

新規の指定難病として追加を検討する疾病（個票）

カナバン病

○ 概要

1. 概要

カナバン病はアスパルトアシラーゼ(aspartoacylase; ASPA)の欠損により、中枢神経系に大量に存在するアミノ酸の一種である N-アセチルアスパラギン酸(N-acetyl-aspartate; NAA)の蓄積を特徴とする、中枢神経系障害を呈する白質変性症の 1 つである。病理学的には、白質のミエリン鞘の空胞化が特徴的である。進行性で乳児早期に発症し、座位や発語を獲得することなく進行性の経過を取り呼吸器感染症などで死亡する例が多い。診断は尿中の NAA の著明な上昇(正常上限の 20 倍以上)、皮膚線維芽細胞中の ASPA 活性の低下、特徴的な画像所見(頭部 MRI 上の白質病変)から行う。

2. 原因

病因遺伝子は 17 番染色体短腕に存在し常染色体劣性遺伝形式をとる。ASPA はオリゴデンドロサイトに存在し、NAA とグルタミン酸から、酢酸とアスパラギン酸を生成する。この酢酸は、オリゴデンドロサイトの髄鞘化に際して必要な脂質合成の成分であり、酢酸の生成低下が白質障害の原因の 1 つとされている。またこの疾患のモデルマウスではオリゴデンドロサイトの成熟が阻害されていることがわかっており、遺伝子変異により、オリゴデンドロサイトの最終分化が阻害されている可能性がある。アシュケナージ系ユダヤ人に多く発症するが、日本では非常に稀な疾患である。

3. 症状

多くは乳児期早期に精神運動発達遅滞、筋緊張低下、大頭症、痙性、運動失調が出現する。その後、けいれんや視神経萎縮などを認め、退行し睡眠障害、栄養障害も認める疾患である。そのほか、新生児期に低緊張と経口摂取不良等で発症する先天型や 4-5 歳で発症し緩徐に構音障害やけいれんが進行する若年型の報告例も見られる。しかしながら先天型、乳児型、若年型はそれぞれ重なりがあり、一般的には区別されない。また同じ変異を持つ家族内でも、同胞の 1 人が乳児期に死亡し、もう 1 人の同胞は 30 才を超えて長期生存している例もあり、同一変異でも重症度が異なる場合もある。

4. 治療法

現時点では根治療法はなく、対症療法が行われる。痙攣に対しては抗てんかん薬の投与が行われるが難治例が多い。また痙性麻痺に対しては抗痙縮薬が用いられる。不足している酢酸の補充療法、NAA 軽減を目的としたリチウムなどの治療が試みられたが、症状の改善は認められなかった。現在種々のアデノ随伴ウイルスを用いた遺伝子治療が治験として試みられている。

5. 予後

緩徐進行性と考えられ 10 歳までに死亡する例が多いとされていたが、現在では経腸栄養法等を用い、長期に生存する例も多いと考えられる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
数人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり
6. 重症度分類

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

○ 情報提供元

「遺伝性白質疾患の診断・治療・研究システムの構築」班

代表者 自治医科大学 小児科 教授 小坂 仁

疾患担当 国立成育医療研究センター神経内科 医長 久保田 雅也

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

A. 主要臨床症状

多くは乳幼児期より出現する。

1. 精神運動発達遅滞・退行
2. 筋緊張低下
3. 大頭症
4. 痙性

B. 検査所見

1. 尿中 NAA の著明上昇(正常の 20 倍以上)
2. 皮膚線維芽細胞中の ASPA 活性の低下
3. 頭部 MRI T2 強調画像で両側対称性の皮質下白質優位の高信号、白質優位の萎縮、1H-MRS 法で NAA ピークの増加と NAA/Cho 比の上昇
4. 遺伝子解析:ASPA 遺伝子異常

C. その他の所見

1. 視神経萎縮
2. 摂食・嚥下障害
3. けいれん
4. 運動失調
5. 常染色体劣性遺伝形式の家族歴

※カナバン病型

先天型 生後数週以内に症状が顕在化する。

乳児型 最も多くみられる群で生後6か月頃には低緊張型発達遅滞が明らかになり、大頭症が認められる。

若年型 4-5才までに発症する。

<診断のカテゴリー>

Definite: A の3項目以上+B の2項目以上を満たすもの。

Probable: A の3項目以上+B のいずれかを満たすもの。

Possible: A の3項目以上を満たすもの。

<重症度分類>

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

		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

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

進行性白質脳症

○ 概要

1. 概要

皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症(Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts)、白質消失病(Leukoencephalopathy with vanishing white matter)、卵巣機能障害を伴う進行性白質脳症(Leukoencephalopathy, progressive, with ovarian failure)は一定年齢までは正常に発達するにも関わらず、のちに進行性に大脳白質障害を来し、徐々に退行する進行性白質脳症である。進行性白質脳症は、大脳白質障害が軽度頭部外傷や感染症による高熱などを契機に階段状に悪化し、てんかんや認知機能の低下、四肢麻痺症状などを来すことから、日常生活能力の低下が徐々に顕著となる。最終的には寝たきりになり、医療的ケアが必要になる場合もある。同一疾患であっても発症年齢の幅は広く、乳児期発症から成人期以降の発症まで様々である。頭部 MRI 検査による大脳白質の T2W 高信号や嚢胞化が特徴であるが、生化学的検査などの客観的な指標はなく、確定診断は遺伝子診断によるしかない。

2. 原因

一部の例外を除き、基本的にすべて常染色体遺伝性疾患である。皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症は *MLC1* 遺伝子変異による常染色体劣性遺伝を示すものと、*HEPACAM* 遺伝子の常染色体優性、あるいは劣性遺伝形式により発症する。両遺伝子に変異がなく、原因不明例も少なからず存在する。白質消失病は *EIF2B* 遺伝子の 1 から5までのサブタイプにおけるホモ、あるいは複合ヘテロ変異による常染色体劣性遺伝を示す。遺伝子変異が不明な例も存在する。卵巣機能障害を伴う進行性白質脳症は *AARS2* 遺伝子のホモ、あるいは複合ヘテロ変異による常染色体劣性遺伝を示す。遺伝子変異が不明な例も存在する。

3. 症状

発症年齢は乳児期から成年期まで幅広い。運動障害、小脳失調、てんかん、知的障害、末梢神経障害などが認められる。成人期発症例では、それまで普通に社会生活ができていた状況から、緩徐な認知機能障害の進行やてんかん発作の発症などを初発症状として示し、徐々に自立生活が不能となり、下肢の痙性も来すようになり、最終的に寝たきりになることがあるが、退行の原因となるエピソードがなければ症状の進行がなく、安定した時期を過ごす場合もある。ただし、一旦進行した症状が改善することはなく、生涯にわたって医学的管理を要する。特に皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症と白質消失病は、軽度の頭部外傷や感染症による高熱などを契機に階段状の退行現象を示す場合が多い。皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症は乳幼児期から大頭症と運動発達遅滞を示すことが多い。卵巣機能障害を伴う進行性白質脳症では、女性の場合、卵巣機能障害を示す。

4. 治療法

根本的な治療法は未確立であるが、生命予後を左右する種々の症状に対する対症療法を要する。てんかんに対しては発作型に応じて各種抗てんかん薬投与を行う。小脳症状としての振戦に対しても薬物療法が必要である。痙性によって引き起こされる関節拘縮予防のため、理学療法やボトックス療法などを行わなければならない場合がある。嚥下障害や、それに伴う呼吸不全が生じてきた場合には、気管切開

などによる気道確保や胃瘻造設による長期栄養管理を要する。これらの治療は生涯にわたり継続して行う必要がある。病状把握のため、定期的な受診による神経所見の把握と画像検査も必須となる。

5. 予後

運動失調、あるいは痙性などの錐体路・錐体外路症状、認知機能障害を含む知的障害、てんかんなどの神経症状は進行性である。てんかん、痙性四肢麻痺、意識障害、球麻痺などを生じ、寝たきりになる場合がある。緩徐に進行する場合と、急速に病態が悪化する場合があり、いずれも予後は不良である。医療的ケアは成人期以降も生涯にわたって続くため、長期にわたる療養を必要とする。

○ 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(遺伝子変異によるが、一部に変異が認められない例がある)
3. 効果的な治療方法
根本的な治療法は未確立
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準)
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

日本小児科学会、日本小児神経学会

当該疾病担当者 東京女子医科大学統合医科学研究所 准教授 山本俊至

日本神経学会

当該疾病担当者 京都大学医学部神経内科 講師 山下博史

厚生労働省難治性疾患政策事業「進行性大脳白質障害の疾患概念の確立と鑑別診断法の開発」

研究代表者 東京女子医科大学統合医科学研究所 准教授 山本俊至

<診断基準>

1) 皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A 症状

1. 乳児期からの大頭症
2. 運動失調、あるいは痙性などの錐体路・錐体外路症状(緩徐に、あるいは感染症や頭部外傷などを契機に階段状に進行)
3. 知的退行(乳児期早期の発達は正常範囲内であり、初期には知的障害はない)
4. てんかん(症状の進行に伴いてんかん発作を生じることがある)

B 検査所見

MRI 画像所見: 大脳白質にびまん性・左右対称性の T2 高信号が認められ、主に側頭葉前部に皮質下嚢胞が認められる。その一方、皮質の所見は認められない。

C 鑑別診断

白質消失病、アレキサンダー病、副腎白質ジストロフィーなど、大脳白質障害を示す他の疾患

D 遺伝学的検査

1. *MLC1* のホモ、あるいは複合ヘテロ変異
2. *HEPACAM* のホモ、あるいは複合ヘテロ変異ないしヘミ変異

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1項目以上+Bを満たし+Cを除外し+Dの1あるいは2を満たすもの。

Probable: Aのうち1項目以上+Bを満たし+Cを除外したもの。

Possible: Aのうち1項目以上+Bを満たすもの。

2) 白質消失病の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A 症状

1. 運動失調、あるいは痙性などの錐体路・錐体外路症状(緩徐に、あるいは感染症や頭部外傷などを契機に階段状に進行、時に昏睡を生じる)
2. 知的退行(乳児期早期の発達は正常範囲内であり、初期には知的障害はない)
3. てんかん(症状の進行に伴いてんかん発作を生じることがある)

B 検査所見

MRI 画像所見: 病初期には大脳深部白質にびまん性・左右対称性の T2 高信号が認められるが、症状の進行とともに白質信号強度は脳室と区別不能となり、それに伴い大脳は全体的に萎縮を示す。

C 鑑別診断

皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症、アレキサンダー病、副腎白質ジストロフィーなど大脳白質障害を示す他の疾患

D 遺伝学的検査

EIF2B1-5 のいずれかのホモ、あるいは複合ヘテロ変異

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1項目以上+Bを満たし+Cを除外し+Dを満たすもの。

Probable: Aのうち1項目以上+Bを満たし+Cを除外したもの。

Possible: Aのうち1項目以上+Bを満たすもの。

3) 卵巣機能障害を伴う進行性白質脳症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A 症状

1. 乳幼児期からの発達の遅れ
2. 学童期からの学習障害、巧緻機能障害
3. 青年期以降からの抑うつ、行動障害、認知機能低下
4. 運動失調、あるいは痙性などの錐体路・錐体外路症状の進行
5. 女性の場合、卵巣機能障害による二次性月経不全

B 検査所見

MRI 画像所見: 大脳白質の斑状 T2 高信号

C 鑑別診断

皮質下嚢胞をもつ大頭型白質脳症、白質消失病、アレキサンダー病、副腎白質ジストロフィーなど大脳白質障害を示す他の疾患

D 遺伝学的検査

AARS2 遺伝子のホモ、あるいは複合ヘテロ変異

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1項目以上+Bを満たし+Cを除外し+Dを満たすもの。

Probable: Aのうち1項目以上+Bを満たし+Cを除外したもの。

Possible: Aのうち1項目以上+Bを満たすもの。

<重症度分類>

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にすべき点
0_ まったく症候がない	自覚症状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	

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

先天異常症候群

○ 概要

1. 概要

先天異常(malformation)症候群は、先天的に複数の器官系統に先天異常がある疾患の総称であり、単一部位に先天異常がある疾患と区別される。障害される解剖学的部位の組み合わせにより数十から数百の疾患に分類される。先天異常症候群で問題となる症状は、影響を受ける臓器による。心肺機能・消化管機能・難治性けいれんなどの中枢神経障害等より生命の危険を生じることもあり、運動器や感覚器の進行性の機能低下による後遺症を残すこともある。

2. 原因

多くは転写調節因子や構造タンパクの遺伝子の異常である。この20年間に代表的な多発先天異常症候群の原因遺伝子は多くが解明され、確定診断や治療に役立っている。

3. 症状

先天的に複数の器官系統に先天異常がみられることに加えて、下記の徴候のいずれかがみられる時に先天異常症候群を疑う。

1. 乳幼児期、体重増加不良や発育不良がみられる。
2. 乳幼児期から発達遅滞やけいれんがみられる。
3. レントゲン上、骨格異常が見られる。
4. 疾患に特異的な顔貌上の特徴がみられる。
5. 家族が罹患するなど、先天異常症候群を疑う家族歴がある。

先天異常症候群の可能性がある場合には、必要に応じて他の合併症の有無を検索する。

4. 治療法

先天異常症候群で問題となる症状は、原疾患や影響を受ける臓器による。重症度により治療法が選択される。成人期を越えて生命維持のために、治療と支援を必要する場合もある。具体的には、1) 呼吸器症状や重度知的障害等に伴う呼吸不全に対して気管切開や人工呼吸器使用を要する場合、2) 重篤な知的障害等に伴う摂食障害に対する非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、3) 先天性心疾患に対する薬物療法・酸素療法、4) 難治性てんかんに対する薬物療法、5) 先天性尿路奇形等に伴う腎不全に対する腎代替療法、6) 運動器や感覚器の進行性の機能低下に対して、外科的治療や補助的治療が行われる。その他、疾患に特異的な合併症に対する治療が行われる。

5. 予後

原疾患や重症度により予後が異なる。原疾患や合併症によっては心肺機能低下・消化管機能低下・難治性けいれんなどの中枢神経障害、腎不全等より生命の危険を生じることもあり、運動器や感覚器の進行性の機能低下による後遺症を残すこともある。なによりも、まれな疾患でもあり専門の施設での診断、治療、経過観察が大切である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 4,000 人
2. 発病の機構
不明(遺伝子の関連が示唆されている)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養
必要(発症後生涯継続し、進行性である)
呼吸不全、摂食障害、先天性心疾患、難治性てんかん、腎不全、運動器や感覚器の進行性の機能低下
5. 診断基準
あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準あり)
6. 重症度分類
学会の重症度分類を用いて、いずれかに相当する場合を対象とする。

○ 情報提供元

日本小児科学会、日本先天異常学会、日本小児遺伝学会

当該疾病担当者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター教授 小崎健次郎

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」研究班

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

1 主要項目

(1) 先天異常症候群に含まれる疾患

① 微細欠失症候群等症候群

I. 1q 部分重複症候群

II. 9q34 欠失症候群

② 著しい成長障害とその他の先天異常を主徴とする症候群

I. コルネリア デ ランゲ症候群

II. スミス・レムリ・オピッツ症候群

(2) 除外事項

感染症、悪性腫瘍が除外されていること。

2 参考事項

これまでに指定されている指定難病のうちで、先天異常症候群に分類される疾患がある。

<診断基準>

① 微細欠失症候群等症候群

I. 1q 部分重複症候群

Definite を対象とする。

A 主症状

1. 精神発達遅滞

2. 成長障害

B 遺伝学的検査

1番染色体長腕に部分重複を認める

<診断のカテゴリー>

Definite: A の2項目+Bを満たすもの。

[診断のための参考所見]

中等度から重度の知的障害、成長障害、特徴的顔貌(逆三角形の顔、大頭症、耳介の奇形など)、骨格系の異常を特徴とする。中枢神経症状や心疾患、呼吸器疾患、消化奇形の異常や腎尿路系の異常を伴うこともある。上記の症状を認める際に、染色体検査を実施する。症状のみから確定診断を行うことはできないが、染色体検査により確定診断を行うことが可能である。

II. 9q34 欠失症候群

Definite を対象とする。

A 主症状

1. 小頭症または短頭症を伴う重度の知的障害(特に言語発達の遅れ)
2. 成長障害

B 遺伝学的検査

1. 9番染色体 q34 に欠失を認める。
2. *EHMT1* 遺伝子異常を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite:

- (1) A の2項目+B-1 を満たすもの。
- (2) A の2項目+B-2 を満たすもの。

② 著しい成長障害とその他の先天異常を主徴とする症候群

I. コルネリア デ ランゲ症候群

Definite および Probable を対象とする。

A 主症状

1. 眉毛癒合
2. 知的障害
3. 成長障害(身長ないし体重が3パーセンタイル未満)

B 小症状

1. 長い人中または薄い上口唇
2. 長い睫毛
3. 小肢症または第5指短小または乏指症

C. 遺伝学的検査

NIPBL・*SMC1A*・*RAD21*・*SCC1*・*SMC3*・*HDAC8* 遺伝子等の原因遺伝子に変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite: A の3項目+C のいずれかを満たすもの。

Probable: A の3項目+B の3項目を満たすもの。

II. スミス・レムリ・オピッツ症候群

Definite および Probable を対象とする。

A 大症状

1. 第2趾と第3趾の合趾症
2. 小頭症を伴う知的障害
3. 眼瞼下垂

B 小症状

1. 口唇口蓋裂
2. 46, XY 患者における女性外性器

C 遺伝学的検査

1. *DHCR7* 遺伝子等の原因遺伝子に変異を認める。
2. 血中 7 デヒドロコレステロールの上昇(血清中で 2.0 mg/dL 以上)を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite:

- (1) A のうち2つ以上+C-1を満たすもの。
- (2) A のうち2つ以上+C-2を満たすもの。

Probable:

- (1) A の3項目+B のうち1つ以上を満たすもの。

<重症度分類>

以下の1)～4)のいずれかを満たす場合を対象とする。

- 1) 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	

食事・栄養 (N)

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

呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。

4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
 5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。
- 2) 難治性てんかんの場合: 主な抗てんかん薬2~3種類以上の多剤併用で、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。(日本神経学会による)
- 3) 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。

4) 腎疾患を認め、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

重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKDの重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑のステージを基準に、黄、オレンジ、赤の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する

※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。

<参考資料> 疾患概要

① 微細欠失症候群等症候群

I. 1q 部分重複症候群

1. 概要

知的障害、特徴的顔貌、骨格筋異常を特徴とする先天異常症候群である。1 番染色体長腕上の遺伝子が 3 コピー存在することにより種々の症状を発症する。重複部位の大きさに依存して臨床症状が異なる。すなわち重複部位が大きいほど、臨床症状が強く合併症も多くなる傾向がある。また、重複部位に存在する遺伝子の種類も予後に影響を与える。重複部位が 1q32 より近位側からテロメアまでの重複を認める場合には、知的障害の程度が大きく、生命予後に影響を与える合併症(先天性心疾患等)が生じる傾向がある。単なる先天性の症状にとどまらず、小児期以降、成人期にも種々の症状を呈する。

2. 原因

1 番染色体長腕の部分重複により発症するが、多彩な臨床症状それぞれの発症機序は不明である。

3. 症状

成長障害、知的障害、特徴的顔貌、骨格系の異常を主な特徴とする。知的障害は中等度から重度であり、重複部位とその大きさに依存する傾向にある。言語発達の獲得は多くの場合不良である。特徴的顔貌として、逆三角形の顔、大頭症または相対的大頭症、耳介低位や小耳介等の耳介奇形、小顎、上口唇突出(upper lip protrusion)、高口蓋、口蓋裂等を認める場合がある。骨格系の異常では足肢の重なりや多指、合指、内反足、外反足等を認める場合がある。中枢神経症状(てんかん、水頭症、小脳低形成等)や心疾患(肥大型心筋症、WPW 症候群、動脈管遺残、卵円孔開存、上大動脈起始異常症、ファロー四徴症等)、呼吸器疾患、消化器系の異常(腸回転異常症、メッケル憩室等)や腎尿路系(先天性腎尿路奇形等)の異常を伴うこともある。また、新生児期から重篤な摂食障害を認める事も多く、成人期にも治療的介入を要する場合がある。症状のみから確定診断を行うことは不可能であり、染色体検査により確定診断を行うことが必要である。

4. 治療法

確立した治療法はない。乳児期や小児期に先天性心疾患や腎尿路奇形に対する外科的治療が必要となることもある。呼吸器症状や重度知的障害に伴う中枢性呼吸不全に対して気管切開や人工呼吸器使用を要する場合がある。また、重篤な知的障害により摂食障害を伴うこともあり、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする場合もある。成人期以降も生涯にわたり、呼吸器疾患の対症療法、摂食等の支援、難治性てんかんに対する薬物療法、先天性心疾患に対する薬物療法、時に外科的治療が必要になることがある。

5. 予後

生命予後は染色体重複の範囲による。知的予後・生命予後は不良であることが多い。主に難治性てんかんの併存および合併する心疾患が生命予後に影響を与える。経口摂取の可否、肺炎、誤嚥によっても生命予後が左右される。生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

II. 9q34 欠失症候群

1. 概要

精神発達遅滞・内臓奇形を伴う症候群である。9q34 領域の微細欠失により、同領域に存在する *EHMT1* 遺伝子 (Euchromatic histone-lysine N-methyltransferase 1) を含む遺伝子のハプロ不全 (欠失) により発症する。*EHMT1* 遺伝子の機能喪失型変異によって同様の症状を呈する場合もある。*EHMT1* 遺伝子は、多数の遺伝子の発現調節に関わるヒストン修飾因子であり、この遺伝子の機能低下によりエピジェネティクスの異常が生じて様々な症状を呈する。症状は多彩で、単なる先天性の症状にとどまらず、小児期以降、成人期にも種々の症状を呈する。

2. 原因

9q34 部分欠失により発症する。原因遺伝子は同領域に存在する複数の遺伝子群であるが、なかでも *EHMT1* 遺伝子のハプロ不全は重要で、*EHMT1* 遺伝子が発現調節する標的遺伝子群が影響を受けることにより多彩な症状が発現すると考えられている。それぞれの症状の発症機序の詳細は不明である。

3. 症状

小頭症または短頭症、特徴的顔貌、重度の知的障害を認める。顔貌の特徴は、広い前額、合眉毛症、アーチ型の眉毛、眼裂斜上、厚い耳介、短鼻、舌突出等である。中枢神経症状 (強直間代痙攣、欠神発作、複雑部分発作等)、先天性心疾患 (心室中隔欠損症、心房中核欠損症、ファロー四徴症、大動脈縮窄症、肺動脈狭窄症等)、甲状腺機能低下症を伴うことがある。知的障害は重度の事が多く、言語能力の獲得は困難である。また、乳児期から小児期にかけて筋緊張低下を示し、運動発達にも遅れを生じる事が多い。症状のみから確定診断を行うことは不可能であり、染色体検査により確定診断を行う必要がある。中枢神経障害に続発して、摂食障害や呼吸障害を併発することがある。

4. 治療法

確立した治療法はない。乳児期や小児期に先天性心疾患に対する外科的治療が必要となることもある。呼吸器症状や重度知的障害に伴う中枢性呼吸不全に対して気管切開や人工呼吸器使用を要する場合がある。また、重篤な知的障害により摂食障害を伴うこともあり、非経口的栄養摂取 (経管栄養、中心静脈栄養など) を必要とする場合もある。成人期以降も生涯にわたり、呼吸器疾患の対症療法、摂食等の支援、難治性てんかんに対する薬物療法、先天性心疾患に対する薬物療法、時に外科的治療が必要になることがある。

5. 予後

生命予後は染色体重複の範囲により、主に難治性てんかんの併存および合併する心疾患が生命予後に影響を与える。心臓が修復されれば、生命予後は悪くない。てんかんは難治性の事が多く、発作のコントロールは困難である事が多い。経口摂取の可否、肺炎、誤嚥によっても生命予後が左右される。生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

② 著しい成長障害とその他の先天異常を主徴とする症候群

I. コルネリア デ ランゲ症候群

1. 概要

特徴的な顔貌(濃い眉毛、両側眉癒合、長くカールした睫毛、上向きの鼻孔、薄い上口唇、長い人中など)、出生前からの成長障害等を主徴とする先天異常症候群である。

2. 原因

約半数の症例に5番染色体短腕(5p13)に存在する *NIPBL* 遺伝子の変異を認める。その他、*SMC1A*、*RAD21*、*SCC1*、*SMC3*、*HDAC8* 遺伝子にも変異を認める場合がある。

3. 症状

殆どの症例で中等度から重度の知的障害が認められる。顔貌の特徴としては濃い眉毛、両側眉毛癒合、長くカールした睫毛、上向きの鼻孔、薄い上口唇、長い人中などが見られることが多い。高くアーチ型の口蓋や口蓋裂を伴うことも多い。多くの患者では成長障害は高度であり、出生前から見られ、生涯を通じて身長・体重共に 5 パーセンタイル未満となる。小頭症を認めることも多い。また、胃食道逆流や哺乳力微弱、口腔筋の協調障害等に伴う乳児期哺乳困難や摂食障害によって発育不全がさらに増悪することもある。また、橈尺骨癒合、尺骨側の指欠失、第 5 指彎曲等の上肢の異常を認めることが多い。下肢の異常(2-3 趾の合趾等)も時に認められる。

その他、難聴(多くは両側性感音難聴)、側弯、貧血、行動異常、先天性心疾患(心室中隔欠損症、心房中隔欠損症、肺動脈狭窄、ファロー四徴症、左心低形成症候群等)、心内膜炎、呼吸器感染、屈折異常、停留精巣、先天性腎疾患(膀胱尿管逆流等)等が認められる。

重度知的障害に伴う中枢性呼吸不全に対して気管切開や人工呼吸器使用を要する場合がある。また、重篤な知的障害により摂食障害を伴うこともあり、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする場合もある。

4. 治療法

本質的な治療法はない。先天性心疾患、難治性てんかん、呼吸障害・摂食障害等の合併症に対する対症療法が必要となる。難聴に対しては、早期に聴覚スクリーニング・補聴器の早期使用を考慮し、コミュニケーションを補うため、早期からサイン言語や身振り・手振りを取り入れる。成人期以降も、先天性心疾患、難治性てんかんに対する治療が必要な場合がある。

5. 予後

生命予後は、合併する難治性てんかんの併存や先天性心疾患の合併、重度知的障害に伴う中枢性呼吸不全、摂食障害の程度に依存する。肺炎、誤嚥によっても生命予後が左右される。てんかんは約 25%に認められる。生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

海外例では 54 歳、61 歳まで生存した患者が報告されている。成人期に胃食道逆流症の頻度が高い。胃食道逆流症が長期化するとバレット食道を併発するとされるが、本症患者の 10%程度に、バレット食道が発症する。

II. スミス・レムリ・オピッツ症候群

1. 概要

スミス・レムリ・オピッツ症候群は、コレステロール合成の最終段階である7デヒドロコレステロール還元酵素をコードする *DHCR7* 遺伝子の変異によってコレステロール産生が低下することにより発症する症候群である。コレステロール産生の低下は細胞膜の構成やステロイドホルモン合成の異常をきたし、全身性の多彩な症状を呈する。特徴的な症状として成長障害、小頭症、知的障害、特徴的顔貌、口蓋裂、外性器異常（男児）、合趾等が見られる。コレステロールから生成される副腎皮質ホルモンや性ホルモンの合成障害のため、二次的な副腎・性腺機能低下があり、補充療法を要する。酵素欠損症によるコレステロール代謝異常症であり、成人後も軽快することはない。

2. 原因

染色体 11q13.4 に存在する *DHCR7* 遺伝子が原因遺伝子である。この遺伝子の変異によってコレステロール産生が低下することで種々の症状が見られるが、多彩な症状が出現する機序の詳細は不明である。

3. 症状

成長障害、小頭症、知的障害、特徴的顔貌（狭額症、内眼角贅皮、眼瞼下垂、上向きの鼻、小さい鼻、耳介低位等）、口蓋裂、外性器異常（男児）、第2趾と第3趾の合趾症、軸後性多指症等を特徴とする。難治性てんかんや痙攣をはじめとする中枢神経症状、先天性心疾患、喉頭・気道の奇形や換気障害をはじめとする呼吸器症状、腎奇形（水腎症、片腎、尿管異常等）を伴うことも多い。

4. 治療法

高コレステロール食と胆汁酸投与が臨床症状の軽減に有効であるとされるが根本的な治療法は確立していない。呼吸器症状や重度知的障害に伴う中枢性呼吸不全に対して気管切開や人工呼吸器使用を要する場合がある。また、重篤な知的障害により摂食障害を伴うこともあり、非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする場合もある。生涯にわたり先天性心疾患、難治性てんかんに対する治療と支援が必要となる。コレステロールから生成される副腎皮質ホルモンや性ホルモンの合成障害のため、二次的な副腎・性腺機能低下があり、補充療法を要する。

5. 予後

知的予後・生命予後は不良であることが多い。生存率の詳細は知られていないが、コレステロール産生能が器官形成と内臓機能維持に影響し、進行性の疾患である。平均余命は内臓機能低下の程度によって大きく影響を受ける。先天性心疾患や難治性てんかんは生命予後に大きな影響を与える。重度精神運動発達遅滞があり、要支援状況が続く。生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。酵素欠損症によるコレステロール代謝異常症であり、成人後も軽快することはない。

爪膝蓋骨症候群（ネイルパテラ症候群）/ *LMX1B* 関連腎症

○ 概要

1. 概要

爪膝蓋骨症候群(ネイルパテラ症候群)は爪形成不全、膝蓋骨の低形成あるいは無形成、腸骨の角状突起(iiac horn)、肘関節の異形成を4主徴とする遺伝性疾患である。しばしば腎症を発症し、一部は末期腎不全に進行する。原因は *LMX1B* 遺伝子変異である。

爪、膝蓋骨、腸骨などの変化を伴わず、腎症だけを呈する nail-patella-like renal disease (NPLRD)や巣状分節性糸球体硬化症患者にも *LMX1B* 遺伝子変異を原因とする例が存在する。これら一連の疾患群は *LMX1B* 関連腎症と呼ばれる。

2. 原因

爪膝蓋骨症候群の原因は *LMX1B* の遺伝子変異である。本症候群の大部分(9割近く)において *LMX1B* 遺伝子変異が同定され、これまでに 130 種類以上の変異が報告されている。

また NPLRD の一部の症例で *LMX1B* 遺伝子変異が同定されている。さらに次世代シーケンス技術の進歩により、巣状分節性糸球体硬化症患者やステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者においても *LMX1B* 変異が見いだされる場合がある。

腎症発症メカニズムとしてはこれらの症例はいずれも *LMX1B* 変異による腎糸球体上皮細胞機能障害が推定される。

3. 症状

(1)爪膝蓋骨症候群(ネイルパテラ症候群)

爪形成不全、膝蓋骨の低形成あるいは無形成、腸骨の角状突起(iiac horn)、肘関節の異形成がみられるが、このうちの1つあるいは複数の症状のみを呈する場合がある。また緑内障・眼圧亢進が一般集団より高頻度に、より若年でみられる。

約半数に腎症を合併する。症状としては無症候性の蛋白尿や血尿がみられるが、高度蛋白尿やネフローゼ症候群を呈することがある。腎予後については高齢まで比較的保たれる場合が多いとされるものの、若年から腎機能低下をきたし、腎不全に至る症例が一部存在する。腎機能低下は高度な蛋白尿を呈する症例に顕著である。

組織学的には光学顕微鏡レベルでは特異的な所見はないが、特徴的な所見としては電子顕微鏡所見では糸球体基底膜が不規則に肥厚し、またその緻密層に虫食い像(moth-eaten appearance)や III 型コラーゲンの沈着を認める。

(2) *LMX1B* 関連腎症

腎外合併症はなく、腎症(蛋白尿あるいは血尿)、腎機能障害を呈する。爪膝蓋骨症候群の腎組織像と同様の電子顕微鏡所見を示す場合と、示さない場合が報告されている。小児期から中年期にかけて腎機能が低下し、一部の症例では末期腎不全に至る。

4. 治療法

爪膝蓋骨症候群における爪、膝、肘関節の異常に対しては効果的な治療法はない。一部の患者で関節

症状や緑内障に対して手術療法が必要になる場合がある。

腎症に対しては特異的な治療法は存在しないが、腎機能に応じた慢性腎疾患の治療を行う。慢性的な糸球体(特に上皮細胞)障害に対し、アンギオテンシン変換酵素阻害薬やアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬などの腎不全予防治療が一定の効果を有すると考えられている。末期腎不全に至った場合には維持透析あるいは腎移植を要する。

5. 予後

腎症が生命予後を規定する。3～5割に腎症を合併する。小児期に発症することも多い。そのうち1～3割で末期腎不全へと進行する。

○ 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(LMX1B 遺伝子異常によることが明らかになっているが、発病の機構は不明)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養
必要(腎不全に対する治療や腎代替療法が必要となる場合がある)
5. 診断基準
あり(日本腎臓学会と研究班が共同で作成した診断基準)
6. 重症度分類
慢性腎臓病重症度分類で重症に該当するもの(下図赤)、あるいはいずれの腎機能であっても尿蛋白／クレアチニン比 0.5g/g・Cr 以上のものを、重症として対象とする。

○ 情報提供元

日本小児科学会

当該疾病担当者 東京大学医学部小児科 講師 張田 豊

日本腎臓学会

当該疾病担当者 名古屋大学腎臓内科 准教授 丸山 彰一

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)「LMX1B 関連腎症の実態調査および診断基準の確立」研究班

研究代表者 東京大学医学部小児科 講師 張田 豊

<診断基準>

(1) 爪膝蓋骨症候群の診断基準

Definite を対象とする。

A 主項目

爪の低形成あるいは異形成

(手指に多く、特に母指側に強い。足趾にある場合は小指側が強い。程度は完全欠損から低形成まで様々である。三角状の爪半月のみを呈する場合や、縦走する隆起やさじ状爪、変色、割裂等がみられることもある。生下時から認められる事が多いが、軽症であると気づかれにくい。)

B 副項目

1. 膝蓋骨形成不全
2. 肘関節異常
3. 腸骨の角状突起
4. *LMX1B* 遺伝子のヘテロ接合体変異

C 参考項目

1. 爪膝蓋骨症候群の家族歴
2. 腎障害 (血尿、蛋白尿、あるいは腎機能障害)
3. 腎糸球体基底膜の特徴的電顕所見

(腎障害があった場合に腎生検を検討するが、本症の診断上は必須ではない。病理像としては腎糸球体基底膜の肥厚と虫食い像”moth-eaten appearance”が特徴的である。肥厚した糸球体基底膜中央の緻密層やメサングウム基質内に III 型コラーゲン線維の沈着が見られる。これらの線維成分はリンタングステン酸染色あるいはタンニン酸染色で染色される。)

D 鑑別診断

1. Meier-Gorlin 症候群(OMIM224690)
2. Genitopatellar 症候群(OMIM606170)
3. DOOR 症候群(OMIM220500)
4. 8トリソミーモザイク症候群
5. Coffin-Siris 症候群 (OMIM135900)/ BOD 症候群(OMIM113477)
6. RAPADILINO 症候群(OMIM266280)

<診断のカテゴリー>

Definite: A を満たし+B の 1 項目以上を満たし+D を除外したもの。

(2) *LMX1B* 関連腎症の診断基準

Definite を対象とする。

A 主項目

1. 腎障害（血尿（定性で1+以上）、蛋白尿(尿蛋白 0.15g/gCr 以上)、または腎機能障害 (eGFR<90mL/分/1.73m² 以下))
2. 爪膝蓋骨症候群の診断基準を満たさない。

B 副項目

1. *LMX1B* 遺伝子のヘテロ接合体変異
2. 腎系球体基底膜の特徴的電顕所見
(腎生検病理において、腎系球体基底膜の肥厚と虫食い像”moth-eaten appearance”を認め、さらにリ
ンタングステン酸染色あるいはタンニン酸染色により基底膜内に線維成分が染色される)

注. 尿所見異常あるいは腎機能障害があり、腎生検所見で腎系球体基底膜の特徴的電顕所見があった場合あるいは常染色体優性遺伝形式を示す家族歴を有する場合に *LMX1B* 遺伝子検査を考慮する。

<診断のカテゴリー>

Definite: A の2項目 + B の少なくとも1項目を満たすもの。

ただし腎障害を来す他の原因(腎の形態異常や *LMX1B* 以外の腎疾患の原因となる既知の遺伝子異常)を有するものは除外する。

<重症度分類>

慢性腎臓病重症度分類で重症に該当するもの(下図赤)、あるいはいずれの腎機能であっても尿蛋白/クレアチニン比 0.5g/g・Cr 以上のものを、重症として対象とする。

CKD 重症度分類ヒートマップ

		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

重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKDの重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑のステージを基準に、黄、オレンジ、赤の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する

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

先天性気管狭窄症

○ 概要

1. 概要

気道は上気道(鼻咽頭腔から声門)と狭義の気道(声門下腔、気管、気管支)に大別される。呼吸障害を来し外科的治療の対象となるものは主に狭窄や閉塞症状を来す疾患で、その中でも気管狭窄症が代表的であり、多くが緊急の診断、処置、治療を要する。外科治療を要するもののほとんどは先天性の狭窄であり、外傷や長期挿管後の二次性のものは除く。喉頭に病変を有する声門下狭窄症とは全く異なる疾患である。

2. 病因

先天性気管狭窄症は気管軟骨の形成異常のために生じる疾患と考えられ、狭窄部の気管には膜様部が存在せず、気管壁の全周を軟骨がドーナツ様に取り囲んでいる(Complete tracheal ring)。気管支の分岐異常を合併したり、約半数に先天性心疾患や肺動脈による血管輪症を合併する。

3. 症状

先天性気管狭窄症では生後1～2ヶ月頃から喘鳴、チアノーゼ発作などの呼吸症状が認められる。上気道感染を契機にして呼吸困難が強くなり、窒息に至ることもある。気管内挿管が試みられ、適切な深さまで気管内チューブが挿入できない事から発見される。また、他の合併奇形が多いため、他疾患の治療に際して全身麻酔のために気管内挿管が試みられ、気管内チューブが挿入できずに気づかれる事も多い。

4. 治療

1) 保存的治療

狭窄の程度が軽く、呼吸症状が軽度な場合、去痰剤、気管支拡張剤、抗菌薬の投与にて経過観察する事が可能である。成長とともに狭窄部気管が拡大し、症状が軽減していくとの報告も散見されるが、感染をきっかけに気管粘膜の腫脹から窒息症状を呈し、外科的介入を必要とする例が多い。

2) 外科的治療

狭窄が気管全長の1/3までの症例では狭窄部を環状に切除し端々吻合することが可能である。それ以上の長さの狭窄では吻合部に緊張がかかり再狭窄の危険性がある。

気管全長の1/3以上におよぶ広範囲の狭窄例に対しては種々の気管形成術が行われている。手術方法としては狭窄部の気管前壁を縦切開し、切開部に自家グラフト(肋軟骨、骨膜、心膜など)を当て、内腔を拡大する方法がある。この手技では、合併症として再狭窄や肉芽形成などが見られ、術後管理に難渋する例も少なくない。これ以外には狭窄部中央の気管を横断した後、頭側背側と尾側腹側の気管にスリットを入れ、側々吻合するスライド気管形成術が導入されている。最近では内視鏡下に狭窄部をバルーン拡張したり、その後にステントを留置して拡大を図る方法も試みられている。

上記の治療に抵抗する場合は気管切開をおき、狭窄を超えて留置できる特殊チューブの留置で気道確保が行われる。

5. 予後

気道病変の急性期では、呼吸障害が問題となるため、酸素療法やステロイドなどが必要となる。呼吸困難例では気管挿管や人工呼吸管理を行うが、管理困難な症例では上記の外科治療を行うが予後不良である。急性期の治療後も約半数は外科治療が奏功せず、気管切開管理や人工呼吸管理が必要となる。

成人期以降、外科治療の奏功例でも喀痰の排出不良などから気道感染を繰り返し、頻回の入院加療を要する例が多い。また、形成部の肉芽形成や癒痕形成により狭窄症状の進行を認める症例も少なくない。気管切開管理中に大血管の圧迫による気管腕頭動脈瘻や気管肺動脈瘻などを形成し大出血に至る例が存在する。近年増加している重症の救命例の 15～30%程度に、反復する呼吸器感染、慢性肺障害、気管支喘息、逆流性食道炎、栄養障害に伴う精神運動発達遅延、聴力障害など後遺症や障害を伴うことが報告されている。生命予後の改善による重症救命例の増加に伴い、後遺症や障害を有する症例が今後も増加することが予想される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 500 人
2. 発病の機構
不明(先天性であり、発病の機構は不明)
3. 効果的な治療方法
未確立(気管形成術が用いられる)
4. 長期の療養
必要(外科治療で狭窄の解除ができなかった場合は永久気管切開になる。外科治療の奏功例でも喀痰の排出不良などから気道感染を繰り返し、頻回の入院加療を要する。また、形成部の肉芽形成や癒痕形成が進行する症例も少なくない。)
5. 診断基準
あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準あり)
6. 重症度分類
modified Rankin Scale (mRS)、呼吸の評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

日本小児外科学会、日本外科学会

当該疾病担当者 兵庫県立こども病院 副院長兼小児外科部長 前田貢作

日本耳鼻咽喉科学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科部長 守本倫子

日本小児科学会

当該疾病担当者 慶応義塾大学 小児科助教 肥沼悟郎

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究」班

研究代表者 大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科部長 臼井規朗

<診断基準>

Definite を対象とする。

1. 気道狭窄による呼吸困難の症状がある。
2. 内視鏡検査で狭窄部に一致して完全気管軟骨輪が確認できる。
3. 気管の単純X線撮影(気道条件)、気管支鏡検査、又は、3-DCTにより気管及び気管支に狭窄が診断される。
4. 二次性のものを除く。

<診断のカテゴリー>

Definite: 1～4を満たすもの。

<重症度分類>

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にすべき点
0_ 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

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。

特発性血栓症(遺伝性血栓性素因による)

○ 概要

1. 概要

特発性血栓症(遺伝性血栓性素因による)は、血液凝固制御因子のプロテイン C(PC)、プロテイン S(PS) およびアンチトロンビン(AT)の先天的欠乏により病的血栓傾向となり、若年性に重篤な血栓症を発症する疾患群である。新生児・乳児期には脳出血・梗塞や電撃性紫斑病などを引き起こし、小児期・成人では時に致死性となる静脈血栓塞栓症の若年発症や繰り返す再発の原因となる。

2. 原因

PC、PS および AT の遺伝子変異による血液凝固制御活性低下は、重篤な血栓症を引き起こすと考えられている。いずれも常染色体優性遺伝形式をとる。PCはプロテアーゼ型血液凝固制御因子でPSはその補酵素、ATはセリンプロテアーゼインヒビター型血液凝固制御因子である。いずれの因子の活性低下によっても血液凝固反応が過度に亢進する。単一因子のヘテロ接合体に比して、ホモ接合体ないし複合ヘテロ接合体では血液凝固亢進の程度が増すと考えられているが、症例により症状に差があること、新生児・乳児期と小児期・成人で何故症状が違うか、など明らかになっていない点も多い。

3. 症状

ホモ接合体ないし複合ヘテロ接合体では、新生児・乳児期より脳出血・梗塞、脳静脈洞血栓症などの重篤な頭蓋内病変が先行して発症することが多く、さらには電撃性紫斑病や硝子体出血をきたす(ただし、先天性AT欠乏症のホモ接合体ないし複合ヘテロ接合体は一般的には胎生致死である)。ヘテロ接合体では、長時間不動、外傷、手術侵襲、感染症、脱水、妊娠・出産、女性ホルモン剤服用などの誘因を契機に小児期以降から若年成人期にかけて、再発性の静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症や肺塞栓症など)を発症するが、急性肺塞栓症は時に致命的となる。新生児・小児あるいは成人の脳梗塞など動脈血栓症との関係も示唆されている。成人女性では習慣流産をきたす場合もある。また、深部静脈血栓症により慢性的な静脈弁不全が生じると、下肢静脈瘤、静脈うっ滞性下腿潰瘍などを生じる(慢性静脈不全症状)。

4. 治療法

新生児・乳児期の発症例では、補充療法として新鮮凍結血漿かつ/またはAT製剤や活性化PC製剤などの投与が必要となるが、長期にわたって補充療法を必要とする場合がある。肝移植が国内でも成功し、根治療法として期待がかけられている。小児期・成人における血栓症急性期には、重症度に応じて抗凝固療法、血栓溶解療法、血栓吸引療法などを行い、慢性期には再発予防として長期に抗凝固薬を内服する。小児期の抗凝固療法の適応と方法は年齢を考慮して慎重に決定する。血栓症の既往のある妊婦は、経口抗凝固薬は催奇形性があるため内服できず、妊娠期間中毎日ヘパリンの自己注射を行う必要がある。また、AT欠乏症妊婦ではAT製剤を補充する場合がある。

5. 予後

新生児・乳児期の頭蓋内病変発症例は致命的な場合もあり、救命できても生涯にわたり重篤な後遺症を残

すことが多い。電撃性紫斑病では、壊死した四肢の切断に至ることも少なくない。硝子体出血など眼病変で失明することもある。小児期・成人発症例においても、急性肺塞栓症は時に致死的であり、救命できても再発を繰り返し、肺高血圧症を併発すると予後不良である。頭蓋内病変による中枢神経合併症などを伴うことがある。したがって、再発予防のために長期の抗凝固薬内服や下大静脈フィルター留置などを要する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

研究班の全国調査から、本邦での患者総数は、約 2,000 人、年間発症患者数は、新生児・乳児期発症患者は 100 人未満、成人発症患者は約 500 人と推定される。

2. 発症の機構

不明(PC、PS および AT の遺伝子異常によるが、新生児・乳児期と小児期・成人の発症様式が異なるなど発症機構が明らかでない部分も多い)

3. 効果的な治療方法

未確立(新生児・乳児期発症例には補充療法により寛解状態を得られることがあるが、小児期・成人発症例の多くは、対症療法や症状の進行を遅らせる治療法のみである。)

4. 長期の療養

必要(血栓症の再発や臓器障害の防止のため)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準)

6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いる。

○ 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(平成 26～28 年度)

「血液凝固異常症等に関する研究班」

代表者 慶應義塾大学医学部 教授 村田満

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業(平成 26～27 年度)

「新生児・小児における特発性血栓症の診断、予防および治療法の確立に関する研究班」

代表者 山口大学大学院医学系研究科(現九州大学大学院医学研究院) 教授 大賀正一

日本血液学会

代表者 九州大学医学研究院 教授 赤司浩一

日本血栓止血学会

代表者 医療法人康麗会 笛吹中央病院 院長 尾崎由基男

日本小児血液・がん学会

代表者 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 教授 檜山 英三

日本産婦人科新生児血液学会

代表者 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 教授 瀧 正志

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

A 症状

年齢に応じて好発する症状に差がみられる。

1. 新生児・乳児期(0～1歳)

胎児脳室拡大(水頭症)、新生児脳出血・梗塞、脳静脈洞血栓症、電撃性紫斑病、硝子体出血。皮膚の出血斑、血尿などがしばしばみられる。

2. 小児期(2～17歳)・成人(18歳～)

静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳静脈洞血栓症、上腸間膜静脈血栓症など)、動脈血栓症(脳梗塞など)。小児期では、脳出血・梗塞で発症する割合が多い。成人女性では、習慣流産をきたす場合もある。

※長時間不動、外傷、手術侵襲、感染症、脱水、妊娠・出産、女性ホルモン剤服用などが発症の誘因となることがある。

※症状には、CT、MRI、超音波等の画像検査にて確認された無症候性のものも含む。

B 検査所見

1. 血漿中のPC活性が成人の基準値の下限值未満

2. 血漿中のPS活性が成人の基準値の下限值未満

3. 血漿中のAT活性が成人の基準値の下限值未満

※いずれの活性についても、それぞれの測定法での基準値に準拠する。

※17歳以下の症例については、年齢別下限値(表1)を参照する。

※複数回測定にて、ビタミンK拮抗薬服用、肝機能障害、妊娠、女性ホルモン剤使用、ネフローゼ症候群、血栓症の発症急性期、感染症などによる二次的活性低下を除外する。

※ビタミンK欠乏(とくに新生児・乳児)と消費性凝固障害による影響を考慮して判断するために各活性測定時に、FVII活性およびPIVKaIIを同時に測定することが望ましい。

表1 新生児期～小児期の年齢別下限値(成人の下限値に対する割合)

年齢	PC	PS	AT
0日～89日	60%	60%	65%
90日～2歳	85%	85%	65%
3歳～6歳	85%	85%	85%
7歳～17歳	100%	100%	100%

Ref) Ichiyama, K. et al. *Pediatr Res.* 2016, 79:81-6.

C 鑑別診断

PC、PS、AT欠乏症以外の遺伝性血栓性素因に伴う血栓傾向、および血小板の異常(骨髓増殖性腫瘍など)、血管障害、血流障害、抗リン脂質抗体症候群、悪性腫瘍など。

新生児期～小児期では、さらに以下の疾患を鑑別する。

新生児期: 仮死、呼吸窮迫症候群、母体糖尿病、壊死性腸炎、新生児抗リン脂質抗体症候群など。

乳児期・小児期: 川崎病、心不全、糖尿病、鎌状貧血、サラセミアなど。

D 遺伝学的検査

AT 遺伝子 (*SERPINC1*)、PC 遺伝子 (*PROC*)、PS 遺伝子 (*PROS1*) のいずれかに病因となる変異が同定されること。

E 遺伝性を示唆する所見

1. 若年性 (40 歳以下) 発症
2. 繰り返す再発 (特に適切な抗凝固療法や補充療法中の再発)
3. まれな部位 (脳静脈洞、上腸間膜静脈など) での血栓症発症
4. 発端者と同様の症状を示す患者が家系内に 1 名以上存在

<診断のカテゴリー>

Definite: A の 1 項目以上 + B の 1 項目以上を満たし、C を除外し、D を満たすもの。

Probable: A の 1 項目以上 + B の 1 項目以上を満たし、C を除外し、E の 2 項目以上を満たすもの。

Possible: A の 1 項目以上 + B の 1 項目以上を満たし、C を除外したもの。

<重症度分類>

機能的評価:Barthel Index 85 点以下を対象とする。

ただし、直近 6ヶ月以内に、治療中であるにも拘わらず再発した場合は、Barthel Index で 90 点以上であっても、対象とする。

※治療とは、抗凝固療法や補充療法(新鮮凍結血漿かつ/または AT 製剤、活性化 PC 製剤、乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体製剤など)をさす。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

遺伝性自己炎症性疾患

○ 概要

1. 概要

遺伝性自己炎症性疾患は、自然免疫系に関わる遺伝子異常を原因とし、生涯にわたり持続する炎症を特徴とする疾患群である。ここでは、成人患者が確認されている疾病のうち、既に指定難病に指定されている、クリオピリン関連周期熱症候群、TNF 受容体関連周期性症候群、ブラウ症候群、家族性地中海熱、高IgD 症候群、中條・西村症候群、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群を除いた、NLRC4異常症、ADA2 (Adenosine deaminase 2) 欠損症、エカルディーグティエール症候群 (Aicardi-Goutières Syndrome: AGS) を対象とする。

NLRC4異常症ではIL-1 β とIL-18が過剰産生され、発熱、寒冷蕁麻疹、関節痛、乳児期発症腸炎、マクロファージ活性化症候群様症状など幅広い症状を呈する。ADA2欠損症では、主に中動脈に炎症が起こり、結節性多発動脈炎に類似した多彩な症状を呈する。エカルディーグティエール症候群は重度心身障害をきたす早期発症型の脳症であり、頭蓋内石灰化病変と慢性的な髄液細胞数・髄液インターフェロン- α ・髄液ネオプテリンの増加を特徴とする。

2. 原因

NLRC4異常症は NLRC4分子の機能獲得変異により発症する。NLRC4は自然免疫に関わるインフラソームの構成分子であるが、その機能獲得型変異によりカスパーゼ-1の恒常活性化が起こり、IL-1 β とIL-18が過剰産生され炎症が惹起される。ADA2欠損症は ADA2分子をコードする *CECR1* 遺伝子変異により発症する常染色体劣性遺伝疾患である。患者では血漿中 ADA2の濃度が低く、細胞外アデノシン濃度の慢性的な上昇が血管炎症を促進する可能性が推測されている。一方、ADA2には成長因子としての作用もあり、出血性脳梗塞の発症には成長因子作用の障害による血管内皮の統合性の低下も影響していると推測されている。エカルディーグティエール症候群の責任遺伝子としては *TREX1*、*RNASEH2A*、*RNASEH2B*、*RNASEH2C*、*SAMHD1*、*ADAR*、*IFIH1* の7つが報告されている。いずれも核酸の代謝や細胞質内の核酸認識に関与する遺伝子であり、I型インターフェロンの過剰産生により炎症が持続する。

3. 症状

NLRC4異常症では、長期にわたって継続する周期熱、寒冷蕁麻疹、関節痛、乳児期発症腸炎、脾腫・血球減少・凝固障害といったマクロファージ活性化症候群様兆候など、多彩な症状を呈する。ADA2欠損症では、繰り返す発熱、蔓状皮斑やレイノー症状等の皮膚症状、血管炎による麻痺や痺れなどの神経症状、眼症状(中心静脈閉塞や視神経萎縮、第3脳神経麻痺など)、胃腸炎症状、筋肉痛や関節痛、高血圧、腎障害等が認められ、長期にわたって継続する。エカルディーグティエール症候群では、神経学的異常、肝脾腫、肝逸脱酵素の上昇、血小板減少といった先天感染症(TORCH 症候群)類似の症状の他、易刺激性、間欠的な無菌性発熱、てんかんや発達退行を中心とした進行性重症脳症の臨床像を呈する。血小板減少、肝脾腫、肝逸脱酵素上昇、間欠的発熱などから不明熱として精査を受けることも多く、手指・足趾・耳などの凍瘡様皮膚病変や全身性エリテマトーデスに類似した自己免疫疾患の合併も認められる。いずれの疾患も生涯に渡り炎症が持続するため、高齢になるほど臓器障害が進行して重症となる。

4. 治療法

いずれの疾患に対しても現時点で確立された治療法はないが、IL-1 β や IL-18 の過剰産生が推定されている NLRC4異常症では抗 IL-1 製剤の有効性が報告されている。ADA2欠損症に対しては、抗 TNF 療法の有効性を示す報告が増えている。また、骨髄移植による根治が期待され、実際に有効であった症例も報告されている。エカルディグティエール症候群に対しては有効な治療法の報告はない。

5. 予後

NLRC4異常症では、関節炎や炎症性腸炎に加え、繰り返すマクロファージ活性化症候群を合併し生命の危険を伴う。ADA2欠損症では、血管炎症による脳梗塞や神経障害、視力障害、臓器梗塞による腎症などの病変を合併し予後不良である。エカルディグティエール症候群では、早発性脳症、てんかん、重症凍瘡様皮疹のため予後不良である。いずれの疾患も慢性の炎症が持続し、進行性の臓器障害を併発するため高齢になるほど症状が悪化する。ただし、いずれの疾患も責任遺伝子の報告や疾患概念の確立から間がなく、長期的な予後には不明な部分が存在する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
100 人未満
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(いずれも対症療法のみ)
4. 長期の療養
必要(遺伝性疾患であり、進行性の臓器障害をきたすため)
5. 診断基準
あり(学会によって承認された診断基準あり)
6. 重症度分類(重症例を助成対象とする)
Barthel Indexを用いて、85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

日本小児科学会、日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会

当該疾病担当者 京都大学大学院医学研究科発達小児科学 准教授 西小森隆太

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班

研究代表者 京都大学大学院医学研究科発達小児科学 教授 平家俊男

<診断基準>

1)NLRC4異常症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A 症状

- ①紅斑、蕁麻疹様発疹 ②発熱 ③持続する下痢等の腸炎症状

B 検査所見

- ①炎症所見陽性 ②血清 IL-18 高値 ③マクロファージ活性化症候群

C 遺伝学的検査

NLRC4 遺伝子に疾患関連変異を認める。

D 鑑別診断

他の自己炎症性疾患、全身型若年性特発性関節炎、慢性感染症、炎症性腸疾患、リウマチ・膠原病疾患、家族性血球貪食性リンパ組織球症、X連鎖性リンパ増殖症を除外する。

<診断のカテゴリー>

Definite: A の 2 項目+B の 2 項目+C を満たし+D を鑑別したもの。

Probable:

- (1) A の 2 項目+B の 1 項目+C を満たし+D を鑑別したもの。
- (2) A の 1 項目+B の 2 項目+C を満たし+D を鑑別したもの。
- (3) A の 1 項目+B の 1 項目+C を満たし+D を鑑別したもの。

2)ADA2欠損症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A 症状

- ①繰り返す発熱 ②蔓状皮斑やレイノー症状等の皮膚症状 ③麻痺や痺れなどの神経症状

B 検査所見

- ①画像検査:虚血性(特に出血性)梗塞や動脈瘤の存在 ②組織検査:血管炎の存在

C 確定検査

- ①遺伝学的検査:CECR1 遺伝子に機能喪失型変異をホモ接合もしくは複合型ヘテロ接合で認める。
- ②ADA2活性検査:血漿中 ADA2酵素活性の明らかな低下

D 鑑別診断

他の自己炎症性疾患、全身型若年性特発性関節炎、慢性感染症、及びベーチェット病・高安病などの非遺伝性血管炎症候群を除外する。

<診断のカテゴリー>

Definite: A の 1 項目+B の 1 項目+C のいずれかを満たし+D を鑑別したもの。

Probable: A の 1 項目+C のいずれかを満たし+D を鑑別したもの。

3) エカルディグティエール症候群の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A 症状

- ①神経症状(早発性脳症、発達遅滞、進行性の小頭症、けいれん)
- ②神経外症状(不明熱、肝脾腫、凍瘡様皮疹)

B 検査所見

- ①髄液検査異常(ア～ウの1項目以上)
 - ア) 髄液細胞数増多($WBC \geq 5/mm^3$ 、通常はリンパ球優位)
 - イ) 髄液中インターフェロン α 上昇($>6 IU/mL$)
 - ウ) 髄液中ネオプテリン増加(年齢によりカットオフ値は異なる)
- ②画像検査所見: 頭蓋内石灰化(加齢による生理的変化を除く)

C 遺伝学的検査

TREX1、*RNASEH2B*、*RNASEH2C*、*RNASEH2A*、*SAMHD1*、*ADAR*、*IFIH1*等の疾患原因遺伝子のいずれかに疾患関連変異を認める。

D 鑑別診断

他の自己炎症性疾患、全身型若年性特発性関節炎、慢性感染症、リウマチ・膠原病疾患、CMV・風疹・トキソプラズマ・単純ヘルペス・HIVを含む出生前/周産期感染症、既知の先天代謝性疾患・脳内石灰化症・神経変性疾患を除外する。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの①+Bの①および②+Cを満たし+Dを鑑別したもの。

Probable:

- (1) Aの1項目+Bの②+Cを満たし+Dを鑑別したもの。
- (2) Aの①+Bの①および②を満たし+Dを鑑別したもの。

<重症度分類>

機能的評価: Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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