分子医学研究室　特別教授　森尾友宏

＜診断基準＞

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

1．原発性免疫不全症候群に含まれる疾患（国際免疫学会連合の分類に準ずる。）

1）複合免疫不全症

I　X連鎖重症複合免疫不全症
II　細網異形成症
III　アデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症
IV　オーメン（Omenn）症候群
V　プリンヌクレオシドホスホリラーゼ欠損症
VI　CD8欠損症
VII　ZAP-70欠損症
VIII　MHCクラスI欠損症
IX　MHCクラスII欠損症
X　IからIXまでに掲げるもののほか、複合免疫不全症

2）免疫不全を伴う特徴的な症候群

I　ウィスコット・オルドリッチ（Wiskott-Aldrich）症候群
II　毛細血管拡張性運動失調症
III　ナイミーヘン染色体不安定（Nijmegen breakage）症候群
IV　ブルーム（Bloom）症候群
V　ICF症候群
VI　PMS2異常症
VII　RIDDLE症候群
VIII　シムケ（Schimke）症候群
IX　ネザートン（Netherton）症候群
X　胸腺低形成（DiGeorge）症候群、22q11.2欠失症候群）
XI　高IgE症候群
XII　肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症
XIII　先天性角化不全症
XIV　IからXIIIまでに掲げるもののほか、免疫不全を伴う特徴的な症候群

3）液性免疫不全を主とする疾患

I　X連鎖無ガンマグロブリン血症
II　他の無ガンマグロブリン血症

III　分類不能型免疫不全症

Ⅳ　高IgM症候群

Ⅴ　IgGサブクラス欠損症

VI　選択的IgA欠損症

VII　特異抗体産生不全症

VIII　乳児一過性低ガンマグロブリン血症

Ⅸ　その他の液性免疫不全を主とする疾患

4）免疫調節障害

I　チェディアック・東（Chédiak-Higashi）症候群

II　X連鎖リンパ増殖症候群

III　自己免疫性リンパ増殖症候群（ALPS）

IV　IからIIIに掲げるもののほか、免疫調節障害

5）原発性食細胞機能不全症及び欠損症

I　重症先天性好中球減少症

II　周期性好中球減少症

III　I及びIIに掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症

IV　白血球接着不全症

V　シュワッハマン・ダイアモンド（Shwachman-Diamond）症候群

VI　慢性肉芽腫症

VII　ミエロペルオキシダーゼ欠損症

VIII　メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症

IX　IVからVIIIに掲げるもののほか、白血球機能異常

6）自然免疫異常

I　免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症

II　IRAK4欠損症

III　MyD88欠損症

IV　慢性皮膚粘膜カンジダ症

V　ウイルス感染症に対し易感染性を示す自然免疫異常

VI　IからVに掲げるもののほか、自然免疫異常

7）先天性補体欠損症

I　先天性補体欠損症

II　遺伝性血管性浮腫（C1インヒビター欠損症など）

III　I及びIIに掲げるもののほか、先天性補体欠損症

2．除外事項

続発性免疫不全状態を来すことの多い慢性代謝性疾患、HIVなどのウイルス感染、悪性腫瘍や抗癌剤、免疫抑制剤投与、移植などによる医原性免疫不全状態が除外されていること。

3. 参考事項

免疫不全症の多くに共通して見られる易感染性は、次のように要約される。

(1)様々な部位の頻回の罹患傾向に加え、個々の感染が重症化しやすく、治癒が遷延する。

(2)肺炎、髄膜炎、敗血症など重症感染症の反復罹患

(3)ニューモシスチス、カンジダ、サイトメガロウイルスなどの日和見感染

この結果、原発性免疫不全症では、下記の感染症状が様々な組み合わせで見られる。

①反復性気道感染症(中耳炎、副鼻腔炎を含む)

②重症細菌感染症(肺炎、髄膜炎、敗血症など)

③気管支拡張症

④膿皮症

⑤化膿性リンパ節炎

⑥遷延性下痢

⑦難治性口腔カンジダ症

⑧ニューモシスチス肺炎

⑨ウイルス感染の遷延・重症化(特に水痘)

1）複合免疫不全症

A. 症状・病歴：以下のいずれかを2つ満たす

1. 易感染性を示す

a. 難治性下痢症

b. 間質性肺炎 （ニューモシスチス、サイトメガロウイルス、RSウイルスなど）

c. 重症あるいは反復性細菌性感染症

d. BCG 感染症

e. その他の日和見感染症（真菌感染症、重症ウイルス感染症など）

2. 体重増加不良を示す

3. 易感染性（あるいは先天性免疫異常症が疑われる病歴）の家族歴を示す

B. 検査所見：以下のいずれかを2つ満たす

1. 本人由来CD3+ T リンパ球数減少：2歳未満＜1,000/μL、2から4歳未満＜800/μL、4歳以上＜600/μL

2. TREC の低値

3. 刺激（PHAないしは抗CD3/CD28 抗体）による増殖反応が、コントロールの下限の 50%未満

4. 低ガンマグロブリン血症

5. 胸腺や2次リンパ組織（扁桃、リンパ節など）の欠損

C. 遺伝学的検査

1. 複合免疫不全症を呈するとされる遺伝子異常を認める

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

D. 鑑別診断

HIV 感染症などの二次性免疫不全症

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite：AとB及びCの1を満たし、Dを除外できる

Probable：AとB及びCの2を満たし、Dを除外できる

1）－I X連鎖重症複合免疫不全症

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

A. 以下の臨床診断基準を2つ以上満たす

・1歳未満で発症

・本人由来 CD3+ Tリンパ球数が300/μL 未満

・刺激による増殖反応がコントロールの10%未満又は血中に母由来リンパ球が存在する

まれに母からのT細胞が生着したり、バリアントが一部のリンパ球分画で正常に戻る（reversion）現象が観察されること、T細胞が存在する例も存在することから、専門施設に早期に相談することが望ましい。

B. 遺伝学的検査

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

日本免疫不全・自己炎症学会のHPにて相談することが可能（https://jsiad.org/consultation/）。
さらに、一部の施設ではフローサイトメトリー法で、リンパ球表面 γ*c*鎖発現解析を行っている。

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする
Definite：A及びBの1、あるいはA及びBの2を満たす
Probable：A及びBの3を満たす

1）−II 細網異形成症

生後数週間以内の重症感染症（特に細菌感染症）、及び好中球減少（骨髄球の分化障害）を認めた場合には細網異形成症（RD ：reticular dysgenesis）を疑う。

A. 臨床症状

・ 生後数週間以内に重症感染症（特に細菌感染症）又は日和見感染症を発症する

B. 臨床検査：以下のうち2つ以上を満たす

・ 末梢血 T 細胞の欠損又は著減：＜300/μL
・ 好中球の欠損又は著減：＜200/μL
・ PHA 幼若化反応が正常の 10%未満
・ 骨髄所見において骨髄系細胞分化障害

C. 遺伝学的検査

1. *AK2*遺伝子異常を認める（常染色体潜性遺伝）
2. *AK2*遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される

病的意義の報告があるバリアントを片アリルのみ有するか、あるいはバリアントは検出しないが、臨床症

状及び検査所見から RD の疑いが強いものについては、専門家にコンサルトする。

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite：AとB及びCの1を満たす

Probable：AとB及びCの2を満たす

1）－III アデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症

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

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

B. 遺伝学的検査

1. *ADA*遺伝子解析で、既知のバリアントを認める場合（常染色体潜性遺伝）
2. *ADA* 遺伝子解析で、未知のバリアントを認める際は、次のいずれかの場合
   - ・末梢血単核球、赤血球、線維芽細胞などのADA酵素活性の低下（成育医療研究センターで測定可能）
   - ・ADA代謝物の測定

＜診断のカテゴリー＞

A及びBの1あるいはA及びBの2を満たす

1）－IV オーメン（Omenn）症候群

新生児・乳児期に、網内系及び皮膚の細胞浸潤と好酸球増多を呈する複合免疫不全症

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

B. 臨床症状

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

C. 検査所見

末梢血T細胞は存在し（＞300/μL）、オリゴクローナルな分化、増殖を示す。また、好酸球増加、高IgE血症を伴う。

D. 遺伝学的検査

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

＜診断のカテゴリー＞

A、B、C、Dの全てを満たす

1）－V プリンヌクレオシドホスホリラーゼ欠損症

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

A. 臨床症状

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

B. 検査所見：以下の全てを満たす

1. 通常、末梢血T細胞が進行性に減少し、B細胞数は正常～減少する。遅発型や軽症例ではT 細胞の低下を認めず、TREC 測定では検出できない場合がある
2. 血清尿酸値の低下（＜1mg/mL）を示す

C. 遺伝学的検査

1. *PNP*遺伝子異常を認める（常染色体潜性遺伝）
2. タンデムマススペクトロメトリーによる purine nucleoside や 2'-deoxy-nucleosides、PNP 活性の低下を示す

＜診断のカテゴリー＞

AとB及びCの1あるいはCの2を満たす

1）－VI CD8欠損症

乳幼児期から中耳炎・気管支炎などの気道感染症を反復し、気管支拡張症を引き起こす。

A. 臨床症状

乳幼児期からの気道感染症反復、気管支拡張症の発症

B. 検査所見

末梢血でCD8陽性T細胞が欠損する。

C. 遺伝学的検査

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

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite：AとB及びCの1を満たす

Probable：AとB及びCの2を満たす

1）－VII ZAP-70欠損症

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

A. 臨床症状：以下のうち1つ以上を満たす

1. 乳幼児期からのウイルス、細菌、真菌による反復性・重症感染症、日和見感染症の発症
2. 体重増加不良
3. 蕁麻疹様皮疹、類天疱瘡、会陰潰瘍、魚鱗癬などの皮膚症状
4. 溶血性貧血、免疫性血小板減少症などの自己免疫疾患
5. リンパ増殖疾患や悪性リンパ腫

B. 検査所見：以下のうち1つ以上を満たす

1. CD4陽性T細胞数は正常、CD8陽性T細胞の欠損又は減少
2. リンパ球幼弱化試験（PHA）に対する反応性低下

C. 遺伝学的検査

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

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite：AとB及びCの1を満たす

Probable：AとB及びCの2を満たす

1）－VIII MHCクラスI欠損症

CD8陽性T細胞に抗原提示をするのに必要なMHCクラスIの異常により、CD8陽性T細胞が欠損し、中耳炎・気管支炎などの気道感染症を反復し、気管支拡張症を発症する。また、壊死性膿皮症・肉芽腫性皮膚炎などの皮膚疾患も合併する。

A. 臨床症状：以下のうち1つ以上を満たす

1．中耳炎・気管支炎などの気道細菌感染症の反復、気管支拡張症発症

2．壊死性膿皮症・肉芽腫性皮膚炎などの皮膚疾患

B. 検査所見：以下のうち2つ以上を満たす

1．CD8陽性T細胞の欠損又は著減

2．CD4陽性T細胞や免疫グロブリン値は正常

3．細胞膜表面のMHCクラスI分子の発現低下

C. 遺伝学的検査

1．*TAP1*、*TAP2*、*TAPBP*、*B2M*遺伝子異常を認める（常染色体潜性遺伝）

2．*TAP1*、*TAP2*、*TAPBP*、*B2M*遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite：AとB及びCの1を満たす

Probable：AとB及びCの2を満たす

1）－IX　MHCクラスII欠損症

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

A. 臨床症状

ウイルス、細菌、真菌、原虫による反復・重症感染症、日和見感染症の発症

B. 検査所見：以下のうち2つ以上を満たす

1．末梢血でのCD4陽性細胞が減少、総リンパ球数やCD8陽性細胞は正常

2．無～低ガンマグロブリン血症（IgG値の正常値は月齢や年齢を考慮）

3．B細胞・単球表面のMHC class II（HLA-DR）発現が欠損

C. 遺伝学的検査

1．*RFXANK*、*CIITA*、*RFX5*、*RFXAP*遺伝子異常を認める（常染色体潜性遺伝）

2．*RFXANK*、*CIITA*、*RFX5*、*RFXAP*遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite：AとB及びCの1を満たす

Probable：AとB及びCの2を満たす

1）－X　IからIXまでに掲げるもののほか、複合免疫不全症

複合免疫不全症（CID: combined immunodeficiency）はT細胞系、B細胞系両者の免疫不全を伴った疾患の総称である

A. 臨床症状：以下のうち1つ以上を満たす

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

B. 検査所見：以下のうち2つ以上を満たす

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

C. 遺伝学的検査

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

※ 2025年の国際免疫学会連合分類の段階でも70以上のCID責任遺伝子が明らかになっており、ここにあげた以外にもT細胞の発生・分化・増殖に必要な*JAK3*など、T/B細胞受容体遺伝子再構成に関わる*RAG1*・*RAG2*など、DNA二本鎖修復に関わる*LIG4*・*DCLREC1*など、*DOCK8*、*CARD11*などの遺伝子異常が報告されている。また、これらの遺伝子の構造異常などにより、発現異常や機能障害を介して発症する場合もある。本症の責任遺伝子は、今後も更に増えることが予想される。

多くのCIDは、リンパ球やそれぞれのリンパ球分画の減少の有無、ナイーブT細胞の減少、TRECの低下、PHAやConAによるリンパ球幼弱化反応の低下などによって、ある程度鑑別は可能である。しかし、最終的な確定診断のためには遺伝子診断が必要である。

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite：AとB及びCの1を満たし、HIVなど他の要因が否定される

Probable：AとB及びCの2を満たし、HIVなど他の要因が否定される

2）免疫不全を伴う特徴的な症候群

2）－I ウィスコット・オルドリッチ（Wiskott-Aldrich）症候群

A. 臨床症状：以下のうち1つ以上を満たす

1. 易感染性

易感染性の程度は症例により異なる。

2. 血小板減少

ほぼ全例で認められ、血便、皮下出血が多い。

3. 湿疹

湿疹はアトピー性湿疹様で、難治である。

B. 検査所見：以下のうち1つ以上を満たす

1. 小型血小板を伴う血小板減少を認める。
2. T細胞数の減少とCD3抗体刺激に対する反応低下が見られる。
3. B細胞では免疫グロブリンはIgM低下、IgA上昇、IgE上昇を認める。抗多糖類抗体、同種血球凝集素価などの特異抗体産生は低下する。
4. NK活性は半数で低下する。
5. 補体価は正常で、好中球及び単球の遊走能は低下する例が多い。

C. 遺伝学的検査

1. *WAS*、*WIPF1*、*ARPC1B*遺伝子異常を認める（*WAS*遺伝子変異はX連鎖性遺伝、*WIPF1*、*ARPC1B*遺伝子変異は常染色体潜性遺伝）
2. *WAS*、*WIPF1*、*ARPC1B*遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite：AとB及びCの1を満たす

Probable：AとB及びCの2を満たす

2）－II 毛細血管拡張性運動失調症

A. 臨床症状：以下のうち2つ以上を満たす

1. 歩行開始と共に明らかになる歩行失調（体幹失調）：必発症状

徐々に確実に進行（2歳から5歳までの間には進行が顕在化しないこともある。）

2. 小脳性構語障害、流涎
3. 眼球運動の失行、眼振
4. 舞踏病アテトーゼ（全例ではない。）
5. 低緊張性顔貌
6. 眼球結膜・皮膚の毛細血管拡張

6歳までに50%、8歳時で90%が明らかになる。

7. 免疫不全症状（反復性気道感染症）
   但し30%では免疫不全症状を認めない。
8. 悪性腫瘍：特にT細胞性腫瘍の発生頻度が高い。
9. その他：発育不良、内分泌異常（耐糖能異常：インスリン非依存性糖尿病）、皮膚、頭髪、血管の早老性変化

B. 検査所見：以下のうち1つ以上を満たす
1. αフェトプロテインの上昇（2歳以降、95%で）
2. CEAの増加（認めることがある。）
3. IgG（IgG2）、IgA、IgEの低下
4. T細胞数の低下、CD4陽性T細胞中CD4+CD45RA+（ナイーブ）細胞の比率の低下
5. 電離放射線高感受性
   リンパ球と線維芽細胞の染色体不安定性

C. 遺伝学的検査
1. *ATM*、*MRE11*遺伝子異常を認める（常染色体潜性遺伝）
2. *ATM*、*MRE11*遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される

＜診断のカテゴリー＞
DefiniteとProbableを対象とする
Definite：AとB及びCの1を満たす
Probable：AとB及びCの2を満たす

2）－III ナイミーヘン染色体不安定（Nijmegen breakage）症候群
A. 臨床症状：以下のうち2つ以上を満たす
1. 小頭症
2. 特徴的な鳥様顔貌
3. 低身長
4. 免疫不全による易感染性
5. 放射線感受性の亢進
   リンパ系悪性腫瘍、固形腫瘍の合併が高率である。

B. 検査所見：以下のうち1つ以上を満たす
1. T細胞数の低下
2. B細胞数の低下、IgGサブクラスとIgA、IgEの低下、IgMの上昇
3. 放射線高感受性
   リンパ球と線維芽細胞の染色体不安定性

C. 遺伝学的検査

1. *NBS1*(*Nibrin*)遺伝子異常を認める(常染色体潜性遺伝)
2. *NBS1*(*Nibrin*)遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite:AとB及びCの1を満たす

Probable:AとB及びCの2を満たす

2)－IV ブルーム(Bloom)症候群

A. 臨床症状:以下のうち2つ以上を満たす

1. 小柄な体型
2. 特徴的な鳥様顔貌
3. 日光過敏性紅斑
4. 造血不全
5. 放射線感受性の亢進
   造血器腫瘍(白血病、リンパ腫)の合併が高率である。
6. 糖尿病の合併
7. 不妊

B. 検査所見:以下のうち1つ以上を満たす

1. 上記の症状が認められた場合は、姉妹染色体分体の交換(sister chromatid exchange)の頻度を解析する。ブルーム症候群では、sister chromatid exchangeの頻度の上昇が認められる。
2. T細胞数は正常。
3. B細胞数は正常。免疫グロブリン値の低下。

C. 遺伝学的検査

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

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite:AとB及びCの1を満たす

Probable:AとB及びCの2を満たす

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

A. 臨床症状:以下のうち1つ以上を満たす

1. 特徴的顔貌

眉間解離、低位耳介、巨舌

2. 易感染性

3. 栄養吸収不全

B. 検査所見以下のうち1つ以上を満たす

1. T細胞数は減少あるいは正常

2. B細胞数は減少あるいは正常、とくにCD27+記憶B細胞数の減少

3. 免疫グロブリン低下

C. 遺伝学的検査

1. *DNMT3B*、*ZBTB24*、*CDCA7*、*HELLS*遺伝子異常を認める

2. *DNMT3B*、*ZBTB24*、*CDCA7*、*HELLS*遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される

3. フィトヘマグルチニン（PHA）刺激による末梢血リンパ球培養による染色体G分染法で1番、9番、16番染色体の長腕基部（パラセントロメア領域）の構造異常;伸長、多放射染色体、断裂・欠失、等腕染色体などが認められる

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite：AとB及びCのを満たす

Probable：A及びBを満たし、Cの2又は3を満たす

2）－VI PMS2異常症

A. 臨床症状：以下のうち1つ以上を満たす

1. 易感染性による反復性感染症

2. カフェオレ班

3. 悪性腫瘍の高頻度合併

造血器腫瘍、大腸癌、脳腫瘍、その他

B. 検査所見：以下のうち1つ以上を満たす

1. T細胞数は正常

2. B細胞数の減少

3. IgGとIgAの低下、IgMの上昇

免疫グロブリンクラススイッチ異常による。

C. 遺伝学的検査

1. *PMS2*遺伝子異常を認める（常染色体潜性遺伝）

類縁疾患概念としてリンチ症候群があり、DNAミスマッチ修復遺伝子群（*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2*）

の生殖細胞系列のバリアントを認める

2．*PMS2*遺伝子の発現異常や機能障害が証明され病的と判断される

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite：AとB及びCの1を満たす

Probable：AとB及びCの2を満たす

2）－VII　RIDDLE症候群

A. 臨床症状：以下のうち1つ以上を満たす

1．放射線高感受性

2．免疫不全による易感染性

3．特徴的顔貌

4．学習障害

B. 検査所見

DNA二重鎖損傷の修復にはATM及びその制御因子の凝集体形成が必要であるが、本症ではこれらのDNA損傷部位へリクルートされず、凝集体形成が障害される。

C．遺伝学的検査

1．*RNF168*遺伝子異常を認める（常染色体潜性遺伝）

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

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite：AとB及びCの1を満たす

Probable：AとB及びCの2を満たす

2）－VIII　シムケ（Schimke）症候群

A. 臨床症状：以下のうち1つ以上を満たす

1．骨格系異形成による低身長、子宮内発育不全

2．不均衡体型

3．顔貌異常

4．腎障害

5．細胞性免疫不全による易感染性

6．造血不全

B. 検査所見：以下のうち1つ以上を満たす

1．T細胞数の減少

2．B細胞数及び免疫グロブリン値は正常

C．遺伝学的検査

1．*SMARCAL1*遺伝子異常を認める（常染色体潜性遺伝）バリアントを認める

2．*SMARCAL1*遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される。

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite：AとB及びCの1を満たす

Probable：AとB及びCの2を満たす

2）－IX　ネザートン（Netherton）症候群

A．臨床症状：以下のうち2つ以上を満たす

1．先天性魚鱗癬

乳児期より発症する。

2．毛髪異常

頭髪はまばらで短く、もろい。体毛も異常である。

3．アトピー体質

蕁麻疹、血管性浮腫、アトピー性皮膚炎、喘息

4．発育不良

5．易感染性

6．一部で精神発達遅滞

B．検査所見：以下のうち1つ以上を満たす

1．T細胞数は正常

2．B細胞数は減少、血清IgEの上昇

3．NK細胞機能低下

C．遺伝学的検査

1．*SPINK5*遺伝子に病的バリアントを認める（常染色体潜性遺伝）

2．*SPINK5*遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される。

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite：AとB及びCの1を満たす

Probable：AとB及びCの2を満たす

2）－X　胸腺低形成（DiGeorge症候群、22q11.2欠失症候群）

A. 臨床症状：以下のうち2つ以上を満たす

1. 副甲状腺低形成による低カルシウム血症による症状
2. 胸腺低形成による易感染性
3. 心流出路奇形

ファロー四徴症、円錐動脈管心奇形、大動脈弓離断、右大動脈弓、右鎖骨下動脈起始異常等の心奇形など

4. 特異的顔貌

口蓋裂、低位耳介、小耳介、瞼裂短縮を伴う眼角隔離症、短い人中、小さな口、小顎症など

5. 精神発達遅滞、言語発達遅滞

B. 検査所見：以下のうち1つ以上を満たす

1. 低カルシウム血症、副甲状腺機能低下
2. T細胞数は減少及び機能低下
3. B細胞数は正常、免疫グロブリン値は正常か減少
4. 画像検査や心カテーテルによる心奇形の同定

C. 遺伝学的検査

1. *TBX1*遺伝子変異を認める（常染色体顕性遺伝）
2. 染色体22q11.2の微細欠失をfluorescence in situ hybridization（FISH）やarray comparative genomic hybridization（aCGH）にて同定する
3. *TBX1*遺伝子の発現異常や機能障害によっても発症する。常染色体顕性遺伝形式か*de novo*遺伝形式をとる。

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite：A及びBを満たし、Cの1又は2を満たす

Probable：AとB及びCの3を満たす

2）－XI　高IgE症候群

A. 臨床症状：以下のうち2つ以上を満たす

1. 黄色ブドウ球菌を中心とする細胞外寄生細菌による皮膚膿瘍と肺炎
2. 新生児期から発症するアトピー性皮膚炎
3. 血清IgEの高値を3主徴とする。

*STAT3*異常や*IL6ST*異常による高IgE症候群では、特有の顔貌、脊椎の側弯、病的骨折、骨粗鬆症、関節の過伸展、乳歯の脱落遅延などの骨・軟部組織・歯牙の異常を合併する。*TYK2*異常では、細胞内寄生細菌とウイルス（単純ヘルペスウイルス、伝染性軟属腫）に対する易感染性を合併する。

B. 検査所見：以下のうち1つ以上を満たす

1. T細胞数は正常だが、Th17細胞は減少する。
2. B細胞数は正常だが、特異的抗体産生は低下する。
3. 血清IgEの高値
4. 画像検査にて慢性呼吸器感染像と肺嚢胞
5. 骨密度の低下

C. 遺伝学的検査

1. *STAT3*、*TYK2*、*IL6R*、*IL6ST*遺伝子変異を認める（*STAT3*、*IL6ST*は常染色体顕性遺伝、*TYK2*、*IL6R*、*IL6ST*は常染色体潜性遺伝）
2. *STAT3*、*TYK2*、*IL6R*、*IL6ST*遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される。

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite：AとB及びCの1を満たす

Probable：AとB及びCの2を満たす

2）－XII 肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症

A. 臨床症状：以下のうち2つ以上を満たす

1. 肝中心静脈閉鎖
2. 肝脾腫
3. 反復する呼吸器感染
4. 血小板減少

B. 検査所見：以下のうち1つ以上を満たす

1. 記憶T細胞の低下
2. 記憶B細胞の低下
3. 画像検査にて肝中心静脈閉鎖の所見

C. 遺伝学的検査

1. *SP110*遺伝子異常を認める（常染色体潜性遺伝）
2. *SP110*遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される。

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite：AとB及びCの1を満たす

Probable：AとB及びCの2を満たす

2）－XIII 先天性角化不全症

テロメア長の維持機能の障害を背景とし、主に皮膚、爪、口腔粘膜に特徴的な所見を有する遺伝子骨髄不全症候群である。古典的な先天性角化不全症の他に最重症型であるHoyeraal-Hreidarsson症候群、Revesz症候群の他、不全型である再生不良性貧血や家族性肺線維症などが存在する。

A. 臨床症状

狭義な意味での先天性角化不全症は、以下の骨髄不全及び1つ以上の大症状と2つ以上の小症状を満たす場合に診断する。

1. 骨髄不全症

一系統以上の血球減少と骨髄低形成を認める。

2. 大症状（皮膚、粘膜所見）

a. 網状色素沈着

b. 爪の萎縮

c. 口腔粘膜白斑症

3. 小症状（その他の身体所見）

a. 頭髪の消失、白髪

b. 歯牙の異常

c. 肺病変

d. 低身長、発達遅延

e. 肝障害

f. 食道狭窄

g. 悪性腫瘍

h. 小頭症

i. 小脳失調

j. 骨粗鬆症

B. 検査所見：以下のうち1つ以上を満たす

1. T細胞数の減少

2. B細胞数の減少

3. NK細胞数の減少と機能低下

4. 汎血球減少

C. 遺伝学的検査

1. *DKC1*、*TERC*、*TERT*、*NHP2*、*NOP10*、*TINF2*遺伝子異常を認める（*DKC1*：X連鎖性遺伝、*TREC*、*TERT*、*TINF2*：常染色体顕性遺伝、*TERT*、*NOP10*：常染色体潜性遺伝）

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

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite：AとB及びCの１を満たす

Probable：AとB及びCの２を満たす

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

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

3）液性免疫不全を主とする疾患

3）－I　X連鎖無ガンマグロブリン血症

A. 臨床症状：以下のうち1つ以上を満たす

1. 男児に発症
2. 生後4～8か月頃から感染症にかかりやすくなる
3. 扁桃、リンパ節は痕跡程度
4. 細胞性免疫能は正常
5. 家族歴（兄弟、母方従兄弟又はおじ）

B. 検査所見：以下のうち1つ以上を満たす

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

C. 遺伝学的検査

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

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite：AとB及びCの1を満たす

Probable：AとB及びCの2を満たす

3）－II　他の無ガンマグロブリン血症

A. .臨床症状：以下のうち1つ以上を満たす

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

B. 検査所見：以下のうち1つ以上を満たす

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

C. 遺伝学的検査

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

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite：AとB及びCの1を満たす

Probable：AとB及びCの2を満たす

3）－III 分類不能型免疫不全症

A. 臨床症状

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

B. 検査所見

1. IgGの低値（年齢を考慮し概ね−2SD以下）で、IgMかIgAあるいは両者の低値
2. 予防接種あるいは罹患病原体に対する抗体反応の欠損又は低下
3. クラススイッチ記憶B細胞(IgD−CD27+CD19+又はCD20+)の減少
4. CD27+CD24−CD38+CD19+形質細胞の減少

C. 遺伝学的検査

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

D. 鑑別診断

続発性抗体産生不全症ではない（感染症、蛋白喪失、薬剤性、悪性腫瘍など）

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

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

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

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

＜参考事項＞

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

3）－IV　高IgM症候群

A. 臨床症状

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

B. 検査所見：以下のうち1つ以上を満たす

1. IgG、IgAの低値、IgMの正常あるいは高値

2. クラススイッチメモリーB細胞（IgD−CD27+CD19+又はCD20+）の減少

C. 遺伝学的検査

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

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

D. 鑑別診断

1. 複合免疫不全症ではない

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

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite：AとB及びCの1を満たし、Dを除外できる

Probable：AとB及びCの2を満たし、Dを除外できる

3）－V　IgGサブクラス欠損症

診断方法

1. 反復性の重症感染症を呈する

2. 1つ又はそれ以上のIgGサブクラス欠損

3. トータルのIgGは正常か正常に近い濃度である

3）－VI　選択的IgA欠損症

診断方法

1. 血清IgAのみが低下（血清IgG及びIgMは正常）

2. 4歳以上（4歳以下では血清IgAが正常化するまで経過観察が必要である）

3. 低ガンマグロブリン血症を呈する他の疾患が除外されている

3）－VII　特異抗体産生不全症

診断方法

1. 多糖体ワクチンに対する反応が低下

2. IgG、IgGサブクラス、IgA、IgM、IgEは正常

3．その他の原発性又は二次性原発性免疫不全症が除外されている

3）－VIII　乳児一過性低ガンマグロブリン血症

診断方法

1．血清IgGが年齢相応の正常値の−2SD未満である

2．その他の血清免疫グロブリンの値は問わない

3．生後6か月以降

4．その他の原発性免疫不全症が除外されている

3）－IX　その他の液性免疫不全を主とする疾患

・モノソミー7、トリソミー8、先天性角化不全症による低ガンマグロブリン血症を伴う骨髄異形成がある。

・1つ又はそれ以上のIgG及びIgAサブクラスの低値を伴う、免疫グロブリン重鎖のバリアント又は欠失がある。

4）免疫調節障害

4）－I　チェディアック・東（Chédiak-Higashi）症候群

A. 臨床症状：以下のうち2つ以上を満たす

1. 皮膚、毛髪、眼における部分的白皮症
2. 一般化膿菌に対する易感染性
3. 知能障害、痙攣、小脳失調、末梢神経障害等の神経系の異常（ただし、幼少期には目立たず、進行性）
4. 出血傾向
5. 血球貪食性リンパ組織球症の合併

B. 検査所見：以下のうち1つ以上を満たす

1. 白血球内の巨大顆粒（ミエロペルオキシダーゼや酸性フォスファターゼが陽性）
2. NK細胞・細胞傷害性T細胞の機能障害（脱顆粒機能障害）
3. 毛髪の顕微鏡所見異常（メラニン色素の集塊）

C. 遺伝学的検査

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

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite：AとB及びCの1を満たす

Probable：AとB及びCの2を満たす

＜参考事項＞

・部分的白皮症を伴う先天性免疫不全症で、白血球内の巨大顆粒を認める場合、本症の可能性が高い。

・類縁疾患としてGricelli症候群、ヘルマンスキー・パドラック（Hermanski-Pudlak）症候群2型・10型などが知られている。それぞれで遺伝子バリアントが明らかになっている。

4）－II　X連鎖リンパ増殖症候群（XLP）

A. 臨床症状：以下のうち1つ以上を満たす

1. EBウイルスによる致死的伝染性単核症
2. 血球貪食性リンパ組織球症
3. 低ガンマグロブリン血症
4. SAP欠損症（XLP1型）では、悪性リンパ腫、再生不良性貧血、血管炎
5. XIAP欠損症（XLP2型）では、脾腫、炎症性腸疾患

B. 検査所見：以下のうち1つ以上を満たす

1. リンパ球におけるSAP又はXIAP蛋白発現の低下
2. 補助事項
   - SAP欠損症におけるインバリアントNKT細胞の低下
   - XIAP欠損症におけるMDP刺激に対する炎症性サイトカイン産生の低下

C. 遺伝学的検査

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

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite：AとB及びCの1を満たす

Probable：AとB及びCの2を満たす

＜参考事項＞

- XLPには、タイプ1のSAP欠損症とタイプ2のXIAP欠損症が知られている。
- X連鎖性遺伝を示し原則として男児に発症する。
- 男児で重症のEBウイルス感染症を発症、又は血球貪食性リンパ組織球症を繰り返す場合には、本症を疑う。

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

4）－III 自己免疫性リンパ増殖症候群（ALPS）

A. 必須項目

1. 6か月を超えて慢性に経過する非腫瘍性、非感染性のリンパ節腫大若しくは脾腫、又はその両方
2. $CD3^{+}TCR\alpha\beta^{+}CD4^{-}CD8^{-}$T細胞（ダブルネガティブT細胞）の増加（末梢血リンパ球数が正常又は増加している場合で、全リンパ球中の1.5%以上又はCD3+T細胞の2.5%以上）

B. 付帯項目

1. 一次項目
   a. *FAS*、*FASLG*、*CASP10*のいずれかの遺伝子における体細胞又は生殖細胞系列でのバリアント
   b. リンパ球のアポトーシスの障害
2. 二次項目
   a. 血漿sFASL（＞200pg/mL）
   b. 血漿IL-10（＞20pg/mL）
   c. 血清又は血漿ビタミンB12（＞1500ng/L）
   d. 典型的な免疫組織学的所見（経験豊富な血液病理学者による）
   e. 自己免疫性血球減少（溶血性貧血、血小板減少又は好中球減少）

f. 多クローン性IgGの増加

g. 自己免疫の有無にかかわらず非腫瘍性／非感染性のリンパ球増殖症の家族歴

＜診断のカテゴリー＞

Definite：必須項目2つと付帯項目の一次項目のaを満たす

Probable：必須項目2つと付帯項目の一次項目のb又は二次項目2つ以上を満たす

＜参考事項＞

カスペース8欠損症、FADD欠損症もALPSに分類される。

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

4）－Ⅳ　IからIIIに掲げるもののほか、免疫調節障害

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

診断方法

・FHLの病型として、FHL2（パーフォリン欠損症）、FHL3（Munc13-4欠損症）、FHL4（Syntaxin11欠損症）、FHL5（Munc18-2欠損症）が知られている。これらは常染色体潜性遺伝を呈する。FHL2～FHL5では、それぞれの原因遺伝子のバリアントが認められれば確定診断されるが、蛋白発現解析や細胞傷害性リンパ球の脱顆粒機能解析によるスクリーニングが可能である。

・IPEX症候群では、乳児期より腸炎、1型糖尿病・甲状腺機能低下症などの内分泌障害、皮疹（湿疹やアトピー性皮膚炎など）、自己免疫性血球減少症などが認められる。遺伝子パネル検査により*FOXP3*遺伝子のバリアントが同定されれば確定診断となる（X連鎖性遺伝）。フローサイトメトリーを用いた末梢血中におけるCD4+CD25+Tリンパ球中のFOXP3蛋白発現やCTLA4蛋白発現解析も有用である。遺伝子パネル検査により*FOXP3*遺伝子のバリアントが同定されれば確定診断となる。

・CTLA4ハプロ不全症、LRBA異常症は、繰り返す感染症、自己免疫症状、リンパ増殖症を示す。遺伝子パネル検査により*CTLA4*、*LRBA*遺伝子のバリアントが同定されれば確定診断となる。CTLA4は常染色体顕性遺伝、LRBAは常染色体潜性遺伝を示す。フローサイトメトリーを用いた末梢血中における CD4+CD25+Tリンパ球中のFOXP3蛋白発現やCTLA4蛋白発現解析も有用である。

・APECEDでは、慢性皮膚粘膜カンジダ症、副甲状腺機能低下症、Addison 病の古典的3徴に加え、1型糖尿病、甲状腺疾患、脱毛症や白斑などの皮膚症状、悪性貧血などの多彩な症状を認める。遺伝子パネル検査により、*AIRE*遺伝子のバリアントが同定されれば、確定診断となる。

・6歳未満に発症する超早期発症炎症性腸疾患（very early-onset inflammatory bowel disease: VEO-IBD）の1～2割に先天性免疫異常症の責任遺伝子のバリアントが認められることが知られており、IL-10受容体異常症などが代表疾患である。その他、*IL10RA*、*IL10RB*、*RIPK1*、*FOXP3*、*CTLA4*、*LRBA*、*WAS*、*XIAP(BIRC4)*、*CYBA*、*CYBB*、*NCF2*、*NCF4*、*TNFAIP3*、*TTC7A*、*IKBKG*、*SKIC3(TTC37)*、

SKIC2(SKIV2L)、*SAMD9*、*RELA*が原因遺伝子となる。遺伝子パネル検査により、原因遺伝子のバリアントが同定されれば、確定診断となる。

5）原発性食細胞機能不全症及び欠損症

5）－I 重症先天性好中球減少症

A. 臨床症状

生後早期からの反復する重症細菌感染症

B. 検査所見：以下のうち1つ以上を満たす

1. 慢性好中球減少（末梢血好中球絶対数が200/mL未満）
2. 骨髄像で骨髄顆粒球系細胞の正形成～低形成と前骨髄球を認める

C. 遺伝学的検査

1. *ELANE*、*HAX1*、*CSF3R*、*G6PC3*、*VPS45*遺伝子異常を認める（*ELANE*：常染色体顕性遺伝、*HAX1*、*CSF3R*、*G6PC3*、*VPS45*：常染色体潜性遺伝）
2. *ELANE*、*HAX1*、*CSF3R*、*G6PC3*、*VPS45*遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される

・好中球エラスターゼをコードする*ELANE*遺伝子のバリアントが約60%をしめる。

・その他に、*HAX1*遺伝子や*GFI1*遺伝子、G―CSF受容体である*CSF3R*遺伝子のバリアント、先天性心疾患、静脈拡張、泌尿生殖器異常を伴う*G6PC3*遺伝子異常、髄外造血、骨髄線維化、腎肥大を伴う*VPS54*遺伝子異常などがある。

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite：AとB及びCの1を満たす

Probable：AとB及びCの2を満たす

5）－II 周期性好中球減少症

A. 臨床症状：以下のうち2つ以上を満たす

1. 約21日周期での好中球減少
2. 周期に一致した発熱、口内炎、全身倦怠感
3. 3～5日で自然回復する。

B. 検査所見

好中球減少（末梢血好中球絶対数が500/μL未満）

C. 遺伝学的検査

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

＜診断のカテゴリー＞

A、B、Cすべてを満たす場合

＜参考事項＞

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

5）－III　I及びIIIに掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症

その他に慢性的な経過をたどる好中球減少症として様々な責任遺伝子が明らかになっており、今後も増えることが予想される。代表的なものとして、p14欠損症（*P14/MAPBPIP*）、糖原病Ib型（*G6PT1*）、X連鎖好中球減少症（*WAS*）、Barth症候群（*TAZ*）、Cohen症候群（*VPS13B*）、好中球減少を伴う多形皮膚萎縮症（*USB13B*）、JAGN1欠損症（*JAGN1*）、3-Methylglutaconic aciduria（*CLPB*）、G-CSF受容体欠損症（*CSF3R*）、SMARCD2欠損症（*SMARCD2*）、Specific granule欠損症（*CEBPE*）、Shwachman-Diamond症候群（*SBDS*、*DNAJC21*、*EFL1*）、HYOU1欠損症（*HYOU1*）、SRP54異常症（*SRP54*）などが挙げられる。責任遺伝子を括弧内に示す。これらの疾患では、該当遺伝子の病的変異、ないしは同分子の発現異常や機能障害が認められる。

5）－IV. 白血球接着不全症

LADタイプI: β2インテグリンの欠損による接着障害

A. 臨床症状：以下のうち1つ以上を満たす

1. 生後早期からの細菌感染症
2. 非化膿性の皮膚感染症、臍帯脱落遅延、歯肉炎、歯周囲炎

B. 検査所見：以下のうち1つ以上を満たす

1. 白血球異常高値
2. 粘着能、遊走能、貪食能の低下
3. フローサイトメトリーによるCD18、CD11の欠損で診断される。

C. 遺伝学的検査

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

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite：AとB及びCの1を満たす

Probable：AとB及びCの2を満たす

＜参考事項＞

LADタイプIIはセレクチンリガンドのフコシル化炭水化物欠損による接着障害であり、LADタイプIの症状に加えて精神発達遅滞が認められる。LADタイプIIIはLADタイプIの症状に加えて出血症状があり、β2インテグリンと相互作用するKindlin-3の欠損により生ずる。責任遺伝子はそれぞれ*FUCT1*（タイプII）と

KINDLIN3（タイプⅢ）であるが、頻度は極めて低い。

5）－V シュワッハマン・ダイアモンド（Shwachman-Diamond）症候群

A. 臨床症状：以下のうち1つ以上を満たす

1. 常染色体潜性遺伝
2. 好中球減少症による易感染性、貧血、血小板減少
3. 膵外分泌異常
4. 骨格異常（低身長など）を伴うことが多い
5. 骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病を発症することが多い

B. 遺伝学的検査

1. *SBDS*、*DNAJC21*、*EFL1*遺伝子変異を認める（常染色体潜性遺伝）
2. *SBDS*、*DNAJC21*、*EFL1*遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite：A、Bの1を満たす

Probable：A、Bの2を満たす

5）－VI 慢性肉芽腫症

A. 臨床症状：以下のうち1つ以上を満たす

1. 難治性深部感染症（カタラーゼ陽性菌、真菌等）の罹患歴
2. 皮膚、リンパ節、肺、消化管、尿路系などのびまん性肉芽腫形成
3. 食細胞殺菌能低下をNBT還元能又はDHR-123法にて認める

B. 検査所見

活性酸素産生好中球が正常コントロールの5％未満

C. 遺伝学的検査

1. *CYBB*、*CYBA*、*CYBC*、*NCF1*、*NCF2*、*NCF4*の遺伝子異常を認める（*CYBB*：X連鎖性遺伝、*CYBA*、*CYBC*、*NCF1*、*NCF2*、*NCF4*：常染色体潜性遺伝）
2. 活性酸素産生能の低下を示し、*CYBB*、*CYBA*、*CYBC*、*NCF1*、*NCF2*、*NCF4*の遺伝子のタンパク発現の欠損を認める

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite：AとB及びCの1を満たす

Probable：AとB及びCの2を満たす

5）－VII ミエロペルオキシダーゼ欠損症

A. 臨床症状：以下のうち2つ以上を満たす

1. 常染色体潜性遺伝

2. 好中球の細胞内殺菌能低下

3. カンジダ症罹患（5%未満）

4. 好中球のMPO染色によるMPO欠損、減少

5. 偶然発見され、無症状の症例も多い

B. 遺伝学的検査

*MPO*遺伝子の病的バリアントを認める

＜診断のカテゴリー＞

AおよびBを満たす

5）－VIII メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症

A. 臨床症状：以下のうち1つ以上を満たす

1. BCG、非定型抗酸菌による播種性感染症や多発性骨髄炎

2. 難治性、反復性のBCG感染症や非定型抗酸菌感染症

B. 遺伝学的検査

1. *IL12B*、*IL12RB1*、*IL12RB2*、*IFNGR1*、*IFNGR2*、*STAT1*、*IKBKG*、*CYBB*、*TYK2*、*IRF1*、*IRF8*、*ISG15*、*IL23R*、*RORC*、*JAK1*、*SPPL2A*、*ZNFX1*、*USP18*、*MCTS1*、*CCR2*遺伝子異常を認める

2. *IL12B*、*IL12RB1*、*IL12RB2*、*IFNGR1*、*IFNGR2*、*STAT1*、*IKBKG*、*CYBB*、*TYK2*、*IRF1*、*IRF8*、*ISG15*、*IL23R*、*RORC*、*JAK1*、*SPPL2A*、*ZNFX1*、*USP18*、*MCTS1*、*CCR2*遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される

C. 鑑別診断

T細胞機能障害を伴う既知の原発性免疫不全症や慢性肉芽腫症が否定される

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite：AおよびBの1を満たし、Cが除外できる

Probable：AおよびBの2を満たし、Cが除外できる

5）－IX IVからVIIIに掲げるもののほか、白血球機能異常

白血球機能異常を示す上記以外の疾患

6）自然免疫異常

自然免疫において重要な役割を果たす分子の先天的な欠損あるいは機能異常があり、それによる自然免疫機構の障害によって易感染性を呈する疾患であり、多くの場合、その分子の欠損あるいは機能異常に直接的に関連する遺伝子異常が認められる。

診断は、各疾患の特徴的な臨床像に加えて、以下のいずれかがある場合を原則とする。

【自然免疫異常の診断の原則】

1. 該当する分子の欠損が証明できる場合
2. 該当する遺伝子異常が、該当する分子の欠損や機能異常に結び付くことが直接的に証明できる場合
3. 該当する分子や責任遺伝子の異常がない、あるいは原因が解明されていないが、該当する疾患の病態の根本的な基盤となる現象を、免疫学的あるいは分子生物学的手法を用いて証明できる場合
4. 易感染性が、該当する疾患以外では医学的に説明できない場合

この疾患は、以下のように細分類される。細分類ごとに、上記の方法によって診断する。

現在判明している責任遺伝子を各々括弧内に示す。

6）－Ⅰ　免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症

A. 臨床症状

無汗性外胚葉形成異常と種々の病原体に対する易感染性を特徴とする。無汗症や外胚葉形成不全の症状、易感染性の程度は様々である。

B. 遺伝学的検査

1. *IKBKG*、*NFKBIA*、*IKBKB*遺伝子の病的バリアントを認める
2. *IKBKG*、*NFKBIA*、*IKBKB*遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite：「自然免疫異常の診断の原則」及びAとBの1を満たす

Probable：「自然免疫異常の診断の原則」及びAとBの2を満たす

6）－Ⅱ　IRAK4欠損症（*IRAK4*）

肺炎球菌、ブドウ球菌、連鎖球菌、緑膿菌などによる化膿性髄膜炎、敗血症、深部膿瘍などの侵襲性細菌感染症を特徴とする。以下のいずれかを認める場合に本症を疑い遺伝子検査を実施する。

A. 臨床症状：以下のうち1つ以上を満たす

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

B. 遺伝学的検査

1. *IRAK4*遺伝子の病的バリアントを認める（常染色体潜性遺伝）

2. *IRAK4*遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite：「自然免疫異常の診断の原則」及びAとBの1を満たす

Probable：「自然免疫異常の診断の原則」及びAとBの2を満たす

6）－Ⅲ　MyD88欠損症（*MYD88*）

A. 臨床症状

IRAK4欠損症と臨床像は類似している。

B. 遺伝学的検査

1. *MYD88*遺伝子の病的バリアントを認める（常染色体潜性遺伝）

2. *MYD88*遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite：「自然免疫異常の診断の原則」及びAとBの1を満たす

Probable：「自然免疫異常の診断の原則」及びAとBの2を満たす

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

皮膚や粘膜、爪の慢性的なカンジダ症を呈する疾患である。抗真菌剤は一時的に有効であるが、長期的に完全に病変を治癒させることは困難である。通常深部臓器の真菌症は伴わない。これらは狭義の慢性皮膚粘膜カンジダ症（CMC）と定義される。

一方で、皮膚粘膜カンジダ症に加え、深部臓器の真菌症や種々の免疫異常症を伴う症候性CMCも存在し、上記疾患とは分けて考える必要がある。症候性CMCの責任遺伝子には、*AIRE*、*CARD9*、*STAT1*、*STAT3*、*ZNF341*、*IL12RB1*、*IL12B*、*RORC*、*MAPK8*などがある。

A. 臨床症状

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

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

B.遺伝学的検査

1. 狭義のCMC：*IL17RA*、*IL17RC*、*IL17F*、*TRAF3IP2*遺伝子異常を認める（*IL17F*：常染色体顕性遺伝、

IL17RA、*IL17RC*、*TRAF3IP2*常染色体潜性遺伝）

2．狭義のCMC：*IL17RA*、*IL17RC*、*IL17F*、*TRAF3IP2*遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される

3．症候性CMC：*AIRE*、*CARD9*、*STAT1*、*STAT3*、*ZNF341*、*IL12RB1*、*IL12B*、*RORC*、*MAPK8*遺伝子異常を認める（STAT1、STAT3、MAPK8：常染色体顕性遺伝、*AIRE*、*CARD9*、*ZNF341*、*IL12RB1*、*IL12B*、*RORC*：常染色体潜性遺伝）

4．症候性CMC：*AIRE*、*CARD9*、*STAT1*、*STAT3*、*ZNF341*、*IL12RB1*、*IL12B*、*RORC*、*MAPK8*遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite：「自然免疫異常の診断の原則」及びAとBの１又は3を満たす

Probable：「自然免疫異常の診断の原則」及びAとBの２又は4を満たす

6）－Ⅴ　ウイルス感染症に対し易感染性を示す自然免疫異常

A．臨床症状：以下のうち1つ以上を満たす

1．ヒトパピローマウイルス（HPV）に対する易感染：WHIM（warts、 hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis）症候群

2．疣贅様表皮発育異常症

3．単純ヘルペス脳炎

4．その他ウイルス感染症に易感染性を示す免疫不全

B．遺伝学的検査

1．以下のa-dに示した遺伝子異常を認める

2．以下のa-dに示した遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される

a．WHIM症候群の場合：*CXCR4*遺伝子

b．疣贅様表皮発育異常症の場合：*TMC6*、*TMC8* 遺伝子

c．単純ヘルペス脳炎の場合：*TLR3*、*UNC93B1*、*TRAF3*、*TRIF*、*TBK1*、*IRF3*、*DBR1*、*SNORA31*、*ATG4A*、*MAP1LC3B2*、*RIPK3*、*GTF3A*、*IKBKE* 遺伝子

d．その他ウイルス感染症に易感染性を示す免疫不全の場合：*STAT1*、*STAT2*、*IRF9*、*IRF7*、*IFNAR1*、*IFNAR2*、*FCGR3A*、*IFIH1*、*NOS2*、*ZNFX1*、*POLR3A*、*POLR3C*、*POLR3F*、*TLR7*遺伝子

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite：「自然免疫異常の診断の原則」及びAとBの１を満たす

Probable：「自然免疫異常の診断の原則」及びAとBの２を満たす

6）－Ⅵ Ⅰから Ⅴに掲げるもののほか、自然免疫異常

A. 臨床症状：以下のうち1つ以上を満たす

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

B. 遺伝学的検査

1. 以下のa-iに示した遺伝子異常を認める
2. 以下のa-iに示した遺伝子の発現異常や機能障害が明確に証明され病的と判断される
   a. 孤発性先天性無脾症：*RPSA*、*HMOX* 遺伝子
   b. 遺伝性（家族性）急性壊死性脳症：*RANBP2* 遺伝子
   c. 化膿性汗腺炎：*NCSTN*、*PSEN*、*PSENEN* 遺伝子
   d. GATA2 欠損症：*GATA2* 遺伝子
   e. トリパノソーマ症に対する易感染：*APOL1* 遺伝子
   f. IRF4 ハプロ不全症：*IRF4* 遺伝子
   g. NBAS 欠損症：*NBAS* 遺伝子
   h. IL-18BP 欠損症：*IL18BP* 遺伝子
   i. 大理石骨病：*CLCN7*、*SNX10*、*OSTM1*、*PLEKHM1*、*TCIRG1*、*TNFRSF11A*、*TNFRSF11* 遺伝子

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite：「自然免疫異常の診断の原則」及びAとBの1を満たす

Probable：「自然免疫異常の診断の原則」及びAとBの2を満たす

7）先天性補体欠損症

補体は30種類以上の様々な機能をもつ分子群であり、先天的な欠損による臨床症状は様々である。臨床検査データや臨床症状から先天性補体欠損症を疑う場合には、遺伝子検査を実施する。先天性補体欠損症の異常は、以下に分類される

1. 近位補体経路の異常
2. 終末経路の異常
3. 制御因子、及びその受容体の異常

1では、欠損する補体成分に関連した主に莢膜保有細菌による易感染性だけでなく、全身性エリテマトーデス類似の自己免疫疾患が起こりやすい。2では、ナイセリア属に対する易感染性が見られるが、全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患の頻度は少ない。C9欠損症は日本人で頻度が高いが、髄膜炎菌による化膿性髄膜炎の頻度が正常人よりも高いとされる。3には、C1インヒビターをコードする*SERPING1*遺伝子欠損による遺伝性血管性浮腫、先天性CD55欠損症(CHAPLE病)、先天性CD59欠損症がある。CHAPLE病は、蛋白漏出性胃腸症や血栓症を示す。先天性CD59欠損症は、血管内溶血と末梢神経障害を示す。Factor IやFactor H、MCPなどの制御因子の異常によるものは非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）の原因となる。C3やFactor Bの機能獲得バリアントもaHUSの原因となる。ここでは、aHUSや、補体系による溶血を呈する発作性夜間ヘモグロビン尿症については、他のカテゴリーに属するものとする。

補体欠損症は以下のように細分類される。

7）－Ⅰ　先天性補体欠損症

A. 臨床症状：以下のうち1つ以上を満たす

1. 近位補体経路の異常を示す所見（C1q欠損症、C1r欠損症、C1s欠損症、C4欠損症、C2欠損症、C3欠損症、Factor B欠損症、Factor D欠損症、Froperdin欠損症、MASP2欠損症、Ficolin3関連免疫不全症）
   欠損する補体成分に関連して、主に莢膜保有細菌による易感染性を示すほか、古典経路やC3欠損症では、全身性エリテマトーデス類似の自己免疫疾患を来しやすい
2. 終末補体経路の異常を示す所見（C5欠損症、C6欠損症、C7欠損症、C8欠損症、C9欠損症）
   ナイセリア属に対する易感染性がみられるが、全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患の頻度は少ない。特にC9欠損症は日本人で頻度が高く、髄膜炎菌による化膿性髄膜炎の頻度が正常人よりも高いとされる。
3. 制御因子又はその受容体の異常を示す所見
   欠損成分に応じた特徴的な臨床像を呈する。
   ・CHAPLE病（CD55欠損症）では、蛋白漏出性胃腸症や血栓症を示す。
   ・先天性CD59欠損症では、血管内溶血及び末梢神経障害を示す。

B. 検査所見

補体成分の欠損が認められる。

C. 遺伝学的検査

以下に示す責任遺伝子の遺伝子異常を認める

C1q欠損症：*C1QA*、*C1QB*、*C1QC*

C1r欠損症：*C1R*

C1s欠損症：*C1S*

C4欠損症：*C4A*、*C4B*

C2欠損症：*C2*

C3欠損症：*C3*

C5欠損症：*C5*

C6欠損症：*C6*

C7欠損症：*C7*

C8欠損症：*C8A*、*C8B*

C9欠損症：*C9*

Factor B欠損症：*CFB*

Factor D欠損症：*CFD*

Properdin欠損症：*CFP*

MASP2欠損症：*MASP2*

Ficolin3関連免疫不全症：*FCN3*

CHAPLE病：*CD55*

先天性CD59欠損症：*CD59*

D. 鑑別診断

以下を除外できる。

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

＜診断のカテゴリー＞

DefiniteとProbableを対象とする

Definite：A及びCを満たし、Dを除外できる

Probable：A及びBを満たし、Dを除外できる

7）－Ⅱ　遺伝性血管性浮腫

これには以下の3つの病型が含まれる。

1型：C1インヒビターの活性、蛋白量ともに低下している。

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

3型：遺伝性であるが、C1インヒビターの活性、蛋白量ともに正常である。

A. 臨床所見

1. 遺伝性血管性浮腫の臨床像を呈する。

2. 遺伝性血管性浮腫の家族歴がある。

3. じん麻疹を伴わず、抗アレルギー薬が無効である。

B. 検査所見

C1インヒビター活性を測定しその活性が、50%未満

C. 鑑別診断

後天性血管性浮腫を除外する

＜診断のカテゴリー＞

Aの1及び2を満たし、Bを満たす

もしくは、Aの1を満たし、Aの2を満たさないが、Cを除外できる

もしくは、Aの1～3を満たし、Cを除外できる

＜参考所見＞

これまでに9種類の原因遺伝子（*SERPING1, F12, PLG, ANGPT1, KNG1, MYOF*、*HS3ST6*、*DAP2IP*、*CPN1*）の報告がある。

7）－Ⅲ　Ⅰ及びⅡに掲げるもののほか、先天性補体欠損症

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

＜重症度分類＞

原発性免疫不全症候群全体について、中等症以上を対象とする。

重症

治療で、補充療法（阻害薬等の代替治療薬の投与を含む。）、G-CSF療法、除鉄剤の投与、抗凝固療法、ステロイド薬の投与、免疫抑制薬の投与、抗腫瘍薬の投与、再発予防法、感染症予防療法、造血幹細胞移植、腹膜透析、血液透析のうち、1つ以上を継続的に実施する（断続的な場合も含めて概ね6か月以上）場合。

中等症

上記治療が継続的には必要でない場合。

軽症

上記治療が不要な場合。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

67 多発性嚢胞腎

○ 概要

1. 概要

両側の腎臓に嚢胞が無数に生じる、遺伝性疾患。多発性嚢胞腎（polycystic kidney）には、常染色体顕性多発性嚢胞腎（autosomal dominant polycystic kidney disease：ADPKD）と常染色体潜性多発性嚢胞腎（autosomal recessive polycystic kidney disease：ARPKD）とがある。

2. 原因

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

3. 症状

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

4. 治療法

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

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 41,000 人（研究班による。）

2．発病の機構

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

3．効果的な治療方法

未確立（根治的治療はない。）

4．長期の療養

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

ARPKD：必要（進行性であり、大部分の患者が腎代替療法を必要とする。）

5．診断基準

あり（日本腎臓学会承認済。）

6．重症度分類

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

○ 情報提供元

「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＞

1）ADPKD（常染色体顕性多発性嚢胞腎）

Definite と Probable を対象とする。

A. 主項目

1. 超音波診断

a. 39 歳以下：片腎あるいは両腎に合計3個以上の腎嚢胞が確認されている

b. 40–59 歳：両腎に各々2個以上の腎嚢胞が確認されている

c. 60 歳以上：両腎に各々4個以上の腎嚢胞が確認されている

2. CT、MRI 診断：両腎に嚢胞が各々5個以上確認されているもの

B. 副項目

ADPKDの血縁内発生が認められる

C. 腎画像所見

両腎に腎容積増大を伴いADPKDに典型的な腎画像所見を認める

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

D. 遺伝学的検査

遺伝学的検査でADPKD原因遺伝子に病的バリアント（変異）を認める

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

E. 鑑別疾患

以下の疾患を除外できる

1. 多発性単純性腎嚢胞（multiple simple renal cysts）
2. 多嚢胞化萎縮腎（後天性嚢胞性腎疾患 acquired cystic kidney disease：ACKD）
3. 多房性腎嚢胞（multilocular renal cyst, multilocular cystic nephroma, polycystic nephroma）
4. 多腎嚢胞（multicystic kidney）/多嚢胞性異形成腎（multicystic dysplastic kidney：MCDK）
5. 片側性嚢胞性腎疾患（unilateral renal cystic disease）
6. 常染色体潜性多発性嚢胞腎(autosomal recessive polycystic kidney disease：ARPKD）
7. 常染色体顕性尿細管間質性腎疾患(autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease：ADTKD）
8. ネフロン癆（nephronophthisis：NPHP）
9. 多発奇形を伴う嚢胞性腎疾患（OFD1 など）
10. 腫瘍性嚢胞性腎疾患（結節性硬化症、Von Hippel Lindau 病など）

＜診断のカテゴリー＞

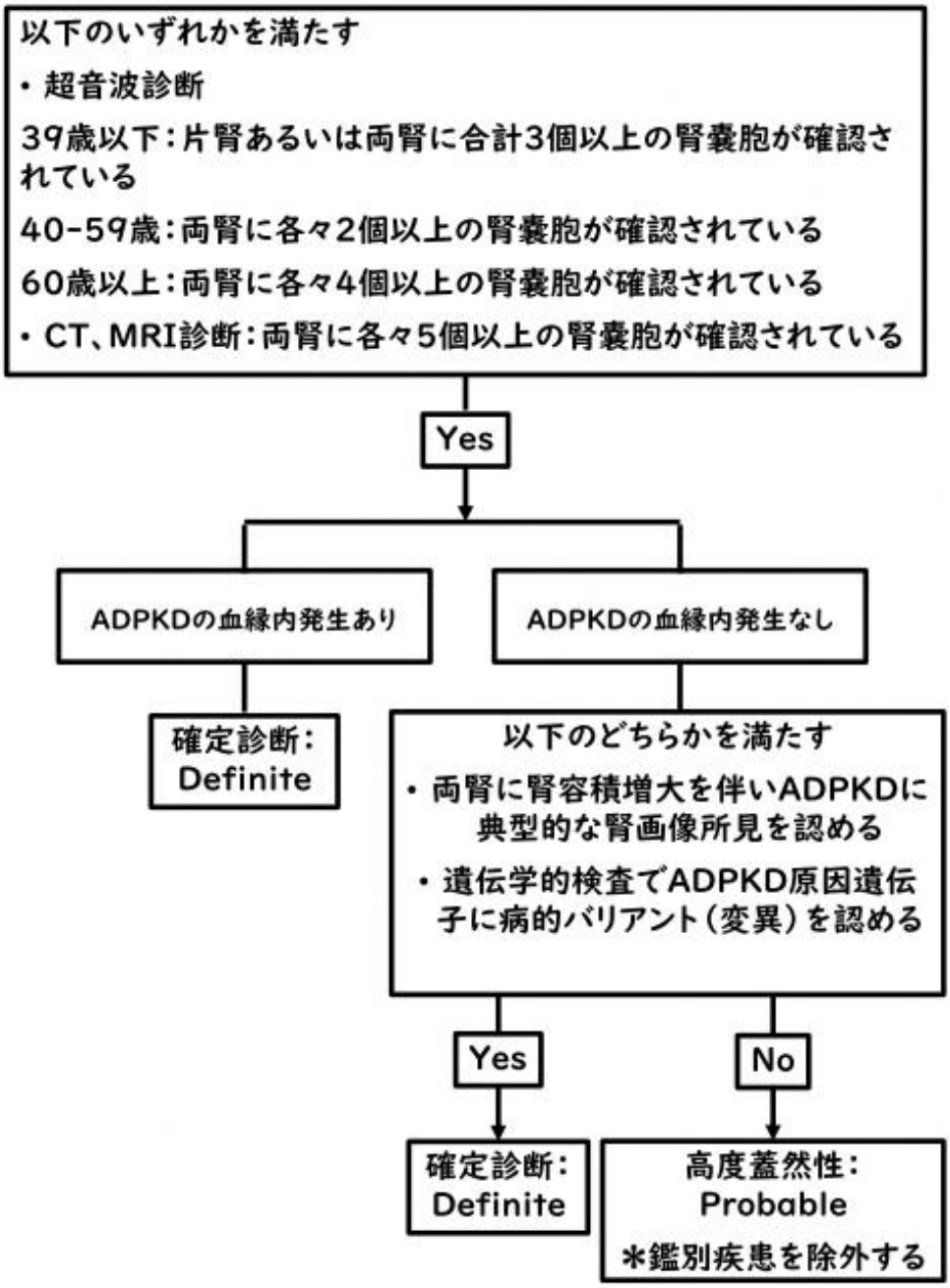
Definite1：Aの1、2のいずれか1つ以上を満たし、かつBを満たす

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

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

＜参考事項＞

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



＜別表：ADPKD 関連遺伝子表＞

1A：主要な ADPKD 原因遺伝子

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

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

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

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

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

2）ARPKD（常染色体潜性多発性嚢胞腎）

Definite を対象とする。

A. 画像所見

皮髄境界が不明瞭で腫大し高輝度を示す典型的超音波画像所見

B. 臨床所見

1. 両親に腎嚢胞を認めない（特に 30 歳以上の場合）
2. 臨床所見、生化学検査、画像検査などにより確認される肝線維症
3. ductal plate の異常を示す肝臓病理所見
4. 病理学的に ARPKD と確認された同胞の存在
5. 両親の近親婚

C. 遺伝学的検査

遺伝学的検査で ARPKD 原因遺伝子に病的バリアント（変異）を認める

＊原則的に遺伝学的検査を実施することを推奨する

＜診断カテゴリー＞

Definite1：Aを満たし、かつBのいずれか1つ以上を満たす

＊病理学的検査、遺伝学的検査にて他の疾患と診断された患者は除外する

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

＜重症度分類＞

以下のいずれかを満たす場合を対象とする。

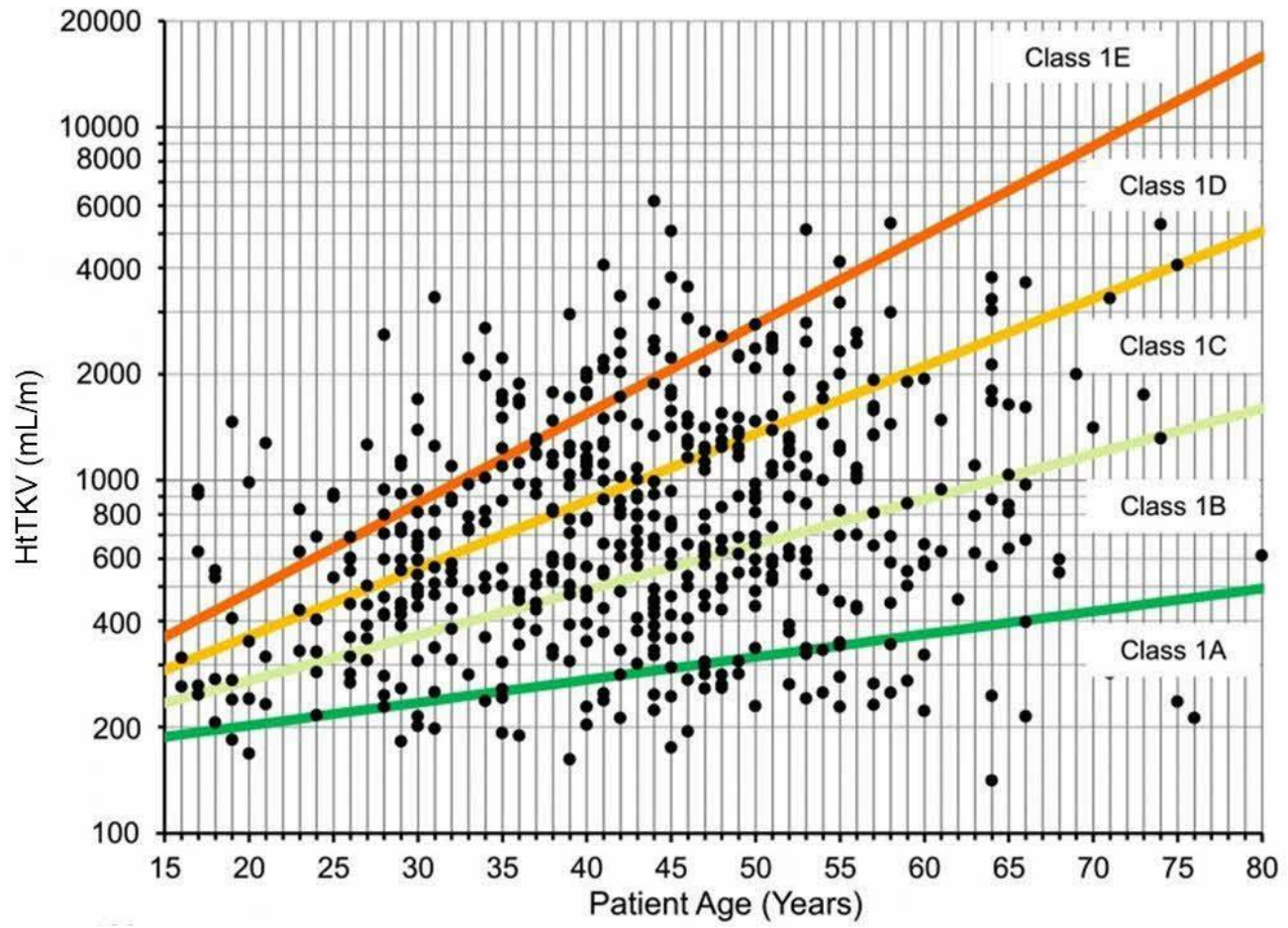
A. CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合
B. 腎容積 750mL 以上かつ腎容積増大速度5%/年以上
C. Mayo 分類1C-1E ※
D. 遺伝学的検査で ADPKD 原因遺伝子(*PKD1*)の病的バリアント(変異)が truncating mutation の場合
E. 遺伝学的検査で ARPKD 原因遺伝子の病的バリアント(変異)が同定された場合

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

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 ㎡)	G1	正常又は高値	≧90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常又は軽度低下	60～89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度～中等度低下	45～59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度～高度低下	30～44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15～29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	＜15	赤	赤	赤

※Mayo 分類は定型的腎嚢胞を有する ADPKD 症例において、身長で補正された腎容積：HtTKV（mL/m）と年齢を使って以下の様に Class1A から 1E に分類することで、腎容積を測定してから末期腎不全に至るまでの期間を推測する分類法である。



いくつかの Mayo 分類の計算ツールをオンラインで使用可能である。

Mayo 分類の計算ツール - 一般社団法人多発性嚢胞腎協会

https://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754

※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。

86 肺動脈性肺高血圧症

○ 概要

1. 概要

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は肺動脈壁に原因不明の細胞増殖が起こる結果、肺血管内腔狭小化、高度の肺血流障害、そして右心機能不全に至る、完治が望めない難治性疾患である。PAH は一つの病気ではなく複数の病型（フェノタイプ）を有しており、病態に応じた治療が必要である。PAH に対する根治的治療法はなく、適切な治療を受けていても日常生活の負担は継続し長期療養が必要になる。無治療の場合には極めて予後不良である。乳幼児から高齢者まで幅広い年齢層に発症し、総じて年齢により病態は異なる。小児期は性差が無く、成人期では 60 歳代までは女性の割合が多いが、70 歳以降では男女がほぼ同数になっている。治療の進歩により小児期から成人期へ移行しうる例も出てきており、移行期医療の対象疾患となっている。発症頻度は 100 万人に3～4人と稀な疾患である。右心機能不全は全身への酸素運搬能の低下を招き、労作時に生体で必要とされる酸素量が不足、労作時呼吸困難が生じ常に日常生活に支障を来たす病態である。日常生活に負担のかかる WHO 肺高血圧症機能分類（WHO-FC）2 でも、労作時は組織低酸素状態となるため、在宅酸素療法（HOT）が必要となる。HOT を導入してもそこからの離脱は困難であり生涯の治療継続が必要となる。本症に対する治療として 1990 年以降に作用機序、投与経路の異なる複数の治療薬が開発され、これらの単剤又は組み合わせにより生命予後は改善してきたが、治療抵抗性の肺血管壁細胞増殖性変化のためある程度の改善しか望めず、また経年的に薬物療法の効果が減弱、病態悪化してくる PAH 症例も多い。薬物治療に抵抗性の症例に対しては肺移植を考慮する必要がある。

2. 原因

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

3. 症状

肺高血圧症の自覚症状としては、労作時呼吸困難、易疲労感、動悸、胸痛、失神などがみられる。軽症肺高血圧症では自覚症状が出現しにくく（診断が困難であり）、症状が出現したときには、既に高度の肺高血圧症が成立していることが多い。高度肺高血圧症では右心不全病態が進行し、心拍出量は低下、労作時の突然死の危険性がある。進行例では、頸静脈怒張、肝腫大、下腿浮腫などがみられる。その他、肺高血圧症の原因となる基礎疾患に伴う様々な身体所見がみられる。

4. 治療法

PAH と診断された場合には内科的薬物療法が試みられる。肺血管の反応性が高い症例に対する高用量

Ca 拮抗薬、プロスタサイクリン（PGI_2）経路に作用する PGI_2 とその誘導体／PGI_2 受容体作動薬、エンドセリン経路に作用するエンドセリン受容体拮抗薬、及び一酸化窒素（NO）経路に作用するホスホジエステラーゼ 5 阻害薬（PDE5-I）／可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬の異なった系統の肺血管拡張薬ならびに、2025 年 6 月には、肺血管リモデリング改善作用を有するアクチビンシグナル阻害薬であるソタテルセプトが保険適用となっている。心臓にかかる容量負荷に対しては利尿薬等を適切に使用する。右心不全悪化の場合には薬物治療以外に安静、酸素療法が必要となり、日常生活に支障を生じる。

5. 予後

PAH の自然歴は極めて予後不良で、治療薬開発前の報告では、特発性 PAH 発症後の平均生存期間は成人未治療の場合 2.8 年で、死因は右心不全死や喀血に伴う呼吸不全死などが多いと報告されている。小児の未治療 PAH の予後は成人に比較してさらに不良で、平均生存期間が 10 か月であると報告されている。近年の欧米における大規模症例登録研究の解析結果では本症の予後は改善してきているが、生涯にわたる継続治療が必要になる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（令和4年度 特定医療費受給者証所持者数）
   4,529 人
2. 発病の機構
   不明（一部、遺伝子異常も示唆されている。）
3. 効果的な治療方法
   未確立（肺血管拡張薬による予後改善）
4. 長期の療養
   必要（診断が確定した場合、生涯の治療継続が必要になる）
5. 診断基準
   あり（学会関与の診断基準）
6. 重症度分類
   WHO 肺高血圧症機能分類（WHO-FC）Ⅱ度以上を医療費助成の対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」

＜診断基準＞

Definite を対象とする。

A. 検査所見

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

a. 安静時肺動脈平均圧（mPAP）＞ 20 mmHg、

b. 肺血管抵抗（PVR）＞ 2 Wood Unit（WU）、

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

c. 肺動脈楔入圧（PAWP） ≤ 15mmHg。

2. 肺血流シンチグラムでの区域性血流欠損なし（慢性血栓塞栓性肺高血圧症の除外）

B. 肺動脈性肺高血圧症の臨床分類

以下のいずれかに分類すること。

①特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症

②膠原病（結合組織病）に伴う肺動脈性肺高血圧症

③先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症

先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症の場合は、手術不能症例及び手術施行後も肺動脈性肺高血圧症が残存する場合を対象とする。

④門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症

⑤HIV 感染に伴う肺動脈性肺高血圧症

⑥薬剤誘発性の肺動脈性肺高血圧症

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

⑦呼吸器疾患／低酸素血に併存した肺動脈性肺高血圧症

慢性呼吸器疾患／低酸素血症の存在のみでは説明のできない肺動脈性肺高血圧症が併存する場合には肺動脈性肺高血圧症と診断して良い。ただし呼吸器疾患／低酸素血症のみでは説明できないと判断した理由を「症状の概要、経過、特記すべき事項など」の欄に記載すること。

C. 鑑別診断

以下の肺高血圧症を来す疾患を除外できること。

① 左心系疾患による肺高血圧症（II 群肺高血圧症）

② 慢性呼吸器疾患／低酸素血症による肺高血圧症（III 群肺高血圧症）

③ 慢性血栓塞栓性肺高血圧症（IV 群肺高血圧症）

④ 肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症（PVOD／PCH）

⑤ 二次的肺高血圧症

サルコイドーシス、ランゲルハンス細胞組織球症、リンパ脈管筋腫症、大動脈炎症候群、肺血管の先天性異常、肺動脈原発肉腫、肺血管の外圧迫などによる二次的肺高血圧症

＜診断のカテゴリー＞

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

＜参考事項＞

（1）検査所見

①心エコー検査

TRPG 高値や右心系の拡大などの所見。なお、新規申請時は右心カテーテル検査による肺高血圧症の存在確認が必要である。

②胸部 X 線写真

肺門部肺動脈陰影の拡大、心拡大など肺高血圧症が示唆される所見

③心電図

右軸偏位及び右房負荷、右室肥大など肺高血圧症が示唆される所見

（2）主要症状及び臨床所見

①労作時の息切れ

②易疲労感

③失神

④肺高血圧症の存在を示唆する聴診所見

（3）小児慢性特定疾病 PAH からの移行

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

＜重症度分類＞

重症度はWHO肺高血圧症機能分類（WHO-FC）にて判定する（下記参照）。

WHO-FCⅡ度以上を認定対象とする。

Ⅰ度：身体活動に制限のない肺高血圧症患者

普通の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神などを生じない。

Ⅱ度：身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者

安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。

Ⅲ度：身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者

安静時に自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。

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。

参考）

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

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

※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。

87 肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

特発性及び遺伝性 PVOD/PCH の原因は不明である。*EIF2AK4* 両アレル変異を認める症例の発症年齢は若く、一方 *EIF2AK4* 両アレル変異を認めない症例の発症年齢は中高年が多く、遺伝子異常が関与する程度は発症年齢により異なることが示唆されている。遺伝性 PVOD/PCH に関して、ESC/ERS 2022 肺高血圧症ガイドラインで記載されている *EIF2AK4* 両アレルの病的バリアントのみが PVOD/PCH を発症するわけではない。*EIF2AK4* 遺伝子変異に関する病的バリアントは特定されておらず、複合ヘテロでも発症しうる常染色体潜性遺伝疾患である。日本でも、肺血管拡張薬抵抗性 PAH の中に *EIF2AK4* 遺伝子変異症例が報告されている。しかし *EIF2AK4* 遺伝子変異と PVOD/PCH 発症機序の関係は解明されていない。全身性強皮症（SSc）に PAH 病変と同時に静脈病変（PVOD 様病変）を伴う場合があることは以前より知られている。しかし SSc-PAH において PVOD 様病変がどの程度併存するのか、SSc-PAH における PVOD/PCH 様病変と特発性 PVOD/PCH の病態の異同はあるのかに関しては現時点で明確な答えはない。

3. 症状

臨床症状は PAH と類似（労作時息切れ、遷延性咳嗽、下肢の浮腫、労作時の失神など）しており、PVOD/PCH に特異な症状はない。しかし安静時及び労作時低酸素血症の程度が PAH よりも顕著である。臨床診断が PAH と考えられても、診断時年齢が 50 歳未満で、%DLco＜55%の場合には *EIF2AK4* 両アレル病的バリアント陽性 PVOD/PCH である可能性を考慮すべきである。

4. 治療法

本症の原因は不明であり、疾患の進行を阻止できる治療はなく対症療法が主体である。本疾患に対して有効性が最も確実と考えられている治療は「肺移植」である。「肺移植」の適応と考えられる患者については、患者及び家族に移植に関する情報を提示し慎重に検討する。

年齢、合併症、患者の意向などにより肺移植が行われない場合には、安静、利尿薬、酸素投与などの支持療法に加え PAH 治療薬の使用を考慮する。PAH 治療薬が有効だったとする報告も散見され、PAH 治療薬使用による危険性を患者や家族に十分説明した上で治療薬を使用する。PAH 治療薬の使用にあたって最も注意すべき副作用は肺うっ血/肺水腫であり、効果を確認しながら薬剤を緩徐に増量していく必要がある。肺うっ血/肺水腫が出現した場合には薬剤中止を考慮する。

5. 予後

内科的治療に抵抗性であり予後不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(特定医療費受給者証所持者数、令和4年度)

25 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療なし)

4. 長期の療養

必要(治療に抵抗性で予後不良)

5. 診断基準

あり(学会関与の診断基準)

6. 重症度分類

WHO 肺高血圧機能分類(WHO-FC)Ⅱ度以上を医療費助成の対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」

＜診断基準＞

Definite を対象とする。

A. 検査所見

1. 右心カテーテル検査で前毛細血管性肺高血圧症の所見（以下全て）を満たす
   安静時肺動脈平均圧（mPAP）> 20 mmHg、肺血管抵抗（PVR）> 2 Wood Unit（WU）、肺動脈楔入圧（PAWP）≤ 15mmHg
2. PVOD/PCH を疑わせる胸部高解像度 CT（HRCT）所見
   胸膜下組織における小葉間隔壁の肥厚、小葉中心性すりガラス様影（ground glass opacity）、縦隔リンパ節腫大など
3. 肺拡散能力の低下（%DLco＜55%）
4. 安静時の動脈血酸素分圧の低下（70mmHg 以下）
   右心カテーテル所見による肺高血圧症の程度から推定される以上の PaO_2 低下
5. 選択的肺血管拡張薬による肺うっ血／肺水腫の誘発

B. 遺伝学的検査

EIF2AK4 遺伝子変異あり

C. 鑑別診断

以下の疾患を除外する。

特発性／遺伝性 PAH、薬物／毒物誘発性 PAH、呼吸器疾患に伴う PAH、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）

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

＜診断のカテゴリー＞

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

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

＜参考事項＞

- 遺伝性 PVOD/PCH は、*EIF2AK4* 遺伝子の両アレルの病的バリアントだけではなく、複合ヘテロでも発症しうる（常染色体潜性遺伝疾患）。また、肺血管拡張薬抵抗性−肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension：PAH）の中にも *EIF2AK4* 遺伝子変異症例が報告されている。
- 心エコー検査所見：新規・更新申請いずれの場合も該当部位に検査結果を記載すること。なお、新規申請時は右心カテーテル検査による肺高血圧症の存在確認が必要である。
- PVOD/PCH 診断のための肺生検は危険であり推奨されない

＜重症度分類＞

重症度はWHO肺高血圧症機能分類（WHO-FC）にて判定する（下記参照）。

WHO-FCⅡ度以上を認定対象とする。

Ⅰ度：身体活動に制限のない肺高血圧症患者 普通の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神などを生じない。 Ⅱ度：身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者 安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。 Ⅲ度：身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者 安静時に自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。 Ⅳ度：どんな身体活動も全て苦痛となる肺高血圧症患者 これらの患者は右心不全の症状を表している。安静時にも呼吸困難及び／又は疲労がみられる。どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。

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

※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。

88 慢性血栓塞栓性肺高血圧症

○ 概要

1. 概要

慢性肺血栓塞栓症とは、器質化した血栓により肺動脈が閉塞し、肺血流分布及び肺循環動態の異常が3か月以上にわたって固定している病態である。また、慢性肺血栓塞栓症において、平均肺動脈圧が 20 mmHg を超える肺高血圧を合併している例を、肺高血圧症（PH）を伴う慢性血栓塞栓性肺疾患（chronic thromboembolic pulmonary disease : CTEPD ）ないしは慢性血栓塞栓性肺高血圧症（ chronic thromboembolic pulmonary hypertension：CTEPH）という。CTEPH には過去に急性肺血栓塞栓症を示唆する症状が認められる反復型と、明らかな症状のないまま病態の進行がみられる潜伏型がある。肺血栓塞栓症がなぜ慢性化するのかの機序は解明されておらず、それゆえ CTEPH に対する根治的治療法はなく、適切な治療を受けていても日常生活の負担は継続し長期療養が必要である。無治療の場合には極めて予後不良である。40 歳以降の発症がほとんどであり 70 歳代発症がピークとなり、女性は男性の約2倍となっている。診断された場合は生涯にわたる抗凝固療法の継続が必要となる。

2. 原因

肺血栓塞栓症は、血液凝固能の亢進、静脈血流のうっ滞、静脈壁の障害の3つの要因が重要となる。肺血栓塞栓症では血栓塞栓による肺動脈閉塞の程度が肺高血圧症成立要因として重要である。血栓塞栓の反復と中枢側肺動脈内での血栓の進展が病状成立の主原因と考えられる。それ以外の要因として、①亜区域レベルの弾性動脈での血栓性閉塞、②末梢側の筋性動脈における血管病変なども病態として関与していると考えられる。CTEPH は海外では性差はないが、わが国では女性に多く、また深部静脈血栓症のみの存在では頻度が低い HLA-B*5201 や HLA-DPB1*0202 と関連する症例がみられることが報告されている。これらの HLA は欧米では極めて頻度の少ないタイプのため、欧米例と異なった発症機序を持つ症例の存在が示唆されている。

3. 症状

CTEPH の自覚症状としては、労作時呼吸困難、易疲労感、動悸、胸痛、失神などがみられる。軽度の肺高血圧では自覚症状は出現しにくく（診断が困難であり）、症状が出現したときには既に高度の肺高血圧症が認められることが多い。肺高血圧症の程度が高度の場合、労作時突然死の危険性がある。進行例では、頸静脈怒張、肝腫大、下腿浮腫、腹水などがみられる。その他、慢性肺血栓塞栓症・肺高血圧症の原因となる基礎疾患に伴う様々な身体所見がみられる。

4. 治療法

本症に対し有効である治療法としては、（1）手術で到達可能な肺動脈内に線維性の閉塞・狭窄を認める患者に対する肺動脈血栓内膜摘除術（PEA）、（2）カテーテルで対処可能な閉塞・狭窄病変に対する経皮経管的肺動脈拡張術（BPA）、（3）手術適応のない末梢型あるいは術後残存・再発性肺高血圧症に対しては、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬であるリオシグアト、プロスタサイクリン受容体作動薬であるセレキ

シパグが挙げられる。WHO FC≧II、mPAP＞20 mmHg、PVR＞2WU、BPA にて到達しうる血栓塞栓が存在する場合には BPA にて狭窄した肺血管内腔の拡張が試みられる。CTEPH の治療方針としては、まず画像診断による血栓・塞栓部位の同定、右心カテーテル検査・心エコー検査による右心負荷の評価を行うことが必要である。次いで病状の進行を抑制するため、血栓再発予防と二次血栓形成予防を目標として抗凝固療法を開始する。低酸素血症対策、右心不全対策も必要ならば実施する。初期対応として重要な点は、本症の治療に習熟した専門施設へ紹介し、PEA 又は BPA の適応を検討することである。末梢病変例、高齢者や他臓器疾患合併などのハイリスク例、患者が手術を希望しない例などでは PEA でなく BPA の選択を考慮する。末梢病変例や術後残存肺高血圧例に対しては、リオシグアト、セレキシパグの投与を考慮する。

5. 予後

比較的軽症の CTEPH では抗凝固療法を主体とする内科的治療のみで病態の進行を防ぐことが可能な例も存在する。内科治療抵抗例・無治療例で平均肺動脈圧が 30 mmHg を超える症例では、肺高血圧は時間経過とともに悪化する場合もあり予後不良である。PEA 又は BPA の適切な施行により肺血管抵抗改善が期待されるが、肺血栓塞栓の完全除去、治癒は望めない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（令和4年度 特定医療費受給者証所持者数）

5,230 人

2. 発病の機構

不明（発症原因不明の肺動脈の血栓・塞栓症）

3. 効果的な治療方法

未確立（PEA、BPA、肺血管拡張療法による治療効果が期待されている）

4. 長期の療養

必要（診断が確定した場合、生涯の抗凝固療法継続が必要になる）

5. 診断基準

あり（学会関与の診断基準）

6. 重症度分類

WHO 肺高血圧機能分類（WHO-FC）Ⅱ度以上を医療費助成の対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」

＜診断基準＞

Definite を対象とする。

A. .検査所見

1. 右心カテーテル検査で前毛細血管性肺高血圧症の所見（以下全て）を満たす
   安静時肺動脈平均圧（mPAP）＞20 mmHg、肺血管抵抗（PVR）＞2 Wood Unit（WU）、肺動脈楔入圧（PAWP）≦15 mmHg
2. 肺血流シンチグラムでの区域性血流分布欠損を認める
   換気分布に異常のない区域性血流分布欠損（segmental defects）が3か月以上の抗凝固療法によっても確認される
3. 肺動脈造影検査での慢性化した血栓による変化を認める
   1. pouch defects、2. webs and bands、3. intimal irregularities、4. abrupt narrowing、5. complete obstruction などの慢性化した血栓による変化を認める
4. 胸部造影 CT 検査での慢性化した血栓による変化を認める
   1. mural defects、2. webs and bands、3. intimal irregularities、4. abrupt narrowing、5. complete obstruction などの慢性化した血栓による変化を認める

B. 鑑別疾患

以下の肺高血圧症を呈する病態は、慢性血栓塞栓性肺高血圧症ではなく、肺高血圧ひいては右室肥大・慢性肺性心を惹起しうるので、これらを除外すること。

1. 特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症
2. 膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症
3. 先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症
4. 門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症
5. HIV 感染に伴う肺動脈性肺高血圧症
6. 薬剤・毒物に伴う肺動脈性肺高血圧症
7. 肺静脈閉塞性疾患、肺毛細血管腫症
8. 新生児遷延性肺高血圧症
9. 左心性心疾患に伴う肺高血圧症
10. 呼吸器疾患及び・又は低酸素血症に伴う肺高血圧症
11. その他の肺高血圧症（サルコイドーシス、ランゲルハンス細胞組織球症、リンパ脈管筋腫症、大動脈炎症候群、肺血管の先天性異常、肺動脈原発肉腫、肺血管の外圧迫などによる二次的肺高血圧症）

＜診断のカテゴリー＞

以下の項目を全て満たすこと。

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

＜参考事項＞

（1）参考とすべき検査所見

①心エコー検査

TRPG 高値や右心系の拡大などの所見。なお、新規申請時は右心カテーテル検査による肺高血圧症の存在確認が必要である。

②動脈血液ガス所見

低炭酸ガス血症を伴う低酸素血症（$PaCO_2$≦35 Torr、PaO_2≦70 Torr）など、肺血栓塞栓症が示唆される所見

③胸部 X 線写真

肺門部肺動脈陰影の拡大、心拡大など肺高血圧症が示唆される所見

④心電図

右軸偏位及び右房負荷、右室肥大など肺高血圧症が示唆される所見

（2）主要症状及び臨床所見

①労作時の息切れ

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

③下肢深部静脈血栓症を疑わせる臨床症状（下肢の腫脹及び疼痛）の既往

④胸部聴診上、肺高血圧症を示唆する聴診所見の異常

＜重症度分類＞

重症度はWHO肺高血圧症機能分類（WHO-FC）にて判定する（下記参照）。

WHO-FCⅡ度以上を認定対象とする。

Ⅰ度：身体活動に制限のない肺高血圧症患者 普通の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神などを生じない。
Ⅱ度：身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者 安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。
Ⅲ度：身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者 安静時に自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。
Ⅳ度：どんな身体活動も全て苦痛となる肺高血圧症患者 これらの患者は右心不全の症状を表している。安静時にも呼吸困難及び／又は疲労がみられる。どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。

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

※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。

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：Primary Sclerosing Cholangitis）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、後天性免疫不全症候群（AIDS：Acquired Immunodeficiency Syndrome）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。瘙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 GGT 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（令和元年度医療受給者証保持者数）

892 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、皮膚瘙痒、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＞

Definite、Probable を対象とする。

A. 画像所見

1. PSC に特徴的な胆管所見：下記a～dのいずれか 1 つ以上を満たす。
   a. Multifocal band-like strictures （多発帯状狭窄）
   b. Beaded appearance （数珠状所見）
   c. Pruned-tree appearance （剪定状所見）
   d. Diverticulum-like outpouching （憩室様突出）
2. PSC を疑う胆管所見
3. 正常な胆管所見

B. 炎症性腸疾患の合併

C. 血液検査

ALP 上昇（16 歳以上）、GGT 上昇（16 歳未満）

＊施設基準値上限を超えた場合「上昇」と判定する。なお、例外的に 16 歳以上でも GGT を用いた方が適切と判断される場合は備考欄に理由を記載する。

D. 組織像

Onion-skin lesion（線維性胆管炎）又は線維性閉塞性胆管炎

E. 鑑別診断

以下の疾患を除外する。

IgG4 関連硬化性胆管炎、二次性硬化性胆管炎、悪性腫瘍、肝疾患など

＜診断のカテゴリー＞

【Large duct PSC】

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

Probable1： Aの1を満たし、Eを全て除外できる

Probable2： Aの2とBを満たし、Eを全て除外できる

Probable3： Aの2とCとDを全て満たしEを全て除外できる

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

【Small duct PSC】

Definite： Aの3及びB、C、Dの全てを満たしEを全て除外できる

Probable： Aの3及びB、Dの全てを満たし、Eを全て除外できる

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

＜重症度分類＞

1）又は2）を対象とする。

1）有症状の患者（黄疸、皮膚瘙痒、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

※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。

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ので、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得る。

○ 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　大薗恵一
「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　大阪母子医療センター研究所骨発育疾患研究部門　部長　道上敏美
研究分担者　大阪母子医療センター腎・代謝科　部長　窪田拓生

＜診断基準＞

Definite を対象とする。

A. 主症状

1. 骨石灰化障害・骨強度の低下

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

2. 乳歯の早期脱落（4歳未満の脱落）

B. 主検査所見

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

C. 遺伝学的検査

ALPL 遺伝子の病原性バリアント

＜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＞

以下を認めることがある。

1. 症状

a. ビタミン B6 依存性けいれん

b. 四肢短縮、変形

c. 慢性的な筋骨格痛

d. ピロリン酸カルシウム結晶沈着症

2. 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/血漿ピリドキサール5’リン酸値の上昇

c. 血清/血漿ピロリン酸値の上昇

d. 乳児における高カルシウム血症

3. その他

a. 家族歴

b. 両親の血清 ALP 値の低下※

※妊婦においては、胎盤由来の ALP のため ALP 値が上昇する。

＜重症度分類＞

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

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

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

呼吸（R）

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。

2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。

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

4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。

5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

230 肺胞低換気症候群

○ 概要

1. 概要

呼吸調節系の異常を主病態とする肺胞低換気症候群(Alveolar Hypoventilation Syndrome:AHS)は国の指定難病に位置づけられており、これには①先天性中枢性低換気症候群(Congenital central hypoventilation syndrome:CCHS)、②特発性中枢性肺胞低換気(idiopathic central alveolar hypoventilation:ICAH)、③肥満低換気症候群(obesity hypoventilation syndrome:OHS)の3つが含まれる。CCHS、ICAH、OHSのいずれもが、主要な病態は呼吸調節系の問題であり、肺実質や気道疾患、肺血管病変、胸壁疾患、薬物、物質使用、神経疾患、筋力低下、肥満などによるものではない。

CCHS、ICAHでは覚醒時において動脈血二酸化炭素分圧($PaCO_2$)が基準となる45mmHgを境に変動を認めることがある。OHSは、呼吸調節系の異常が顕著であり、治療前の覚醒時$PaCO_2$が50mmHg以上であることや減量や睡眠中の持続気道陽圧(continuous positive airway pressure:CPAP)療法を適切に行っているにもかかわらず覚醒時の低換気が残存することが指定難病の診断基準上の要件となっている。

CCHSの患者のほとんどがPaired-like homeobox 2B (*PHOX2B*)遺伝子変異を示し、*PHOX2B*遺伝子検査はAHSの診断、鑑別に極めて重要である。すなわち、成人発症のAHSではCCHSとICAHの鑑別が困難であるが、*PHOX2B*遺伝子に変異が認められれば成人発症CCHS、変異がなければICAHと診断される。また、OHSとの鑑別にもBMIと*PHOX2B*遺伝子検査が重要である。一般的な睡眠関連低換気と異なり、CCHSではREM(rapid eye movement)睡眠よりもNREM(non-REM)睡眠期に高度になるのが特徴的とする報告もある。呼吸管理をはじめとする管理法の改善と普及により、CCHSの成人例は増加傾向にある。ICAHは成人で発見されることが多い。

2. 原因

呼吸の調節系として、化学(代謝)、神経、行動調節が存在するが、AHSでは、化学調節系が高度に障害されている。CCHS 患者のほとんどでは *PHOX2B* 遺伝子変異がみられる。*PHOX2B* 遺伝子は染色体 4p12 に位置する。*PHOX2B* 遺伝子変異の約 90%は exon3 にある 20 ポリアラニン鎖における4-13 アラニンの伸長変異(polyalanine repeat expansion mutation:PARM)であり、伸長変異数によって 24PARM(正常の 20 ポリアラニン鎖に4アラニンの伸長変異が加わったもの)から 33PARM に分類されている。残り約 10%はミスセンス、ナンセンス、フレームシフト変異などの非アラニン伸長変異(Non PARM)を認める。CCHS のほとんどは de novo 変異であるが、一部はモザイクの親又は軽症例の親からの遺伝例があり常染色体顕性遺伝の形式をとる。*PHOX2B* 遺伝子変異は、ヒルシュスプルング病、自律神経機能不全(不整脈、便秘、体温調節障害など)を起こし、神経腫瘍などの原因となる。ICAH、OHS では特異的な遺伝子変異は同定されていないが、いずれも高二酸化炭素血症、低酸素血症に対する化学調節が高度に障害されている。

3. 症状

AHS では夜間の睡眠呼吸障害(低換気、睡眠時無呼吸、低呼吸)が管理されていないと、不眠、熟睡感の欠如、日中の眠気、早朝起床時の頭痛などの症状が出現する。また、夜間の高二酸化炭素血症と共に

起こる低酸素血症により、呼吸困難や、浮腫などの右心不全症状が出現することがある。CCHS ではヒルシュスプルング病、自律神経機能不全（食道蠕動異常、徐脈を含む不整脈、便秘、体温調節障害、発汗異常など）を起こし、神経腫瘍なども発症することもある。CCHS の小児では夜間の呼吸管理が不十分であると、発達遅滞のリスクが増加する。ICAH は、無症状であっても、飲酒、睡眠薬服薬、麻酔などにより症状が顕在化することも多い。OHS の 90%以上は閉塞性睡眠時無呼吸を呈するが、睡眠関連低換気のみの患者も存在し、日中の過度の眠気を呈することも多い。なお、いずれの病態も夜間の睡眠呼吸障害の適切な治療により、CCHS の自律神経機能不全以外の症状は軽減、消失することもあるので、特に適切な呼吸管理中に、症状のみで重症度を判定することはできない。

4. 治療法

難治性稀少性疾患であり、根治的治療法は確立されていない。睡眠関連低換気の程度が軽度な場合は、睡眠時のみの治療でも対処可能であり、ICAH でごくまれに無治療で経過観察可能な時期もある。しかし、重度の場合には、睡眠時・覚醒時共に治療が必要である。主な治療は呼吸管理である。CPAP、人工呼吸管理（気管切開下人工呼吸管理又は非侵襲的陽圧換気（noninvasive positive pressure ventilation：NPPV））など適切な呼吸管理を行っても、低酸素血症、右心不全などを伴う場合は、酸素投与、投薬なども必要となる。ただし、酸素投与による CO_2 ナルコーシスに留意する。また、AHS は呼吸器感染症、麻酔、鎮静剤投与により、肺胞低換気が急激に進行して呼吸不全の増悪を誘導することがあり、注意が必要である。

CCHS の低換気は、多くの場合、生後から永続的に人工呼吸管理を要する。適切な呼吸管理により低換気の悪化と低酸素血症をできる限り避け、全身臓器への影響を最小限にすることが、患児の quality of life (QOL)や予後改善において最も重要である。新生児期、乳児期発症の CCHS では気道確保が困難な事から、早期から気管切開下人工呼吸管理が推奨される。終日の人工呼吸管理を要した一部の患者では、成長に伴い、夜間睡眠時のみの使用あるいは NPPV に移行できる。CCHS に対する治療として、近年、横隔膜ペーシングが行われるようになり、日中にも低換気がある症例への有効性が明らかになっている。また、夜間にも使用例が増加しつつある。

5. 予後

難治性稀少疾患のため正確な疫学調査は行われていないが、気管切開下人工呼吸管理、NPPV の継続治療が適切に行われた場合、予後の改善が見られる。CCHS の場合、早期発見と適切な呼吸管理により、脳・発達障害の発症予防ならびに生涯の QOL 向上が期待できる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

AHS 全体で約 15,000 人

2. 発病の機構

不明（CCHS のほとんどは *PHOX2B* 遺伝子変異が発病に関係する。ICAH、OHS では特定の遺伝子変異は同定されていない。）

3. 効果的な治療方法

根治的治療方法はなく、気管切開下人工呼吸療法、NPPV などによる対症療法が施行されている。

4. 長期の療養

呼吸管理を含め、長期の療養が必要である。

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

低換気の程度、治療の必要性により重症度分類を行う。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」

＜診断基準＞

AHS は1）先天性中枢性低換気症候群（CCHS）、 2）特発性中枢性肺胞低換気 (ICAH)、 3）肥満低換気症候群（OHS）の3つから成る。

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

Definite と Probable を対象とする。

A. 症状

呼吸調節異常に関連する症状、兆候がある。

ヒルシュスプルング病、自律神経機能不全(不整脈、便秘、体温調節障害などの自律神経系の異常)、神経腫瘍などを合併することもある。

B. 検査所見

1. 睡眠中検査

以下のいずれかを満たす睡眠関連低換気が確認される

a. $PaCO_2$(あるいは代替の経皮又は呼気終末 PCO_2)が 55mmHg を超えて 10 分以上持続する。

b. $PaCO_2$(あるいは代替の経皮又は呼気終末 PCO_2)が覚醒時仰臥位と比較して睡眠中に 10mmHg 以上上昇し、50mmHg を超える値が 10 分以上持続する。

c. 乳児から小児は総睡眠時間の 25%超において、$PaCO_2$(あるいは代替の経皮又は呼気終末 PCO_2)が 50mmHg より高い場合に低換気と判定してもよい。安全性を考慮して総睡眠時間は1時間を越えれば可とする。

2. 覚醒時検査所見による代替評価（睡眠中検査が困難な場合）

睡眠中の $PaCO_2$(あるいは代替の経皮又は呼気終末 PCO_2)連続測定が困難な場合、覚醒中の $PaCO_2$45mmHg 以上で代用可能である。

C. 遺伝学的検査（必須）※

PHOX2B 遺伝子変異を認める

※PHOX2B 遺伝子検査は必須で施行のこと

D. 鑑別診断

以下を除外できる。

他の睡眠障害、医学的障害、薬物使用、物質使用など

＜診断のカテゴリー＞

Definite：Aを満たし、かつB1またはB2を満たし、かつCを満たし、Dを除外できる

Probable：Aを満たし、かつB1またはB2を満たし、Dを除外できるが、Cを満たさない

＜参考事項＞

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

＜重症度分類＞

以下の重症度分類を用いて重症度 I 以上を対象とする。

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

※横隔膜ペーシング治療は原則 II 期又はⅢ期となる。

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

Definite 及び Probable を対象とする。

A. 検査所見

1. 睡眠中検査により以下のいずれかを満たす睡眠関連低換気が確認される。

a. $PaCO_2$（あるいは代替の経皮又は呼気終末 PCO_2）が 55mmHg を超えて 10 分以上持続する。

b. $PaCO_2$（あるいは代替の経皮又は呼気終末 PCO_2）が、覚醒時仰臥位と比較して睡眠中に 10mmHg 以上上昇し、50mmHg を超える値が 10 分以上持続する。

c. 乳児から小児では、総睡眠時間の 25%超において、$PaCO_2$（あるいは代替の経皮又は呼気終末 PCO_2）が 50mmHg より高い。安全性を考慮して、総睡眠時間は1時間を超えれば可とする。

2. 覚醒時検査所見による代替評価（睡眠中検査が困難な場合）

a. 覚醒中の $PaCO_2$が 50mmHg 以上 で、夜間の低酸素血症などの睡眠呼吸障害が認められる。

b. 覚醒中の $PaCO_2$が 45mmHg 以上 で、夜間の低酸素血症などの睡眠呼吸障害が認められる。

B. 遺伝学的検査

PHOX2B 遺伝子変異を認めない。

C. 鑑別診断

睡眠関連低換気の主な原因として以下を除外できる。

肺実質や気道疾患、肺血管病変、胸壁疾患、薬物使用、神経疾患、筋力低下、肥満、先天性低換気症候群など。

＜診断のカテゴリー＞

Definite1：A−1とBとCを満たす

Definite2：A−2aとBとCを満たす

Probable：A−2bとBとCを満たす

＜重症度分類＞

以下の重症度分類を用いて重症度 III 以上を対象とする。

＜ICAH＞	治療前の $PaCO_2$
I	覚醒中 $PaCO_2$ 45mmHg 未満
II	覚醒中 $PaCO_2$ 45mmHg 以上 50mmHg 未満
III	覚醒中 $PaCO_2$ 50mmHg 以上
IV	夜間人工呼吸管理が必要
V	人工呼吸管理が夜間のみならず、一時でも日中も必要

3）肥満低換気症候群(obesity hypoventilation syndrome：OHS)
Definite を対象とする。

A. 身体所見
肥満が存在する。
成人では BMI30kg/m²以上、小児では年齢・性別で分けた群の 95 パーセンタイル以上とする。

B. 検査所見
1. 覚醒時検査所見及び治療反応性
覚醒中に $PaCO_2$ 50mmHg 以上が確認されている。持続気道陽圧（CPAP）治療を行っても、$PaCO_2$ が 45mmHg 以下にならない。

2. 睡眠中検査により以下のいずれかを満たす睡眠関連低換気が確認される
a. $PaCO_2$（あるいは代替の経皮又は呼気終末 PCO_2）が 55mmHg を超えて 10 分以上持続する。
b. $PaCO_2$（あるいは代替の経皮又は呼気終末 PCO_2）が覚醒時仰臥位と比較して睡眠中に 10mmHg 以上上昇し、50mmHg を超える値が 10 分以上持続する。
c. 乳児から小児は総睡眠時間の 25%超において、$PaCO_2$（あるいは代替の経皮又は呼気終末 PCO_2）が 50mmHg より高い場合に低換気と判定してもよい。安全性を考慮して総睡眠時間は1時間を越えれば可とする。

C. 鑑別診断
低換気の主な原因として以下を除外できる。
肺実質や気道疾患、肺血管病変、胸壁疾患、薬物使用、神経疾患、筋力低下、肥満による気道閉塞や肺拡張不良等、既知の特発性中枢性肺胞低換気（ICAH）あるいは先天性中枢性低換気症候群（CCHS）

＜診断のカテゴリー＞
Definite：AとBの1及びBの2、Cをすべて満たす

＜重症度分類＞
以下の重症度分類を用いて重症度 III 以上を対象とする。

＜OHS＞	持続気道陽圧(CPAP)治療後
I	覚醒中 $PaCO_2$ 45mmHg 未満
II	覚醒中 $PaCO_2$ 45mmHg 以上 50mmHg 未満
III	覚醒中 $PaCO_2$ 50mmHg 以上
IV	NPPV 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。

304 若年発症型両側性感音難聴

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

（1）両側性の難聴

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

（2）随伴症状

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

4. 治療法

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

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

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度の医療受給者証保持者数)

100 人未満

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立 (人工内耳などの対症療法。)

4. 長期の療養

必要 (長期にわたって障害が持続、あるいは進行する。)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり。)

6. 重症度分類

聴力レベルに応じた重症度分類で、高度難聴以上を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性聴覚障害に関する調査研究班」

研究代表者 信州大学医学部人工聴覚器学講座 特任教授 宇佐美真一

＜診断基準＞

Definite を対象とする。

A. 症状

1. 遅発性かつ若年発症の感音難聴である

a. 40 歳未満での発症が標準純音聴力検査で確認されたもの。

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

b. 遅発性の発症あるいは観察期間中の進行が確認できたもの。

・新生児聴覚検査、1歳半健診、3歳児健診、就学時健診のいずれかの時点において難聴がないことが証明できるもの。

・耳鼻咽喉科にて標準純音聴力検査を施行し、観察期間中に難聴の進行があることが証明できたもの。

2. 両側性の感音難聴である

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

B. 遺伝学的検査

既知の遅発性・進行性難聴を引き起こす以下の原因遺伝子が同定されている。

ACTG1 遺伝子、*CDH23* 遺伝子、*COCH* 遺伝子、*KCNQ4* 遺伝子、*TECTA* 遺伝子、*TMPRSS3* 遺伝子、*WFS1* 遺伝子、*EYA4* 遺伝子、*MYO6* 遺伝子、*MYO15A* 遺伝子、*POU4F3* 遺伝子、*MYO3A* 遺伝子 *MYO7A* 遺伝子、*MYH14* 遺伝子、*TMC1* 遺伝子の病的バリアント

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

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

C. 鑑別診断

既知の外的因子による難聴

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

＜診断のカテゴリー＞

Definite：Aの１及び2を満たし、かつBを満たし、Cを除外できる。

＜重症度分類＞

以下の重症度分類において3（高度難聴）以上を対象とする。

聴覚障害：

0　25dBHL　未満（正常）

1　25dBHL 以上 40dBHL 未満（軽度難聴）

2　40dBHL 以上 70dBHL 未満（中等度難聴）

3　70dBHL 以上 90dBHL 未満（高度難聴）

4　90dBHL 以上（重度難聴）

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

337 ホモシスチン尿症

○ 概要

1. 概要

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

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

2. 原因

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

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

3. 症状

ホモシスチン尿症Ⅰ型では以下の①～④を主要症状とする。

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

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

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

④血管系障害:冠動脈血栓症、肺塞栓症、脳血栓塞栓症

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

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

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

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

①神経障害：乳幼児期の精神運動発達遅滞、体重増加不良、小頭症、水頭症、けいれん。学童期以降の遅発型では退行、学業成績悪化、性格や行動の異常などの精神症状

②眼症状：網膜症や視神経萎縮による視力障害

③血液異常：巨赤芽球性貧血、好中球減少、汎血球減少

④血栓症：溶血性尿毒症症候群、肺塞栓症、脳血栓塞栓症など

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

（1）神経障害：乳幼児期の精神運動発達遅滞、体重増加不良、小頭症、けいれん。学童期以降の遅発型では水頭症、歩行障害、けいれん、末梢神経障害、白質脳症、統合失調症

（2）血栓症：青年期以降の心血管血栓症、若年性脳梗塞

4．治療法

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

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

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

5．予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

・Ⅰ型、CBS 欠損症:約 200 人

・Ⅱ型:100 人未満

・Ⅲ型:100 人未満

2. 発病の機構

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

3. 効果的な治療方法

未確立(食事療法、ビタミン補充療法などの対症療法のみである)

4. 長期の療養

必要(神経学的な合併症を有することが多く長期の療養を要する)

5. 診断基準

あり(中村班作成の診断基準)

6. 重症度分類

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

○ 情報提供元

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)「新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における生涯にわたる診療体制の整備に関する研究」班
研究代表者　熊本大学大学院　教授　中村公俊
研究協力者　国立病院機構北海道医療センター　名誉院長　長尾雅悦

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

＜診断基準＞

Definite を対象とする。

1） Ⅰ型（CBS 欠損症）

A. 症状

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

B. 検査所見

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

C. 遺伝学的検査

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

D. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

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

＜診断のカテゴリー＞

小児期及び成人期発症例の場合：

Definite1：Aのうち1項目以上とB−1かつB−2を満たし、Dの鑑別疾患を全て除外できる
Definite2：Aのうち1項目以上とB−1かつB−3を満たし、Dの鑑別疾患を全て除外できる
Definite3：Aのうち1項目以上かつC−1を満たし、Dの鑑別疾患を全て除外できる
Definite4：Aのうち1項目以上かつC−2を満たし、Dの鑑別疾患を全て除外できる

新生児マススクリーニング又は家族検索などで無症状時に発見された場合：

Definite5：B−1かつB−2を満たし、Dの鑑別疾患を全て除外できる
Definite6：B−1かつB−3を満たし、Dの鑑別疾患を全て除外できる
Definite7：C−1を満たし、Dの鑑別疾患を全て除外できる
Definite8：C−2を満たし、Dの鑑別疾患を全て除外できる

2） Ⅱ型（コバラミン代謝系 cblC 等の異常）

A. 症状

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

B. 検査所見

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

C. 遺伝学的検査

MMACHC 遺伝子の両アレルに機能喪失型変異を認める

D. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ホモシスチン尿症Ⅰ型及びⅢ型、ビタミン B12 欠乏症並びに葉酸欠乏症

＜診断のカテゴリー＞

乳幼児期及び学童期以降遅発型の症例の場合：

Definite1：Aのうち1項目以上とB−1、B−2かつB−3を満たし、Dの鑑別疾患をすべて除外できる

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

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

新生児マススクリーニング（他疾患の精査過程）又は家族検索などで無症状時に発見された場合：

Definite4：B−1、B−2及びB−3を満たし、Dの鑑別疾患をすべて除外できる

Definite5：B−1、B−2及びB−4を満たし、Dの鑑別疾患をすべて除外できる

Definite6：Cを満たし、Dの鑑別疾患をすべて除外できる

3）Ⅲ型（MTHFR 欠損症）

A. 症状

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

B. 検査所見

1. 血中メチオニンは正常又は低値：正常範囲：0.3−0.6mg/dL(20−40 μ mol/L)
2. 高ホモシステイン血症：60 μ mol/L 以上
3. 尿中ホモシスチン排泄（通常は検出されない）
4. 尿中メチルマロン酸排泄は認めない

C. 遺伝学的検査

*MTHFR*遺伝子の両アレルに機能喪失型変異を認める

D. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ホモシスチン尿症Ⅰ型及びⅡ型、ビタミン B12 欠乏症、葉酸欠乏症

＜診断のカテゴリー＞

乳幼児期及び学童期以降遅発型の症例の場合：

Definite1：Aのうち1項目以上かつB−1～4の全てを満たし、Dの鑑別疾患をすべて除外できる

Definite2：Aのうち1項目以上かつCを満たし、Dの鑑別疾患をすべて除外できる

新生児マススクリーニング（他疾患の精査過程）又は家族検索などで無症状時に発見された場合：

Definite3：B−1～4の全てを満たし、Dの鑑別疾患をすべて除外できる

Definite4：Cを満たし、Dの鑑別疾患をすべて除外できる

＜重症度分類＞

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

先天性代謝異常症の重症度評価（日本先天代謝異常学会）

			点数
Ⅰ		薬物などの治療状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）	
	a	治療を要しない	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 未満の逸脱）	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 以上から 2.0SD 未満の逸脱）	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　1
（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）
c　肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある　2
（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）
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　4
（目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの）

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Ⅵまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。
（1）4点の項目が1つでもある場合　重症
（2）2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合　重症
（3）加点した総点数が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

※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。