

指定難病（第一次実施分）の支給認定に係る基準（案）

「指定難病に係る検討結果について」（平成 26 年 10 月 8 日

指定難病検討委員会とりまとめ）からの修正案

23 プリオン病

○ 概要

1. 概要

プリオン病は、正常プリオン蛋白が何らかの理由で伝播性を有する異常プリオン蛋白に変化し、主に中枢神経内に蓄積することにより急速に神経細胞変性をおこす稀な致死性疾患である。プリオン病の代表的なタイプである孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)は1年間に100万人に1人程度の割合で発症することが知られている。ヒトのプリオン病は病因により、原因不明の特発性(孤発性 CJD; sporadic CJD (sCJD))、プリオン蛋白遺伝子変異による遺伝性(家族性 CJD; Gerstman-Sträussler-Scheinker 病 (GSS); 致死性家族性不眠症 (fatal familial insomnia: FFI))、他からのプリオン感染による獲得性(environmentally acquired; クールー、医原性、変異型(variant: vCJD))の3種類に分類される。プリオン病は、人獣共通感染症であり、ヒト以外では、牛の牛海綿状脳症(BSE)などが知られている。

2. 原因

プリオン蛋白(PrP)は正常の人でも脳に発現しているが、その機能に関しては諸説があり、まだ解っていない。正常 PrP は PrP^C と称されており蛋白分解酵素で消化される。一方、プリオン病の脳内に見られる異常な PrP は PrP^{Sc} と呼ばれ、蛋白分解酵素で消化されにくい。PrP^{Sc} は PrP^C に比べアミノ酸配列は同一であるが立体構造が異なっており、βシート構造がより豊富なため不溶性となり、凝集しやすいというアミロイドの性質を有している。

獲得性プリオン病では PrP^C に外来の PrP^{Sc} が接触して PrP^C が PrP^{Sc} に変換する連鎖反応を介して、脳内に蓄積して発病すると考えられているが、変換の機序に関しては複数の説があり、機序の解明と感染性の不活化のための様々な研究が行われている。

遺伝性 CJD では、PrP 遺伝子の変異がアミノ酸配列に変異を起こし、PrP の高次構造が変化しやすいため、PrP^{Sc} が産生されやすいと考えられている。

3. 症状

CJD の臨床病期は一般に3期に分けられる。

- (1) 第1期: 倦怠感、ふらつき、めまい、日常生活の活動性の低下、視覚異常、抑鬱傾向、もの忘れ、失調症状等の非特異的症狀。
- (2) 第2期: 認知症が急速に顕著となり、言葉が出にくくなり、意思の疎通ができなくなって、ミオクローヌスが出現する。歩行は徐々に困難となり、やがて寝たきりとなる。神経学的所見では腱反射の亢進、病的反射の出現、小脳失調、ふらつき歩行、筋固縮、ジストニア、抵抗症 (gegenhalten)、驚愕反応 (startle response) 等が認められる。
- (3) 第3期: 無動無言状態からさらに除皮質硬直や屈曲拘縮に進展する。ミオクローヌスは消失。感染症で1~2年程度で死亡する。

4. 治療法

治療法は未確立である。

5. 予後

孤発性症例では進行が速く1～2年で死亡する。遺伝性 CJD や一部の孤発性 CJD は進行が遅く数年に及ぶものもある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)
475 人
2. 発病の機構
不明(異常なプリオン蛋白が原因と考えられる)
3. 効果的な治療方法
未確立
4. 長期の療養
必要(症状は進行性で1～2年から数年で死亡する)
5. 診断基準
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)
6. 重症度分類
Barthel Indexを用いて、85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」

研究代表者 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学(神経内科学) 教授 山田 正仁

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

確実例、ほぼ確実例を対象とする。ただし、ヒト由来乾燥硬膜移植によるクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)とされた症例を除く。

プリオン病の分類

プリオン病はその発症機序から、1.原因不明の孤発性、2.プリオン蛋白遺伝子変異による遺伝性、3.異常プリオン蛋白の伝播による獲得性、の3つに大きく分類される。

1. 孤発性プリオン病

CJDの診断基準

1. 確実例 (definite) : 脳組織においてCJDに特徴的な病理所見を証明するか、またはウェスタンブロット法か免疫組織学的検査にて異常プリオン蛋白が検出されたもの。
2. ほぼ確実例 (probable) : 病理所見・異常プリオン蛋白の証明は得られていないが、進行性認知症を示し、さらに脳波上の周期性同期性放電を認める。さらに、ミオクローヌス、錐体路または錐体外路徴候、小脳症状（ふらつき歩行を含む）または視覚異常、無動無言状態のうち2項目以上を呈するもの。あるいは、「3. 疑い例」に該当する例で、髄液14-3-3 蛋白陽性で全臨床経過が2年未満であるもの。
3. 疑い例 (possible) : ほぼ確実例と同様の臨床症状を呈するが、脳波上の周期性同期性放電を認めないもの。

2. 遺伝性プリオン病

(a) プリオン蛋白遺伝子変異V180Iによる家族性CJD

画像所見や臨床症状からV180Iを疑った場合の診断に最も重要なのはプリオン蛋白遺伝子の検索である。

(b) プリオン蛋白遺伝子変異P102LによるGSS(GSS102)

GSSの診断基準

1. 確実例 (definite) : 進行性認知症、小脳症状、痙性対麻痺などを呈する。プリオン蛋白遺伝子の変異が認められ、脳組織においてGSSに特徴的な病理所見を証明するか、またはウェスタンブロット法か免疫組織学的検査にて異常プリオン蛋白が検出されたもの。
2. ほぼ確実例 (probable) : 臨床症状とプリオン蛋白遺伝子の変異は確実例と同じであるが、病理所見・異常プリオン蛋白の証明が得られていないもの。
3. 疑い例 (possible) : 家族歴があり、進行性認知症を呈し、小脳症状か痙性対麻痺を伴うが、プリオン蛋白遺伝子の変異や病理所見・異常プリオン蛋白の証明が得られていないもの。

(c) プリオン蛋白遺伝子変異E200Kによる家族性CJD

孤発性との鑑別にはプリオン蛋白遺伝子の検索が必要である。

(d) 致死性家族性不眠症 (FFI)

FFIの診断基準

1. 確実例 (definite) : 臨床的に進行性不眠、認知症、交感神経興奮状態、ミオクローヌス、小脳失調、

錐体路徴候、無動無言状態などFFIとして矛盾しない症状を呈し、プリオン蛋白遺伝子のコドン178の変異を有しコドン129がMet/Metである。

さらに脳組織においてFFIに特徴的な病理所見を証明するか、またはウェスタンブロット法か免疫組織学的検査にて異常プリオン蛋白が検出されたもの。

2. ほぼ確実例 (probable)： 臨床的にFFIとして矛盾しない症状を呈し、プリオン蛋白遺伝子のコドン178の変異を有しコドン129がMet/Metであるが、病理所見・異常プリオン蛋白の証明が得られていないもの。
3. 疑い例 (possible)： 臨床的にFFIとして矛盾しない症状を呈しているが、プリオン蛋白遺伝子変異や病理所見・異常プリオン蛋白の証明が得られていないもの。

(e) その他の遺伝性プリオン病

わが国に多い病型としてはM232R変異による家族性CJDがあげられる。M232RはV180Iと類似しており、我が国でのみ報告されていて家族内発症が確認された報告はなく、診断にはプリオン病遺伝子検索が必須である。平均発症年齢が66.6歳、平均罹病期間は1.3年であり、古典型孤発性CJDと同様の臨床経過、検査所見を呈する例が大半である。その他、多数の家族性CJDを来す遺伝子変異が知られているが希である。

また、GSSにもP102Lの他に痙性対麻痺を呈するP105L変異などが知られている。

3. 獲得性プリオン病

(a) ヒト由来乾燥硬膜移植によるCJD

診断基準

医原性CJDの診断基準は孤発性CJDのものに準じる。

(b) 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (variant Creutzfeldt-Jakob disease : vCJD)

変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の診断基準

I

- A. 進行性精神・神経障害
- B. 経過が6か月以上
- C. 一般検査上、他の疾患が除外できる。
- D. 医原性の可能性がない。
- E. 家族性プリオン病を否定できる。

II

- A. 発症初期の精神症状(a)
- B. 遷延性の痛みを伴う感覚障害(b)
- C. 失調
- D. ミオクローヌスか、舞踏運動か、ジストニア
- E. 認知症

Ⅲ

- A. 脳波で PSD 陰性(c) (または脳波が未施行)
- B. MRIで両側対称性の視床枕の高信号(d)

Ⅳ

- A. 蓋扁桃生検で異常プリオン陽性(e)

確 実 例: I A と神経病理で確認したもの(f)

ほぼ確実例: I + II の4/5 項目 + ⅢA + ⅢB

または I + IV A

疑 い 例: I + II の4/5 項目 + ⅢA

a: 抑鬱、不安、無関心、 自閉、錯乱

b: はっきりとした痛みや異常感覚

c: 約半数で全般性三相性周期性複合波

d: 大脳灰白質や深部灰白質と比較した場合

e: 口蓋扁桃生検をルーチンに施行したり、孤発性CJDに典型的な脳波所見を認める例に施行することは推奨されないが、臨床症状は矛盾しないが視床枕に高信号を認めないvCJD疑い例には有用である。

f: 大脳と小脳の全体にわたって海綿状変化と広範なプリオン蛋白陽性の花弁状クールー斑

<重症度分類>

機能的評価:Barthel Index

85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(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。

~~※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。~~

56 ベーチェット病

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

病因は未だ不明であるが、本病は特定の内的遺伝要因のもとに何らかの外的環境要因が作用して発症する多因子疾患と考えられている。本病は人種を超えて HLA-B51 抗原と顕著に相関することが知られており、本病の疾患感受性を規定している遺伝要因の少なくとも一つは、HLA-B51 対立遺伝子であると考えられる。

3. 症状

(1)主症状

ア 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍

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

イ 皮膚症状

下腿に好発する結節性紅斑、皮下の血栓性静脈炎、顔面、頸部、背部などにみられる毛囊炎様皮疹又は瘡瘍様皮疹など。

ウ 眼症状

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

エ 外陰部潰瘍

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

(2)副症状

関節炎以外の副症状の出現頻度は多くないものの、特に腸管型、血管型、神経型ベーチェット病は生命に脅威をもたらさうる警戒すべきものであり、特殊病型に分類されている。関節炎、副睾丸炎、消化器病変、血管病変及び中枢神経病変がある。

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

4. 治療法

(1)生活指導

齲歯予防などの口腔内ケア。疲労、ストレスの回避。

(2)薬物治療

①眼症状：軽度の前眼部発作時は副腎皮質ステロイドと散瞳薬の点眼を用いる。重度の前眼部発作時には点眼治療に加え、副腎皮質ステロイドの結膜下注射を行う。網膜ぶどう膜炎型には水溶性ステロイドの後部テノン嚢下注射を行う。またステロイドの全身投与を行う場合もある。眼発作が頻発する症例では、通常はコルヒチンから開始し、効果不十分であればシクロスポリンへの変更、またはインフリキシマブの導入を行う。副作用などのためシクロスポリンの導入が難しい症例や、視機能障害が懸念される重症例には、インフリキシマブの早期導入を行う。

- ②皮膚粘膜症状:口腔内アフタ性潰瘍、陰部潰瘍には副腎ステロイド局所軟膏、コルヒチンなどの内服。
- ③関節炎:コルヒチン、非ステロイド性消炎薬による対症療法。効果がない場合には、副腎皮質ステロイド投与。
- ④血管病変:副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬の併用を主体とする。
- ⑤腸管病変:副腎皮質ステロイドとメサラジンなどを使用し、難治性の場合はアダリムマブなどの TNF 阻害薬を使用する。腸管穿孔、出血は手術適応。
- ⑥中枢神経病変:脳幹脳炎、髄膜炎などの急性期の炎症は副腎皮質ステロイド治療に反応し、改善することが多い。一方、精神症状、人格変化などが主体とした慢性進行型にはメトトレキサート週一回投与の有効性が報告されている。

5. 予後

眼症状や特殊病型がない場合は、一般に予後は悪くない。眼病変は、かつて糖尿病眼症に次ぐ成人失明の原因であったが、インフリキシマブが使用されるようにより、大きく改善している。腸管型に対しても TNF 阻害薬が使用されるほか、血管型、神経型においても TNF 阻害薬の治験が進行しており、有効性が期待されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)
18,636 人
2. 発病の機構
不明(遺伝素因と環境因子(外因)の関連が示唆されている)
3. 効果的な治療方法
未確立
4. 長期の療養
必要(各種臓器合併症を有する)
5. 診断基準
あり(~~現行の特定疾患治療研究事業の診断基準~~)
6. 重症度分類
ベーチェット病の重症度基準を用いて、Ⅱ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

臨床調査研究分野「ベーチェット病に関する調査研究」
研究代表者 横浜市立大学 教授 石ヶ坪良明

○ 付属資料

~~診断基準(厚生労働省ベーチェット病診断基準(2010年小改訂))~~
~~重症度基準~~

<診断基準>

厚生労働省ベーチェット病診断基準（2010年小改訂）

完全型、不全型及び特殊病変を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症状

① 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍

② 皮膚症状

(a) 結節性紅斑様皮疹

(b) 皮下の血栓性静脈炎

(c) 毛囊炎様皮疹、瘡瘍様皮疹

参考所見：皮膚の被刺激性亢進

③眼症状

(a) 虹彩毛様体炎

(b) 網膜ぶどう膜炎（網脈絡膜炎）

(c) 以下の所見があれば(a) (b) に準じる

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

④外陰部潰瘍

(2) 副症状

① 変形や硬直を伴わない関節炎

② 副睾丸炎

③ 回盲部潰瘍で代表される消化器病変

④ 血管病変

⑤ 中等度以上の中樞神経病変

(3) 病型診断の基準

① 完全型：~~経過中に~~(1)主症状のうち4項目が出現したもの

② 不全型：

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

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

③ 疑い：~~主症状の一部が出現するが、不全型の条件を満たさないもの、及び定型的な副症状が反復あるいは増悪するもの~~

④ 特殊病変型：完全型又は不全型の基準を満たし、下のいずれかの病変を伴う場合を特殊型と定義し、以下のように分類する。

(a) 腸管(型)ベーチェット病—内視鏡で病変(部位を含む)を確認する。

(b) 血管(型)ベーチェット病—動脈瘤、動脈閉塞、深部静脈血栓症、肺塞栓の別を確認する。

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

2. 検査所見

参考となる検査所見—(必須ではない)

(1) 皮膚の針反応の陰・陽性

20～22G の比較的太い注射針を用いること

(2) 炎症反応

赤沈値の亢進、血清CRPの陽性化、末梢血白血球数の増加、補体価の上昇

(3) HLA-B51の陽性(約60%)、A26(約30%)。

(4) 病理所見

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

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

3. 参考事項

(1) 主症状、副症状とも、非典型例は取り上げない。

(2) 皮膚症状の(a) (b) (c) はいずれでも多発すれば1項目でもよく、眼症状も(a) (b) どちらでもよい。

(3) 眼症状について

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

(4) 副症状について

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

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

(6) 主要鑑別対象疾患

(a) 粘膜、皮膚、眼を侵す疾患

多型滲出性紅斑、急性薬物中毒、ライター病

(b) ベーチェット病の主症状の1つをもつ疾患

口腔粘膜症状：慢性再発性アフタ症、Lipschutz陰部潰瘍

皮膚症状：化膿性毛囊炎、尋常性瘡癩、結節性紅斑、遊走性血栓性静脈炎、単発性血栓性静脈炎、スウィート病

眼症状：サルコイドーシス、細菌性および真菌性眼内炎、急性網膜壊死、サイトメガロウイルス網膜炎、HTLV-1関連ぶどう膜炎、トキソプラズマ網膜炎、結核性ぶどう膜炎、梅毒性ぶどう膜炎、ヘルペス性虹彩炎、糖尿病虹彩炎、HLA-B27関連ぶどう膜炎、仮面症候群

(c) ベーチェット病の主症状および副症状とまぎらわしい疾患

口腔粘膜症状：ヘルペス口唇・口内炎(単純ヘルペスウイルス1型感染症)

外陰部潰瘍：単純ヘルペスウイルス2型感染症

結節性紅斑様皮疹：結節性紅斑、バザン硬結性紅斑、サルコイドーシス、スウィート病

関節炎症状：関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症などの膠原病、痛風、乾癬性関節症

消化器症状：急性虫垂炎、感染性腸炎、クローン病、薬剤性腸炎、腸結核

副睾丸炎：結核

血管系症状：高安動脈炎、バージャー病、動脈硬化性動脈瘤

中枢神経症状：感染症・アレルギー性の髄膜・脳・脊髄炎、全身性エリテマトーデス、脳・脊髄の腫瘍、血管障害、梅毒、多発性硬化症、精神疾患、サルコイドーシス

<重症度分類>

Ⅱ度以上を医療費助成の対象とする。

ベーチェット病の重症度基準

Stage	内容
I	眼症状以外の主症状(口腔粘膜のアフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍)のみられるもの
II	Stage I の症状に眼症状として虹彩毛様体炎が加わったもの Stage I の症状に関節炎や副睾丸炎が加わったもの
III	網脈絡膜炎がみられるもの
IV	失明の可能性があるか、失明に至った網脈絡膜炎およびその他の眼合併症を有するもの 活動性、ないし重度の後遺症を残す特殊病型(腸管ベーチェット病、血管ベーチェット病、神経ベーチェット病)である
V	生命予後に危険のある特殊病型ベーチェット病である 中等度以上の知能低下を有す進行性神経ベーチェット病である
VI	死亡(a. ベーチェット病の症状に基づく原因 b.合併症によるものなど、原因を記載すること)

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

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

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

71 特発性大腿骨頭壊死症

○ 概要

1. 概要

大腿骨頭壊死症は大腿骨頭が阻血性壊死に陥って圧潰し、股関節機能が失われる難治性疾患である。大腿骨頭壊死症のうち、明らかな基礎疾患がないものが特発性大腿骨頭壊死症とされている。特発性大腿骨頭壊死症の治療は長期間に及ぶこともあり、医療経済学的に問題が大きい。また、青・壮年期に好発して労働能力を著しく低下させることから労働経済学的にも大きな損失を生じる。患者のQOLに大きな影響を与えるため、早期に適切な診断を行い、適切な治療へと結びつけていく必要がある。

2. 原因

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

3. 症状

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

自覚症状としては、急に生じる股関節部痛が特徴的であるが、股関節周辺には自覚症状がなく、腰痛、膝部痛、殿部痛などで初発する場合もあるので注意が必要である。また、初期の疼痛は安静により22~33週で消退することが多いことや、再び増強したときにはすでに大腿骨頭の圧潰が進行していることも知っておくべきである。アルコール愛飲歴やステロイド大量投与歴のある患者がこれらの症状を訴えた場合は、まず本症を念頭に置いてX線で骨壊死所見が明らかでなくてもMRIを撮像することが望ましい。

4. 治療法

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

(1) 保存療法

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

(2) 手術療法

症状があり圧潰の進行が予想されるときは速やかに手術適応を決定する。若年者においては関節温

存手術が第一選択となるが、壊死範囲の大きい場合や骨頭圧潰が進んだ症例では人工関節置換術が必要となることもある。

5. 予後

壊死領域の大きさと位置により、大腿骨頭の圧潰が将来発生するかどうかはほぼ予測できる。ごく小範囲の壊死であれば自然修復する可能性があることが報告されている。壊死領域が小さく、非荷重部に存在する場合は無症状で経過できる可能性が高い。壊死領域が比較的大きくても、関節温存手術のよい適応となる範囲であれば、術後は良好な予後も期待できるが、変形性関節症への進展の有無につき継続的な診療が必要となる。関節温存手術を行う際には、手術時機を逸しないことが重要である。荷重部に広範な壊死が存在している場合には、骨頭温存手術は困難であるが、骨頭圧潰が著明で疼痛のため QOL が低下した場合は人工関節置換術を行うことによって良好な予後も期待できるが、術後の脱臼やゆるみの有無のチェックが継続的に必要であり、10～15 年程度の経過で、人工関節再置換術が必要となることが多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

15,388 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要(徐々に大腿骨の圧壊が進行する)

5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)

6. 重症度分類

以下のいずれかを対象とする

病型分類を用いて、TypeB、TypeCまたは、病期分類 Stage2以上を対象とする。

日本整形外科学会股関節機能判定基準を用いて、患側について「70点以上80点未満:可」、

「70点未満:不可」を対象とする

○ 情報提供元

骨・関節系疾患調査研究班(特発性大腿骨頭壊死症)

「特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」

研究代表者 大阪大学医学系研究科運動器医工学治療学寄附講座 教授 菅野 伸彦「特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究—岩本班」

研究代表者—九州大学大学院医学研究院整形外科学—教授—岩本—幸英

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

確定診断されたものを対象とする。ただし、医薬品副作用被害救済制度において、ステロイド等の副作用によるものとされた症例を除く。

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

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

検査所見

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

診断:

上記項目のうち、2つ以上を満たせば確定診断とする。

除外診断:

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

<重症度分類>

Type B、Type Cまたは、Stage 2以上を対象とする。

特発性大腿骨頭壊死症の壊死域局在による病型分類

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

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

Type C: 壊死域が臼蓋荷重面の内側 2/3 以上におよぶもの

Type C-1: 壊死域の外側端が臼蓋縁内にあるもの

Type C-2: 壊死域の外側端が臼蓋縁をこえるもの

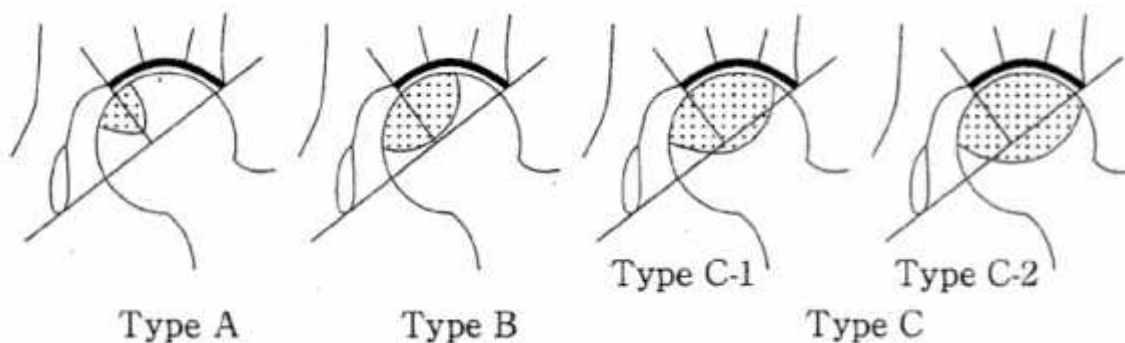
注 1) X 線/MRI の両方またはいずれかで判定する。

注 2) X 線は股関節正画像で判定する。

注 3) MRI は T1 強調像の冠状断骨頭中央撮像面で判定する

注 4) 臼蓋荷重面の算定方法

臼蓋縁と涙痕下縁を結ぶ線の垂直二等分線が臼蓋と交差した点から外側を臼蓋荷重面とする。



特発性大腿骨頭壊死症の病期(Stage)分類

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

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

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

Stage 3A: 圧潰が 3mm 未満の時期

Stage 3B: 圧潰が 3mm 以上の時期

Stage 4: 明らかな関節症性変化が出現する時期

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

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

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

日本整形外科学会股関節機能判定基準 (JOA Hip score)

疼痛 (40点満点)

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

可動域 (20点満点)

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

歩行能力 (20点満点)

評価	右	左
長距離歩行、速足が可能、歩容は正常	20	20
長距離歩行、速足が可能だが軽度の跛行を伴うことがある	18	18
杖なしで30分または2kmの歩行が可能。跛行があるが、日常生活にはほとんど支障が無い	15	15
杖なしで10-15分、または500mの歩行が可能。跛行がある。それ以上の場合1本杖が必要。	10	10
屋内活動はできるが屋外活動は困難。2本杖を必要とする	5	5
ほとんど歩行不能	0	0

日常生活動作 (20点満点)

評価	容易	困難	不可
腰掛け	4	2	0
立ち仕事(家事を含む) (持続時間約30分。休憩を要する場合は困難とする。5分くらいしかできない場合は不可とする)	4	2	0
しゃがみ込み・立ち上がり(支持が必要な場合は困難とする)	4	2	0

階段の昇り降り(手すりを要する場合は困難とする)	4	2	0
車、バスなどの乗り降り	4	2	0

左右各100点満点

90点以上:優

80点以上90点未満:良

70点以上80点未満:可

70点未満:不可

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

84 サルコイドーシス

○ 概要

1. 概要

サルコイドーシスは原因不明の多臓器疾患であり、若年者から発症する。肺門縦隔リンパ節、肺、眼、皮膚の罹患頻度が高いが、神経、筋、心臓、腎臓、骨、消化器などの臓器も罹患する。特に治療上注意すべき臓器は眼、肺、心臓、神経、腎臓などであり quality of life や予後に関係する臓器の障害は十分な管理が必要である。

2. 原因

原因は不明であるが、アクネ菌、抗酸菌などの感染が原因として提唱されている。しかし、いづれもも確証されていない。

3. 症状

本症発見時約 1/3 は無症状である。霧視・羞明・飛蚊・視力低下などの眼症状で発見される場合が最も多く、次いで皮疹、咳、全身倦怠感などが多い。その他、発熱、結節性紅斑、関節痛、全身痛などがある。臓器障害による症状が乏しくても全身倦怠感、発熱、関節痛、全身痛などの全身症状のために quality of life が著しく侵される場合がある。

4. 治療法

原因不明の現在は、根治療法はない。多くの症例では無治療で経過観察され、臓器障害のために日常生活が障害される症例（自覚症状の強い症例、眼病変、皮膚病変）や、将来生命の予後が危ぶまれる症例（中枢神経病変、心病変、肺病変、腎病変等）では治療が行われる。また治療薬としては病態から、ステロイドホルモンによる治療が最善と考えられている。しかし、再発症例も多く、二次治療薬としてのメトレキサートやアザチオプリンなどの免疫抑制剤の使用も行われている。

5. 予後

一般には発病様式と病変の拡がり関与する。結節性紅斑を伴う急性発症症例（発熱、関節痛を伴う症例もある）や無症状の両側肺門リンパ節腫脹を示す症例は通常は自然経過で消退する症例が多い。一方潜行性発症例、特に多臓器病変のある症例は慢性に進行する症例が多く、一部は肺やその他の臓器の線維化に進展する症例もあり、進行性、難治症例ともなる。日本では死亡例は少ないが、心臓病変合併例や肺線維化進行例では難治化して予後不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

23,088 人

2. 発病の機構

不明(細菌感染の影響等が示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治的な治療法はなく、ステロイドなどの対症療法にとどまる)

4. 長期の療養

必要(一部の症例で進行性、難治症例となる)

5. 診断基準

あり(学会で認定された基準あり)組織診断群、臨床診断群ともに対象とする

6. 重症度分類

学会および班会議で検討した新分類において重症度3以上を対象とする

○ 情報提供元

「びまん性肺疾患に関する調査研究班」

研究代表者 東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 教授 本間 栄

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

「**確実**」及び「**ほぼ確実**」を対象とする。

1. 主要事項

(1) 臨床症状

呼吸器症状(咳・息切れ)、眼症状(霧視)、皮膚症状(丘疹)など。全身諸臓器の多彩な病変を呈し、予後良好のものから難治化するものまで多様な臨床経過をたどる。主として眼症状、皮膚症状、胸部異常陰影、呼吸器・心臓症状などで発見される。慢性例では全身倦怠感や痛みなどの臓器非特異的全身症状を呈する例が多い。

(2) 臨床所見・検査所見

① 胸郭内病変

- (a) 胸部X-線・CT-所見(両側性肺門縦隔リンパ節腫脹、リンパ路に沿った肺野陰影、**血管・気管支・血管束病変**、胸膜の変化など)
- (b) 肺機能所見(%VC・DLco・PaO₂ の低下)
- (c) 気管支鏡所見(粘膜下血管のnetwork formation、結節など)
- (d) 気管支肺泡洗浄液所見(リンパ球の増加、CD4/8 上昇)※1
- (e) 心電図所見(房室ブロック、心室性不整脈、右脚ブロック、軸偏位、異常Q波など)※1
- (f) 心エコー所見(心室中隔の菲薄化、局所的な左室壁運動異常または形態異常)※1
- (g) ガドリニウム造影MRI所見(心筋の遅延造影所見)※1

② 胸郭外病変

- (a) **眼病変** (肉芽腫性前部ぶどう膜炎、隅角結節、網膜血管周囲炎、塊状硝子体混濁など)※2
- (b) **皮膚病変**(結節型、局面型、びまん浸潤型、皮下型、瘢痕浸潤、結節性紅斑)
- (c) 表在リンパ節病変(無痛性腫脹)
- (d) 唾液腺病変(両側性耳下腺腫脹、角結膜乾燥、涙腺病変など)
- (e) 神経系病変(脳神経、中枢神経障害など)
- (f) 肝病変(肝機能異常、腹腔鏡上の肝表面の小結節など)
- (g) 骨病変(手足短骨の骨梁脱落、嚢胞形成など)
- (h) 脾病変(脾機能亢進に伴う汎血球減少、脾腫、巨脾など)
- (i) 筋病変(腫瘤、筋力低下、萎縮など)
- (j) 腎病変(腎機能異常、持続性蛋白尿、高カルシウム血症、結石など)
- (k) **胃病変**(胃壁肥厚、ポリープなど)

③ 検査所見 ※4

- (a) 両側性肺門リンパ節腫脹
- (b) 血清ACE-上昇または血清リゾチーム上昇
- (c) 血清可溶性インターロイキン2受容体上昇
- (d) 67Ga-citrate シンチグラム集積像陽性(リンパ節、肺など)またはFDG/PET集積像陽性(心など)

(e) 気管支肺胞洗浄液のリンパ球増加、CD4/8 上昇 ※3

※1、※2 眼・心サルコイドーシスについては別に診断の手引き(表1、表2)を参考とする。

※3 気管支肺胞洗浄液所見については喫煙歴を考慮する。

(3) 病理組織学的所見

類上皮細胞からなる乾酪性壊死を伴わない肉芽腫病変

生検部位(リンパ節、経気管支肺生検、気管支壁、皮膚、肝、筋肉、心筋、結膜など)。

2. 参考事項

- ① 自覚症状発見例が増加して、無症状の検診発見例は減少している。
- ② 霧視などの眼症状で発見されることが多い。
- ③ ときに家族発生がみられる。
- ④ 心病変にて突然死することがある。
- ⑤ ステロイド治療の適応には慎重を要する。
- ⑥ 抗酸菌検査も同時に行うことが肝要である。

3. 診断の基準

「確実」及び「ほぼ確実」を対象とする。

① 組織診断群(確実): 1-(2)①、②のいずれかで2つ以上の臓器病変があるかあるいは1-(2)③の22項目以上が陽性であり、かつ1-(3)が陽性のもの。

①

② 臨床診断群(ほぼ確実): 1-(2)①、②のいずれかで2つ以上の臓器病変があり、かつ1-(2)③の22項目以上が陽性のもの。

4. 除外すべき病態

- ① 原因既知あるいは別の病態の全身性疾患: 悪性リンパ腫、他のリンパ増殖性疾患、がん(がん性リンパ管症)、結核、結核以外の肉芽腫を伴う感染症、ベーチェット病、アミロイドーシス、多発血管炎性肉芽腫症(GPA)/ウェゲナー肉芽腫症、シェグレン症候群、IgG4 関連疾患など。
- ② 異物、がんなどによるサルコイド反応。
- ③ 他の肉芽腫性肺疾患: ベリリウム肺、じん肺、過敏性肺炎など。
- ④ 巨細胞性心筋炎。
- ⑤ 原因既知のブドウ膜炎: ヘルペス性ぶどう膜炎、HTLV-1 関連ぶどう膜炎、ポスナー・シュロスマン症候群など。
- ⑥ 他の肉芽腫性皮膚疾患: 環状肉芽腫、Annular elastolytic giant cell granuloma、リポイド類壊死、

Melkerson-Rosenthal 症候群、顔面播種状粟粒性狼瘡、酒さなど。

- ⑦ 他の肝肉芽腫を除外する：肝結核、ウイルス性肝炎、真菌症の肝病変、原発性胆汁性肝硬変など。

表1：眼サルコイドーシス診断の手引き

臨床所見の特徴

- ①肉芽腫性前部ぶどう膜炎(豚脂様角膜後面沈着物、虹彩結節)
 - ②隅角結節またはテント状周辺虹彩前癒着
 - ③塊状硝子体混濁(雪玉状、数珠状)
 - ④網膜血管周囲炎(主に静脈)および血管周囲結節
 - ⑤多発するろう様網脈絡膜滲出斑または光凝固斑様の網脈絡膜萎縮病巣
 - ⑥視神経乳頭肉芽腫または脈絡膜肉芽腫
-

以上の眼所見の6項目中2項目以上有する場合にサルコイドーシス眼病変を疑い、診断基準に準じて診断する。

参考となる眼病変：角膜乾燥症、上強膜炎・強膜炎、涙腺腫脹、顔面神経麻痺

表2:心臓サルコイドーシス診断の手引き

主徴候

1. 心電図で高度房室ブロック(完全房室ブロックも含む)または持続性心室頻拍
2. 心エコーでの心室中隔基部の菲薄化または心室壁の形態異常(心室瘤、心室中隔基部以外の菲薄化、心室壁肥厚)
3. 心エコーで左心収縮不全(左室駆出率50%未満)または局所的心室壁運動異常
4. 67Ga-citrateシンチグラムまたはFDG/PETでの心臓への異常集積
5. Gadolinium造影MRIにおける心筋の遅延造影所見

副徴候

1. 心電図で心室性不整脈(非持続性心室頻拍、多源性あるいは頻発する心室期外収縮)、右脚ブロック、軸偏位、異常Q波)
2. 心筋血流シンチグラムにおける局所欠損
3. 心内膜心筋生検:中等度以上の単核細胞浸潤および心筋間質の線維化

主徴候5項目の2項目以上陽性の場合、または主徴候の1項目および副徴候の2項目以上陽性の場合にサルコイドーシス心臓病変を疑い、診断基準に準じて診断する。主徴候

- (a) 心電図で高度房室ブロック
- (b) 心エコーでの心室中隔の菲薄化
- (c) 67Ga-citrateシンチグラムまたはFDG/PETでの心臓への異常集積
心エコーで左心収縮不全(左室駆出率50%未満)

副徴候

- (d) 心電図で心室性不整脈(心室頻拍、多源性あるいは頻発する心室期外収縮)、右脚ブロック、軸偏位、異常Q波
- (e) 心エコーでの局所的な左心室壁運動異常あるいは形態異常(心室瘤、心室壁肥厚)
- (f) 心筋血流シンチグラム(thallium-201 chloride、あるいはtechnetium-99m-methoxyisobutylisonitrile、technetium-99m-tetrofosmin)での灌流異常
- (g) Gadolinium造影MRIにおける心筋の遅延造影所見
- (h) 心内膜心筋生検:中等度以上の心筋間質の線維化や単核細胞浸潤

主徴候(a)~(d)の2項目以上陽性の場合、または主徴候(a)~(d)の1項目および副徴候(e)~(h)の2項目以上陽性の場合にサルコイドーシス心臓病変を疑い、診断基準に準じて診断する。

但し、心内膜心筋生検あるいは手術などによって心筋内に乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が認められた場合にはサルコイドーシスの組織診断群とする。

付記

- 1) 虚血性心疾患と鑑別が必要な場合は、冠動脈造影を施行する。
- 2) 心臓以外の臓器でサルコイドーシスと診断後、数年を経て心病変が明らかになる場合がある。そのため定期的に心電図、心エコー検査を行い、経過を観察する必要がある。
- 3) 心臓限局性心臓サルコイドーシスが存在する。
- 4) 完全房室ブロックのみで副徴候が認められない症例が存在する。
- 5) 心膜炎(心電図における ST 上昇や心嚢液貯留)で発症する症例が存在する。
- 6) 乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が、心筋生検で観察される症例は必ずしも多くない。

<重症度分類>

重症度3と4を対象とする。

次の33項目によるスコアで判定する。

1. 臓器病変数
1または2臓器病変 1
3臓器病変以上 2
但し、心臓病変があれば、2とする。

2. 治療の必要性の有無(全身ステロイド治療、全身免疫抑制剤治療)
治療なし 0
必要性はあるが治療なし 1
治療予定または治療あり 2

3. サルコイドーシスに関連した各種臓器の身体障害の認定の程度
身体障害なし 0
身体障害3級または4級 1
身体障害1級または2級 2

合計スコアによる判定

重症度 1 1

重症度 2 2

重症度 3 3または4

重症度 4 5または6

※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。~~