

指定難病とすべき疾病の 支給認定にかかる基準

第 1 1 回指定難病検討委員会において
検討する個票

1-3 筋ジストロフィー

○ 概要

1. 概要

骨格筋の壊死・再生を主病変とする遺伝性筋疾患で、50以上の原因遺伝子が解明されてきている。骨格筋障害に伴う運動機能障害を主症状とするが、関節拘縮・変形、呼吸機能障害、心筋障害、嚥下機能障害、消化管症状、骨代謝異常、内分泌代謝異常、眼症状、難聴、中枢神経障害等を合併することも多い。すなわち筋ジストロフィーは骨格筋以外にも多臓器が侵され、集学的な管理を要する全身性疾患である。代表的な病型としてはジストロフィン異常症(デュシェンヌ型/ベッカー型筋ジストロフィー)、肢帯型筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、エメリー・ドレイフス型筋ジストロフィー、眼咽頭筋型筋ジストロフィー、福山型先天性筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィーなどがある。

2. 原因

骨格筋に発現する遺伝子の変異・発現調節異常により、蛋白の喪失・機能異常が生じ、筋細胞の正常な機能が破綻して変性・壊死に至る。分子遺伝学の進歩とともに責任遺伝子・蛋白の同定が進んでいるが、発病に至る分子機構については十分に解明されていない。また、責任遺伝子が未同定なもの、詳細な発症メカニズムが不明なものも多数存在する。

3. 症状

運動機能低下を主症状とするが、病型により発症時期や臨床像、進行速度には多様性がある。ジストロフィン異常症や肢帯型は動揺性歩行などの歩容異常、階段昇降困難、易転倒性といった歩行障害で発症する。顔面肩甲上腕型では上肢挙上困難、筋強直性ジストロフィーはミオトニア現象や握力低下などで発症する。先天性筋ジストロフィーでは出生早期からフロッピーインファントや運動発達遅滞を呈するが、殊に福山型では知的発達障害、けいれん発作、網膜剥離などの眼合併症を認める。病型によっては眼筋障害による眼瞼下垂や眼球運動障害、顔面筋・咽頭筋障害による摂食・嚥下機能障害、運動後の筋痛などの症状を呈する。筋強直性ジストロフィーでは消化管症状、インスリン耐性、白内障、前頭部禿頭などの多彩な症状がみられる。

一般に病気の進行に伴い傍脊柱筋障害による脊柱変形や姿勢異常、関節拘縮や変形を伴うことが多い。歩行機能の喪失、呼吸筋障害や心筋障害による呼吸不全・心伝導障害・心不全の合併はADL、QOLや生命予後に大きく影響する。

4. 治療法

いずれの病型においても根本的な治療法はない。デュシェンヌ型に対する副腎皮質ステロイド薬の限定的効果、リハビリテーションによる機能維持、補助呼吸管理や心臓ペースメーカーなどの対症療法にとどまる。

5. 予後

病型により予後は異なる。生命予後に強い影響を及ぼすのは呼吸不全、心不全、不整脈、嚥下障害等である。定期的な機能評価・合併症検索と適切な介入が生命予後を左右する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数:
約 25400 人(推定)
2. 発病の機構:
不明(骨格筋関連蛋白質の機能異常とされているが詳細は未解明)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養
必要(対症療法のみである)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準有り)
6. 重症度分類
modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸、循環のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上の場合を対象とする。

○ 情報提供元

厚生労働科学研究委託費 障害者対策総合研究事業「筋強直性ジストロフィー治験推進のための臨床基盤整備の研究」

研究代表者 国立病院機構刀根山病院 神経内科部長 松村 剛

<診断基準>

確実例(Definite)と疑い例(Probable)を対象とする

A. 症状

1. 慢性進行性の筋力低下

注意: 幼小児期発症の筋ジストロフィーでは一定の年齢まで運動機能発達を認めるが、健常者に比べその獲得速度が遅く獲得機能の程度も低い。

2. 当該疾患特有の症状・合併症の存在(運動機能障害が軽度な場合に診断の手がかりとなる症状・合併症)

1. 臨床病型の特徴	特徴的症状・合併症
ジストロフィン異常症	偽性肥大(下腿等)、関節拘縮(足首、股関節等)、心不全、発達障害・精神発達遅延
顔面肩甲上腕型	翼状肩甲、ポパイの腕(肩甲帯筋萎縮)、顔面筋罹患、非対称性の骨格筋罹患、滲出性網膜炎(Coats'病)、難聴
筋強直性	筋強直現象、斧様顔貌、前頭部脱毛、白質脳症、日中過眠、認知機能障害、眼瞼下垂・兔眼、白内障・網膜色素変性症、難聴、心伝導障害・不整脈、低酸素血症、睡眠時無呼吸症候群、耐糖能障害・高インスリン血症、高脂血症、骨肥厚、低IgG血症
エメリー・ドレイフス型	心伝導障害・不整脈、心不全、関節拘縮(肘・足首・脊椎等)
眼咽頭筋型	眼瞼下垂・外眼筋麻痺、構音障害・嚥下障害
2. 個別疾患(群)の特徴(肢帯型等)	
ミオチリン異常症	構音障害、顔面筋罹患
ラミン異常症	心伝導障害・不整脈、心不全、関節拘縮(肘・足首・脊椎等)、偽性肥大(下腿等)、リポジストロフィー、Charcot-Marie-Tooth病、早老症
カベオリン異常症	rippling、QT延長症候群
デスミン異常症	心伝導障害・不整脈、心不全、呼吸不全
サルコグリカン異常症	偽性肥大(下腿等)、心不全
α -ジストログリカン異常症	心不全

B. 家族歴(遺伝学的情報)

- 同一家系内に遺伝学的または免疫学的検索で診断の確定した類症者が存在し、遺伝形式が当該疾患と矛盾しない
- 同一家系内に一般病理学的所見で診断された類症者が存在し、遺伝形式が当該疾患と矛盾しない

C. 検査所見

1. 血清CK値高値(既往を含むが一過性の上昇は除く)

注意: CK値上昇の程度は疾患によって異なる。進行例では筋萎縮に伴い血清CK値が低下するため、血清CK値が正常でも筋ジストロフィーを否定できない。

2. 電気生理学的検査(筋電図等)による筋原性変化、疾患特異的所見

例: DMにおけるミオトニア放電

D. 一般病理学的所見(凍結筋病理検体による検索)

ジストロフィー変化(骨格筋の壊死・再生像等)や当該疾患に特徴的な病理所見(例:LGMD2Aにおける筋原線維の乱れ、OPMDにおける縁取り空胞等)など当該疾患(病型)を示唆する所見

E. 責任遺伝子の変異、蛋白の発現異常の確認

1. 遺伝学的検索による責任遺伝子の遺伝子変異

遺伝子座の確認(遺伝子座のみ確定している疾患)も含む

2. 免疫学的検索による責任蛋白質の欠損・異常タンパク質発現の確認

F. 他の類縁疾患(下記鑑別疾患参照)が明らかな場合は除く

○遺伝学的診断・免疫学的診断がつかない場合に考慮すべき疾患

代謝性筋疾患(ミトコンドリア病、糖原病、脂質代謝異常)

炎症性筋疾患(多発筋炎/皮膚筋炎、封入体筋炎、サルコイドミオパチー等)

筋チャネル病(周期性四肢麻痺、ミオトニー症候群)

筋無力症候群(重症筋無力症、先天性筋無力症候群)

内分泌性ミオパチー(甲状腺中毒ミオパチー、粘液水腫、副甲状腺機能異常、低カリウム性ミオパチー等)

薬剤性ミオパチー(悪性症候群、悪性高熱、ステロイドミオパチー等)

先天性ミオパチー(ネマリンミオパチー、中心コア病、マルチニコア病、中心核ミオパチー、筋線維型不均等症、その他)

筋原線維ミオパチー

遠位型ミオパチー(GNE ミオパチー、三好型ミオパチー、その他)

神経原性疾患(脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、その他)

※責任遺伝子の変異、蛋白発現異常が確認できない時は、上記疾患の鑑別のため一般病理検査、電気生理検査、自己抗体測定、代謝スクリーニング検査、内分泌機能検査、運動負荷試験、画像検査、薬剤使用歴聴取等を適宜実施すること

●診断レベル: 確実例(Definite)と疑い例(Probable)を対象とする

確実例(Definite)

1. A のどれかと、E の 1, 2 どちらかと F を満たす(責任遺伝子・蛋白同定)

常染色体劣性遺伝形式の疾患で片側アレルのみで変異が検出され、対側アレルの変異が確認できない場合は「疑い例」として扱う

2. A のどれかと、D と F を満たす(一般病理学的診断)

疑い例(Probable)

3. A の 1 と、B の 1、F を満たす

4. A の 1、および B の 2 と C のいずれか、F を満たす

可能例(Possible)

5. A の 1 と B の 2 または C のどれかを満たす

6. A の 2 と B および C のどれかを満たす

7. A の 1 と 2 をともに満たす

8. B のどれかと E1 を満たす

9. C の 1 と B のどれかを満たす

10. C の 1 と D または E の 2 を満たす A-症状

1. 慢性進行性の筋力低下

注意: 幼小児期発症の筋ジストロフィーでは一定の年齢まで運動機能発達を認めるが、健常者に比べその獲得速度が遅く獲得機能の程度も低い。

2. 当該疾患特有の症状・合併症の存在

例: ジストロフィン異常症における偽性肥大、心筋症、発達障害

FSHDにおける翼状肩甲、滲出性網膜炎

DMにおける筋強直現象、心伝導障害、耐糖能障害、白内障、禿頭等

EDMDにおける心伝導障害、心筋症、関節拘縮

OPMDにおける構音嚥下障害、眼球運動異常・眼瞼下垂

ラミン異常症におけるリポジストロフィー、Charcot-Marie-Tooth病、早老症

カベオリン異常症におけるrippling

デスミン異常症における心伝導障害、心筋症

サルコグリカン異常症における偽性肥大、心筋症

α -ジストログリカン異常症における心筋症

B. 家族歴(遺伝学的情報)

1. 同一家系内に遺伝学的または免疫学的検索で診断の確定した類症者が存在し、遺伝形式が当該疾患と矛盾しない

2. 同一家系内に一般病理学的所見で診断された類症者が存在し、遺伝形式が当該疾患と矛盾しない

C. 検査所見

1. 血清CK値高値(既往を含むが一過性の上昇は除く)

注意: CK値上昇の程度は疾患によって異なる。進行例では筋萎縮に伴い血清CK値が低下するため、血清CK値が正常でも筋ジストロフィーを否定できない。

2. 電気生理学的検査(筋電図等)による筋原性変化、疾患特異的所見

例: DMにおけるミオトニア放電

D. 一般病理学的所見(凍結筋病理検体による検索)

ジストロフィー変化(骨格筋の壊死・再生像等)や当該疾患に特徴的な病理所見(例: LGMD2Aにおける筋原線維の乱れ、OPMDにおける縁取り空胞等)など当該疾患(病型)を示唆する所見

E. 責任遺伝子の変異、蛋白の発現異常の確認

1. 遺伝学的検索による責任遺伝子の遺伝子変異

遺伝子座の確認(遺伝子座のみ確定している疾患)も含む

2. 免疫学的検索による責任蛋白質の欠損・異常タンパク質発現の確認

F. 他の類縁疾患(下記鑑別疾患参照)が明らかな場合は除く

○ 遺伝学的診断・免疫学的診断がつかない場合に考慮すべき疾患

代謝性筋疾患(ミトコンドリア病、糖原病、脂質代謝異常)

炎症性筋疾患(多発筋炎/皮膚筋炎、封入体筋炎、サルコイドミオパチー等)

筋チャンネル病(周期性四肢麻痺、ミオトニー症候群)

筋無力症候群(重症筋無力症、先天性筋無力症候群)

内分泌性ミオパチー(甲状腺中毒ミオパチー、粘液水腫、副甲状腺機能異常、低カリウム性ミオパチー等)

~~薬剤性ミオパチー(悪性症候群、悪性高熱、ステロイドミオパチー等)~~

~~先天性ミオパチー(ネマリンミオパチー、中心コア病、マルチミニコア病、中心核ミオパチー、筋線維型不均等症、その他)~~

~~筋原線維ミオパチー~~

~~遠位型ミオパチー(GNEミオパチー、三好型ミオパチー、その他)~~

~~神経原性疾患(脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、その他)~~

※責任遺伝子の変異、蛋白発現異常が確認できない時は、上記疾患の鑑別のため一般病理検査、電気生理検査、自己抗体測定、代謝スクリーニング検査、内分泌機能検査、運動負荷試験、画像検査、薬剤使用歴聴取等を適宜実施すること

診断レベル: 確実例(Definite)と疑い例(Probable)を対象とする

確実例(Definite)

1. Aのどれかと、Eの1, 2どちらかとFを満たす(責任遺伝子・蛋白同定)

常染色体劣性遺伝形式の疾患で片側アレルのみで変異が検出され、対側アレルの変異が確認できない場合は「疑い例」として扱う

2. Aのどれかと、DとFを満たす(一般病理学的診断)

疑い例(Probable)

3. Aの1と、Bの1、Fを満たす

4. Aの1、およびBの2とCのいずれか、Fを満たす

可能例(Possible)

5. Aの1とBの2またはCのどれかを満たす

6. Aの2とBおよびCのどれかを満たす

7. Aの1と2をとともに満たす

8. BのどれかとE1を満たす

9. Cの1とBのどれかを満たす

10. Cの1とDまたはEの2を満たす

<各病型の特徴>

病型	遺伝形式	責任遺伝子	発症時期	四肢体幹筋力低下(初発部位)	四肢以外骨格筋障害	呼吸・心筋障害	筋外症状	血清CK	特徴的筋病理所見	対立形質
ジストロフィン異常症										
DMD BMD 女性ジストロフィン異常症	X染色体連鎖	DMD	幼児期 幼児期～成人 幼児期～成人	近位筋優位(腰帯筋)、偽性肥大(下腿、etc.)	巨舌	呼吸不全、心不全	関節拘縮(足首、股関節、etc.)、側弯、発達障害・精神発達遅滞	高度上昇 正常～高度上昇 正常～高度上昇	炎症細胞浸潤、opaque線維	拡張型心筋症(CMD3B, XLCM)
肢帯型筋ジストロフィー(LGMD)										
全般の特徴	常染色体優性/劣性		1歳以上	近位筋優位				正常～高度上昇		
疾患別特徴										
LGMD1A	常染色体優性	MYOT	成人	近位筋	顔面、構音障害	呼吸不全	関節拘縮(足首)	正常～軽度上昇	筋原線維間網乱れ、縁取り空胞	筋原線維ミオパチー(MFM3), spheroid body myopathy
LGMD1B	常染色体優性	LMNA	小児～成人	近位筋、頸筋、偽性肥大(下腿、etc.)		心伝導障害・不整脈、心不全	関節拘縮(肘・足首・脊椎、etc.)、リポジストロフィー、Charcot-Marie-Tooth病、早老症	正常～中等度上昇		エメリー・ドレイフス型(EDMD2/3)、先天性筋ジストロフィー(L-CMD)、心筋症(CMD1A)、Charcot-Marie-Tooth病(CMT2B1)、早老症(HGPS)、リポジストロフィー(FPLD2)、下顎末端異形成(MADA)、restrictive dermopathy
LGMD1C	常染色体優性	CAV3	小児期	近位筋、rippling、偽性肥大(下腿、etc.)		QT延長症候群		中等～高度上昇		遠位型ミオパチー、高CK血症、rippling muscle disease (RMD2)、心筋症(CMH)、QT延長症候群(LQT9)
LGMD1D	常染色体優性	DNAJB6	成人	近位筋、偽性肥大(下腿)	嚥下障害			正常～軽度上昇	自己貪食空胞、蛋白凝集	
LGMD1E	常染色体優性	DES	思春期～成人	近位筋		心伝導症候群・不整脈、心不全、呼吸不全		中等度上昇	筋原線維間網乱れ、細胞内封入体	デスミン関連ミオパチー、筋原線維ミオパチー(ARDV7)、肢帯型(LGMD2R)、先天性筋ジストロフィー(CMD11)
LGMD1F	常染色体優性	TNPO3	幼児～成人	近位筋、クモ指	嚥下障害	呼吸不全		正常～軽度上昇		
LGMD1G	常染色体優性	HNRNPDL	思春期～成人	近位筋、手指・足屈曲制限			関節拘縮(指)、糖尿病、白内障	正常～軽度上昇	自己貪食空胞	
LGMD1H	常染色体優性		小児～成人	近位筋				正常～軽度上昇		
LGMD2A	常染色体劣性	CAPN3	思春期～成人	近位筋	顔面		関節拘縮	軽度～中等度上昇	筋原線維間網乱れ	
LGMD2B	常染色体劣性	DYSF	思春期～成人	下腿後面筋		呼吸不全		中等度～高度上昇	炎症細胞浸潤	遠位型ミオパチー(MM, DMAT)
LGMD2C	常染色体劣性	SGCG								
LGMD2D	常染色体劣性	SGCA	幼児期～成人	近位筋、偽性肥大(下腿、etc.)		呼吸不全、心不全		高度上昇		
LGMD2E	常染色体劣性	SGCB								
LGMD2F	常染色体劣性	SGCD								心筋症(CMD1L)
LGMD2G	常染色体劣性	TCAP	思春期～成人	近位筋、偽性肥大(下腿、etc.)		心不全		中等度上昇		先天性筋ジストロフィー、心筋症(CMD1N)
LGMD2H	常染色体劣性	TRIM32	成人	近位筋	顔面			中等度上昇		sarcotubular myopathy
LGMD2I	常染色体劣性	FKRP	小児～成人	近位筋		心不全		高度上昇		α-ジストログリカン異常症(MEB, WWS3, MDDGA5, MDDGB5)
LGMD2J	常染色体劣性	TTN	思春期～成人	近位筋				高度上昇		心筋症(CMD1G, CMH9)、早期呼吸不全を伴う遺伝性ミオパチー(HMERF)、tibial muscular dystrophy (TMD)
LGMD2K	常染色体劣性	POMT1	小児～成人	近位筋、偽性肥大(下腿、etc.)		心不全	脳奇形、精神発達遅滞	高度上昇		α-ジストログリカン異常症(MDDGA1, WWS)
LGMD2L	常染色体劣性	ANO5	思春期～成人	大腿四頭筋、非対称性罹患				正常～中等度上昇		遠位型ミオパチー(MM3)
LGMD2M	常染色体劣性	FKTN	小児～成人	近位筋、偽性肥大(下腿、etc.)		心不全、呼吸不全	関節拘縮	高度上昇	炎症細胞浸潤	α-ジストログリカン異常症(FCMD, WWS, MDDGB4, MDDGA4)、心筋症(CMD1X)
LGMD2N	常染色体劣性	POMT2	小児～成人	近位筋、偽性肥大(下腿、etc.)		心不全	精神発達遅滞	中等度～高度上昇	炎症細胞浸潤	α-ジストログリカン異常症(MEB, WWS, MDDGA2)
LGMD2O	常染色体劣性	POMGNT1	小児～成人	近位筋		心不全		軽度～中等度上昇		α-ジストログリカン異常症(MEB, WWS, MDDGA3, MDDGB3)
LGMD2P	常染色体劣性	DAG1	幼児期	近位筋				高度上昇		α-ジストログリカン異常症(MDEBS), myasthenic syndrome with plectin defect
LGMD2Q	常染色体劣性	PLEC1	幼児期	近位筋				中等～高度上昇		デスミン関連ミオパチー、筋原線維ミオパチー(ARDV7)、肢帯型(LGMD1E)、先天性筋ジストロフィー(CMD11)
LGMD2R	常染色体劣性	DES	思春期～成人	近位筋、翼状肩甲	顔面	心伝導症候群・不整脈、心不全、呼吸不全	関節拘縮(足首、etc.)、精神発達遅滞	正常～軽度上昇		
LGMD2S	常染色体劣性	TRAPPC11	小児期	近位筋			失調、精神発達遅滞	中等度上昇		α-ジストログリカン異常症(MDDGA14, MDDGC14)
LGMD2T	常染色体劣性	GMPPB	幼児～成人	近位筋			脳奇形、精神発達遅滞	中等度～高度上昇		

病型	遺伝形式	責任遺伝子	発症時期	四肢体幹筋力低下(初発部位)	四肢以外骨格筋障害	呼吸・心筋障害	筋外症状	血清CK	特徴的筋病理所見	対立形質
先天性筋ジストロフィー(GMD)										
全般の特徴			1歳未満	近位筋、筋緊張低下(フロッピーインファント)						
福山型	常染色体劣性	<i>FKTN</i>	乳幼児							
Walker-Warburg症候群	常染色体劣性	<i>FKTN, POMT1, POMT2, FKRP, POMGNT1, ISPD, GTDC2, B3GNT1</i>	乳幼児							
Muscle-Eye-Brain病	常染色体劣性	<i>POMT2, FKRP, POMGNT1, GMPPB</i>	乳幼児	近位筋、偽性肥大(下腿、etc.)	巨舌、嚥下障害	呼吸不全、心不全	脳奇形、精神発達遅滞、痙攣、眼異常、関節拘縮(四肢)、側弯	高度上昇		
その他のαジストログリカン異常症	常染色体劣性	<i>FKRP, LARGE, DPM1, DPM2, B3GALNT2, GMPPB, TMEM5, POMK</i>	乳幼児							
インテグリンα欠損型	X染色体連鎖 常染色体劣性	<i>ALG13</i> <i>ITGA7</i>	乳幼児	近位筋		呼吸不全	精神発達遅滞	軽度上昇		
メロシン欠損型	常染色体劣性	<i>LAMA2</i>	乳幼児	近位筋		呼吸不全	白質脳症、関節拘縮、側弯	中等度～高度上昇		
Ullrich型	常染色体劣性	<i>COL6A1-3</i>	乳幼児	近位筋	嚥下障害	呼吸不全	関節拘縮(近位、脊椎)、過伸展(遠位)	正常～軽度上昇		
ラミン異常症	常染色体優性	<i>LMNA</i>	乳幼児	近位筋、頸筋(頭部下垂)	嚥下障害	呼吸不全、心伝導障害・不整脈、心不全	関節拘縮(遠位、脊椎、etc.)、早老症	軽度～中等度上昇	炎症細胞浸潤	
強直性脊椎症候群	常染色体劣性	<i>SEPN1</i>	乳幼児	近位筋	嚥下障害	呼吸不全、心不全	関節拘縮(肘、足首、脊椎、etc.)、側弯	正常～軽度上昇		
	X染色体連鎖	<i>FHL1</i>	乳幼児	近位筋		呼吸不全、心不全	関節拘縮(脊椎、etc.)、側弯	軽度上昇	reducing body	
ダイナミン2欠損型	常染色体優性	<i>DNM2</i>	乳幼児	近位筋		呼吸不全	関節拘縮、脳・網膜出血			
テレソニン欠損型	常染色体劣性	<i>TCAP</i>	乳幼児	近位筋、偽性肥大(下腿)、翼状肩甲			関節拘縮(足首)、過伸展(上肢遠位)	軽度～中等度上昇		
ミトコンドリア異常を伴うCMD	常染色体劣性	<i>CHKB</i>	乳幼児	近位筋		心不全	精神発達遅滞、脳奇形、痙攣		筋線維周囲巨大ミトコンドリア、筋線維中心部ミトコンドリア欠損	
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー(FSHD)										
FSHD1	常染色体優性	<i>DUX4</i>	乳幼児～成人	肩甲帯・上腕(翼状肩甲、ポパイの腕)、非対称性罹患	顔面(閉眼困難、横笑い、口とがらせ不良、	QT延長症候群	滲出性網膜炎(Coats'病)、難聴	正常～中等度上昇	炎症細胞浸潤	
FSHD2	常染色体優性	<i>SMCHD1</i>								
筋強直性ジストロフィー(DM)										
DM1	常染色体優性	<i>DMPK</i>	乳幼児～成人	遠位筋(DM2では近位筋発症も)、胸鎖乳突筋、体幹筋、筋強	側頭筋・咬筋(斧様顔貌)、眼瞼下垂・兔眼、	心伝導障害・不整脈、低酸素血症、睡	前頭部脱毛、白質脳症、日中過眠、認知機	正常～中等度上昇	中心核連鎖、輪状線維、sarcoplasmic	
DM2	常染色体優性	<i>CNBP</i>	幼児期～成人							
エメリー・ドレイフス型筋ジストロフィー(EDMD)										
EDMD1	X染色体連鎖	<i>EMD</i>								
EDMD2	常染色体優性	<i>LMNA</i>								
EDMD3	常染色体劣性	<i>LMNA</i>								
EDMD4	常染色体優性	<i>SYNE1</i>	乳幼児～成人	近位筋		心伝導障害・不整脈	関節拘縮(肘、足首、脊椎、etc.)	正常～軽度上昇		
EDMD5	常染色体優性	<i>SYNE2</i>								
EDMD6	X染色体連鎖	<i>FHL1</i>								
EDMD7	常染色体優性	<i>TMEM43</i>								
眼咽頭筋型筋ジストロフィー(OPMD)	常染色体優性/劣性	<i>PABPN1</i>	中年～	近位筋	眼瞼下垂、外眼筋麻痺、構音・嚥下障害	8		正常～軽度上昇	縁取り空胞	

<重症度分類>(基準)>

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

○modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸、循環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	参考にするべき点
0. まったく症候がない	自覚症状およ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	自覚症状およ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: 発症以前の活動がすべ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。

循環 (C)

	活動度制限	不整脈	BNP(pg/ml)	LVEF
0	症状無し	無し	<20pg/ml	
2	NYHA I	散発する心室・上室性期外収縮、I度房室ブロック	20-50pg/ml	>55%
3	NYHA II	非持続性心室頻拍または心房細動など、上室性頻脈性不整脈、II度房室ブロック、洞不全症候群	50-100pg/ml	40-55%
4	NYHA III	持続性心室頻拍または心室細動、完全房室ブロック	>100pg/ml	20-40%
5	NYHA IV			<20%

活動制限、不整脈、BNP、LVEFのうち最大の点数を採用する

※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、直近6カ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

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

1-5 遺伝性周期性四肢麻痺

○ 概要

1. 概要

発作性の骨格筋の脱力・麻痺をきたす遺伝性疾患で、血清カリウム値の異常を伴うことが多い。発作時の血清カリウム値により低カリウム性周期性四肢麻痺と高カリウム性周期性四肢麻痺に分類される。

2. 原因

骨格筋型カルシウムチャンネル α サブユニット(*CACNA1S*)や骨格筋型ナトリウムチャンネル α サブユニット(*SCN4A*)の遺伝子異常が原因となる。周期性四肢麻痺に不整脈(QT(QU)延長)と骨格奇形を伴う Andersen-Tawil 症候群では、カリウムチャンネル(*KCNJ2*, *KCNJ5*)の遺伝子異常が原因となる。変異が見出せない例もあることから他にも原因遺伝子が存在すると考えられる。

3. 症状

脱力発作の持続は1時間から数日まで、程度も下肢のみといった限局性筋力低下から完全四肢麻痺までである。発作頻度も毎日から生涯に数回までとかなり幅がある。顔面・嚥下・呼吸筋の麻痺はあまり見られず、感覚や膀胱直腸障害はない。高カリウム性は低カリウム性より程度も軽く持続も短い。いっぽう、初回発作は低カリウム性が思春期ごろであるのに対し、高カリウム性は小児期と早い。発作の誘発因子として、低カリウム性では高炭水化物食、運動後の安静など、高カリウム性であれば寒冷、運動後の安静などがある。特殊なタイプとして周期性四肢麻痺に不整脈(QT(U)延長)と骨格奇形を合併する Andersen-Tawil 症候群がある。

高カリウム性では筋強直現象を臨床的にあるいは電気生理学的にしばしば認める。発作間欠期には筋力低下を認めないことが多いが、とくに低カリウム性において進行性・持続性の筋力低下を示す例が存在する。

4. 治療法

根本治療は無く、麻痺発作急性期の対症療法、間欠期の麻痺予防治療に分けられるが、十分な効果が得られないこともしばしばである。

麻痺発作時の急性期治療としては、低カリウム性ではカリウムの経口あるいは経静脈投与が中心となる。重度の麻痺発作では投与にも関わらず、カリウム値の上昇が投与開始直後はなかなか見られないことが多い。高カリウム性では麻痺は軽度で持続も短いことが多いが、高カリウムによる不整脈、心停止に注意する必要がある。

麻痺の予防として低カリウム性および高カリウム性の両方にアセタゾラミドが有効な例があるが、逆に無効や増悪例もある。その他に、低カリウム性では徐放性のカリウム製剤、カリウム保持性利尿薬、高カリウム性ではカリウム喪失性利尿薬なども用いられる。

5. 予後

小児期から中年期まで麻痺発作を繰り返すが、初老期以降回数が減ることが多い。進行性・持続性の筋力低下を示す症例が少なからずあり、低カリウム性の約 1/4 に認められるとされる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 1000 人

2. 発病の機構

不明(骨格筋型カルシウムあるいはナトリウムチャンネル遺伝子異常による事が多いが発病機構は不明)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである)

4. 長期の療養

必要(幼少期から長期にわたり発作を繰り返す。一部は進行性の筋力低下を示す)

5. 診断基準

あり(研究班作成)

6. 重症度分類

持続性筋力低下については Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。持続性筋力低下を示さない症例は研究班作成の麻痺発作重症度において **中等重症以上** を満たす場合を対象とする。

○ 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 教授 青木正志

<診断基準>

1)または、2)の確実例、ほぼ確実例を対象とする。

1) 遺伝性低カリウム性周期性四肢麻痺

確実例

①②③に加え⑥あるいは⑦を認め、除外診断を除外できること(①の項目を一部しか満たさない場合、④⑤を認めること)

ほぼ確実例

①②③④を認め、除外診断を除外できること(①の項目を一部しか満たさない場合、⑤を認めること)

- ① 以下のすべての特徴を持つ麻痺(筋力低下)発作を呈する
 - 意識は清明
 - 発作時血清カリウム濃度が著明な低値を示す
 - 呼吸筋・嚥下筋は侵されない
 - 発作持続は数時間から1日程度
 - 発作は夜間から早朝に出現することが多い
 - 激しい運動後の休息、高炭水化物食あるいはストレスが誘因となった発作がある
- ② 発症は5歳から20歳
- ③ 発作間欠期には、筋力低下やCK上昇を認めない
- ④ 針筋電図でミオトニー放電を認めない
- ⑤ 発作間欠期にProlonged exercise test(運動試験)で振幅の漸減現象を認める(注1)
(麻痺発作時の臨床的観察ができていない場合には有用)
- ⑥ 常染色体性優性遺伝の家族歴がある
- ⑦ 骨格筋型CaあるいはNaチャンネル α サブユニットの遺伝子に本疾患特異的な変異を認める(注2)

除外診断 二次性低カリウム性周期性四肢麻痺の原因となる下記疾患の鑑別が必須

甲状腺機能亢進症

アルコール多飲

K排泄性の利尿剤 カンゾウ(甘草)の服用

原発性アルドステロン症、Bartter症候群、腎細尿管性アシドーシス

慢性下痢・嘔吐

参考事項

- 女性は男性に比べ症状が軽いことが多く、遺伝歴が見逃されることがある
- 発作からの回復期にはむしろ血清カリウム値が一時的に高値を示すことがある
- 高カリウム性周期性四肢麻痺に比べ麻痺発作の程度は重く、持続も長い
- 発作間欠期には筋力低下を認めないが一部に進行性に軽度の筋力低下を示すことがある
- 筋生検は診断のために必要ではないが、空胞、tubular aggregateを認めることがある
- 特殊なタイプとして低カリウム性周期性四肢麻痺に不整脈、骨格変形を合併するAndersen-Tawil症候群がある(原因遺伝子は、内向き整流カリウムチャンネル)

注1 Prolonged exercise test について

典型的な麻痺発作が確認出来ない症例では、Prolonged exercise testによる麻痺の再現が有用である。長時間運動負荷(15-45秒ごとに3-4秒の短い休息を入れながら、2-5分間の負荷)後に最初は1-2分毎、その後は5分毎に、30-45分にわたってCMAPを記録する。一般に40%以上のCMAP振幅・面積の低下がある場合異常と判定されるが、人種差が指摘されており注意を要する。(臨床神経生理学 2001; 29: 221-7、Ann

Neurol 2004; 56: 650-661 など参照)

注2 本疾患特異的な変異

骨格筋型 Na チャネル α サブユニットの遺伝子の変異によっては、低カリウム性周期性四肢麻痺のみならず高カリウム性周期性四肢麻痺、先天性筋無力症候群などの原因ともなる。

2) 遺伝性高カリウム(正カリウム)性周期性四肢麻痺

確定

- ①②③に加え⑥あるいは⑦を認め、除外診断を除外できること(①の項目を一部しか満たさない場合、⑤を認めること)

ほぼ確定

- ①②③④を認め、除外診断を除外できる(①の項目を一部しか満たさない場合、⑤を認めること)

① 以下のすべての特徴を持つ麻痺(筋力低下)発作を呈する

意識は清明

発作時血清カリウム濃度が高値あるいは正常を示す

呼吸筋・嚥下筋は侵されない

発作持続は数 10 分から数時間程度

寒冷、果物など高カリウム食の摂取、空腹あるいは安静(不動)が誘因となった発作がある

② 発症は 15 歳まで

③ 発作間欠期には通常筋力低下を認めない

④ ミオトニーを認める 1)あるいは2)

- 1) 臨床的にミオトニー現象(筋強直現象)を認める

(具体例)

眼瞼の強収縮後に弛緩遅延がみられる(lid lag)

手指を強く握った後に弛緩遅延が認められる(把握ミオトニー)

診察用ハンマーで母指球や舌などを叩くと筋収縮が見られる(叩打ミオトニー)

なお、ミオトニーの程度は、軽い筋のこわばり程度で気づきにくいものもある

繰り返しの増悪(パラミオトニー)、寒冷での悪化を認めることがある

- 2) 針筋電図でミオトニー放電を認める

⑤ 発作間欠期に Prolonged exercise test(運動試験)で振幅の漸減現象を認める(注1)

(麻痺発作時の臨床的観察ができていない場合には有用)

⑥ 常染色体性優性遺伝の家族歴がある

⑦ 骨格筋型 Na チャネルの α サブユニットの遺伝子に本疾患特異的な変異を認める(注2)

除外診断 二次性高カリウム性周期性四肢麻痺の原因(K保持性の利尿薬、アジソン病、腎不全など)および他のミオトニーを呈する疾患(筋強直性ジストロフィーや先天性ミオトニーなど)

参考事項

- 先天性パラミオトニー、カリウム惹起性ミオトニー(Na チャネルミオトニー)と症状がオーバーラップする疾患である。それぞれの特徴・鑑別などについては別紙参考。
- 発作時に筋痛を伴うことがある
- 発作からの回復期にはむしろ血清カリウム値が一時的に低値を示すことがある
- 低カリウム性周期性四肢麻痺に比べ麻痺発作の程度は軽く、持続も短い
- 発作間欠期には筋力低下を認めないが CK 上昇は認めることがある。一部に進行性に軽度の筋力低下を示すことがある
- 筋生検は診断のために必要ではないが、空胞、tubular aggregate を認めることがある

注1 Prolonged exercise test について

典型的な麻痺発作が確認出来ない症例では、Prolonged exercise test による麻痺の再現が有用である。長時間運動負荷(15-45 秒ごとに 3-4 秒の短い休息を入れながら、2-5 分間の負荷)後に最初は 1-2 分毎、その後は 5 分毎に、30-45 分にわたって CMAP を記録する。一般に 40%以上の CMAP 振幅・面積の低下がある場合異常と判定されるが、人種差が指摘されており注意を要する。(臨床神経生理学 2001; 29: 221-7、Ann Neurol 2004; 56: 650-661 など参照)

注2 本疾患特異的な変異

骨格筋型 Na チャネル α サブユニットの遺伝子の変異によっては、高カリウム性周期性四肢麻痺のみならず低カリウム性周期性四肢麻痺、先天性筋無力症候群などの原因ともなる。

<重症度分類>

非発作時における持続性筋力低下については Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。持続性筋力低下を示さない症例や Barthel Index で 85 点以上の症例は研究班作成の麻痺発作重症度において中等重症以上を満たす場合を対象とする。

麻痺発作重症度 （最低 6 カ月の診療観察期間の後に判定する）

軽症

歩行に介助を要する状態が 1 時間以上続く麻痺発作のあった日が、平均で月に 1 日未満

中等症

歩行に介助を要する状態が 1 時間以上続く麻痺発作のあった日が、平均で月に 1 日以上

重症

歩行に介助を要する状態が 1 時間以上続く麻痺発作のあった日が、平均して月に 4 日以上

○機能的評価:Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

2-11 エーラス・ダンロス症候群

○ 概要

1. 概要

エーラス・ダンロス症候群(EDS)は、皮膚、関節、血管など全身的な結合組織の脆弱性に基づく遺伝性疾患である。その原因と症状から、6つの主病型(古典型、関節型、血管型、後側彎型、多発関節弛緩型、皮膚脆弱型)に分類されており、全病型を合わせた推定頻度は約1/5000人とされている。さらに、最近、難治性疾患克服研究事業研究班において見出し、疾患概念を確立した「D4ST1欠損に基づくEDS(DDEDS)」を含め、新たな病型が発見されている。

2. 原因

コラーゲン分子またはコラーゲン成熟過程に関与する酵素の遺伝子変異に基づく。古典型はV型コラーゲン(*COL5A1*、*COL5A2*)遺伝子変異により、血管型EDSはⅢ型コラーゲン(*COL3A1*)遺伝子変異より、後側彎型EDSはコラーゲン修飾酵素リジルヒドロキシラーゼ(*PLOD*)遺伝子変異により、多発関節弛緩型EDSはI型コラーゲン(*COL1A1*、*COL1A2*)遺伝子変異により、皮膚脆弱型はプロコラーゲンI N-プロテナーゼ(*ADAMTS2*)遺伝子変異により、DDEDSは*CHST14*遺伝子変異により発症する。しかし、それぞれの遺伝子変異がどのような機序で多系統の合併症を引き起こすのか、治療につながる詳細な病態は不明である。

3. 症状

古典型においては、皮膚の脆弱性(容易に裂ける、萎縮性瘢痕をきたす)、関節の脆弱性(柔軟、脱臼しやすい)、血管の脆弱性(内出血しやすい)、心臓弁の逸脱・逆流、上行大動脈拡張を呈する。関節型EDSにおいては、関節の脆弱性が中心(脱臼・亜脱臼、慢性疼痛)である。血管型EDSにおいては、動脈解離・瘤・破裂、腸管破裂、子宮破裂といった重篤な合併症を呈するとともに、小関節の弛緩、特徴的顔貌、皮下静脈の透見などの身体的特徴がある。DDEDSでは、進行性結合組織脆弱性(皮膚過伸展・脆弱性、全身関節弛緩・慢性脱臼・変形、巨大皮下血腫、心臓弁の逸脱・逆流、難治性便秘、膀胱拡張、眼合併症など)および発生異常(顔貌の特徴、先天性多発関節拘縮など)を伴う特徴的な症状を呈する。

4. 治療法

古典型EDSにおける皮膚、関節のトラブルに対しては、激しい運動を控えることやサポーターを装着するなどの予防が有用である。皮膚裂傷に対しては、慎重な縫合を要する。関節型EDSにおいては、関節を保護するリハビリテーションや補装具の使用、また疼痛緩和のための鎮痛薬の投与を行う。血管型EDSの動脈病変については、定期的な画像検査・発症時の慎重な評価と治療を行う(できる限り保存的に、進行性の場合には血管内治療を考慮)。最近、 β 遮断薬セリプロロールの動脈病変予防効果が期待されている。腸管破裂の発症時には、迅速な手術が必要である。DDEDSにおいては、定期的な骨格系(側彎、脱臼)の評価、心臓血管の評価、泌尿器系、眼科の評価、必要に応じた整腸剤・緩下剤内服などが考慮される。

5. 予後

患者は、小児期・若年成人期から生涯にわたり、進行性の結合組織脆弱性関連症状(皮膚・関節・血管・内臓の脆弱性、疼痛など)を有し、QOL の低下を伴う。古典型 EDS では、反復性皮膚裂傷、全身関節脱臼、疼痛により QOL が低下する。関節型 EDS では、時に進行性の全身関節弛緩による運動機能障害、反復性脱臼、難治性疼痛、自律神経失調症、過敏性腸炎症状、慢性呼吸不全により、著しい QOL の低下を伴う(車椅子、寝たきり)。血管型 EDS では、動脈解離・瘤・破裂を中心に、腸破裂、妊娠中の子宮破裂など臓器破裂による若年成人死亡の危険性が高い。欧米の大規模調査では、20 歳までに 25%が、40 歳までに 80%が生命に関わる重大な合併症を生じ、死亡年齢の中央値は 48 歳である。DDEDS では、進行性全身骨格変形による運動機能障害・反復性巨大皮下血腫により著しい QOL の低下を伴う(車椅子、寝たきり)。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 20,000 人
2. 発病の機構
不明(コラーゲン分子・修飾酵素の遺伝子変異によるが全貌は不明、関節型では原因遺伝子も不明)
3. 効果的な治療方法
未確立(血管型 EDS ではセリプロロールの動脈病変予防効果が期待。他病型では対症療法のみである)
4. 長期の療養
必要(全病型において進行性である)
5. 診断基準
あり(国際専門家会議による診断基準及び研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類
 1. 小児例(18 才未満)
小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。
 2. 成人例
 - 1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。
 - 1)先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。
 - 2)(当該疾病が原因となる解離や梗塞などの)動脈合併症や消化管を含む臓器破裂を 1 回以上発症した場合。
 - 3)患者の手掌大以上の皮下血腫が年間 5 回以上出現した場合。

○ 情報提供元

「エーラス・ダンロス症候群(主に血管型および新型)の実態把握および診療指針の確立」(EDS 班)

研究代表者: 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部・准教授・古庄知己

「デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損に基づくエーラス・ダンロス症候群の病態解明と治療法の開発」

研究代表者: 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部・准教授・古庄知己

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

＜診断基準＞

以下のいずれかの病型として確定診断された場合と古典型エーラス・ダンロス症候群については臨床診断された場合を対象とする。

1. 古典型エーラス・ダンロス症候群の診断基準

A. A. 症状の大基準を全て認める場合、古典型エーラス・ダンロス症候群と臨床診断する。A. 症状の大基準のうち2項目を有することより古典型エーラス・ダンロス症候群を疑い、Bに該当する場合も、古典型エーラス・ダンロス症候群と診断が確定する。

症状を複数認めることにより古典型エーラス・ダンロス症候群を疑い、Bに該当する場合、古典型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

A. 症状

＜大基準＞皮膚過伸展性(※別表1参照)、広い萎縮性瘢痕(※別表1参照)、関節過動性(※別表2参照)–

＜参考所見:小基準＞スムーズでベルベット様の皮膚、軟属腫様偽腫瘍、皮下球状物、関節過動性による合併症(捻挫、脱臼、亜脱臼、扁平足)、筋緊張低下・運動発達遅滞、内出血しやすい、組織過伸展・脆弱性による合併症(裂孔ヘルニア、脱肛、頸椎不安定性)、外科的合併症(術後ヘルニア)、家族歴

B 遺伝学的検査

COL5A1、COL5A2 遺伝子等の変異(古典型 EDS)

2. 関節型エーラス・ダンロス症候群の診断基準

A. 症状を複数認めることにより関節型エーラス・ダンロス症候群を疑い、Bに該当する場合、関節型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

A. 症状

＜大基準＞全身性関節過動性、柔らかい皮膚、皮膚・関節・血管・内臓脆弱性なし

＜小基準＞家族歴、反復性関節(亜)脱臼、慢性疼痛(関節、四肢、背部)、内出血しやすい、機能性腸疾患(機能性胃炎、過敏性腸炎)、神経因性低血圧・起立性頻脈、高く狭い口蓋、歯芽密生

B 遺伝学的検査

TNXB 遺伝子等の変異(関節型 EDS の少数例)

3. 血管型エーラス・ダンロス症候群の診断基準

A. 症状を複数認めることにより血管型エーラス・ダンロス症候群を疑い、BもしくはCに該当する場合、血管型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

A. 症状

＜大基準＞動脈破裂、腸管破裂、妊娠中の子宮破裂、家族歴

<小基準>薄く透けた皮膚、内出血しやすい、顔貌上の特徴、小関節過動性、腱・筋肉破裂、若年発症静脈瘤、内頸動脈海綿静脈洞ろう、(血)気胸、慢性関節(亜)脱臼、先天性内反足、歯肉後退

B. 検査所見

生化学所見: 培養皮膚線維芽細胞中のⅢ型プロコラーゲン産生異常

C 遺伝学的検査

COL3A1 遺伝子等の変異

4. 後側彎型エーラス・ダンロス症候群の診断基準

A. 症状を複数認めることにより後側彎型エーラス・ダンロス症候群を疑い、BもしくはCに該当する場合、後側彎型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

A. 症状

後側彎型 EDS:

<大基準>皮膚脆弱性、+皮膚過伸展性(※別表1参照)、全身関節弛緩、筋緊張低下、進行性側彎、眼球破裂(強膜脆弱性)

<小基準> 広い萎縮性瘢痕(※別表1参照)、マルファン症候群様の体型、中等度サイズ動脈の破裂、運動発達遅滞

B. 検査所見

生化学所見: ①尿中リジルピリジノリン/ヒドロキシリジルピリジノリン比上昇

C. 遺伝学的検査

PLOD 遺伝子等の変異

5. 多発関節弛緩型エーラス・ダンロス症候群の診断基準

A. 症状を複数認めることにより多発関節弛緩型エーラス・ダンロス症候群を疑い、BもしくはCに該当する場合、多発関節弛緩型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

A. 症状

<大基準>反復性亜脱臼を伴う重度全身性関節過動性(※別表2参照)、先天性両側股関節脱臼

<小基準>皮膚過伸展性(※別表1参照)、組織脆弱性(萎縮性瘢痕(※別表1参照)を含む)、内出血しやすい、筋緊張低下、後側彎、骨密度低下

B. 検査所見

生化学所見: I 型プロコラーゲンプロセッシングの異常

C. 遺伝学的検査

COL1A1、*COL1A2* 遺伝子等の変異

6. 皮膚脆弱型エーラス・ダンロス症候群の診断基準

A. 症状を複数認めることにより皮膚脆弱型エーラス・ダンロス症候群を疑い、BもしくはCに該当する場合、皮膚脆弱型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

A. 症状

<大基準>重度の皮膚脆弱性、垂れ下がりゆるんだ皮膚

<小基準>内出血しやすい、前期破水、大きいヘルニア(臍、そけい)

B. 検査所見

生化学所見: I型プロコラーゲンプロセッシングの異常

C. 遺伝学的検査

ADAMTS2 遺伝子等の変異

7. デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損型エーラス・ダンロス症候群の診断基準

A. 症状を複数認めることによりデルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損型エーラス・ダンロス症候群を疑い、BもしくはCに該当する場合、デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

A. 症状

D4ST1 欠損に基づくEDS:

<大基準>顔貌上の特徴(大きい大泉門, 眼間開離, 眼瞼裂斜下, 青色強膜, 短い鼻, 低形成の鼻柱, 低位かつ後傾した耳介, 高口蓋, 長い人柱, 薄い上口唇, 小さい口, 小さく後退した下顎)、骨格症状(内転母指、内反足を含む多発関節拘縮)

B. 検査所見

生化学所見: 尿中デルマタン硫酸欠乏

病理所見: 電顕にてコラーゲン細線維のパッキング不全

C. 遺伝学的検査

CHST14 遺伝子等の変異

別表1:皮膚過伸展評価

1) 皮膚過伸展L (cm)

- 0点 3.0cm未満
- 1点 3.0以上-4.0cm未満
- 2点 4.0以上-5.0cm未満
- 3点 5.0cm以上

2) 萎縮性瘢痕

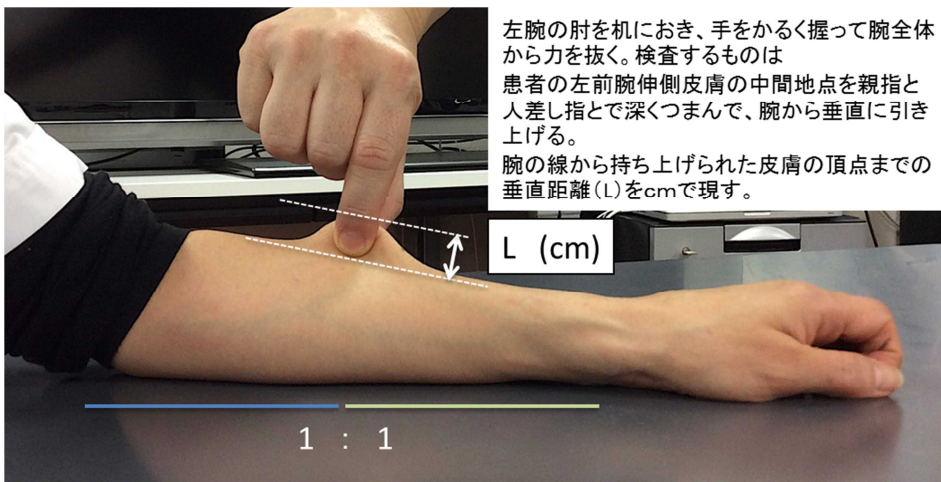
(外傷を受けやすい四肢、顔面前額の隆起しない
長径1cm以上の白色萎縮性瘢痕)

- 0点 なし
- 1点 1-2個
- 2点 3-5個
- 3点 6個以上

診断基準:

皮膚過伸展 と萎縮性瘢痕を合計して4点以上を陽性とする。

なお、前腕皮膚過伸展テストを行う際は、下記の通り実施する。



左腕の肘を机におき、手をかかき握って腕全体から力を抜く。検査するものは患者の左前腕伸側皮膚の中間地点を親指と人差し指とで深くつまんで、腕から垂直に引き上げる。
腕の線から持ち上げられた皮膚の頂点までの垂直距離(L)をcmで現す。

別表2:関節過動性 (Beighton による関節可動性亢進 判定基準)

関節/所見	陰性	片側	両側
手関節の過伸展により手指と前腕が平行になる	0	1	2
拇指の過屈曲による前腕との接触	0	1	2
肘関節の 10 度以上の過伸展	0	1	2
膝関節の 10 度以上の過伸展	0	1	2
膝伸展位で脊柱を前屈させ手掌が床につく	0	1	

5 点以上で関節可動性亢進とみなされる。



<重症度分類>

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

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

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

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

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

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

2) (当該疾病が原因となる解離や梗塞などの動脈合併症や消化管を含む臓器破裂を1回以上発症した場合。

3) 患者の手掌大以上の皮下血腫が年間5回以上出現した場合。(ただし、同じ場所に出現した皮下血腫は一旦消失しないものについては1回と数えることとする。また、異所性に出現した場合に同時発症の際は2回まではカウント可とする。)

※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、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

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

2-30 コケイン症候群

○ 概要

1. 概要

コケイン症候群(Cockayne syndrome ; CS)は紫外線性 DNA 損傷の修復システム、特にヌクレオチド除去修復における転写共益修復(転写領域の DNA 損傷の優先的な修復)ができないことにより発症する常染色体劣性遺伝性の早老症である。1936年にイギリスの小児科医 Cockayne により「視神経の萎縮と難聴を伴い発育が著明に低下した症例」として最初に報告された。日光過敏症、特異な老人様顔貌、皮下脂肪の萎縮、低身長、著明な栄養障害、視力障害、難聴なども伴う稀な疾患で、常染色体劣性形式で遺伝する。CSの本邦での発症頻度は2.7/100万人である。

2. 原因

CSの責任遺伝子はヌクレオチド除去修復系に関わる CSA(5q12.1)、CSB(10q11.23)、色素性乾皮症(xeroderma pigmentosum ; XP)B・D・G群の原因である XPB(2q14.3)、XPD(19q13.32)、XPG(13q33.1)の5つである。CS患者の責任遺伝子は25%がCSA、75%がCSBであり、XP遺伝子関連は非常に稀である。これらの遺伝子異常により何故CSに老人様顔貌、発育不全、栄養障害、眼症状などの多彩な臨床症状が起きるのかは未だに不明である。

3. 症状

光線過敏症、特有の早老様顔貌(小頭、目のくぼみ、皮下脂肪萎縮)、著明な発育・発達遅延 網膜色素変性、感音性難聴など多彩な症状を呈する。各種症状は乳児期に出現し年齢とともに進行する。CTでは脳幹(特に基底核)の石灰化、MRIでは脱髄性変化がみられる。CSは臨床的にI型(古典型)、II型(先天性、生下時から著明な発育障害あり)、III型(遅発型、成人発症)の3型に分類される。その他、色素性乾皮症(xeroderma pigmentosum ; XP)との合併型(XP/CS)もある。本邦でみられるCSはほとんどがI型症例である。典型例(古典型)では著明な発育不全、重篤な栄養障害がみられ、思春期までに完全に失明し聴力を失う。関節の拘縮、筋緊張は年齢とともに徐々に進行する。患児は10歳を超えれば歩行困難で車椅子生活となり、思春期には経口摂取が困難となり経鼻栄養が必要になる。う歯も好発する。転倒による外傷に加え15歳前後からは腎障害、肝機能障害、心血管イベント、高血糖、呼吸器系・尿路系感染症の合併に留意する。

4. 治療法

CSは単一遺伝子疾患であるため根治的治療法はない。CSは紫外線からの遮光、補聴器や眼鏡の使用に加え、栄養障害、感染、腎障害、肝障害、糖尿病などに対する対症療法が行われている。関節の拘縮、筋緊張に対してはリハビリが有用である。

5. 予後

CS患者は経過中重篤な栄養障害、感染症や腎障害を合併しやすく、予後はIII型を除いてきわめて不良

である。Ⅰ型 CS は 15～20 歳、Ⅱ型 CS、XP 合併型は 5 歳までに死亡することが多い。極めて稀なⅢ型 CS では 60 歳生存例もある。患者予後は腎障害、心血管イベント、呼吸器系・尿路系感染の進行度、重度による。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
100 人未満
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常によるとされている)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養
必要(10 歳を超えれば歩行困難で車椅子生活となり、徐々に聴力、視力を失い、経口摂取も困難となる)
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
CS 重症度分類を用いて Grade 2 以上を対象とする。

○ 情報提供元

「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」

研究代表者 久留米大学皮膚細胞生物学研究所教授 橋本 隆

<診断基準>

確定診断例を対象とする

コケイン症候群の診断基準

①CSの各種症状

主徴候

(1) 著明な成長障害

- ・2歳で身長、体重、頭囲が5パーセンタイル以下
- ・2歳以降はさらにパーセンタイル値が減少する。I型、XP合併型では生後1歳前後から、II型では出生時から確認できるが、III型では成人期以降に出現あるいはみられないこともある)

(2) 精神運動発達遅延

- ・言葉や歩行の発達が極めて遅いなどで気づかれる

(3) 早老様の特徴的な顔貌*1

- ・2歳前後で傾向が始まる、III型ではみられない場合あり

(4) 日光過敏症状

- ・臨床像はサンバーン様の紅斑、浮腫、水疱形成
- ・既往歴含む、思春期以降は軽減傾向あり

副徴候*2 (乳児期には稀で幼児期以降に始まることが多い)

(5) 大脳基底核石灰化、(6) 感音性難聴、(7) 網膜色素変性症

その他の徴候(年齢とともに出現、進行するが、CSに対する特異性は低い)

- (8) 白内障(II型では生下時から)、(9) 足関節拘縮(II型では生下時から)
(10) 視神経萎縮(II型では生下時から)、(11) 脊椎後弯、(12) 齲歯、(13) 手足の冷感
(14) 性腺機能低下、(15) 睡眠障害、(16) 肝機能障害、(17) 耐糖能異常

予後に影響する合併症

- (18) 腎機能障害、(19) 呼吸器感染、(20) 外傷、(21) 心血管障害

CS の診断基準（確定診断のためのガイドライン）

前述の症状の中で(1)～(4)のうち2項目以上の主徴候があれば CS を鑑別疾患として検討する。

- A. 遺伝子検査で CS 関連遺伝子に病的変異 * 3 が同定される: CS と確定診断
- B. 遺伝子検査で CS 関連遺伝子の病的変異 * 3 が未確定あるいは遺伝子解析未実施の場合
 - a. 症状(1)～(4)のうち2項目以上あり、DNA 修復試験 * 4 での異常所見(修復能の低下があり、その低下は既知の CS 関連遺伝子 * 3 導入で相補あり)を認めれば CS と確定診断する
 - b. 主徴候(1)～(4)をすべてみたし、DNA 修復試験での異常所見(修復能の低下があり、その低下は既知の CS 関連遺伝子導入で相補せず、あるいは相補性試験未実施)を認めれば CS と確定診断する
 - c. DNA 修復試験未実施の場合
 - 1)主徴候(1)～(4)すべて、副徴候(5)～(7)のうち 2 項目以上
 - 2)その他の臨床所見、血液・画像など各種データで他疾患(色素性乾皮症、ポルフィリン症など)が否定される
 - 3)同胞が同様の症状から CS と確定診断されている
 - 1)に加え 2)もしくは 3)があれば DNA 修復試験が未実施であっても CS と確定診断できる

* 1 くぼんだ眼と頬、鳥の嘴様の鼻など一見老人様に見える顔貌

* 2 副徴候に関して、(5)～(6)は典型例では2歳前後までには確認できるが、(7)は年長になって出現することが多い。

* 3 CS 関連遺伝子とは *CSA*(5q12.1)、*CSB*(10q11.23)、*XPB*(2q14.3)、*XPD*(19q13.32)、*XPG*(13q33.1)

* 4 DNA 修復試験: 紫外線感受性試験、宿主細胞回復を指標にした DNA 修復能測定、相補性試験、紫外線照射後 RNA 合成試験など

<重症度分類>

CS 重症度分類を用いて Grade 2 以上を対象とする。

CS の進行の速さは前述の疾患概要に示した臨床型分類に一致する。すなわち、Ⅲ型は思春期以降発症で進行も緩徐であり、Ⅰ型は CS の典型型で 2 歳頃から CS 症状を示し始め、学童期以降は重症化する。Ⅱ型は出生時から様々な症状を呈し、XP 合併型も出生後の症状の進行が速く合併症も早期に出現するため、予後はきわめて不良である。以下の重症度分類はすべての CS 病型に適応できる。

CS 重症度評価のためのスコアシート

各種所見					点数
日光過敏	正常:0	あり:1			
視力	正常:0	低下(眼鏡不要):1	低下(眼鏡必要):2		失明:6
聴力	正常:0	低下(補聴器不要):1	低下(補聴器必要):2		聴力なし:6
知的機能	正常:0		障害あり(日常生活可能):2		日常生活困難:6
移動	障害なし:0		歩行障害(車椅子不要):2	車椅子:3	
食事	経口摂取可能:0				経口摂取不可能:6
腎障害	なし:0				あり:6
総計					

CS 重症度分類

CS 重症度	CS 重症度スコアの総計	stage of CS
grade 1 (pre-severe)	0~2	early CS
grade 2 (severe)	3~5	progressing CS
grade 3 (very severe)	6 以上	advanced CS

Grade 2 以上を重症とする。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

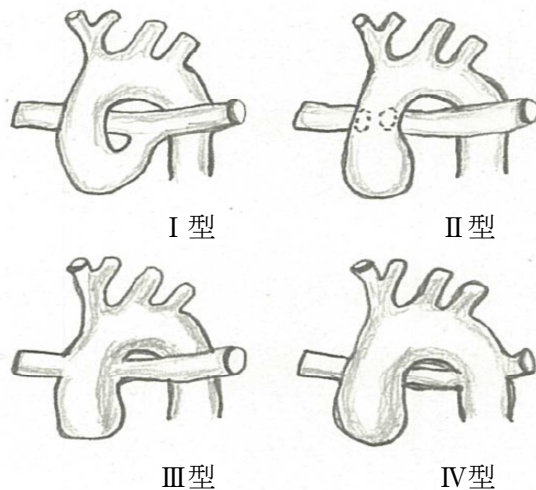
3-1 総動脈幹遺残症

○ 概要

1. 概要

一般的に大きな心室中隔欠損を有し、左右両心室から単一の動脈に血液を駆出することで、大動脈、肺動脈、および冠動脈に血液を供給する先天性心疾患である。肺血圧を伴う肺血流増多と、総動脈幹弁形成不全による弁逆流により、出生後ただちに心不全症状を呈することが多い。

Collett and Edwards の分類



2. 原因

正常兩大血管の発生過程においては、右心室原基と大動脈囊の間に発生した円錐動脈幹の左右両側から隆起が出現し、癒合することで円錐動脈幹中隔が形成され、最終的に大動脈と肺動脈に分離する。本症は隆起が形成されないか、または発達が不十分で癒合できず、動脈幹中隔が形成されなかったためである。心臓発生異常の起因となる原因は不明である。

3. 症状

新生児期または乳児期早期に重篤な心不全症状で発症することが多い。症状の重さは肺血流量と総動脈幹弁逆流の程度に依存する。チアノーゼには気づかれない症例もある。総動脈幹弁逆流が多い症例では、bounding pulse を認める。

4. 治療法

【内科的治療】

薬物による心不全治療を行うが、出生後肺血管抵抗が低下すると肺血流量は増加し、心不全コントロー

ルは困難となる。

【外科的治療】

肺血流増多による肺高血圧および心不全症例には、姑息手術として肺動脈絞扼術を施行する。最終的な根治手術として Rastelli 手術を施行する。総動脈幹弁の形態異常が強い症例では弁形成、弁置換手術や homograft による大血管再建術も施行される。心臓移植が必要となる症例もある。

5. 予後

手術を施行しない自然歴は極めて不良のため、新生児期または乳児期早期の手術が必要である。新生児期の死亡例は多く、姑息手術後の死亡例も少なくない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 500 人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(手術療法も含め根治療法は確立されていない)
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり(日本小児循環器学会作成の診断基準あり)
6. 重症度分類
NYHA 心機能分類Ⅱ度以上、または 100%酸素投与下でも経皮酸素飽和度 \leq 85%を対象とする。

○ 情報提供元

日本循環器学会、日本小児循環器学会、日本成人先天性心疾患学会

<診断基準>

総動脈管幹遺残症の診断基準

臨床所見

臨床像は肺血流量と総動脈幹弁の逆流の程度による。肺血流量は程度の差こそあれ多くなるため、肺高血圧を伴う心不全症状が主体である。総動脈幹弁逆流により心不全症状は悪化する。チアノーゼは必発であるが、肺血流量の多さで程度は軽くなる。

理学所見としてⅡ音は単一で亢進する。総動脈幹弁逆流のために相対的狭窄ともなり、to and fro murmur が聴取される。

【胸部 X 線所見】

心拡大は必発であるが、肺血流量と総動脈幹弁逆流の程度による。
心基部は総動脈幹のため狭小化する。

【心電図】

電気軸は正常軸から右軸を呈し、左房負荷所見と右室肥大所見を呈する。

【心エコー図】

- ①総動脈幹は大きな心室中隔欠損の上で、両心室に騎乗する。
- ②肺動脈は総動脈幹から主肺動脈または左右肺動脈が別々に分枝する。
- ③総動脈幹弁は症例により2弁～6弁とさまざまであるが、程度の差こそあれ弁逆流を認める。

【心臓カテーテル・造影所見】

- ①総動脈幹から上行大動脈および肺動脈にカテーテルの挿入が可能である。
- ②肺高血圧を呈する。
- ③両心室いずれの造影においても総動脈幹を介して、大動脈と左右の肺動脈が造影される。総動脈幹造影により弁逆流を認める。

【診断】

心エコーまたは心臓カテーテル検査のいずれかにおいて、①～③の全てを満たす場合を総動脈幹遺残症と診断する。

<重症度分類基準>

NYHA 心機能分類Ⅱ度以上を対象とする。または100%酸素投与下でも経皮酸素飽和度 \leq 85%

NYHA 分類

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

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

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

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

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

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

3-7 ギャロウェイ・モワト症候群

○ 概要

1. 概要

ギャロウェイ・モワト(Galloway-Mowat)症候群は、腎糸球体硬化症(ネフローゼ)、小頭症(てんかん、精神運動遅滞)を2主徴とし、顔面・四肢奇形を合併する症候群である。

2. 原因

腎糸球体上皮細胞と中枢神経ニューロンに共通する細胞機能障害(細胞分裂、接着、遊走、等)があり、腎糸球体と脳の器官形成プロセスに異常を来すと推測される。原因となる染色体異常や遺伝子変異は、見つかっていない。研究班では収集した20家系についてエクソーム解析を行い、原因変異を探索中である。

3. 症状

腎障害(蛋白尿)と中枢神経障害(てんかん・精神運動遅滞)の二つが診断に必須である。典型的な重症例では、出生早期から大量の蛋白尿(ネフローゼ症候群)を来し、腎不全に進展する。また大脳皮質形成異常や小脳低形成を伴う小頭症があり、難治性てんかんを呈する。一方、腎障害(蛋白尿)、小頭症(てんかん・発達遅滞)の程度が軽く、比較的良好な経過で成人に達する軽症例も見られる。

さまざまな外表奇形を伴うが、障害部位や程度は症例により様々で疾患特異的なものはない。顔面形態異常(前額狭小化、大きく柔らかい後方回転の耳、耳介低位、小下顎、高口蓋、眼間開離)や四肢奇形(くも状指、屈指、母指偏位)を伴う。一般に筋緊張低下があり、斜視、食道裂孔ヘルニアの合併が見られる。

4. 治療法

対症療法を主体とする。ネフローゼ症候群に対しては、免疫抑制療法を試みるが、大部分が治療に抵抗性で末期腎不全に進行する。腎不全に対しては、腹膜透析や腎移植が行われる。てんかんについては、長期の薬物療法が必要となる。

5. 予後

3ヶ月までに発症する早期発症の重症型では、重積てんかんによる精神遅滞や腎機能障害が進行して1-2歳までに死亡することが多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約200人

2. 発病の機構

不明(劣性遺伝子の変異が疑われるが、同定されていない)

3. 効果的な治療方法

未確立(てんかんには薬剤療法、腎不全には腎移植、腹膜透析など腎代替療法)

4. 長期の療養

必要(進行性で、てんかん・精神運動遅滞を伴う腎不全となるため)

5. 診断基準

あり（研究班作成）

6. 重症度分類

必要となる治療に応じて、重、中、軽症の3段階に分類し、重症を対象とする。

情報提供元

「腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究」

研究代表者 神戸大学 小児科学 教授 飯島 一誠

〈診断基準〉

主症状 2 項目を両方満たし、かつ副症状 1 項目以上を有し、さらに鑑別疾患を除外したものを、ギャロウェイ・モワト症候群と診断する。

主症状

1. 中枢神経症状 (難治性てんかん 精神運動遅滞)

典型例では小頭症(頭囲が性別・年齢平均値に比し、 -2 SD 以上小さい)を伴う。理学的に小頭症がなくても CT・MRI で、脳皮質形成異常(脳回異常、白質髄鞘形成不全)や小脳低形成を認める。

2. 腎障害(糸球体硬化症)

典型例では出生 3 ヶ月までに、ネフローゼ症候群(高度蛋白尿(夜間蓄尿で 40mg/hr/m^2 以上)または早朝尿で尿蛋白クレアチニン比 2.0g/gCr 以上, かつ低アルブミン血症(血清アルブミン 2.5g/dL 以下))を呈する。1-3 歳頃からネフローゼが顕性化する軽症例では、まずてんかん症状が先行している場合がある。腎障害は進行して腎不全に至ることが多いが、末期に至る年齢は 3-10 歳あるいはそれ以降までと幅が広い。腎機能が成人期まで保たれ、尿蛋白が中等度(試験紙法 $>2+$, 一日蛋白尿 0.5g/日)にとどまることもある。腎生検では巣状分節性糸球体硬化症を示すことが多い。

副症状 下記の幾つかを、主症状と合併する。

1. 外表奇形

顔面形成異常(前額狭小化、大きくて柔らかい耳、耳介低位、小下顎、高口蓋、眼間開離)

四肢奇形(くも状指、屈指)

2. 筋症状

筋症状(四肢緊張低下、内斜視)

食道裂孔ヘルニア

鑑別診断 先天性糖鎖異常 (congenital disorders of glycosylation), ミトコンドリア呼吸鎖異常 (mitochondria cytopathy), Peroxisome 脂質代謝異常、アミノ酸代謝異常、糖代謝異常(糖原病、ガラクトース血症)、感染症(TORCH)

<重症度分類>

以下のいずれかを満たす場合は対象とする。

重症を対象とする。

重症

下記臓器区分 A、B の各 2 項目のうちから、

それぞれ一つ以上の治療を行っており、かつ継続的に実施する場合(断続的な場合も含めて概ね 6 か月以上)

臓器区分 A: 腎障害(ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群)	
項目 1	ステロイド and/or 免疫抑制療法、それに伴う抗凝固、感染症予防療法
項目 2	腎代替療法(腹膜透析、血液透析、腎移植)
臓器区分 B: 中枢神経障害(脳皮質形成異常)	
項目 1	抗てんかん薬療法
項目 2	胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち一つ

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。

(解説)

腎糸球体と脳皮質の 2 臓器に発達障害が存在することが Galloway-Mowat 症候群の特徴であるため、臓器区分 A(腎障害-ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群)、臓器区分 B(中枢神経障害-脳皮質形成異常)の、両区分(A and B)のそれぞれ 1 項目以上を満たすことが必要である。

重症

下記 臓器区分 A、B-1、B-2 のいずれに該当する場合(断続的な場合も含めて概ね 6 か月以上)

臓器区分 A: 腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合

CKD 重症度分類ヒートマップ

	蛋白尿区分	A1	A2	A3
—	尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)	正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿

					0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m ²)	G1	正常または高 値	≥90		緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽 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

臓器区分 B: 中枢神経障害(脳皮質形成異常)

B-1	<u>難治性てんかん</u> <u>主な抗てんかん薬2~3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。</u> <u>(日本神経学会による定義)</u>
B-2	<u>精神運動発達遅滞、神経症状が下記のいずれかを満たす</u> <u>a 軽度障害(目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)</u> <u>b 中程度障害(目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)</u> <u>c 高度障害(目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)</u> <u>(日本先天性代謝異常学会による定義)</u>

中等症

上記を満たさない、あるいは、一時的に満たしても治療が継続的には必要で無い場合。

軽症

上記治療が不要な場合。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

3-16 閉塞性細気管支炎

○ 概要

1. 概要

閉塞性細気管支炎は、特発性もしくは様々な原因により末梢気道である細気管支の不可逆的閉塞をきたすことにより呼吸不全を呈する疾患である。

2. 原因

病因は不明であるが、免疫学的異常を背景に発症することから、難病としてその機序の解明が求められている。マイコプラズマやウイルス感染、自己免疫疾患、移植医療などの誘因により発症することがあるとされているが、原因が全く推測の出来ない特発性症例もあり、原因や病態は明らかとなっていない。

3. 症状

臨床症状は、乾性咳嗽や労作時呼吸困難である。肺機能検査では、閉塞性換気障害を示す。X線写真は、正常か、わずかに過膨張を示すにすぎず、CTにおいても病勢が進行しなければ、異常ととらえられる所見は乏しい。閉塞性細気管支炎の診断には、組織診断が重要である。しかし、病変が斑紋状分布であること、病変部位を的確に画像的にとらえる手段がないことから、外科的肺生検でも時に組織診断ができないことがある。経過は様々であり、1)急激に発症し、急速に進行するもの、2)急激に発症し病初期は急速に進行するが、その後安定した状態で慢性の経過をたどるもの、3)ゆっくりと発症し、慢性の経過で進行して行くものがある。

4. 治療法

確立された治療法がないことから、治療の目標は、細気管支での炎症を抑制し安定した状態に保つことである。呼吸不全に対しては、慢性閉塞性肺疾患(COPD)に準じた治療が選択される。

5. 予後

病変が不可逆的であることから、予後不良である。最終的に、繰り返す気胸、気道感染、高炭酸ガス血症などで死亡する症例が多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 300~500 人

2. 発病の機構

不明(病因は不明であるが、免疫学的異常を背景に発症することが予想される)

3. 効果的な治療方法

未確立(確立された治療法がないことから、対症療法が実施される)

4. 長期の療養

必要(治癒することはなく、慢性、時に急性に進行する)

5. 診断基準

なし(肺生検による病理診断に依存する)

6. 重症度分類

用いるとすれば、肺移植後の閉塞性細気管支炎症候群に対するBOS病期分類を用いてBOS1以上を対象とする使用する。

○ 情報提供元

「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究班」

「厚生労働科学研究委託業務難治性疾患実用化研究事業 びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究班」

研究代表者 本間栄 東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野(大森) 教授

<診断基準>

Definite を対象とする。

A 症状

1. 労作時呼吸困難
2. 咳嗽
3. 喀痰

B 検査所見

1. 画像検査所見：胸部X線写真は、ほぼ正常かわずかな過膨張。高分解能CTの吸気相・呼気相での撮影における空気捕らえ込み現象。
2. 生理学的所見：肺機能検査により、閉塞性換気障害。
3. 病理所見：肺生検組織により細気管支領域における粘膜下や細気管支周辺の線維化・瘢痕化が斑紋状に分布する。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

びまん性汎細気管支炎、COPD、気管支喘息、間質性肺疾患の鑑別に加え、肺移植や骨髄移植などの移植後発症及び薬剤性や揮発性物質の吸入による閉塞性細気管支炎を除く。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1を満たすこと+Bのうち3を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: Aのうち1を満たすこと+Bのうち1と2を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

閉塞性細気管支炎症候群(BOS)の病期分類を用いてBOS1以上3を対象とする。

表 1 BOS の病期分類

BOS 0	%FEV1 ≥ 80% and FEF25-75 > 75%
BOS 0-p	%FEV1 66-80% and/or FEF25-75 ≤ 75%
BOS 1	%FEV1 51-65%
BOS 2	%FEV1 < 50%

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

3-20 カーニー複合

○ 概要

1. 概要

カーニー複合(Carney 複合)は、粘液腫、皮膚の色素斑、内分泌機能亢進状態を合併した症例をまとめ、1985 年に名付けられた疾患概念であり、このうち2つ以上の症候があれば臨床的に診断されてきた。クッシング症候群、先端肥大症、女性化乳房、思春期早発症、内分泌腺腫瘍など内分泌疾患の合併が多く、それらを契機として診断に結びつくことが多いのも特徴とされる、多発性腫瘍症候群である。

2. 原因

報告症例の約半数が常染色体優性遺伝形式で、残りは散发例である。原因遺伝子座位として 2p16 (CNC type2)あるいは 17q2 (CNC type1)との連鎖が示唆されており、本疾患には異質性がある。さらに、CNC type1 の原因遺伝子として PRKAR1A (protein kinase A regulatory subunit 1- α) が 2000 年に同定されているが、CNC type2 の原因遺伝子は未だ同定されていない。

3. 症状

症状、徴候は生下時に出現していることもあるが、診断時の平均年齢は 20 歳過ぎとされる。

1) 皮膚病変

- a.点状皮膚色素沈着
- b.皮膚粘膜粘液腫
- c.青色母斑、類上皮性青色母斑(多発性)

2) 心病変

- 心粘液腫

3) 内分泌病変

- a.原発性色素性結節状副腎皮質病変(primary pigmented nodular adrenocortical disease;PPNAD)
- b.成長ホルモン(GH)産生腺腫による先端肥大症
- c.甲状腺腺腫・癌

4) 乳房病変

- a.乳房粘液腫症
- b.乳管腺腫

5) 男性性器病変

- 大細胞石灰型セルトリ細胞腫(large-cell calcifying Sertoli cell tumor;LCCSCT)

6) 末梢神経病変

- 砂腫状黒色神経鞘腫(psammomatous melanotic schwannoma; PMS)

7) 骨病変

- 骨軟骨粘液腫

4. 治療法

多様な腫瘍の発生に注意し、早期発見に努めることが重要である。通常、心粘液腫に対しては外科的切除、PPNAD によるクッシング症候群に対しては両側副腎摘除、皮膚および乳房粘液腫に対しては外科的切除、GH 産生下垂体腺腫に対しては外科的切除もしくはソマトスタチンアナログの併用が行われる。

5. 予後

診断時の平均年齢は 20 歳とされ、多発性腫瘍の治療に奏効すれば通常の寿命を全うできるものと思われるが、一部は若年死する。また、罹患男性では妊孕性が低下している可能性があるが、明らかではない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(外科治療などの対症療法のみ)

4. 長期の療養

必要(進行性で、年齢が進むにつれて合併症が増えていく可能性がある)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準)

6. 重症度分類

1)または2)に該当するものを対象とする。

1)手術適応者及び術後1年間以内の患者。

2)下記の中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「Carney 複合の全国調査ならびに診断指針等の作成に関する調査研究」

研究代表者 旭川厚生病院 小児科部長 向井徳男

<診断基準>

カーニー (Carney) 複合の診断基準

A 主要徴候

1. 点状皮膚色素沈着(口唇、結膜、眼角、外陰部) *
2. 粘液腫(皮膚、粘膜) **
3. 心粘液腫 **
4. 乳房粘液腫症 **、または脂肪抑制 MRI で乳房粘液腫症を疑わせる所見
5. 原発性色素性結節状副腎皮質病変 (PPNAD) **、またはデキサメサゾン負荷試験 (Liddle 法) における尿中グルココルチコイドの奇異性陽性反応
6. 成長ホルモン産生腺腫 ** による先端肥大症
7. 大細胞石灰型セルトリ細胞腫 **、または精巣超音波検査での石灰化像
8. 甲状腺癌 **、または若年者における甲状腺超音波検査での低エコー多発結節
9. 砂腫状黒色神経鞘腫 **
10. 青色母斑、類上皮性青色母斑 (多発性) **
11. 乳管腺腫 (多発性) **
12. 骨軟骨粘液腫 **

(* 点状皮膚色素沈着については、診断に際し、当該疾病に関する十分な経験が必要であるため、皮膚科専門医による診察が望ましい。)

(** 病理診断で確定したもの)

B 補足診断項目

1. 一親等以内に Carney 複合罹患者の存在
2. *PRKAR1A* 遺伝子の不活化変異

<診断のカテゴリー>

(1) または (2) を満たすこと

(1) A 項目のうち 2 つ以上

(2) A 項目の 1 つと、B 項目の 1 つ以上

<重症度分類>

1) または2)に該当するものを対象とする。

1)手術適応者及び術後1年間以内の患者。

2)下記の中等症以上を対象とする。

軽症：血清 GH 濃度 1ng/mL 以下

血清 IGF-1 濃度 SD スコア +2.5 以下

合併症の進行はない

中等症：血清 GH 濃度 1.1～2.5ng/mL

血清 IGF-1 濃度 SD スコア +2.51 以上

臨床的活動性(頭痛、発汗過多、感覚異常、関節痛のうち、2 つ以上の臨床症状)を認める

重症：血清 GH 濃度 2.6ng/mL 以上

血清 IGF-1 濃度 SD スコア +2.51 以上

臨床的活動性および合併症の進行を認める

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

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

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

3-34 グルコーストランスポーター1欠損症症候群

○ 概要

1. 概要

グルコーストランスポーター1欠損症症候群(glucose transporter type 1 deficiency syndrome; GLUT-1 DS) は、脳のエネルギー代謝基質であるグルコースが中枢神経系に取り込まれないことにより生じる代謝性脳症で、1991年にDe Vivoらにより初めて報告された。血糖は正常値であるが髄液糖が低値となることにより中枢神経系内の低血糖状態を生じ、様々な中枢神経系機能不全を起こす。中でも難治性てんかんや発達遅滞、痙性麻痺、運動失調等の原因となる。GLUT-1DSはケトン食による治療が有効な疾患であり、早期発見・治療により予後を改善する可能性がある。

2. 原因

大多数に *SLC2A1* 遺伝子(1p34.2)におけるヘテロ接合性の *de novo* 変異を認め、ハプロ不全が発症に関与する。孤発症例が多いが、家族例の報告も散見される。常染色体優性遺伝が多数である。現在までに欧米を中心に200例以上の報告がある。2011年度のわが国における全国調査では57例確認されている。

3. 症状

生下時には異常を認めない。てんかん発作は乳児期早期に発症し、オプソクローヌスに疑似した異常眼球運動発作や無呼吸発作が先行することがある。発作型は全般性強直間代、ミオクローニー、非定型欠神、定型欠神、脱力、部分発作とさまざまであるが、てんかん発作のない症例も報告されている。またてんかん症候群として早期発症欠神発作てんかん(4歳以下発症)や家族性の欠神発作てんかん、Doose症候群の一部においてもGLUT-1DSが存在する可能性が指摘されている。神経学的所見として筋緊張低下を認める。小脳失調、痙性麻痺、ジストニアなどの複合的な運動障害が遅発性に出現する。構語障害は全例に認め、失調性である。認知障害は、学習障害の程度から重度精神遅滞までさまざまである。社会性があり、親しみやすい。重症例で後天性小頭症が合併する。運動失調、精神錯乱、嗜眠・傾眠、不全片麻痺、全身麻痺、睡眠障害、頭痛、嘔吐を発作性に認めることがある。最近、発作性労作誘発性ジスキネジアにおいて *SLC2A1* 遺伝子のヘテロ接合性変異が同定されたが、てんかん発症は遅く、髄液糖低値も有意でなく、GLUT-1DSの典型例とは異なっている。

GLUT-1DSに認める症状は、空腹、運動により増悪し、特に早朝空腹時に強く、食後に改善する。年齢とともに改善し、思春期を経て安定してくる。血液検査では、低血糖の不在下に髄液糖は40 mg/dL以下、髄液糖/血糖比は0.45以下(平均0.35)、髄液乳酸値は正常～低下を呈する。頭部CT・MRIでは大脳萎縮、髄鞘化遅延など非特異的所見を呈する。発作間欠期脳波では背景脳波の徐波化を認める。てんかん波はないことが多いが、初期に焦点性棘波を、成長とともに2.5-4 Hzの全般性棘徐波を認める。脳波異常は食事やグルコース静注で改善する。遺伝子検査にて確定診断されるが、遺伝子変異がない場合には赤血球3-O-methyl-D-glucose取り込み試験で低下していればGLUT-1DSと診断できる。

4. 治療法

抗てんかん薬に対しては治療抵抗性である。グルコースに代わりケトンエネルギー源として供給するケトン食療法(3:1~4:1)は、診断がつき次第早期に開始されるべきである。修正アトキンス食は、従来のケトン食に比べ調理が容易で、カロリー、蛋白制限がないため空腹感がなく、長期継続しやすい利点がある。GLUT-1DSでは、尿のケトスティックス検査で2~3+程度維持できれば有効である。成人例では、修正アトキンス食あるいは低グリセミック指数食が实际的である。GLUT1を抑制する薬剤(フェノバルビタール、抱水クロラル、テオフィリン)や飲食物(アルコール、カフェイン)は避けるべきである。

5. 予後

本疾患自体生命予後は悪くないため未診断の成人例も多く存在することが予想される。症状の項で既述したように神経学的症状は慢性で、かつ緩徐進行性であり、小脳性失調、精神遅滞、痙性麻痺などの固定した症状に加え、これも既述の発作性症状が出現、特に空腹・運動によって増悪する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
100人未満
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常が関与)
3. 効果的な治療方法
未確立
4. 長期の療養
必要(生涯にわたる痙攣をはじめとする神経症状に対する薬物療法と低血糖予防の食事療法が必要である)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類
先天性代謝異常症の重症度評価を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドラインの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究班

<診断基準>

(1)空腹、運動により増悪し、特に早期空腹時に強く、食後に改善する下記の症状・臨床検査からGLUT1欠損症を疑う。

症状：

乳児期早期発症の難治性てんかん(発作型は全般性強直間代、ミオクロニー、非定型欠神、定型欠神、脱力、部分発作とさまざまである。)発作性異常眼球運動発作、乳児期の筋緊張低下、発達遅滞、痙性麻痺、ジストニア

注：非定型例ではてんかん発作を呈さない軽症例もある。

臨床検査：

- ① 糖値：正常
- ② 髄液検査：髄液糖40mg/dl以下、髄液糖／血糖比 0.45 以下、髄液乳酸値は正常～低下
- ③ 脳波：背景脳波の徐波化(発作間歇期)。食後またはグルコース静注により脳波異常が改善する。
- ④ 画像検査：頭部CT・MRIで大脳萎縮、髄鞘化遅延など非特異的所見を認める。

(2)確定診断の検査

- ①SLC2A1遺伝子検査にて病因となる遺伝子変異を確定する。
- ②赤血球 3-O-methyl-D-glucose 取り込み試験：低下(正常の60%以下)を認める。

診断基準：

- ①SLC2A1遺伝子検査にて病因となる遺伝子変異を確定する。

または、

- ②赤血球 3-O-methyl-D-glucose 取り込み試験：低下(正常の60%以下)を認める。

または、

③①、②を満足しない例でも臨床検査の②髄液検査、③脳波の項を満足し、ケトン食治療の導入から1ヵ月以内にすべての症状に著明改善を認める。

を認めたものを診断確定例とする。

<重症度分類>

中等症を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)

点数

I	薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	治療を要しない	0
b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	食事制限など特に必要がない	0
b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e	経管栄養が必要である	4
III	酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	特に異常を認めない	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	異常を認めない	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1

- c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある 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

注意

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

3-40 筋型糖原病

○ 概要

1. 概要

糖原病は、先天的なグリコーゲンの代謝異常症で、大きく肝型、筋型の病型に大別できる。しかし酵素発現の臓器特異性から、肝臓、筋肉以外の他臓器の障害が臨床症状として並存していることもある。

肝型では低血糖、肝機能障害、成人期に肝硬変、肝腫瘍を呈するものもある。筋型では急性症状として横紋筋融解症、ミオグロビン尿症などをきたし、腎不全に陥る症例もある。また老年期では筋力低下(進行性)を示すものもある。

筋型糖原病の好発病型はII、III、V、VII型で、全体の90%を占めている。その他の希な筋型病型として0型、IV型、IX型、ホスホグリセリン酸キナーゼ(PGK)欠損症、X型、XI型、XII型、XIII型、XIV型、XV型がある(筋型糖原病対応表参照)。

2. 原因

先天性のグリコーゲン代謝に関わる酵素異常症で、それぞれの酵素蛋白をコードする遺伝子異常が示同定されている。

3. 症状

筋症状: 運動時筋痛、筋硬直、横紋筋融解症、ミオグロビン尿症、筋力低下、筋萎縮、心筋障害など
合併症状(一部の病型において): 知的障害、てんかん、小奇形、黄疸、肝腫大、不整脈、突然死など

4. 治療法

現在では根本的な治療法はない。病態に応じた対症療法として、II型(Pompe病)では酵素補充療法が可能となり、生命予後が飛躍的に改善した。V型(McArdle病)でビタミンB6療法が日本人で2例有効な報告がある。その他経験的にアラニン、カルニチン、ATP、ショ糖、コーンスターチなどの投与がされているがエビデンスはない。

5. 予後

好発病型:

II型(Pompe病)では生命予後は改善したが、症例によっては筋力低下が著明で、呼吸器装着の症例も多い。III型(Cori病)では心筋障害を伴う例では予後が不良で死にいたる。V型は一部進行性の筋力低下、あるいは乳児期に死亡する致死型もある。

希な病型:

0型では突然死、IV型では致死型が、PGK欠損症では知的障害、てんかん、進行性筋力低下、報告されている。X~XV型は筋症状が主体であり、比較的予後は良好である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
推定約 3000～6000 人
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常による)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法が主体で根本的な治療法の開発ができていない)
4. 長期の療養
必要(進行性、致命的、重大な合併症をもつものがある)
5. 診断基準
あり(日本先天代謝異常学会策定)
6. 重症度分類
先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

研究代表者 杉江秀夫 常葉大学保健医療学部 教授

<診断基準>

確定診断例を対象とする。

1. 臨床病型(対応表参照)

①発作性に筋症状を示す型

(V型, VII型, IXd型, PGK欠損症, XIV型, XI型)

②固定性筋症状を示す型(0型, II型, III型, IV型, XII型)

2. 主要症状

①発作性に筋症状を示す型では運動不耐、運動時痛性筋けいれん、ミオグロビン尿症。強い短時間の等尺性運動で運動不耐、筋痛、痛性筋けいれんが生じる。

②固定性筋症状を示す型では持続するあるいは進行する筋力低下を認める。

3. その他の特徴的症狀または随伴症狀

①V型では運動を続けるうちに、突然筋痛や痛性筋けいれんが軽快し再び運動の持続が可能となる“セカンドウィンド現象”を高率に認める。

②VII型では溶血を認めることがある。

③PGK欠損症では溶血を認める。精神遅滞を伴う場合がある。

④XII型では溶血、精神遅滞を伴う場合がある。

4. 参考となる検査所見

血清CK値高値。発作性筋症状出現時には血清CK値は著明に上昇する。ミオグロビン、血清尿酸、BUN, クレアチニンの上昇。

溶血所見、高ビリルビン血症、網状赤血球の増加(VII型、PGK欠損症、XII型)

5. 診断の根拠となる特殊検査

阻血下前腕運動負荷試験または非阻血下前腕運動負荷試験で、乳酸・ピルビン酸が上昇しない。(前値の1.5倍未満の乳酸上昇を異常とするが、アンモニアを同時に測定し、アンモニアが上昇しない場合には、負荷が十分にかかっていないと判断する必要がある)

組織化学検査: 生検筋組織化学では筋漿膜下にグリコーゲンの蓄積を認める。V型ではホスホリラーゼ染色が陰性である。

参考

前腕運動負荷試験で、II型とIXd型では乳酸の反応は正常である。XI型ではピルビン酸の著明な上昇に関わらず、乳酸の上昇がない。

6. 確定診断のための検査

①遺伝子検査: V型の日本人好発変異708/709 del TTC)を同定した場合にはV型と診断する。

②酵素活性測定: 生検筋の解糖系酵素測定で低下を証明する。PGK欠損症では赤血球でも測定可能である。

③日本人好発変異以外の遺伝子検査

7. 鑑別診断

脂肪酸代謝異常症、ミトコンドリア異常症

8. 診断基準

疑診 主要症状及び臨床所見の項目のうち、運動不耐、運動時痛性筋けいれんが存在し、阻血下(非阻血下)前腕運動負荷試験で乳酸が上昇しない例を筋型糖原病疑診とする。

確定診断

酵素診断または遺伝子診断をしたものを確定診断とする。

筋型糖原病対応表

病型	Synonym	症状	低下酵素活性	原因遺伝子
O型		運動時失神、運動不耐	グリコーゲン合成酵素	<i>GYS1</i>
II型	Pompe病	筋力低下、心筋障害、肝腫大	酸 α グルコシダーゼ	<i>GAA</i>
III型	Cori病	筋力低下、運動不耐、肝腫大。低血糖、心筋障害、心不全	脱分枝酵素	<i>AGL</i>
IV型	Andersen病	新生児死亡、呼吸障害、筋力低下、	分枝酵素	<i>GBE1</i>
V型	McArdle病	運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症 筋力低下	筋ホスホリラーゼ	<i>PYGM</i>
VII型	Tarui病	運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症	ホスホフルクトキナーゼ	<i>PFKM</i>
IXd型		運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症	ホスホリラーゼキナーゼ	<i>PHKB</i>
PGK欠損症		運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症、知的障害、てんかん、進行性筋力低下	ホスホグリセリン酸キナーゼ	<i>PGK1</i>
X型		運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症	ホスホグリセリン酸ムターゼ	<i>PGAM2</i>
XI型	Kanno病	運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症	乳酸脱水素酵素	<i>LDHA</i>
XII型		運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症、黄疸、発達遅滞	アルドラーゼ	<i>ALDOA</i>
XIII型		運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症	エノラーゼ	<i>ENO3</i>
XIV型		運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症、糖鎖修飾異常	ホスホグルコムターゼ	<i>PGM1</i>
XV型		筋力低下、不整脈	グリコゲン1	<i>GYG1</i>

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)

		点数
I	薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
	a 治療を要しない	0
	b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c 疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
	a 食事制限など特に必要がない	0
	b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c 特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
	e 経管栄養が必要である	4
III	酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)	
	a 特に異常を認めない	0
	b 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
	c 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
	d 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
	a 異常を認めない	0
	b 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
	c 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
	d 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
	a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
	c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- d 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である 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

注意

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

附則

「発作性ミオグロビン尿症／横紋筋融解症」発症例の扱い:

過去1年間における頻度および症状により下記のように分類し、I かVIまでに加え、当該附則の各評価及び当該附則の点数も加えた総合点をもとに最終評価を決定する。

a	発症はない	0
b	発症は1回	2
c	2回以上再発、又は腎透析を要する発作を1回以上	4

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

3-43 レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症

○ 概要

1. 概要

家族性レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ（LCAT）欠損症はまれな常染色体劣性疾患であり、現在のところ世界で 80 症例ほど報告されている。とりわけ、北欧や我が国での報告が多い。コレステロールのエステル化に重要な酵素 LCAT の酵素欠損や活性低下により、遊離コレステロールやレシチン（フォスファチジルコリン）が増加し、その結果 HDL コレステロールの著名な低下および血清コレステロールエステル比の低下を認める。組成の変化したリポタンパクが組織に沈着することで、角膜混濁、溶血性貧血、腎障害などの症状を生じる。

2. 原因

第 16 番染色体短腕に存在する LCAT 遺伝子の異常が関与する。LCAT 蛋白欠損により、高比重リポ蛋白（HDL）コレステロールの極端な低下をきたす。組成の変化した異常リポタンパクが角膜・骨髄・肝・脾・腎系球体基底膜などの組織に沈着し、泡沫細胞、組織球がみられる。大動脈や腎動脈では動脈硬化巣や内膜などへの遊離コレステロールの沈着が認められる。

3. 症状

遊離コレステロールの角膜への沈着により、全例にびまん性の角膜混濁が認められる。赤血球膜では遊離コレステロールとレシチンの増加のため膜の脆弱性が高まり、溶血による正色素性貧血を起こす。LCAT 欠損症には古典型（LCAT 活性 10%未満）と部分欠損型（LCAT 活性 15～40%）がある。古典型ではアルブミンを中心としたタンパク尿は大部分の症例で認められ、進行性の腎障害を呈し末期腎不全に至るが、部分欠損型では腎機能障害を認めない。また腎障害をきたさず角膜混濁のみを呈する「魚眼病」という LCAT 欠損症の一亜型も存在する。

4. 治療法

現時点で確立された根治療法はなく、古典型 LCAT 欠損症に対して、LCAT 遺伝子導入前脂肪細胞移植による遺伝子治療が研究されている。

5. 予後

進行性の腎障害が予後を規定する。タンパク尿から始まり、40～50 歳で末期腎不全に至る。角膜混濁では角膜移植が必要となる例もあり、QOL の低下が問題となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
100人未満
2. 発病の機構
不明（LCAT 遺伝子異常が関与している）
3. 効果的な治療方法
未確立（LCAT 遺伝子導入前脂肪細胞移植による遺伝子治療臨床研究が厚労省に認定された）
4. 長期の療養
必要（遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため）
5. 診断基準
あり
——重症度分類

6.

良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満または、腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合を対象とする。

血中 HDL コレステロール値 10mg/dl 未満を対象とする。

○ 情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門 教授 石橋 俊

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

LCAT 欠損症の診断基準

必須項目

血中 HDL コレステロール値 10mg/dl 未満

A 症状

1. 蛋白尿、腎機能障害
2. 角膜混濁

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見 (Cut Off 値を設定)
 - (1) 貧血 (ヘモグロビン値<11g/dl)
 - (2) 赤血球形態の異常 (いわゆる「標的赤血球」「大小不同症」「奇形赤血球症」「口状赤血球」)
 - (3) コレステロールエステル比の低下 (正常 70%)

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

遺伝性低 HDL コレステロール血症 (タンジール病、アポリポタンパク A-I 異常症)

肝疾患 (肝硬変・劇症肝炎)、胆道閉塞、低栄養、悪液質など蛋白合成低下を呈する病態

D 遺伝学的検査

1. LCAT 遺伝子の変異、LCAT 活性・LCAT 蛋白の欠如

<診断のカテゴリー>

必須項目を満たした例において、以下のように判定する。

Definite: A・B のうち 1 項目以上を満たし C の鑑別すべき疾患を除外し、D を満たすもの

Probable: A・B のうち 1 項目以上を満たし C の鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

食事療法・薬物療法を行っても血中 HDL コレステロール値 10mg/dl 未満を対象とする。

良好な方の眼の矯正視力が0.3未満または、腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合を対象とする。

腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合

CKD 重症度分類ヒートマップ

		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 m²)	G1	正常または高 値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽 度低下	60~89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度~中等度 低下	45~59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度~高度 低下	30~44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15~29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

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

3-44 シトステロール血症

○ 概要

1. 概要

シトステロール血症は、常染色体劣性遺伝をとる遺伝性脂質代謝異常であり、果物や野菜に含まれる植物ステロールの一種であるシトステロールの排泄低下により血中または組織にシトステロールが蓄積し、黄色腫や早発性冠動脈疾患といった臨床症状を呈する疾患である。

2. 原因

シトステロール血症は、ATP 結合カセットトランスポーター(ABC)G5/8 の遺伝子変異が病態形成に関与する。食物中に含まれるステロール類は、小腸のステロール輸送蛋白 NPC1L1 により吸収される。小腸上皮内でコレステロールはエステル化されカイロミクロン形成の材料となるが、利用されない植物ステロールはABCG5/8を介して腸管内へと排泄される。本症ではABCG5/8 遺伝子変異に伴う機能異常によって植物ステロールの排泄が障害され、体内に蓄積する。蓄積した植物ステロール(多くはシトステロール)は皮膚や腱などの組織に沈着し黄色腫を形成、また血管壁に蓄積して動脈硬化プラークを形成する。

3. 症状

皮膚・腱黄色腫、早発性冠動脈疾患を呈する。本症での動脈硬化プラークには植物ステロールの蓄積が確認されている。異常赤血球、溶血発作、血小板減少、関節炎などがみられることもある。

4. 治療法

根治療法はなく、対症療法のみである。

・食事療法として、植物ステロールを多く含む食品(植物性オイル、マーガリン、ナッツ、アボカド、チョコレートなど)や貝類を極力避ける。それ以外の野菜・果物は摂取可能である。しかし食事療法による効果が得られない例も散見される。

・薬物療法としてエゼチミブ(小腸からのステロール吸収蛋白 NPC1L1 受容体の阻害薬)、コレステリド(陰イオン交換樹脂でステロール吸収を抑制する)などがある。

・外科的治療法として、小腸におけるステロール吸収面積を低下させる部分的回腸バイパス手術がある。

・プラズマフェレシスが一部有効との報告もある。

5. 予後

早発性冠動脈疾患により生命予後が規定され、不良となることが多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満

2. 発病の機構

不明（ABCG5/8 遺伝子異常の関与が示唆されている）

3. 効果的な治療方法

未確立（食事療法（植物ステロール制限）、薬物療法（エゼチミブ、コレステリド）、部分的回腸バイパス術、プラズマフェレシスなど）

4. 長期の療養

必要（遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため）

5. 診断基準

あり（研究班作成）

6. 重症度分類

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

治療に対する血清システロール濃度の反応を用いて下記重症度 2 以上を対象とする。

○ 情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門 教授 石橋 俊

<診断基準>

シトステロール血症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A 症状

1. 皮膚黄色腫または腱黄色腫の存在
2. 早発性冠動脈疾患(男性 45 歳未満、女性 55 歳未満)

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見(Cut Off 値を設定)
血清シトステロール濃度 1mg/dL 以上 (本症患者では通常 10~65mg/dL)

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

家族性高コレステロール血症、脳腱黄色腫症

D 遺伝学的検査

1. ABCG5/8 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite: A-1 およびB-1 を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: A-1 およびB-1 を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: A-1、2 および B-1 を満たすもの

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)(一部改変)

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(a、b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
	* 当該疾患についての食事栄養治療の状況は a または b とする。	
III	酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	特に異常を認めない	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	異常を認めない	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2
d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である (目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)	4

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

a	<u>自立した生活が可能</u>	0
b	<u>何らかの介助が必要</u>	1
c	<u>日常生活の多くで介助が必要</u>	2
d	<u>生命維持医療が必要</u>	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。

<u>(1) 4点の項目が1つでもある場合</u>	重症
<u>(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</u>	重症
<u>(3) 加点した総点数が3-6点の場合</u>	中等症
<u>(4) 加点した総点数が0-2点の場合</u>	軽症

注意

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

早発性冠動脈疾患を予防することが困難な例は部分的小腸バイパス術や、プラズマフェレシスが必要となる可能性があり、社会生活が障害されると考えられ、薬物療法でもシトステロールのコントロールが困難な例を対象とする。

治療に対する血清シトステロール濃度の反応を用いて下記重症度2以上を対象とする。

—重症度1—食事療法・薬物療法により血清シトステロール濃度が 1mg/dL 未満にコントロールされる

—重症度2—食事療法・薬物療法によっても血清シトステロール濃度が 1mg/dL 未満にコントロールされない

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

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

3-45 タンジール病

○ 概要

1. 概要

タンジール病は、血清 HDL コレステロール・アポリポタンパク A-I 濃度が著しい低値を示す常染色体劣性遺伝疾患であり、HDL コレステロール欠損症のほかオレンジ色の咽頭扁桃腫大、肝脾腫、角膜混濁、末梢神経障害が特徴である。アポ A-I による細胞からのコレステロール引き抜きにおいて重要な ATP binding cassette transporter A1(ABCA1)の遺伝子異常が関与していることが明らかになっている。世界的にもまれで我が国では 10 家系程度の報告しかない。若年性冠動脈疾患をきたすため、早期の診断が重要である。

2. 原因

血中の遊離アポ A-I が ABCA1 に結合することで HDL コレステロールの形成の第一段階である。ABCA1 は細胞内からコレステロール搬出する機能を持ち、アポ A-I と結合することでコレステロールを付加して pre β -HDL とする。本症では ABCA1 の機能喪失により HDL コレステロールが産生されない。また細胞内からのコレステロール搬出が障害された結果、コレステロールエステルが細網内皮系、皮膚、粘膜、末梢神経のシュワン細胞などに蓄積し、骨髄、肝、脾、リンパ節、皮膚、大腸粘膜、平滑筋などに泡沫細胞が認められ、その結果種々の症状をきたす。

3. 症状

臓器腫大

オレンジ扁桃：扁桃は分葉・腫大し、明らかなオレンジまたは黄～灰色の表面を持つ。再発性扁桃炎や扁桃摘出の病歴がしばしば認められる。

脾腫：軽度の血小板低下症と網状赤血球増加を伴う。

肝腫大：約 3 分の 1 に認めるが、肝機能障害は通常認めない。

その他臓器へのコレステロール蓄積：リンパ節、胸腺、腸管粘膜、皮膚、角膜(角膜混濁をきたす)

末梢神経障害：軽度から重症まで様々な末梢神経障害が報告されている。

知覚障害、運動障害または混合障害が、一過性にあるいは持続性に出現する。深部知覚や腱反射の低下はまれで、脳神経を含む末梢神経の再発性非対称性障害や下肢に強い対称性の末梢神経障害や脊髄空洞症様の末梢神経障害として出現する。

心血管病変

タンジール病(変異 ABCA1 遺伝子ホモ接合体)中の 20%で動脈硬化性心血管病変の症状が認められる。さらに 35～65 歳のタンジール病患者では 44%と対照群(男性 6.5%、女性 3.2%)と比較すると高頻度であるとされる。ただ、ABCA1 のミスセンス変異の機能障害の違いにより動脈硬化の程度は個々の症例により異なる。

血清脂質検査

タンジール病(変異 ABCA1 遺伝子ホモ接合体)の患者では、血中 HDL コレステロールは 3 ± 3 mg/dl と正

常の約 6%に低下しており、アポ A-I 値も 10mg/dl 以下に低下する。LDL コレステロールも約 37%に低下している。軽度のトリグリセリド血症を認めることが多い。一方変異 ABCA1 遺伝子ヘテロ接合体では血中 HDL コレステロールおよびアポ A-I 値は正常者の約 50%である。

4. 治療法

遺伝子治療などの根本的な治療はなく、合併する動脈硬化性疾患の予防・治療が中心となる。糖尿病（耐糖能異常）を合併することが多くその治療が重要であり、また高血圧、喫煙などの危険因子の管理も重要である。

5. 予後

冠動脈疾患などの動脈硬化性疾患により大きく異なる。狭心症、心筋梗塞などの発症に留意し、定期的な動脈硬化性疾患のチェックが重要である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 100 人未満
2. 発病の機構
不明（ABCA1 遺伝子変異が関与する）
3. 効果的な治療方法
未確立（併存する動脈硬化性疾患危険因子の予防・治療が重要である）
4. 長期の療養
必要（遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため）
5. 診断基準
あり
6. 重症度分類

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。
血清 HDL コレステロールが 10mg/dl 未満を対象とする。

○ 情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門 教授 石橋 俊

<診断基準>

タンジール病の診断基準

A 必須項目

- 1) 血清 HDL コレステロールが 10mg/dl 未満
- 2) 血中アポ A-I 濃度 10mg/dl 未満
- 3) 以下の疾患を除外できる。:LCAT 欠損症、二次性低 HDL コレステロール血症

B 症状

1. オレンジ色の特徴的な扁桃腫大
2. 肝腫大または脾腫
3. 角膜混濁
4. 末梢神経障害

C 遺伝子検査

ABCA1 遺伝子変異の同定

上記 A をすべて満たす例のうち、B の 2 項目以上をみたし、C を認める例をタンジール病と診断する。

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)(一部改変)

点数

<u>I</u>	<u>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)</u>	
a	<u>治療を要しない</u>	<u>0</u>
b	<u>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</u>	<u>1</u>
c	<u>疾患特異的な薬物治療が中断できない</u>	<u>2</u>
d	<u>急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする</u>	<u>4</u>
<u>II</u>	<u>食事栄養治療の状況(a、bいずれか1つを選択する)</u>	
a	<u>食事制限など特に必要がない</u>	<u>0</u>
b	<u>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</u>	<u>1</u>
	<u>* 当該疾患についての食事栄養治療の状況は a または b とする。</u>	
<u>III</u>	<u>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)</u>	
a	<u>特に異常を認めない</u>	<u>0</u>
b	<u>軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)</u>	<u>1</u>
c	<u>中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)</u>	<u>2</u>
d	<u>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)</u>	<u>3</u>
<u>IV</u>	<u>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)</u>	
a	<u>異常を認めない</u>	<u>0</u>
b	<u>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)</u>	<u>1</u>
c	<u>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)</u>	<u>2</u>
d	<u>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)</u>	<u>4</u>
<u>V</u>	<u>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)</u>	
a	<u>肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない</u>	<u>0</u>
b	<u>肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある</u> <u>(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)</u>	<u>1</u>
c	<u>肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある</u> <u>(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)</u>	<u>2</u>
d	<u>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</u> <u>(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)</u>	<u>4</u>

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	<u>自立した生活が可能</u>	0
b	<u>何らかの介助が必要</u>	1
c	<u>日常生活の多くで介助が必要</u>	2
d	<u>生命維持医療が必要</u>	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。

<u>(1)4点の項目が1つでもある場合</u>	重症
<u>(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</u>	重症
<u>(3)加点した総点数が3-6点の場合</u>	中等症
<u>(4)加点した総点数が0-2点の場合</u>	軽症

注意

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

食事療法・薬物療法を行っても血清 HDL コレステロールが 10mg/dl 未満を対象とする。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

3-47 原発性高カイロミクロン血症

○ 概要

1. 概要

カイロミクロン代謝に必要な酵素の欠損や、輸送蛋白の欠損などにより、血中に異常にカイロミクロンが蓄積し、黄色腫(発疹性黄色腫)や、時に急性膵炎を発症させる疾患である。脂質異常症の WHO 分類では I 型(カイロミクロンの増加)および V 型(カイロミクロンと VLDL の増加)を呈し、高トリグリセリド血症を示す。

原発性高カイロミクロン血症の原因となる疾患として、リポ蛋白リパーゼ(LPL)欠損症、アポリポタンパク C-II 欠損症、アポリポタンパク A-V 欠損症、GPIHBP1 欠損症、LMF1 欠損症、原発性 V 型高脂血症が知られている。いずれの疾患も血清トリグリセリド上昇により急性膵炎の発症・重症化リスクが高くなる。

2. 原因

原発性高カイロミクロン(食物由来の、中性脂肪に富む軽くて大きなリポ蛋白)血症の遺伝的原因として、カイロミクロン中の中性脂肪を分解する酵素であるリポ蛋白リパーゼ(LPL)、あるいはこの分解反応に必要なアポリポ蛋白 C II、GPIHBP1、LMF1 の先天的欠損症がある。アポリポタンパク A-V の遺伝子変異では、トリグリセリド低下作用が障害され高カイロミクロン血症となる。原発性 V 型高脂血症は原因不明である。

LPL 欠損症は常染色体劣性遺伝を示し、患者となるホモ接合体は約 50~100 万人に 1 人とされる。アポリポタンパク C-II、GPIHBP1、LMF1 および A-V 欠損症はさらに頻度が低いとされている。

3. 症状

血清トリグリセリド値の上昇が主要な臨床所見である。血清トリグリセリド値が 1,000mg/dl を超えると急性膵炎の発症リスクが高まり、発症例ではほとんどが 2,000mg/dl を超えているとされる。そのため、食後でも 1,500mg/dl を超えない程度にまで食事での脂肪摂取を制限する。

小児期から脂肪摂取後時の膵炎による上腹部痛を繰り返す。また、肝臓や脾臓の腫大がおきる。皮膚には発疹性黄色腫という小さなピンクがかかった黄色い皮疹ができる。

血清トリグリセリド値が 4,000mg/dl をこえると、網膜脂血症(眼底検査で網膜血管が白色ピンク状に見える)を呈する。

4. 治療法

高カイロミクロン血症に対しては、食事療法が中心となる。1 日の脂肪を 15~20g 以下、または総カロリー の 15%以下にする脂質制限を行う。中鎖脂肪酸は小腸におけるカイロミクロン形成に関与しないため、高カイロミクロン血症の予防および治療に有効である。

LPL 欠損症、アポリポタンパク C-II 欠損症に対しては薬物療法の効果は限定的である。VLDL も上昇を示す成人例に対してはフィブラートを用いることがある。原発性 V 型高脂血症では発症要因とされる環境因子(糖尿病、飲酒、エストロゲンやステロイド補充、妊娠、利尿剤や β 遮断薬、他疾患の合併)の是正を行い、フィブラートおよび ω -3 系多価不飽和脂肪酸製剤を用いる。

海外では家族性 LPL 欠損症に対する遺伝子治療薬が近年認可されており、膵炎発作の減少効果が期待されている。

5. 予後

急性膵炎の発症、重症度により生命予後が左右される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 300 人

2. 発病の機構

不明（リポ蛋白リパーゼやアポタンパク C-II、GPIHBP1、LMF1 およびアポリポタンパク A-V の関与が考えられている）

3. 効果的な治療方法

未確立（根本的な治療法はない。食事療法（脂肪制限、中鎖脂肪酸）の他、薬物療法（フィブラート、 ω 3 系不飽和脂肪酸製剤）が有効である場合がある）

4. 長期の療養

必要（遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続、治療に抵抗性で致死的合併症を伴うため）

5. 診断基準

あり（原発性高脂血症研究班による）

6. 重症度分類

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。または、急性膵炎発作を直近1年に1回以上起こしている場合を重症とし、対象とする。

治療中の空腹時血清トリグリセリド値を用いて下記重症度2以上を対象とする。

○ 情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門 教授 石橋 俊

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

原発性高カイロミクロン血症 の診断基準

必須条件:(1)および(2)を認め、鑑別診断(下記 D)が除外される。

(1)血清トリグリセリド値 1,000 mg/dl 以上(空腹時採血(食後12時間以上))

(2) カイロミクロンの証明(血清静置試験*1、超遠心法、電気泳動法、HPLC 法による)

(*1: 血清を 4°C で 24~48 時間静置した後に、血清の上清にクリーム層を認める)

確定診断(Definite): 必須条件に、B あるいは C のいずれかの異常(疾患関連あり)が確認された場合

臨床的診断(Probable): 必須条件に、A の主症状のいずれかを認める場合

疑い例(Possible): 必須条件のみ、あるいは、必須条件に A の副症状を認める場合

A. 症状

<主症状>

1. 繰り返す腹痛 AND/OR 急性膵炎
2. 発疹性黄色腫
3. 網膜脂血症の存在
4. 肝腫大 AND/OR 脾腫大

<副症状>

5. 呼吸困難感
6. 神経精神症状(認知症、うつ病、記憶障害)

B. 検査所見

1. LPL 活性の欠損あるいは著明な低下(正常の10%以下)
(ヘパリン静脈注射後血漿、脂肪組織生検検体、単球由来マクロファージ)
2. アポリポ蛋白 C-II の欠損あるいは著明な低下(正常の10%以下)
3. アポリポ蛋白 A5 の欠損あるいは著明な低下(正常の10%以下)
4. LPL、ヘパリン、アポリポ蛋白 C-II に対する自己抗体の証明

C. 遺伝学的検査

1. リポ蛋白リパーゼ遺伝子の変異
2. アポリポタンパク C-II 遺伝子の変異
3. GPIHBP1 遺伝子の変異
4. LMF1 遺伝子の変異
5. アポリポタンパク A-V 遺伝子の変異

D. 鑑別診断

1. III型高脂血症

2. 家族性複合型高脂血症(FCHL)

- ##### 3. 二次性高脂血症(アルコール多飲、ネフローゼ症候群、神経性食思不振症、妊娠、糖尿病、リポジストロフィー、Weber-Christian病、甲状腺機能低下症、先端巨大症、クッシング症候群、ネルソン症候群、薬剤(エストロゲン、ステロイド、利尿薬、 β ブロッカー、SSRIなど抗精神病薬、痤瘡治療薬、HIV治療薬、免疫抑制剤など)、その他高TG血症を来す疾患(多発性骨髄腫、SLE、悪性リンパ腫、サルコイドーシスなど))

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

または、急性膵炎発作を直近1年に1回以上起こしている場合を重症とし、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)(一部改変)

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(a、b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
	* 当該疾患についての食事栄養治療の状況は a または b とする。	
III	酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	特に異常を認めない	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	異常を認めない	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2
d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である (目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)	4

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

- | | | |
|---|----------------------|---|
| a | <u>自立した生活が可能</u> | 0 |
| b | <u>何らかの介助が必要</u> | 1 |
| c | <u>日常生活の多くで介助が必要</u> | 2 |
| d | <u>生命維持医療が必要</u> | 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。

- | | |
|--|-----|
| <u>(1)4点の項目が1つでもある場合</u> | 重症 |
| <u>(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</u> | 重症 |
| <u>(3)加点した総点数が3-6点の場合</u> | 中等症 |
| <u>(4)加点した総点数が0-2点の場合</u> | 軽症 |

注意

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

治療中の空腹時血清トリグリセリド値を用いて下記重症度2以上を対象とする。

空腹時血清トリグリセリド値(mg/dl)

重症度1 ————— ~499

重症度2 ————— 500~999

重症度3 ————— 1000~2000

重症度4 ————— 2000以上

—※確実な急性膵炎の既往がある場合には重症度を1つあげて判断する。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

3-48 脳腱黄色腫症

○ 概要

1. 概要

脳腱黄色腫症(27-ヒドロキシラーゼ欠損症)は、シトクロム P-450(CYP)遺伝子異常により CYP 蛋白である27-ヒドロキシラーゼ(CYP27)活性が低下する常染色体劣性遺伝性疾患である。神経組織や腱組織に蓄積した脂質成分が、コレステロールおよびコレスタノール(コレステロールに類似した構造を示す物質)であったことから、先天性ステロール蓄積症であることが同定された。我が国では 60 例ほどの報告がみられ、20 歳以前に多くが発症し、平均年齢が男性 40.4 歳、女性 36.8 歳となっている。本症は知能低下・錘体路症状・小脳症状などの進行性神経障害、アキレス腱黄色腫および若年性白内障、早発性心血管疾患などにより特徴づけられる疾患である。

2. 原因

CYP27 遺伝子異常による欠損から C27-ステロール側鎖の酸化障害がおきると、コレステロールから胆汁酸が合成される経路が障害される。コール酸と CDCA の合成経路に入るが、CYP27 欠損のために CDCA 合成が行われず、コレスタノールや胆汁アルコールの過剰産生が起こる。CDCA によるコレステロール分解へのネガティブフィードバックが消失するため、コレスタノール・胆汁アルコールの産生が助長される。

また、27-水酸化コレステロールが、コレステロール逆転送系で重要な機能をもつ LXR の内因性リガンドであることから、LXR 機能低下によるマクロファージからのコレステロール排出障害の結果、黄色腫や若年性動脈硬化症の一因となっている可能性がある。

3. 症状

進行性の神経障害(知能低下・錘体路症状・小脳症状など)

皮膚・腱黄色腫

若年性白内障

早発性心血管疾患

4. 治療法

胆汁酸プール補充目的に CDCA を投与することで、コレステロール・コレスタノールの産生を抑制しうる。海外の報告では、CDCA 長期投与 1 年後から知能低下、錘体路症状、小脳症状、末梢神経症状などの臨床症状および脳波異常、CT スキャンでの異常所見の改善を認めたという報告がある。

5. 予後

進行性の神経障害により若年時より著しく ADL が低下する。早発性心血管疾患による心血管死が生命予後を規定する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
100人未満
2. 発病の機構
不明（CYP27 遺伝子異常が関与している）
3. 効果的な治療方法
未確立（CDCA 長期投与が有効である可能性が示されている）
4. 長期の療養
必要（遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため）
5. 診断基準
あり（研究班作成の診断基準）
6. 重症度分類
modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門 教授 石橋 俊

<診断基準>

Definite、Probableを対象とする。

脳腱黄色腫症の診断基準

A 症状

1. 若年発症の白内障
2. 思春期以降発症のアキレス腱黄色腫
3. 成人期発症の進行性の神経症状
(認知症, 精神症状, 錐体路症状, 小脳症状, 痙攣など)

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見 (Cut Off 値を設定)
 - (1) 血清コレステロール濃度 $5 \mu\text{g/ml}$ 以上、または血清コレステロール:コレステロール比 0.3% 以上
参考… 血清コレステロール濃度正常値 $2.35 \pm 0.73 \mu\text{g/ml}$
 - (2) 正常～低コレステロール血症
 - (3) ケノデオキシコール酸低値
 - (4) 胆汁アルコール濃度高値
2. 画像所見
頭部 MRI T2 強調画像での歯状核の高信号

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

家族性高コレステロール血症、シトステロール血症、閉塞性胆道疾患、甲状腺機能低下症

D 遺伝学的検査

1. CYP27 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの2項目以上+Bのうち1-(1)を含む2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: Aの2項目以上+Bのうち1-(1)を含む2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aのうち2項目以上+Bのうち1項目以上

<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	自覚症状およ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	自覚症状およ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: 発症以前の活動がすべ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、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

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

3-49 無 β リポタンパク血症

○ 概要

1. 概要

無 β リポタンパク血症は著しい低コレステロール血症および低トリグリセリド血症をきたす、まれな常染色体劣性遺伝疾患である。アポB含有リポタンパクであるカイロミクロン、VLDL、LDLが欠如しており、患者血中にアポBはアポB-48、アポB-100ともに認めない。脂肪吸収障害とそれによる脂溶性ビタミン欠乏症が授乳開始時より持続するため、適切な治療を長期に継続しないと不可逆的な眼症状、神経障害をきたしうる。1993年に本疾患においてMTPの遺伝子異常が同定され、MTP欠損症とも呼ばれる。

2. 原因

MTP遺伝子異常が病態形成に大きく関与する。MTPは肝・小腸で合成されたアポB蛋白にトリグリセリドが付加されVLDLおよびカイロミクロン粒子が形成される過程に不可欠である。肝でのVLDL産生により末梢組織に必要なコレステロールの輸送がなされ、小腸でのカイロミクロン形成により脂肪が吸収される。MTPの欠損によりトリグリセリドと結合しないアポBは速やかに分解されて血中に分泌されない。

3. 症状

脂肪吸収障害と、それに伴う脂溶性ビタミンの吸収障害(特にビタミンE欠乏)。
脂肪吸収の障害により、授乳開始とともに始まる脂肪便、慢性下痢、嘔吐と発育障害を呈する。
また、脂溶性ビタミンの吸収障害により、思春期までに網膜色素変性などの眼症状、多彩な神経症状(脊髄小脳変性による運動失調や痙性麻痺、末梢神経障害による知覚低下や腱反射消失など)を呈する。ほかにビタミンK欠乏による出血傾向や心筋症による不整脈死の報告もある。

4. 治療法

根治療法はなく対症療法のみ。
脂溶性ビタミンの補充療法を行うが、とくにビタミンEが重要である。幼児には1日1,000~2,000mg、成人には5,000~10,000mgの長期大量投与によって神経症状の発症及び進展を遅延させる可能性がある。消化器症状に対しては脂肪制限、特に長鎖脂肪酸を制限する。栄養障害に対してはカイロミクロンを経ずに吸収される中鎖脂肪(medium-chain triglyceride:MCT)を投与することもある。

5. 予後

未治療では30歳前後までに歩行障害など著しいADL障害をきたすこともある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
100人未満（わが国では1983年に第1例が報告されて以降数家系のみ）
2. 発病の機構
不明（MTP遺伝子異常が関与している）
3. 効果的な治療方法
未確立（ビタミンEの長期大量補充療法、脂溶性ビタミン補充、中鎖脂肪投与などの対症療法）
4. 長期の療養
必要（遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため）
5. 診断基準
あり（研究班作成）
6. 重症度分類

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。
血中総コレステロール50mg/dl未満または、
血中トリグリセリド値15mg/dl未満を満たす場合を対象とする。

○ 情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門 教授 石橋 俊

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

無 β リポタンパク血症の診断基準

必須項目

血中総コレステロール 50mg/dl 未満

血中トリグリセリド値 15mg/dl 未満

A 症状

1. 脂肪便または慢性下痢
2. 神経症状（運動失調、痙性麻痺、末梢神経障害による知覚低下や腱反射消失など）
3. 網膜色素変性症（夜盲、視野狭窄、視力低下など）

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見

血中アポB濃度 5mg/dl 未満

有棘赤血球の存在

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

家族性低 β リポタンパク血症、カイロミクロン停滞病（Anderson 病）、甲状腺機能亢進症

※家族性低 β リポタンパク血症ホモ接合体との確実な鑑別は、本人のデータのみでは困難であり遺伝子変異の同定を要するが、以下の所見を参考に鑑別可能である。

・1～2 親等親族のコレステロール低値

本症は常染色体劣性遺伝であり1 親等家族に軽度低脂血症を認めないが、家族性低 β リポタンパク血症は常染色体共優性遺伝であるため、ホモ接合体の1 親等親族（ヘテロ接合体）に正常の1/2程度の低脂血症を認める。両親・兄弟の血清脂質・血中アポB濃度、脂溶性ビタミン濃度の測定も参考になる。

D 遺伝学的検査

1. MTP 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite: 必須項目を満たす例で、A・B の各1 項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: 必須項目を満たす例で、A・B の3項目以上（B の1項目を含む）を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

食事療法・薬物療法を行っても

血中総コレステロール 50mg/dl 未満 または、

血中トリグリセリド値 15mg/dl 未満 を満たす場合を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)(一部改変)

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(a、b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
	* 当該疾患についての食事栄養治療の状況は a または b とする。	
III	酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	特に異常を認めない	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	異常を認めない	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある	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 | <u>肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある</u>
<u>(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)</u> | <u>2</u> |
| d | <u>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</u>
<u>(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)</u> | <u>4</u> |

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 | <u>自立した生活が可能</u> | <u>0</u> |
| b | <u>何らかの介助が必要</u> | <u>1</u> |
| c | <u>日常生活の多くで介助が必要</u> | <u>2</u> |
| d | <u>生命維持医療が必要</u> | <u>4</u> |

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。

- | | |
|---|------------|
| <u>(1) 4点の項目が1つでもある場合</u> | <u>重症</u> |
| <u>(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</u> | <u>重症</u> |
| <u>(3) 加点した総点数が 3-6 点の場合</u> | <u>中等症</u> |
| <u>(4) 加点した総点数が 0-2 点の場合</u> | <u>軽症</u> |

注意

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

4-38 IgG4 関連疾患

○ 概要

1. 概要

本邦より発信された新しい概念として注目されている。免疫異常や血中 IgG4 高値に加え、リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化により、同時性あるいは異時性に全身諸臓器の腫大や 結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患である。罹患臓器としては膵臓、胆管、涙腺・唾液腺、中枢神経系、甲状腺、肺、肝臓、消化管、腎臓、前立腺、後腹膜、動脈、リンパ節、皮膚、乳腺などが知られている。病変が複数臓器におよび全身疾患としての特徴を有することが多いが、単一臓器病変の場合もある。自己免疫性膵炎や涙腺唾液腺炎(ミクリッツ病)などが典型的疾患である。特に、自己免疫性膵炎は膵癌や胆管癌と誤診され、外科的手術を受ける場合がある。臨床的には各臓器病変により異なった症状を呈し、臓器腫大、肥厚による閉塞、圧迫症状や細胞浸潤、線維化に伴う臓器機能不全など時に重篤な合併症を伴うことがある。自己免疫機序の関与が考えられており、ステロイド治療が第一選択となるが、減量、中断によって多くの例で再発が見られる難治性の疾患である。

い。

2. 原因

原因は不明であるが、各種自己抗体の存在、血中 IgG4 高値、IgG4 陽性形質細胞浸潤、ステロイドが有効などより、自己免疫性疾患と考えられている。

3. 症状

障害される臓器によって、症状は異なるが、頻度の多いものとして下記のものがある。

- a) 閉塞性黄疸
- b) 上腹部不快感
- c) 食欲不振
- d) 涙腺腫脹
- e) 唾液腺腫脹
- f) 水腎症
- g) 喘息様症状(咳そう、喘鳴など)
- h) 糖尿病に伴う口乾など

4. 治療法

ステロイド投与が第一選択薬であり、比較的高容量で導入し、その後維持療法を行う。維持療法は1-3年とし、寛解が維持されている場合は中止してもよい。しばしば再発を認めるが、再発時の治療法は確立されていない。

5. 予後

多くの例でステロイド治療が奏功する。ただ減量、中断によって多くの例(約半数)で再発が見られる。完全治癒は期待しがたい。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 8000 人
2. 発病の機構
不明(自己免疫機序が考えられている)
3. 効果的な治療方法
未確立(ステロイドが第一選択薬。中止についての統一見解は得られていない。再発時の治療は未確立)
4. 長期の療養
必要(中止によって多くは再発する)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類
下記の重症度分類で重症例を対象とする。
軽症: 治療介入不要例
中等症以上: 要治療例
重症: ステロイド治療依存性あるいは抵抗例で、治療しても臓器障害が残る

○ 情報提供元

厚生労働省難治性疾患等克服研究事業「IgG4 関連疾」に関する調査研究班
研究代表者 京都大学消化器内科 教授 千葉 勉

<診断基準>

IgG4 関連疾患の診断は基本的には、包括診断基準によるものとするが、以下の②～のそれぞれの臓器別診断基準により診断されたものも含めることとする。

①<IgG4関連疾患包括診断基準>

以下の確定診断群、準確定群を対象とする。

1. 臨床的に単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大、腫瘤、結節、肥厚性病変を認める。
2. 血液学的に高IgG4血症（135 mg/dl以上）を認める。
3. 病理組織学的に以下の2つを認める。
 - ①組織所見：著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認める。
 - ②IgG4陽性形質細胞浸潤：IgG4/IgG陽性細胞比40%以上、かつIgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える。

上記のうち、1)、2)、3)を満たすものを確定診断群 (definite)、1)、3)を満たすものを準確定群 (probable)、1)、2)のみをみたすものを疑診群 (possible) とする。

ただし、できる限り組織診断を加えて、各臓器の悪性腫瘍(癌、悪性リンパ腫など)や類似疾患(シェーグレン症候群、原発性硬化性胆管炎、キャスルマン病、二次性後腹膜線維症、多発血管炎性肉芽腫症、サルコイドーシス、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症など)と鑑別することが重要である。

また、比較的生検困難な臓器病変(膵、胆道系、中枢神経、後腹膜、血管病変など)で、十分な組織が採取できず、本基準を用いて臨床的に診断困難であっても各臓器病変の診断基準を満たす場合には診断する。

②<自己免疫性膵炎の診断基準>

以下の確定、準確定、疑診例を対象とする。

【診断基準】

A. 診断項目

I. 膵腫大:

- a. びまん性腫大(diffuse)
- b. 限局性腫大(segmental/focal)

II. 主膵管の不整狭細像:ERP

III. 血清学的所見

高 IgG4 血症(135mg/dl 以上)

IV. 病理所見:以下の①～④の所見のうち、

- a. 3 つ以上を認める.
- b. 2 つを認める.

- ①高度のリンパ球, 形質細胞の浸潤と, 線維化
- ②強拡 1 視野当たり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤
- ③花筵状線維化(storiform fibrosis)
- ④閉塞性静脈炎(obliterative phlebitis)

V. 膵外病変:硬化性胆管炎, 硬化性涙腺炎・唾液腺炎, 後腹膜線維症

a. 臨床的病変

臨床所見および画像所見において, 膵外胆管の硬化性胆管炎, 硬化性涙腺炎・唾液腺炎(Mikulicz 病) あるいは

後腹膜線維症と診断できる.

b. 病理学的病変

硬化性胆管炎, 硬化性涙腺炎・唾液腺炎, 後腹膜線維症の特徴的な病理所見を認める.

<オプション>ステロイド治療の効果

専門施設においては, 膵癌や胆管癌を除外後に, ステロイドによる治療効果を診断項目に含むこともできる. 悪性疾患の鑑別が難しい場合は超音波内視鏡下穿刺吸引(EUS—FNA)細胞診まで行っておくことが望ましいが, 病理学的な悪性腫瘍の除外診断なく, ステロイド投与による安易な治療的診断は避けるべきである.

B. 診 断(「+」は「かつ」, 「/」は「または」の意味)

I. 確診

①びまん型

Ia+ <III/IVb/V(a/b)>

②限局型

Ib+II+ <III/IVb/V(a/b)>の 2 つ以上

または

Ib+II+ <III/IVb/V(a/b)> +オプション

③病理組織学的確診

IVa

自己免疫性膵炎を示唆する限局性膵腫大を呈する例で ERP 像が得られなかった場合, EUS—FNA で膵癌が除外され, III/IVb/V(a/b)の 1 つ以上を満たせば, 疑診とする. さらに, オプション所見が追加されれば正確診とする.

疑診*:わが国では極めてまれな 2 型の可能性もある.

③<IgG4 関連硬化性胆管炎の診断基準>

確診、準確診例を対象とする。

【臨床診断基準】

A. 診断項目

1. 胆道画像検査にて肝内・肝外胆管にびまん性、あるいは限局性の特徴的な狭窄像と壁肥厚を伴う硬化性病変を認める。
2. 血液学的に高 IgG4 血症(135mg・dl 以上)を認める。
3. 自己免疫性膵炎, IgG4 関連涙腺・唾液腺炎, IgG4 関連後腹膜線維症のいずれかの合併を認める。
4. 胆管壁に以下の病理組織学的所見を認める。
 - ①高度なリンパ球, 形質細胞の浸潤と線維化
 - ②強拡大 1 視野あたり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤
 - ③花筵状線維化(storiform fibrosis)
 - ④閉塞性静脈炎(obliterative phlebitis)

オプション:ステロイド治療の効果

胆管生検や超音波内視鏡下穿刺吸引法(Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration, EUS-FNA)を含む精密検査のできる専門施設においては, 胆管癌や膵癌などの悪性腫瘍を除外後に, ステロイドによる治療効果を診断項目に含むことができる。

B. 診断

- I. 確診:1+3, 1+2+4①②, 4①②③, 4①②④
- II. 準確診:1+2+オプション
- III. 疑診:1+2

ただし, 胆管癌や膵癌などの悪性疾患, 原発性硬化性胆管炎や原因が明らかな二次性硬化性胆管炎を除外することが必要である。診断基準を満たさないが, 臨床的に IgG4 関連硬化性胆管炎が否定できない場合, 安易にステロイド治療を行わずに専門施設に紹介することが重要である。

④<IgG4 関連涙腺・眼窩および唾液腺病変の診断基準>

A. 診断項目

1. 涙腺・耳下腺・顎下腺の持続性(3ヵ月以上)、対称性に2ペア以上の腫脹を認める。
2. 血液学的に高 IgG4 血症(135mg・dl 以上)を認める。
3. 涙腺・唾液腺組織に著明なIgG4陽性形質細胞浸潤(強拡大5視野でIgG4+/IgG+が50%以上)を認める。

B. 鑑別疾患

シェーグレン症候群、サルコイドーシス、キャッスルマン病、多発血管炎性肉芽腫症、悪性リンパ腫、癌などを除外する。

C. 診断

A の 1 と 2 または 1 と 3 を認め、B の鑑別疾患を除外したものを IgG4 関連涙腺・眼窩および唾液腺病変と診断する。

⑤<IgG4 関連腎臓病の診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

1. 尿所見、腎機能検査に何らかの異常を認め、血液検査にて高 IgG 血症、低補体血症、高 IgE 血症のいずれかを認める。
2. 画像上特徴的な異常所見(びまん性腎腫大、腎実質の多発性造影不良域、単発性腎腫瘍(hypovascular)、腎盂壁肥厚病変)を認める。
3. 血液学的に高 IgG4 血症(135mg/dL 以上)を認める。
4. 腎臓の病理組織学的に以下の 2 つの所見を認める。
 - a. 著明なリンパ球、形質細胞の浸潤を認める。ただし、IgG4/IgG 陽性細胞比40%以上、またはIgG4 陽性形質細胞が10/HPFを超える。
 - b. 浸潤細胞を取り囲む特徴的な線維化を認める。
5. 腎臓以外の臓器の病理組織学的に著明なリンパ球、形質細胞の浸潤を認める。ただし、IgG4/IgG 陽性細胞比40%以上、またはIgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える。

<診断のカテゴリー>(ただし下の鑑別疾患を鑑別する)

Definite:	1)+3)+4) a、b
	2)+3)+4) a、b
	2)+3)+5)
Probable	1)+4) a、b
	2)+4) a、b
	2)+5)
Possible	1)+3)
	2)+3)
	1)+4) a
	2)+4) a

<鑑別疾患>

- 1.臨床的な鑑別疾患:多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、形質細胞腫など
- 2.画像診断上の鑑別疾患:悪性リンパ腫、腎癌(尿路上皮癌など)、腎梗塞、腎盂腎炎、多発血管炎性肉芽腫症、サルコイドーシス、癌の転移など

<重症度分類>

重症度は基本的に治療開始後に判定し、重症以上を対象とする。

治療後1年ではんだんする。

重症:ステロイド治療依存性、あるいは抵抗例で1年間治療後も臓器障害が残る

○ステロイド抵抗性

十分量のステロイド治療(初回投与量(0.5-0.6mg/kg))を行っても寛解導入できない場合

○ステロイド依存性

十分量のステロイド治療を行い、寛解導入したが、ステロイド減量や中止で再燃し、離脱できない場合

○臓器障害

当該疾患に罹患している各臓器固有の機能障害が残るもの

腎臓:CKD 重症度分類で G3b あるいは A3 以上

胆道:閉塞性黄疸が解除できずステント挿入などが必要、

重度の肝硬変 Child Pugh B 以上

膵臓:閉塞性黄疸が解除できずステント挿入などが必要

膵石を伴う重度の膵外分泌機能不全

呼吸器:PaO₂ が 60Torr 以下の低酸素血症が持続する

後腹膜・血管:尿路の閉塞が持続する、血管破裂

あるいはその予防のためのステンティング

下垂体 ホルモンの補償療法が必要

※診断基準及び重症度分類の判断における留意事項

1. 病名診断にかかる項目については、基準上に特段の規定がなく、当該疾病の経過として矛盾がないものであれば確認可能なデータであれば、いつ時点のデータを用いてもよい。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で医学的に確認された最も悪い状態で判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

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

E-7 ペリー症候群

○ 概要

1. 概要

ペリー(Perry)症候群は非常に希な常染色体優性遺伝性の神経変性疾患である。本疾患は 1975 年に Perry らにより家族性のうつ症状およびパーキンソニズムを伴う常染色体優性遺伝性疾患として報告され、現在まで欧米諸国や本邦から同様の家系が報告されている。臨床症状としては平均 48 歳発症と若年で発症し、比較的急速に進行するパーキンソニズムと体重減少に加えて、うつ症状、アパシー、脱抑制、引きこもりといった精神症状を認める。また、特徴的な症状として中枢性の低換気がある。治療法としてはパーキンソニズムに対して Lドパ製剤などのパーキンソン病治療薬や抗うつ薬、低換気に対して人工呼吸器による呼吸管理など対症療法しかなく、根治療法はない。

2. 原因

原因遺伝子として、2009 年に Farrer らによって dynactin タンパクをコードする DCTN1 の exon 2 に変異があることが突き止められており、この遺伝子異常により本疾患が発症する事が明らかになっている。しかし、何故、dynactin の異常で本疾患が発症するかは不明な点が多い。

3. 症状

Perry 症候群は非常にまれであるが、世界的に広い地域から報告されている。なかでも本邦からは 6 家系と比較的多い。また、そのうち 5 家系は九州地方からの報告である。九州地方の家系はいずれも創始者効果は認められておらず、独立して発症した家系である。どの家系も概ね 40 代から 50 代前半にパーキンソニズムもしくはうつ症状や無気力などの精神症状で発症する。パーキンソニズムに対しては Lドパ製剤が有効であることも多く、Lドパ誘発性ジスキネジアやウェアリングオフの合併をみとめる症例も報告されている。抗精神病薬に対する副作用も強く、孤発性パーキンソン病と区別することが時に困難なこともある。しかし、発症早期より体重減少がみられ、さらには呼吸障害が出現する。この呼吸障害は中枢性の低換気であり、頻呼吸、睡眠中の不規則呼吸、呼吸停止などが出現する。呼吸障害に対する治療薬はなく、持続陽圧呼吸療法による効果も一時的であり人工呼吸器による長期サポートが必要である。

4. 治療法

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

5. 予後

予後は 2 から 14 年と症例によってばらつきはあるが、概ね 3 から 5 年で肺炎などの合併症によることが多い。しかし、一部の症例は精神症状による自殺や中枢性呼吸障害に伴う突然死を生じる事がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
100 人未満

2. 発病の機構
不明(DNTC1 遺伝子異常によるが、この遺伝子異常がどのように発症機序に関わるかは不明)

3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみ)

4. 長期の療養
必要(呼吸不全、運動機能障害が認められるため長期の療養が必要)

5. 診断基準
あり

6. 重症度分類
パーキンソニズムを中核症状としているため Hoehn-Yahr 重症度分類を用いて Yahr3 度以上を対象とする。呼吸障害がみられるため、全般 modified Rankin scale で中等度以上、食事・栄養項目で 3 以上、呼吸項目で 3 以上は対象とする。

○ 情報提供元

研究代表者 順天堂大学神経学講座 教授 服部 信孝

<診断基準>

ペリー(Perry)症候群の診断基準

確実例を対象とする。

A 症状

主要症状

1. 進行性のパーキンソニズム(左右対称性の事が多く、動作緩慢及び固縮に対してL-ドパに反応。初発症状は精神症状かパーキンソニズムでしばしば体重減少を伴う。L-ドパの反応性は一時的が多い。無反応もあり。)
2. アパシーやうつ病などの精神症状(自殺で死亡例もあり、パーキンソン病と比較するとうつは重症)
3. 中枢性呼吸障害あるいは低換気障害(比較的進行期に出現することが多く、無呼吸に至り、この低換気が死に至らせしめる。睡眠時無呼吸の原因になる。)
4. 体重減少(3年で10-20kgの減量、1例を除き3年で20kgの体重減少を認める。あるいは早いケースでは2ヶ月で10kgの体重減少を認める。)

支持症状

1. パーキンソン症候群、うつ病などの精神症状、あるいは原因不明の突然死の家族歴がある
2. 急速な症状の進行を認める(経過死亡まで2.5年から8年。殆どのケースが5年程の経過で死亡に至る)
3. 発症が50歳以前(発症年齢に関しては発症年齢平均46±6.6歳)
4. 夜間呼吸障害に伴う睡眠障害(夜間に限った呼吸障害でそのため睡眠障害を来す。)
5. 日中の過睡眠(過度な日中の過睡眠。Epworth Sleepiness Scale (ESS)でscoreが10ポイント以上)
6. 自殺念慮、自殺企図
7. 自律神経障害(起立性低血圧)

B 検査項目(遺伝子変異及び病理所見)

1. *DCTN1* 遺伝子の変異陽性
2. 神経病理学的検討で黒質の神経細胞死、TDP-43陽性の細胞質封入体(黒質、線条体、青斑核、縫線などの広範囲な神経細胞の脱落。抗ユビキチン抗体および抗TDP-43抗体で染色される神経細胞質内に凝集体が認められ、時に神経細胞核にも抗TDP-43抗体で染色される凝集体が認められる)

C 検査所見

1. 頭部MRI/CTは正常。
2. ポリソムノグラフィーで中枢性低換気の証明および睡眠stage 3/4、REM睡眠の減少
3. MIBG心筋シンチグラフィーでMIBGの心筋への取り込み低下
4. 脳血流シンチグラフィーで前頭側頭葉の血流低下

D 診断

確実: 主要症状の1) 進行性のパーキンソニズムを認め、主要症状の2)–4)のうち2項目を伴い、支持症状のうち2項目以上伴い遺伝子変異を認めるか、神経病理で特異的な所見を認めること。

ほぼ確実: 主要症状の1) 進行性のパーキンソニズムを認め、2)–4)のうち2項目を伴い、支持症状のうち2項目以上伴うこと。

可能性がある: 主要症状の1) 進行性のパーキンソニズムを認め、主要症状の2)–4)のうち1項目を伴い、支持症状か検査項目のうち3項目以上伴うこと。

<重症度分類>

以下のいずれかを満たす場合を対象とする。

①Hoehn-Yahr 重症度分類を用いて3度以上。

②modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上。

①Hoehn-Yahr 重症度分類

- 1 度 一側性障害のみ。通常、機能障害は軽微またはなし。
- 2 度 両側性の障害があるが、姿勢保持の障害はない。日常生活、就業は多少の障害はあるが行いうる。
- 3 度 立ち直り反射に障害が見られる。活動はある程度は制限されるが職種によっては仕事が可能であり、機能障害は、軽ないし中程度だがまだ誰にも頼らず一人で生活できる。
- 4 度 重篤な機能障害を有し、自力のみによる生活は困難となるが、まだ支えなしに立つこと、歩くことはどうにか可能である。
- 5 度 立つことも不可能で、介助なしにはベッドまたは車椅子につききりの生活を強いられる。

②modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考すべき点
0. まったく症候がない	自覚症状およ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	自覚症状およ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: 発症以前の活動がすべ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、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。