

## 既存の指定難病等に含まれるものとして検討する疾病（個票） 小児交互性片麻痺

### ○ 概要

#### 1. 概要

乳児期から幼児期初めまでに発症する左右不定の一過性麻痺症状を繰り返す疾患。知的障害と運動障害を伴う。

#### 2. 原因

発症原因は *ATP1A3* 遺伝子異常。この遺伝子はナトリウム・カリウムポンプ (Na/K Transporting Pump ATPase) のサブユニット  $\alpha 3$  蛋白質をコードする。ほとんどの症例が新生突然変異で発症する。

#### 3. 症状

新生児期から1歳半未満の乳幼児期に眼球異常運動(眼振、左右別々の動き)が初発症状として始まることが多い。これに筋緊張亢進あるいは強直けいれん発作を伴うこともある。

それに引き続いて片麻痺症状を来す。この麻痺は弛緩性あるいは強直性で左右のどちらからでも始まる。持続は5分間くらいから1週間以上続く場合もある。麻痺発作は片側だけのこともあれば、反対側に移動することもある。また四肢麻痺を呈することもある。睡眠で麻痺が改善するのが特徴である。その他に筋緊張低下、重度精神運動発達遅滞(半数は歩行不可能)、強直けいれん発作、不随意運動(ジストニア、ヒョレオアテトーシス)などを呈する。頻繁な麻痺発作のために車いすが必要となる。

危険な症状として強直けいれん発作重積と呼吸麻痺発作があり、突然死の危険がある。重篤な運動退行から常時臥床となったり、呼吸筋麻痺により人工呼吸器を要したりする場合もある。

#### 4. 治療法

治療法はまったく確立されていない。

抗てんかん薬(クロナゼパム、アセタゾラミド、トピラマートなど)が使われるが有効性は証明されていない。国外においては、カルシウムチャンネルブロッカーである塩酸フルナリジンが汎用されている。麻痺発作の軽減効果があるとする報告がある。本薬剤は国内では入手できない。

けいれん重積時や呼吸麻痺発作時には静注用抗けいれん薬や人工呼吸器が必要になることがある。

#### 5. 予後

上記の症状は成人になっても寛解することなく継続する。

ほとんどの症例で重度から中等度の知的障害をもち、移動には通常車いすが必要となる。常時臥床状態となることも稀でなく、気管切開や人工呼吸療法を継続している患者もいる。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 100 人

#### 2. 発病の機構

不明(遺伝子異常があることは解明されたが、病態については以前不明な点が多い)

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(生存する間は必要)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
Barthel Index で85点以下を対象とする。

○ 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 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経診療部 部長 佐々木征行

「日本神経学会」

当該疾病担当者 国立精神・神経医療研究センター病院 院長 水澤英洋

## 11p13 欠失症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

数万人に1人の頻度で起こる非常にまれな疾患である。11番染色体短腕 p13 領域の微細染色体欠失による隣接遺伝子症候群であり、ウィルムス腫瘍、無虹彩症、腎尿路系奇形、精神発達遅滞などの症状を来すことがある。

#### 2. 原因

先天的な要因による11番染色体短腕 p13 領域の欠失が原因である。この領域には2つの重要な遺伝子 *PAX6* と *WT1* が近接して存在しており、各遺伝子の欠失の有無や、隣接するその他の遺伝子の欠失によって様々な症状を来す。*PAX6* は単独で無虹彩症の原因となり、*WT1* は単独でウィルムス腫瘍の原因となる。

#### 3. 症状

ウィルムス腫瘍、無虹彩症、腎尿路系奇形、精神発達遅滞が主な症状である。無虹彩症は、眼振や眼球の外見的形態異常などのため出生後比較的早期に気が付かれることが多い。ただ実際には単に虹彩が形態的に欠失しているだけではなく、眼球全体の奇形が生じ、緑内障や白内障、水晶体亜脱臼など様々な眼合併症を生じ、多くの場合視力障害を来す。視力障害を来した場合、生涯にわたり改善することはない。無虹彩症が認められた場合、11p13 微細欠失による可能性が疑われてマイクロアレイなどによる染色体解析が行われる場合が多いが、11p13 微細欠失が認められ、それにより *WT1* が欠失しているとウィルムス腫瘍の合併リスクがあり、そのうち17%は両側性に生じる。ただ実際には欠失領域に *WT1* が含まれていないとしてもウィルムス腫瘍の発症率は50%程度である。そのため、ウィルムス腫瘍を発症しない場合もある。*WT1* の欠失は停留精巣や尿道下裂など腎尿路系奇形の原因ともなるが、腎臓に関してはウィルムス腫瘍や腎尿路系奇形の問題をクリアしたとしても、半数弱は将来的に慢性腎不全を生じ、人工透析治療の対象となる。11p13 領域にある *PAX6* や *WT1* の近傍には神経系の発達に重要な *BDNF*、*RRG4*、*SLC1A2* などの遺伝子も存在しており、これらの遺伝子の欠失により、知的障害や自閉症症状が乳児期以降に顕在化し、生涯にわたって持続することがある。特に自閉症に関連した行動障害は社会生活上しばしば問題となる。

#### 4. 治療法

11p13 微細欠失の範囲に *WT1* が含まれている場合はウィルムス腫瘍を発症するリスクが極めて高く、3ヵ月毎に腹部超音波検査を行い、早期発見することが求められる。遺伝性腫瘍のため再発する可能性が高い一方、臓器摘出による機能不全も生じる可能性があり、状態に応じて腫瘍摘出術か、化学療法を優先して温存するかを判断しなければならない。思春期以降、腎機能障害を生じるリスクが高いため、腎機能の定期的な評価は生涯必要となる。無虹彩症そのものに対する根本的な治療法はないが、緑内障や白内障などさまざまな眼科的合併症を生じることがあり、視覚障害となるリスクが高いため、定期的な眼科検診および治療が重要である。また、視覚障害のための教育や、発達障害症状に対するケアが必要である。知的障害や自閉症症状に関しては、小児科・小児神経科による診断と、必要に応じた薬物療法が必要となる。

## 5. 予後

生命予後はウイルス腫瘍と慢性腎不全の有無に左右される。無虹彩症による視覚障害に加え、角膜混濁や先天性白内障などの眼科的な合併症が多い。年齢に応じて知的障害や発達障害に関する様々な問題が生じることがある。

### ○ 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(先天的な染色体微細欠失があることは解明されたが、詳細な発病の機構については不明)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみで根本的な治療法はない)
4. 長期の療養  
必要(視覚障害や緑内障などの眼科的問題や慢性腎不全をはじめとする腎機能の問題、知的障害や自閉症症状等の精神神経症状は生涯にわたり続くため、眼科や腎臓内科、神経内科ないし精神科には継続して通院する必要がある)
5. 診断基準  
あり(研究班が作成し、日本小児神経学会、日本眼科学会が承認した診断基準あり)
6. 重症度分類  
別途指定した重症度分類を用いる

### ○ 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

日本眼科学会、日本小児眼科学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター病院感覚器・形態外科部(眼科) 医長 東 範行

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「マイクロアレイ染色体検査で見つかる染色体微細構造異常症候群の診療ガイドラインの確立」研究班

研究代表者 藤田保健衛生大学総合医科学研究所分子遺伝学研究部門 教授 倉橋浩樹

分担研究者 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>

Definite、Probable を対象とする。

#### A 症状

1. 無虹彩症:それに伴う弱視、羞明、緑内障など
2. 知的障害
3. 発達障害
4. 腎尿路奇形:停留精巣、尿道下裂など
5. ウイルムス腫瘍

#### B 検査所見

1. 眼科的診察所見(別に設けられた「無虹彩症」の診断基準に基づく)
2. 腹部超音波画像検査所見
3. 知能検査所見
4. 染色体検査(マイクロアレイ染色体検査)所見:11p13 領域の欠失

#### C 鑑別診断

無虹彩症(単独)、ウイルス腫瘍(単独)

#### D 遺伝学的検査

11p13 領域の欠失

### <診断のカテゴリー>

Definite: A1 + A2 - 5のうちいずれか + B1 + B2 - 4のうちいずれか + C を鑑別し + Dを満たすもの

Probable: A1 + A2 - 5のうちいずれか + B1 + B2 - 4のうちいずれか + C を鑑別したもの。

Possible: A1 + A2 - 5のうちいずれか + B1 + C を鑑別したもの。

(無虹彩症が認められた場合、11p13 欠失症候群によるものの可能性があるため、マイクロアレイなどによる染色体解析が勧められ、実際に行われている場合が多い。従って、無虹彩症が認められた場合には 11p13 欠失症候群の可能性(Possible)がある。無虹彩症に何らかの腎症状(ウイルス腫瘍、停留精巣、尿道下裂など)が合併して存在している場合には 11p13 欠失症候群の可能性が相当に高い(Probable)。無虹彩症が認められ、FISHやマイクロアレイなどの染色体検査で 11p13 欠失が認められた場合には、腎症状がまだ現れていない場合でも、知的障害あるいは発達障害が認められれば 11p13 欠失症候群と診断すべきである。その一方、FISHやマイクロアレイなどの染色体検査で 11p13 欠失が認められた場合であっても、無虹彩症以外の症状が何もない場合には、「無虹彩症」として扱うべきであり、11p13 欠失症候群とは診断できない。)

<重症度分類>

以下①～③のいずれかに該当する者を対象とする。

① 無虹彩症の重症度基準でⅢ度以上の場合

I度:罹患眼が片眼で、僚眼が健常なもの

II度:罹患眼が両眼で良好な方の眼の矯正視力 0.3 以上

Ⅲ度:罹患眼が両眼で良好な方の眼の矯正視力 0.1 以上、0.3 未満

IV度:罹患眼が両眼で良好な方の眼の矯正視力 0.1 未満

と分類されるが、このうちⅢ度以上を対象とする。

注 1: I -Ⅲ度の例で続発性の緑内障等で良好な方の眼の視野狭窄を伴った場合には、1段階上の重症度分類に移行する。

注 2: 視野狭窄ありとは、中心の残存視野がゴールドマン I-4 視標で 20 度以内とする。

② 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 <sup>2</sup> )	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

③ 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以上の場合

## 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：<br>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：<br>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：<br>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：<br>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：<br>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。

# 後天性血友病 A(自己免疫性第 VIII/8 因子欠乏症)

## ○ 概要

### 1. 概要

後天性血友病 A(自己免疫性第 VIII/8 因子欠乏症)は、血が固まる(凝固)ために必要な自分のタンパク質の一つである凝固第 VIII/8 因子(F8)の働きが、生まれつきではない(遺伝ではない)、免疫学的な理由で著しく少なくなるため、血を止める(止血)ための血の固まり(止血栓)ができにくくなり、自然にあるいは軽い打撲などによってさえ重い出血をする病気である。主に高齢者に、広範な皮下出血や筋肉内出血で発症することが多く、大量あるいは重要臓器への出血は致命的なので、早期診断と適確な治療が必須である。遷延したり、再発を繰り返すことが多いので長期的療養が必要になる。国内での症例数は 300 人以上と推定され、超高齢社会では更に増加していく可能性がある。

### 2. 原因

自分の F8 に結びつく抗体(自己抗体)が作られて F8 が働かなくなること(インヒビター)や、F8 とその自己抗体が合体したもの(免疫複合体)が迅速に血液から除去されて F8 自体が失われることなどによって凝固反応が阻害されて、出血症状を惹き起こす場合が多いと推測される。多様な基礎疾患・病態(他の自己免疫疾患、腫瘍性疾患、妊娠/分娩、薬剤など)を伴っているが、症例の約半数は基礎疾患がみつからない(特発性)。自己抗体ができる原因は不明である。

### 3. 症状

後天性血友病 A の出血症状は、重篤なものが多く、突然広範な皮下出血や筋肉内出血を多発することが多いが、血友病 A(遺伝性 F8 欠乏症)と異なり、関節内出血はまれである。特に、頭蓋内、胸腔内、腹腔内出血や後腹膜出血などは、致命的となり得るので注意が必要である。

### 4. 治療法

#### (1) 止血療法

活動性出血に対しては速やかに止血薬を投与する必要がある。ただし、F8 補充療法には反応しないことが多いので、活性化第 VII/7 因子、あるいは活性化プロトロンビン複合体製剤を投与する(バイパス止血療法)。F8 インヒビターが低値である程度 F8 活性が残存している場合は、DDAVP(酢酸バゾプレッシン)投与により von Willebrand 因子 (VWF)が増加し、VWF によって安定化される F8 活性が増加することがある。その F8 活性増加の程度(回収率)と持続時間(半減期)には症例によってバリエーションがあるので、投与前後に F8 活性の変化を確認するべきである。

#### (2) 抗体根絶/除去療法

後天性血友病 A では、抗 F8 自己抗体が出血の原因であるので、免疫反応を抑えて自己抗体の産生を止める必要がある。症例によって免疫抑制薬の効果が異なり、画一的な治療は推奨されない。

- a. 副腎皮質ステロイド薬やサイクロフォスファミドなどの免疫抑制薬が有効であることが多い(後者は保険適応は無い)。
- b. 治療抵抗性の症例には rituximab やサイクロスポリン A、アザチオプリンなどの投与も考慮する(保険適応は無い)。

- c. 高用量イムノグロブリン静注(IVIG)は推奨されていない。
- d. 止血治療に難渋する場合は、血漿交換、免疫吸着療法も考慮して良い。
- e. ヨーロッパでは、F8 投与と免疫抑制薬の多剤併用による寛解導入療法も試みられている。

## 5. 予後

F8 インヒビターは、免疫抑制療法により一旦は消失する(寛解)ことが多いが、再燃することも少なくない。抗 F8 自己抗体が残存していることもあり、定期的検査を含む長期の経過観察が必要である。死亡率は 20~30%と高く、出血死よりも免疫抑制療法中の感染死が多いので、厳重な管理が必要である。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 300 人以上
2. 発病の機構  
不明(抗 F8 自己抗体が産生される原因は不明)
3. 効果的な治療方法  
未確立(免疫抑制療法のアルゴリズムはあるが、免疫抑制療法中の感染死が多いので、改善の余地がある)
4. 長期の療養  
必要(慢性、難治性疾患であり、治療抵抗性となったり、一時的に寛解しても再燃することがある)
5. 診断基準  
あり(日本血栓止血学会後天性血友病 A の診療ガイドライン)
6. 重症度分類  
出血重症度分類を用いて重症以上を対象とする。

○ 情報提供元

1)「日本血栓止血学会 後天性血友病 A ガイドライン作成委員会」

代表者 奈良医科大学小児科学 准教授 田中一郎

2) 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)「自己免疫性出血症治療の『均てん化』のための実態調査と『総合的』診療指針の作成」の研究班

代表者 山形大学医学部分子病態学 教授 一瀬 白帝

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### A 症状等

- (1) 最近突然初発した出血症状がある
- (2) (遺伝性)血友病の家族歴が無い
- (3) 出血症状の既往が無い、特に過去の止血負荷(外傷、手術、抜歯、分娩など)に伴った出血も無い
- (4) 特異的検査\*(B-2 参照)で F8 関連のパラメーターの異常がある(通常 F8 活性、F8 抗原量が基準値の 50%以下)

### B 検査所見

#### 1. 一般的血液凝固検査

- (1) 出血時間;正常
- (2) APTT; 延長
- (3) 血小板数;正常

#### 2. 特異的検査\*(A-4 参照)

- (4) F8:C(活性); 通常、著しく低下
- (5) F8:Ag(抗原量); 通常、著しく低下

#### 3. 確定診断的検査

- (6) APTT 交差混合試験; 症例の血漿と健常対照の血漿を5段階に希釈混合して、2時間 37°Cで加温してから APTT を測定する。下向きに凸であれば「欠乏型」でインヒビター陰性、上向きに凸であれば「インヒビター型」で陽性と判定する。なお、抗リン脂質症候群のループスアンチコアグラントでは、混合後即座に APTT を測定しても凝固時間の延長が認められるので(即時型阻害)、鑑別に有用である。
- (7) F8 インヒビター(凝固抑制因子)力価測定; 一定量の健常対照血漿に様々な段階希釈した症例の血漿を混合して、2時間 37°Cで加温してから残存 F8 活性を測定する(ベセスダ法)。完全阻害型(タイプ1)と不完全阻害型(タイプ2)インヒビターがあり、後天性血友病 A では後者が多いので、残存 F8 活性が 50%を超えた希釈倍率を用いてインヒビター力価を算出すると良い。
- (8) 抗 F8 自己抗体\*\* ; 非阻害性抗体は、主に結合試験(イムノプロット法、ELISA 法、イムノクロマト法など)を用いて免疫学的に検出される。F8 インヒビター、即ち中和型抗 F8 自己抗体も、免疫学的方法で検出され、微量に残存する抗 F8 自己抗体も鋭敏に検出することが可能なので、病勢、寛解判定や経過観察に有用であると期待されている。

\*\* ; 出血症状を生じない抗 F8 自己抗体(非病原性自然自己抗体)も存在することが報告されているので、(1)と(4)のないものは検査対象に含めない。

#### 4. その他の検査

- (9) VWF: RCo(von Willebrand 因子 Ristocetin cofactor 活性); 通常、正常、あるいは増加(出血時)
- (10) VWF:Ag(抗原量); 通常、正常、あるいは増加(出血時)

### C 鑑別診断

(遺伝性)血友病、先天性第 V 因子(F5)・F8 複合欠乏症、全ての二次性 F8 欠乏症(播種性血管内症候群など)、(遺伝性) von Willebrand 病、自己免疫性 von Willebrand 病、全ての二次性 von Willebrand 症候群(心血

管障害、本態性血小板増多症、甲状腺機能低下症、リンパ又は骨髄増殖性疾患などの明確な原因疾患がある非自己免疫性後天性 von Willebrand 症候群)、自己免疫性出血病 XIII/13、抗リン脂質症候群など

#### D 遺伝学的検査

F8 遺伝子の変異が無い(家族性/遺伝性血友病の除外)

#### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの全てを満たし+Bの(8)を満たし、Cを除外したもの

Probable: Aの全てを満たし+Bの(6)または(7)を満たし、Cを除外したもの

Possible: Aの全てを満たすもの

#### <重症度分類>

過去1年間に重症出血の(1)~(4)のいずれかを1回以上起こした例を重症例とし、対象とする。

##### 1. 重症出血:

- (1) 致命的な出血
- (2) 重要部位、重要臓器の出血(例えば、頭蓋内、脊髄内、眼球内、気管、胸腔内、腹腔内、後腹膜、関節内、心嚢内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血等)
- (3) Hb 値 8 g/dL 以下の貧血、あるいは 2 g/dL 以上の急速な Hb 値低下をもたらす出血
- (4) 24 時間内に 2 単位以上の全血あるいは赤血球輸血を必要とする出血

##### 2. 軽症出血\*:

上記以外の全ての出血\*\*

\*: 日本語版簡略版出血評価票(JBAT)も参考にすることを推奨

\*\* : 多発性及び有痛性の出血は、重症に準じて止血治療を考慮すべき

#### ※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。

# 自己免疫性 von Willebrand 病

## ○ 概要

### 1. 概要

自己免疫性 von Willebrand 病 (AVWD) は、血が固まる(凝固)ために必要な自分のタンパク質の一つである von Willebrand 因子 (VWF) の働きが、生まれつきではなく(遺伝ではなく)、免疫学的な理由で著しく少なくなるため、血を止める(止血)ための血の固まり(止血栓)ができにくくなり、自然にあるいは軽い打撲などによってさえ出血する病気である。主に皮膚、粘膜の出血症状で発症するが、重要臓器への出血は致死性となりうる。若年者にも発症するが、中高年の症例が多い。免疫抑制療法が奏功して寛解する例が多いが、遷延したり、再発を繰り返す症例では長期にわたり厳重な管理が必要である。これまでに国内で診断された症例数は 100 人未満であるが、認知度が低いにより多くの症例が潜在している可能性が高い。

### 2. 原因

自分の VWF に結び付く抗体(自己抗体)が作られて VWF が働かなくなること(インヒビター)や、VWF とその自己抗体が合体したもの(免疫複合体)が迅速に血液から除去されて VWF 自体が失われることなどによって(血小板)凝固反応が阻害されて、出血症状を惹き起こす場合が多いと推測される。他の自己免疫疾患、造血器腫瘍性疾患などを伴っているが、基礎疾患がみつからない(特発性)症例も多い。自己抗体ができる原因は全く不明である。

### 3. 症状

AVWD の出血症状は、極めて多彩である。症例は、軽症から致死性のものまで種々の重症度の出血症状を突然発症するが、まれに検査上の異常のみを示す症例も存在する。急に大量に出血して貧血になり、ショック状態を起こすこともある。特に脳を含む頭蓋内の出血では脳神経系に、心臓や肺がある胸腔内の出血では循環系に重い障害を起こし、致命的となる場合もある。

### 4. 治療法

#### (1) 止血療法

止血するため、DDAVP(酢酸バゾプレッシン)、あるいは、VWF 含有凝固第 VIII/8 因子 (FVIII/8) 濃縮製剤を投与するが、症例の自己抗体の量や性質によって VWF の増加の程度(回収率)と持続時間(半減期)が大きく異なるので、それぞれの症例の症状に合った個別化治療が必要である。

#### (2) 抗体根絶/除去療法

AVWD は、抗 VWF 自己抗体が原因であるので、免疫反応を抑えて自己抗体の産生を止める必要がある。

- 副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬が一部の症例では有効である。
- 高用量イムノグロブリン静脈注射 (IVIG) が VWF を正常レベルに数日間回復させることがある。
- 抗体を一時的に除去するために血漿交換あるいは免疫吸着療法の実施も考慮して良い。
- 治療抵抗性の症例には rituximab の投与も考慮する。

### 5. 予後

AVWDの予後については、死亡症例から寛解(症状がほぼ消失し、落ち着いた状態)に達する症例まで多彩であるが、治療に抵抗して長年にわたって遷延する症例も少なくない。更に、一旦寛解した後に再燃(再び悪化すること)する症例もあるので、定期的検査を含む長期間の経過観察が必要である。

#### ○ 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(抗VWF自己抗体が産生される原因は不明である)
3. 効果的な治療方法  
未確立(標準的治療がなく、試行錯誤的に治療している状態である)
4. 長期の療養  
必要(慢性、難治性疾患であり、治療抵抗性となったり、一時的に寛解しても再燃することがある)
5. 診断基準  
あり(後天性 von Willebrand 症候群診断の参照ガイド; 最新医学 71(6): 883-890, 2016)
6. 重症度分類  
出血重症度分類を用いて重症以上を診療の対象とする。

#### ○ 情報提供元

- 1) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)「診断困難な(原因不明の)出血性後天性凝固異常症の総合的診療指針の作成」の研究班  
代表者 山形大学医学部分子病態学 教授 一瀬白帝
- 2) 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)「自己免疫性出血症治療の『均てん化』のための実態調査と『総合的』診療指針の作成」の研究班  
代表者 山形大学医学部分子病態学 教授 一瀬白帝

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### A 症状等

- (1) 最近初発した出血症状がある
- (2) von Willebrand 病(VWD)の家族歴が無い
- (3) 出血症状の既往が無い、特に過去の止血負荷(手術、外傷、抜歯、分娩など)に伴った出血も無い
- (4) 特異的検査\*(B-2 参照)で VWF 関連のパラメーターの異常がある[通常 VWF:RCo(von Willebrand 因子 Ristocetin cofactor 活性)、VWF 抗原量が基準値の 50%以下]

### B 検査所見

#### 1. 一般的血液凝固検査

- (1) 出血時間;延長あるいは正常
- (2) APTT; 延長あるいは正常
- (3) 血小板数;正常、減少、あるいは増加

#### 2. 特異的検査\*(A-4 参照)

- (4) FVIII/8:C(活性); 低下あるいは正常
- (5) VWF:Ag と VWF:RCo; 通常、両者とも減少
- (6) VWF:Ag と VWF:RCo の比活性; 通常、中等度から高度に減少

#### 3. 確定診断的検査

- (7) VWF インヒビター; VWF と GP (Glycoprotein)Ib との相互作用を阻害する中和抗体(インヒビター)が存在すれば、VWF:RCo か RIPA アッセイを用いた正常血漿との交差混合試験(37°Cで 2 時間加熱後)で機能的に検出することができる。
- (8) 抗 VWF 自己抗体; 非中和型(非阻害性)抗体は、主に結合試験(イムノブロット法、ELISA 法、イムノクロマト法など)を用いて免疫学的に検出される。中和型抗 VWF 自己抗体(インヒビター)も、免疫学的方法で検出される。

#### 4. その他の検査

- (9) RIPA (Ristocetin-induced platelet agglutination); 正常、減少、あるいは欠如
- (10) VWF マルチマー; 正常、あるいは異常(高分子量マルチマー欠如あるいは減少)
- (11) VWF 投与試験; VWF 含有 FVIII/8 濃縮製剤を投与して、経時的に VWF 活性を測定し、その回収率、半減期を計算することによって、血中からの除去促進の有無と病態を推定することができる。ただし、回収率の低下や半減期の短縮は AVWD に特異的な所見ではない。

### C 鑑別診断

遺伝性 von Willebrand 病、全ての二次性 von Willebrand 症候群(心血管障害、本態性血小板増多症、甲状腺機能低下症、リンパ又は骨髄増殖性疾患などの明確な原因疾患がある非自己免疫性後天性 von Willebrand 症候群)、自己免疫性第 VIII/8 因子欠乏症(後天性血友病 A)、自己免疫性出血病 XIII/13 など

### D 遺伝学的検査

VWF 遺伝子の変異が無い(家族性/遺伝性 VWD の除外)

### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの全てを満たし+Bの(8)を満たし、Cを除外したもの

Probable: Aの全てを満たし+Bの(7)を満たし、Cを除外したもの

Possible: Aの全てを満たしたもの

### <重症度分類>

過去1年間に重症出血の(1)～(4)のいずれかを1回以上起こした例を重症例とし、対象とする。

#### 1. 重症出血:

(1) 致命的な出血

(2) 重要部位、重要臓器の出血(例えば、頭蓋内、脊髄内、眼球内、気管、胸腔内、腹腔内、後腹膜、関節内、心嚢内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血等)

(3) Hb 値 8 g/dL 以下の貧血、あるいは 2 g/dL 以上の急速な Hb 値低下をもたらす出血

(4) 24 時間内に 2 単位以上の全血あるいは赤血球輸血を必要とする出血

#### 2. 軽症出血\*:

上記以外の全ての出血\*\*

\*: 日本語版簡略版出血評価票(JBAT)も参考にすることを推奨

\*\* : 多発性及び有痛性の出血は、重症に準じて止血治療を考慮すべき

### ※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。