

## 325 遺伝性自己炎症疾患

## ○ 概要

## 1. 概要

遺伝性自己炎症疾患は、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、エカルディグティエール症候群 (Aicardi-Goutières Syndrome: AGS)、A20 ハプロ不全症を対象とする。

NLRC4異常症では IL-1 $\beta$  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- $\alpha$ ・髄液ネオプテリンの増加を特徴とする。A20 ハプロ不全症はタンパク質 A20 の機能異常により、炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  等が過剰産生され、反復性口腔内アフタ、発熱、関節痛、消化管潰瘍等のベーチェット病類似症状を若年で発症する。

## 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 $\beta$  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。A20 ハプロ不全症は *TNFAIP3* 遺伝子がコードする A20 の機能低下変異(ハプロ不全)により常染色体優性遺伝形式で発症する。A20 は TNF- $\alpha$  の細胞内シグナル伝達経路上に存在し、このシグナル伝達を抑制的に制御している分子である。A20 ハプロ不全症においては *TNFAIP3* 遺伝子のヘテロ接合性変異により A20 の半量不全が生じ、TNF- $\alpha$  シグナル伝達の異常が起こり、種々の炎症性サイトカインが過剰産生され炎症が惹起される。

## 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。**A20 ハプロ不全症は新生児期から 20 歳頃までの若年期に発症する。重症度は症例ごとに異なるが、周期性発熱あるいは遷延性の発熱、反復性口腔内アフタ、皮疹、関節痛に加え、外陰部潰瘍、消化管潰瘍、ぶどう膜炎といったペーチェット病様の症状を呈する。生涯に渡り炎症が持続し、臓器障害が進行する。また橋本病や全身性エリテマトーデス、自己免疫性肝炎等の自己免疫疾患の併発もみられる。**

#### 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 $\beta$  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。エカルディー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。**A20 ハプロ不全症は副腎皮質ステロイド全身投与、コルヒチン、抗 TNF 製剤などの使用が報告されているが、有効性は確立していない。また治療抵抗性腸管炎症に対して腸管切除が、難治性自己免疫疾患に対しては骨髄移植がなされている。一部の症例で、抗 IL-1 製剤の有効性が報告されている。**

#### 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。エカルディー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。**A20 ハプロ不全症は生涯にわたる全身炎症のために患者の生活の質は阻害される。治療抵抗例では眼症状による視力障害、自己免疫疾患による多臓器障害、が進行する。また消化管出血による致死例などが報告されている。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(すべて成人症例が存在する)
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

難治性疾患政策研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」

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

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

## <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. 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。

#### D. 遺伝学的検査

NLRC4 遺伝子に疾患関連変異を認める。

## <診断のカテゴリー>

Definite: Aの2項目+Bの2項目+Dを満たし+Cを鑑別したもの

Probable:

- (1) Aの2項目+Bの1項目+Dを満たし+Cを鑑別したもの
- (2) Aの1項目+Bの2項目+Dを満たし+Cを鑑別したもの
- (3) Aの1項目+Bの1項目+Dを満たし+C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などの皮膚症状
- 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(時に出血性)梗塞や動脈瘤の存在
- ②組織検査: 血管炎の存在
- ③ADA2 活性検査: 血漿中 ADA2 酵素活性の明らかな低下

### C. 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・高安動脈炎などの非遺伝性血管炎症候群を除外する。

### D. 遺伝学的検査

*CECR1* 遺伝子に機能喪失型変異をホモ接合又は複合型ヘテロ接合で認める。

### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの1項目+Bの①②のうち1項目+Bの③またはDのいずれかを満たし+Cを鑑別したもの

Probable: Aの1項目+Bの③又はDのいずれかを満たし+C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、痙攣)
- 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<sup>3</sup>、通常はリンパ球優位)
  - イ)髄液中インターフェロン $\alpha$  上昇(>6IU/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. 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。

#### D. 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。

#### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの①+Bの①及び②+Dのいずれかを満たし+Cを鑑別したもの

Probable:

- (1) Aの1項目+Bの②+Dのいずれかを満たし+Cを鑑別したもの
- (2) Aの①+Bの①及び②を満たし+Cを鑑別したもの

#### 4) A20 ハプロ不全症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

##### A. 症状

- ① 反復性発熱
- ② 反復性口腔内アフタ
- ③ 下痢、血便等の消化管症状
- ④ 外陰部潰瘍
- ⑤ 関節炎
- ⑥ 皮疹(毛囊炎様皮疹、痤瘡様皮疹、結節性紅斑様皮疹など)
- ⑦ 眼症状(虹彩毛様体炎、網膜ぶどう膜炎など)
- ⑧ 自己免疫疾患症状(自己免疫性甲状腺炎、自己免疫性肝炎など)

##### B. 検査所見

- ① 炎症所見陽性
- ② 便潜血陽性
- ③ 針反応試験陽性

##### C. 鑑別診断

他の自己炎症性疾患(家族性地中海熱、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、中條-西村症候群、PAPA 症候群、Blau 症候群/若年発症サルコイドーシス、高 IgD 症候群/メバロン酸キナーゼ欠損症、PFAPA 症候群)、若年性特発性関節炎(全身型および関節型)、慢性感染症、炎症性腸疾患、悪性新生物、リウマチ・膠原病疾患、ベーチェット病

##### D. 遺伝学的検査

*TNFAIP3* 遺伝子に疾患関連変異を認める。

##### <診断のカテゴリー>

Definite: A の 2 項目 + B の 1 項目 + D を満たし + C を鑑別したもの

Probable: A の 1 項目 + D を満たし + C 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あって、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。

## 107 全身型若年性特発性関節炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

16歳未満に発症した、原因不明の6週間以上持続する慢性の関節炎である。自己免疫現象を基盤とする全身性の慢性炎症性疾患でありし、進行性・破壊性の関節炎を認め、ぶどう膜炎(虹彩炎)、皮疹、肝脾腫、漿膜炎、発熱、リンパ節腫脹などさまざまな関節外症状を伴う関節のみならず皮膚・粘膜・血管系(血管が密に分布する腎・肺・中枢神経系を含む)を標的とし、成人スチル病と同一、あるいは類似した病態と考えられている。全身症状の強い全身型と、全身症状のない関節型がある。

#### 2. 原因

原因は不明であるが解明されていないが、個体側の要因(HLA等)と環境因子の双方が関与し、自己免疫現象を惹起すると考えられる。特に全身型ではIL-1・IL-18・IL-6など炎症性サイトカインの産生増加が病態と中心と考えられ、過剰形成されたIL-6/IL6 receptor(R)複合体が標的細胞表面のgp130に結合し、種々の生体反応を惹起する。関節局所では炎症細胞の浸潤と炎症性サイトカインの増加が見られ、滑膜増生や関節軟骨や骨組織の破壊を認める。また、機序は不明であるがぶどう膜炎を合併する例が約5~10%あり、抗核抗体(ANA)陽性例に認めやすいことから、眼内局所における自己免疫応答の関与が示唆されている。

#### 3. 症状

全身型では発症時に強い全身性炎症所見を伴い、数週以上にわたり高熱が持続し、紅斑性皮疹、全身のリンパ節腫脹、肝脾腫、漿膜炎(心膜炎、胸膜炎)などを認める。関節型では関節痛、関節腫脹、関節可動域制限、朝のこわばりなど関節症状が主体であるが、時に発熱など全身症状を伴う。進行すると関節強直や関節脱臼/亜脱臼などの関節変形を伴い、関節機能障害を残す。長期の炎症は栄養障害や低身長の原因となる。ぶどう膜炎は半数が無症状だが、有症者では視力低下、眼球結膜充血、羞明、霧視を訴える。関節炎の活動性とは無関係に発症し、ぶどう膜炎が先行する例もある。

成人期に至った患者の半数に関節変形や成長障害(下肢長差や小顎症)が見られ、日常動作困難や変形性関節症・咬合不全など二次障害の原因となる。関節機能障害も約半数にみられ、約3%は車イス・寝たきり状態となる。ぶどう膜炎発症者では、約10年で60%に虹彩後癒着、緑内障、白内障、帯状角膜変性症などの眼合併症を発症する。また、第二次性徴遅延や卵巣成熟不全も一般発症率より高率とされる。

#### 4. 治療法

関節痛に対して非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)や少量ステロイドの短期併用が用いられる。全身型では副腎皮質ステロイドの依存性が極めて高く、メチルプレドニゾンパルス療法など高用量ステロイド治療や血漿交換が用いられる。近年、ヒト型抗-IL-6R抗体の有効性が報告されており、近い将来に標準治療となる可能性がある。関節炎治療の中心は免疫抑制薬(第一選択:メトトレキサート)による寛解導入であるが、半数は難治性で関節破壊の進行がある。ステロイド抵抗性・頻回再発型の全身型患者では、トシリズマブ

が用いられる。関節型の難治例に対しては、その他の免疫抑制剤(タクロリムス、サラゾスルファピリジン、イグラチモドなど)の併用や、生物学的製剤(エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブなど)の併用を行う。関節破壊が進行した例では関節形成術や人工関節術が考慮される。ぶどう膜炎に対しては、ステロイド点眼を中心とした局所治療が第一選択となる。局所治療に抵抗性/再発性の例では、ステロイドの全身投与や免疫抑制剤(MTX など)、生物学的製剤(アダリムマブ、インフリキシマブなど)が必要となる。

成人期に至った患者の半数で免疫抑制剤と生物学的製剤の併用が必要で、複数薬剤による疾患コントロールが必要である。成人患者においては他の生物学的製剤(アバタセプト、インフリキシマブ、ゴリムマブ、セルトリツマブペゴル)の有用性も報告されている。妊娠・授乳を希望する症例では、胎児・乳汁に影響の少ない治療薬への変更を検討する。

## 5. 予後

全身型の約 10%は活動期にマクロファージ活性化症候群への移行が認められ、適切な治療がなされなければ播種性血管内皮凝固症候群・多臓器不全が進行して死に至る。16%は活動性関節炎が残存し、日常生活・社会活動・就労は制限される。また慢性疼痛が残存するため、心理社会面への影響も大きい。関節破壊による関節機能障害、関節可動域低下が進行すると関節手術が必要で(罹患 45 年で約 75%)ある。ぶどう膜炎は治療中でも半数に活動性を認め、難治例では失明の危険性を伴う。ぶどう膜炎患者の半数が 10 年以内に眼科手術を受けており、眼内レンズ挿入術が最多である。手術症例では、耐用年数の問題から 20~30 年後に人工関節・人工レンズの再置換手術が必要となる。治療を減量・中止すれば容易に再燃するため、長期的な治療および重症度に応じた生活制限を要する。死亡率は 0.3~1%とされており、マクロファージ活性化症候群、アミロイドーシス、感染症によるものが報告されている。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 8,000 人
2. 発病の機構  
不明(個人の疾患感受性、自己免疫異常、自然免疫系の異常などの関与が示唆されている炎症性サイトカインの過剰産生が病態の中心と考えられている。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(抗炎症作用や免疫調整機能をもつ薬剤が使用されるが、いずれも対症療法である根本的治療法なし。)
4. 長期の療養  
必要(関節炎病態は進行性・破壊性で、ぶどう膜炎も寛解せず、継続治療が必要であるため副腎皮質ステロイド剤への依存性が極めて高い。)
5. 診断基準  
あり(Edmonton 改訂 ILAR 分類基準 2001、日本リウマチ学会で作成承認の診断基準)
6. 重症度分類  
研究班による重症度分類を用いて、いずれかに該当する場合を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「自己免疫疾患に関する調査研究」

研究代表者 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 膠原病・リウマチ内科学 教授 上阪 等

分担研究者 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 生涯免疫難病学講座 教授 森 雅亮

日本小児科学会、日本小児リウマチ学会

当該疾病担当者 大阪医科大学大学院医学研究科小児科 助教 岡本奈美

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科 客員研究員 武井修治

「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」

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>

Definite、Probable を対象とする。

### A 症状

1. 16 歳の誕生日以前に発症した 6 週間以上持続する慢性の関節炎
2. 2 週間以上続く発熱(うち 3 日間は連続する)
3. 下記の全身症状のうちいずれか一つ以上を認める
  - a. 即時消退紅斑性皮疹
  - b. 全身のリンパ節腫脹
  - c. 肝腫大または脾腫大
  - d. 漿膜炎
4.
  - a 発症 6 か月以内の炎症関節が 1~4 か所に限局し、全経過を通して 4 か所以下の関節炎
  - b 発症 6 か月以内の炎症関節が 1~4 か所に限局し、発症 6 か月以降に 5 か所以上に関節炎がみられる
  - c 発症 6 か月以内の炎症関節が 5 か所以上に及ぶ関節炎

### B 検査所見

1. HLA-B27 陰性
2. リウマトイド因子陰性
3. 3 か月以上の期間において少なくとも 2 回以上リウマトイド因子陽性
4. 少なくとも一つ以上の画像所見で関節炎を反映した所見または関節破壊像を認める。

### C 鑑別診断

関節リウマチ、乾癬性関節炎、付着部炎関連関節炎、他のリウマチ性疾患、血管炎症候群、感染症、炎症性腸疾患、悪性疾患、キャッスルマン病、自己炎症性疾患

## <診断のカテゴリー>

Definite: 下記のいずれかに相当するもの

全身型: Aの 1. 2. 3 と、Bの 1. 2. 4 を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

持続型少関節炎: Aの 1 および 4a と、Bの 1. 2. 4 を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

進展型少関節炎: Aの 1 および 4b と、Bの 1. 2. 4 を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

リウマトイド因子陰性多関節炎: Aの 1 および 4c と、Bの 1. 2. 4. を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

リウマトイド因子陽性多関節炎: Aの 1 および 4c と、Bの 1. 3. 4. を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: それぞれの Definite の基準において、B の 4 を満たさないもの

### (参考事項)

#### A. 症状

関節症状: 関節痛、関節腫脹、熱感、可動域制限、朝のこわばり、亜脱臼/脱臼、関節強直

関節外症状: 発熱、皮疹、肝脾腫、全身リンパ節腫脹、漿膜炎、倦怠感、ぶどう膜炎、リウマトイド結節

長期罹患による二次障害:変形性関節症、慢性疼痛症、成長障害、下肢長左右差、小顎症、骨粗鬆症、アミロイドーシス、緑内障、白内障

## B. 検査所見

血液検査:【全身型】炎症所見(白血球増多、CRP 上昇、血液沈降速度亢進、補体価上昇など)、抗サイトカイン血症を反映する所見(フェリチン、 $\beta$ 2ミクログロブリン増加など)、臓器障害を反映する所見(血小板減少、AST・ALT・LDH 増加など)、関節炎所見(マトリックスメタロプロテイナーゼ-3 増加)などを認める。

【関節型】炎症所見、関節炎所見に加え、自己抗体(リウマトイド因子・抗核抗体陽性)を認めるが、これらを認めない症例もある。

画像検査:単純エックス線・CT 検査・MRI・関節超音波検査などを行う。関節炎を反映した画像所見には、滑液貯留・滑膜肥厚・骨髄浮腫・血流増加などがあり、関節破壊像とは関節裂隙狭小化、関節強直、関節亜脱臼/脱臼、骨びらんなどをいう。

## C. Edmonton 改訂 ILAR 分類基準(2011):診断感度 92~97%

カテゴリー	定義	除外基準
全身型	1 か所以上の関節炎と 2 週間以上続く発熱(うち 3 日間は連続し、時に関節炎に先行する)を伴い、以下の徴候の1つ以上を伴う関節炎。 1)即時消退紅斑性皮疹、2)全身のリンパ節腫脹、3)肝腫大または脾腫大、4)漿膜炎	a,b,c,d
少関節炎	発症 6 か月以内の炎症関節が 1~4 か所に限局する関節炎。以下の 2 つの型を区別する。 (a)持続型:全経過を通して 4 関節以下の関節炎。 (b)進展型:発症 6 か月以降に 5 関節以上に関節炎が見られる。	a,b,c,d,e
リウマトイド因子陰性多関節炎	発症 6 か月以内に 5 か所以上に関節炎が及ぶ型で、リウマトイド因子が陰性。	a,b,c,d,e
リウマトイド因子陽性多関節炎	発症 6 か月以内に 5 か所以上に関節炎が及ぶ型で、リウマトイド因子が 3 か月以上の間隔で測定して 2 回以上陽性。	a,b,c,e
除外項目: a.患児や親・同胞での乾癬罹患や乾癬既往歴 b.6 歳以降に発症した HLA-B27 陽性の関節炎男児 c.強直性脊椎炎、付着部炎関連関節炎、炎症性腸疾患に伴う仙腸関節、Reiter 症候群または急性前部ぶどう膜炎のいずれかに罹患しているか、親・同胞に罹患歴がある d.3 か月以上の期間において少なくとも 2 回以上の IgM-RF 陽性 e.全身型 JIA		

## 全身型若年性特発性関節炎(systemic juvenile idiopathic arthritis:s-JIA)

### [定義]

2週間以上続く弛張熱を伴い、次の項目の1つ以上の症候を伴う関節炎。

1) 典型的な紅斑、2) 全身のリンパ節腫張、3) 肝腫大又は脾腫大、4) 漿膜炎

なお、乾癬を認める例や乾癬の家族歴を認める例は除外する。

### [診断]

#### A. 症候と検査所見

- 弛張熱、リウマトイド疹、関節炎を主徴とする全身型若年性特発性関節炎は、しばしば胸膜炎、心膜炎、肝脾腫を伴う。
- 末梢血液検査の変化として白血球数の著増を認めるが、好中球が全分画の80～90%以上を占め左方移動は認めず、血小板増多、貧血の進行などが特徴である。
- 赤沈値もCRPも高値である。血清アミロイドAも高値となる。また炎症が数か月以上にわたり慢性化すると、血清IgGも増加する。
- フェリチン値が増加する例も多い(著増例では、マクロファージ活性化症候群への移行に注意)。
- IL-6/IL6Rが病態形成に重要であることが判明している。

#### B. 診断

1. 本病型は、発病初期には診断に難渋する。とくに関節炎や典型的皮疹を欠く例では、様々な鑑別診断が行われる必要がある。血液検査でも特異的な検査項目はない。家族歴、現病歴の聴取を詳しく行う必要がある。
2. 弛張熱、発熱と共に生じるリウマトイド疹、関節炎の存在を明らかにすることが前提条件である。また、関節炎症の詳細な臨床的把握(四肢・顎関節計70関節＋頸椎関節の診察)が不可欠である。ついで鑑別診断を行う。
3. 血液検査による炎症所見の評価(赤沈値、CRP)を行う。また、マクロファージ活性化症候群への移行に、注意深い観察と検査値の変化への対応が重要になる。

#### C. 鑑別診断

- 感染症:急性感染症、菌血症・敗血症、伝染性単核球症、伝染性紅斑
- 感染症に対するアレルギー性反応:ウイルス性血球貪食症候群
- 炎症性腸疾患:クローン病、潰瘍性大腸炎
- 他のリウマチ性疾患:血管炎症候群(特に大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎)、全身性エリテマトーデス、若年性皮膚筋炎
- 腫瘍性病変・悪性腫瘍:白血病、筋線維芽腫症
- 自己炎症性症候群:新生児発症多臓器炎症性疾患(NOMID-症候群)または慢性炎症性神経皮膚関節症候群(GINGA-症候群)、高IgD-症候群、家族性地中海熱、TNF受容体関連周期性発熱症候群(TRAPS)、キャッスルマン病

### <重症度分類>

寛解基準を満たさず、下記のいずれかを満たすものを対象とする。

1. 関節型において中等度以上の疾患活動性(Juvenile Arthritis Disease Activity Score-27 2.1 以上)を認めるもの
2. 中等度以上の機能障害を認めるもの(modified Rankin Scale(mRS)の評価スケールで3 以上)
3. 活動性ぶどう膜炎を認めるもの

### ○寛解基準

治療中に以下のすべての状態が直近の6 か月以上連続するものを寛解とする。

1. 活動性関節炎がない
2. 活動性ぶどう膜炎がない、
3. 赤沈値正常\* または CRP<0.3mg/dl  
\*正常値:50 歳未満 男性≤15mm/h 女性≤20mm/h  
50 歳以上 男性≤20mm/h 女性≤30mm/h
4. 朝のこわばりが15 分以下

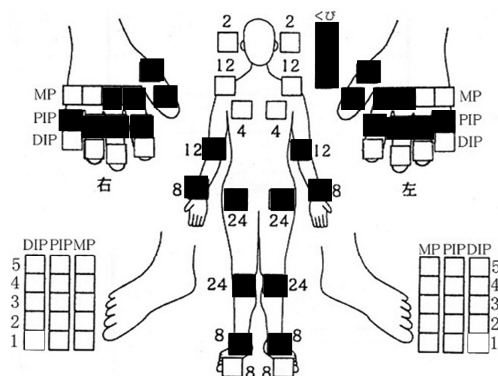
(参考事項)

### 活動性評価指数および機能障害評価指数

○Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-27: 以下の1~4項目の数値の総和で評価する(0~57)

1. 評価者による全般評価 (VAS) (0-10cm)
2. 患者による全般評価(VAS) (0-10cm)
3. 活動性関節炎\* 数 (0-27)  
\*圧痛または腫脹のある関節。圧痛がない場合は伸展負荷にて痛みがある(下図参照)
4. 標準化赤沈値\*\* (0-10)  
\*\*(赤沈1時間値(mm) - 20)÷10で算出 (20 mm/h未満は0、120 mm/h以上は10)

JADAS-27 の関節図: ■の27 関節中、活動性関節炎数をカウントする。



国際小児リウマチ専門委員会による国際基準に従い、1. 1~2.0 を低疾患活動性、2. 1~4.2 を中疾患活



動性、4.2 以上を高疾患活動性とする。

○機能障害評価指数

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

重症例を対象とする。

重症例の定義: 以下のいずれかに該当する症例を重症例と定義する。

- ステロイドの減量・中止が困難で、免疫抑制剤や生物学的製剤の使用が必要
- マクロファージ活性化症候群を繰り返す
- 難治性・進行性の関節炎を合併する

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 288 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症

### ○ 概要

#### 1. 概要

血液が凝固するために必要なタンパク質である凝固因子が、先天性や遺伝性ではない理由で著しく減少するため、止血のための止血栓ができにくくなったり、弱くなって簡単に壊れやすくなり、自然にあるいは軽い打撲などでさえ重い出血を起こす疾病である。

ここでは、欠乏する凝固因子の種類により、1)「自己免疫性後天性凝固第 XIII/13 因子(F13)欠乏症(旧称:自己免疫性出血病 XIII)」、2)「自己免疫性後天性凝固第 VIII/8 因子(F8)欠乏症(後天性血友病 A)」、3)「自己免疫性後天性フォンウィルブランド因子(von Willebrand factor:VWF)欠乏症(自己免疫性後天性フォンウィルブランド病(von Willebrand Disease:VWD))」、4)「自己免疫性後天性凝固第 V/5 因子(F5)欠乏症(いわゆる第 5 因子インヒビター)」の4疾病を対象とする。

#### 2. 原因

自己抗体による凝固因子の活性阻害(インヒビター)や、それぞれの凝固因子との免疫複合体が迅速に除去されるために各凝固因子が失われることが、出血の原因となる場合が多いと推測される。多様な基礎疾患・病態(他の自己免疫性疾患、腫瘍性疾患、妊娠/分娩など)を伴っているが、症例の約半数は特異性(基礎疾患が見つからない)である。後天的に自己抗体ができる理由は不明である。

#### 3. 症状

1)自己免疫性後天性 F13 欠乏症では、血の固まる速さを調べる一般的な検査(PT、APTT などの凝固時間)の値はあまり異常ではないにもかかわらず、突然出血する。体の軟らかい部分である筋肉・皮膚の出血が多いが、身体のだどの部位にでも出血する可能性がある。急に大量に出血するので貧血になり、ショック状態を起こすこともある。出血する部位によって様々な症状(合併症)が起きる可能性がある。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器系に重い障害を起こし、致命的となる場合もある。

2)自己免疫性後天性 F8 欠乏症では、出血症状が重篤なものが多く、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。

3)自己免疫性後天性 VWF 欠乏症の出血症状は、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器系に重い障害を起こし、致命的となる場合もある。

4)自己免疫性後天性 F5 欠乏症の出血症状は、極めて多彩であるが、尿路出血や消化管出血が多い。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。検査上の異常のみを示す症例もしばしば存在する。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、死亡例の半数は脳出血を含む頭蓋内出血が原因であるので注意が必要である。

## 4. 治療法

### A. 止血療法

救命のためには、まずどの凝固因子が低下しているかを確かめてから、可及的速やかに止血療法を実施する必要がある。

- 1) 自己免疫性後天性 F13 欠乏症では、出血を止めるために F13 濃縮製剤を注射することが必要である。ただし、自己抗体によるインヒビターや免疫複合体除去亢進があるので、注射した F13 が著しく早く効かなくなるため、止血するまで投与薬の増量、追加を試みるべきである。
- 2) 自己免疫性後天性 F8 欠乏症では、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)。
- 3) 自己免疫性後天性 VWF 欠乏症では、出血を止めるために DDAVP あるいは VWF 含有凝固 F8 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 の回収率と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。
- 4) 自己免疫性後天性 F5 欠乏症では、活動性出血に対して速やかに止血薬を投与する必要がある。ただし、F5 濃縮製剤は市販されていないので、新鮮凍結血漿あるいは濃厚血小板(F5 を顆粒中に含む)などを投与することが多い。活動性出血が無い症例でも、長期にわたって綿密に経過観察するべきである。

### B. 抗体根絶／除去療法

自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の真の原因は不明であるが、それぞれの凝固因子に対する自己抗体が出血の原因であるので、対症療法として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(後者は保険適応がない)。糖尿病、血栓症、感染症などがある場合は、副腎皮質ステロイド薬の投与を控える。
- b. 治療抵抗性の症例にはリツキシマブ(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(保険適応はない)。
- c. 通常、高用量イムノグロブリン静注(IVIG)は推奨されていない。ただし、自己免疫性後天性 VWF 欠乏症では、VWF を正常レベルに数日間回復させることがある。
- d. 止血治療に難渋する場合は、抗体を一時的に除去するために血漿交換、免疫吸着療法も考慮する。  
特に、自己免疫性後天性 F5 欠乏症では、緊急時には F5 補充療法を兼ねて血漿交換を実施することが合理的である。
- e. ヨーロッパでは、自己免疫性後天性 F8 欠乏症に 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

- 1) 自己免疫性後天性 F13 欠乏症の予後は良くない。出血死後に検体が届いて確定診断される例が約1割、急性期に出血死する例が約1割、年余にわたり遷延して出血死する例が約1割、遷延して長期療養中の

症例が約2割、発症後1年未満で治療中の症例が約2割、寛解中の症例が約3割である。

- 2) 自己免疫性後天性 F8 欠乏症では、F8 インヒビターは、免疫抑制療法によりいったんは寛解することが多いが、再燃することも少なくない。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2～3割と高く、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。
- 3) 自己免疫性後天性 VWF 欠乏症では、致死的な出血をする症例から自然に寛解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。さらに、いったん寛解した後に再燃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。
- 4) 自己免疫性後天性 F5 欠乏症でも、自然に寛解に達する症例から致死的な出血をする症例まで多彩であり、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。さらに、いったん寛解した後に再燃する症例も報告されているので、定期的検査を含む長期間の経過観察が必要である。なお、偶然発見された無症状の症例でも、将来出血症状が現われる可能性があるため、定期的に経過観察するべきであろう。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 500700 人
2. 発病の機構  
不明(自己免疫寛容機構の破綻が推定されるが解明されていない。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法や免疫抑制薬を用いるが十分に確立されていない。)
4. 長期の療養  
必要(根治せず、寛解と再燃を繰り返す。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成と日本血栓止血学会の診断基準)
6. 重症度分類  
過去1年間に重症出血を1回以上起こした例を重症例とし、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) 日本血栓止血学会 自己免疫性出血病 FXIII/13 診断基準作成委員会  
代表者 山形大学医学部分子病態学 名誉教授 一瀬白帝
- 3) 厚生労働科学研究費補助金 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 名誉教授 一瀬白帝

## <診断基準>

1) 自己免疫性後天性凝固第 XIII/13 因子 (F13) 欠乏症 (旧称: 自己免疫性出血病 XIII: AHXIII/13) の診断基準 Definite、Probable を対象とする。

### A. 症状等

- (1) 過去 1 年以内に発症した出血症状がある。
- (2) 先天性／遺伝性凝固 F13 欠乏症の家族歴がない。
- (3) 出血症状の既往歴がない。特に過去の止血負荷 (外傷、手術、抜歯、分娩など) に伴った出血もない。
- (4) 抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。
- (5) 特異的検査 (B-2) で F13 に関するパラメーターの異常がある (通常活性、抗原量が 50% 以下)。

### B. 検査所見

#### 1. 一般的凝固検査

- (1) 出血時間: 通常は正常
- (2) PT と APTT: 通常は正常
- (3) 血小板数: 通常は正常

#### 2. 特異的検査

- (4) F13 活性、F13 抗原量: 通常、両者とも低下。

ただし、一部の症例、例えば、抗 F13-B サブユニット自己抗体が原因の症例では、病歴全体での時期や F13 製剤による治療によって両者とも正常範囲に近くなることもある。F13 単独の高度の低下は AHXIII/13 を疑う。他の複数の凝固因子の低下を伴って軽度～中等度に低下する場合は播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC)、重度の肝疾患などによる二次性 F13 欠乏症であることが多い。

- (5) F13 比活性 (活性／抗原量): 抗 F13-A サブユニット自己抗体が原因のほとんどの症例では低下しているが、抗 F13-B サブユニット自己抗体が原因の症例では正常である。
- (6) F13-A サブユニット、F13-B サブユニット、F13-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> 抗原量: 抗 F13 自己抗体のタイプ／性状によって、様々な程度まで低下している。

#### 3. 確定診断用検査

- (7) F13 インヒビターが存在する\*。

標準的なアンモニア放出法やアミン取り込み法などによる正常血漿との交差混合試験 (37°C で 2 時間加温後) などの機能的検査で陽性。

- (8) 抗 F13 自己抗体が存在する\*。

イムブロット法、ELISA、イムノクロマト法などの免疫学的検査で陽性。

\*: 非抗体、非タンパク質が原因であるとした欧米の報告が複数あるので、誤診とそれに基づく免疫抑制薬投与による有害事象に注意する。

#### 4. その他の検査

- (9) 血小板内 F13-A 抗原量 (あるいは F13 活性): 洗浄血小板を調製して測定すると正常量が検出されるので、先天性／遺伝性 F13 欠乏症の可能性を除外するのに有用である。

(10)F13 製剤投与試験:AHXIII/13 の抗体の性状を、治療試験で明らかにできることがある。クリアランス亢進型抗体では、F13 を含有する血液製剤の F13 抗原量の回収率や半減期を計算することによって、除去の亢進が明確になる。ただし、除去亢進は AHXIII/13 に特異的な所見ではない。中和型抗体では、F13 活性の回収率や半減期を計算することによって、F13 活性阻害が確認される。F13 活性と抗原量を同時に測定すると比活性(活性/抗原量)も計算できる。これらの検査は、次回からの F13 製剤の投与量や間隔、期間等の止血治療計画を立てる上でも有用である。

### C. 鑑別診断

遺伝性(先天性)F13 欠乏症(における同種抗体)、二次性 F13 欠乏症[播種性血管内凝固症候群(DIC)、手術、外傷、白血病などの血液悪性腫瘍、重症肝疾患、肝硬変、ヘノッホ・シェンライン紫斑病、慢性炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病など)]、自己免疫性後天性 F8 欠乏症(後天性血友病 A)や後天性フォンウィルブランド(VW)症候群(AVWS)(特に自己免疫性後天性 VW 病(AVWD))、自己免疫性後天性第 V/5 因子(F5)欠乏症などの他の全ての自己免疫性後天性出血病などを除外する。

#### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの全て+Bの(8)を満たし、Cを除外したもの

Probable: Aの全て+Bの(7)を満たし、Cを除外したもの

Possible: Aの全てを満たすもの

### 2) 自己免疫性後天性凝固第 VIII/8 因子(F8)欠乏症(後天性血友病A)の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

#### A. 症状等

- (1)過去 1 年以内に発症した出血症状がある。
- (2)血友病 A(遺伝性 F8 欠乏症)の家族歴がない。
- (3)出血症状の既往がない。特に過去の止血負荷(外傷、手術、抜歯、分娩など)に伴った出血もない。
- (4)抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。
- (5)特異的検査(B-2)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:通常は正常
- (2)APTT:必ず延長
- (3)血小板数:通常は正常

##### 2. 特異的検査

- (4)F8 活性(F8:C):必ず著しく低下

- (5) F8 抗原量(F8:Ag): 通常は著しく低下  
(6) F8 比活性(活性/抗原量): 通常は著しく低下

### 3. 確定診断用検査

- (7) APTT 交差混合試験でインヒビター型である。

症例の血漿と健常対照の血漿を5段階に希釈混合して、37°Cで2時間加温してから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、抗リン脂質抗体症候群のループスアンチコアグラントでは、混合直後に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。

- (8) F8 インヒビター(凝固抑制因子)が存在する。

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。

- (9) 抗 F8 自己抗体\*が存在する。

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。F8 インヒビター、すなわち中和型抗 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、免疫抑制療法の効果、寛解の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、A-(1)とA-(5)のないものは検査対象に含めない。

### 4. その他の検査

- (10) フォンウィルブランド因子 Ristocetin cofactor 活性(VWF:RCo): 通常、正常あるいは増加(出血時)  
(11) VWF 抗原量(VWF:Ag): 通常、正常あるいは増加(出血時)

## C. 鑑別診断

血友病 A(遺伝性 F8 欠乏症)、先天性第 V/5 因子(F5)・F8 複合欠乏症、全ての二次性 F8 欠乏症(播種性血管内凝固症候群(DIC)など)、(遺伝性)フォンウィルブランド病(VWD)、自己免疫性後天性フォンウィルブランド病(AVWD)、全ての二次性フォンウィルブランド症候群(心血管疾患、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フォンウィルブランド症候群(AVWS))、自己免疫性後天性 F13 欠乏症、自己免疫性後天性 F5 欠乏症、抗リン脂質抗体症候群などを除外する。

### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの全て+Bの(9)を満たし、Cを除外したもの

Probable: Aの全て+Bの(7)又は(8)を満たし、Cを除外したもの

Possible: Aの全てを満たすもの

### 3) 自己免疫性後天性フォンウィルブランド因子(VWF)欠乏症(自己免疫性後天性フォンウィルブランド病(AVWD))の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

#### A. 症状等

- (1) 過去 1 年以内に発症した出血症状がある。
- (2) フォンウィルブランド病(VWD: 遺伝性 VWF 欠乏症)の家族歴がない。
- (3) 出血症状の既往がない。特に過去の止血負荷(手術、外傷、抜歯、分娩など)に伴った出血もない。
- (4) 抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。
- (5) 特異的検査(B-2)で VWF 関連のパラメーターの異常がある(通常 VWF Ristocetin cofactor 活性(VWF:RCo)、VWF 抗原量(VWF:Ag)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

- (4) FVIII/8 活性(F8:C): 低下あるいは正常
- (5) VWF:RCo と VWF:Ag: 通常は両者とも減少
- (6) VWF 比活性(VWF:RCo/VWF:Ag): 通常は中等度から高度に減少

##### 3. 確定診断用検査

- (7) VWF インヒビターが存在する。

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 Ristocetin-induced platelet agglutination (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 時間加温後)で機能的に検出することができる。

- (8) 抗 VWF 自己抗体が存在する。

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: 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 F8 濃縮製剤を投与して、経時的に VWF 活性と抗原量を測定し、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(クリアランス亢進型抗体)や活性阻害(中和型抗体)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



フォンウィルブランド病(遺伝性 VWF 欠乏症)、全ての二次性フォンウィルブランド症候群(心血管疾患、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フォンウィルブランド症候群)、自己免疫性後天性 F13 欠乏症、自己免疫性後天性 F8 欠乏症(後天性血友病A)、自己免疫性後天性 F5 欠乏症などを除外する。

#### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの全て+Bの(8)を満たし、Cを除外したもの

Probable: Aの全て+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

#### 4) 自己免疫性後天性凝固第 V/5 因子(F5)欠乏症(いわゆる第 5 因子インヒビター)の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

##### A. 症状等

- (1)過去 1 年以内に発症した出血症状がある。
- (2)パラ血友病(遺伝性 F5 欠乏症)の家族歴がない。
- (3)出血症状の既往がない。特に過去の止血負荷(外傷、手術、抜歯、分娩など)に伴った出血もない。
- (4)抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。
- (5)特異的検査(B-2)で F5 関連のパラメーターの異常がある(通常 F5 活性、F5 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: 通常は正常
- (2)PT および APTT: 必ず延長
- (3)血小板数: 通常は正常

###### 2. 特異的検査

- (4)F5 活性(F5:C): 必ず著しく低下
- (5)F5 抗原量(F5:Ag): 通常は著しく低下
- (6)F5 比活性(活性/抗原量): 通常は著しく低下

###### 3. 確定診断用検査

- (7)PT および APTT 交差混合試験でインヒビター型である。

症例の血漿と健常対照の血漿を5段階に希釈混合して、37°Cで2時間加温してから PT および 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、抗リン脂質抗体症候群のループスアンチコアグラントでは、混合直後に PT および 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。

- (8)F5 インヒビター(凝固抑制因子 物質)が存在する。

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 F5 活性を測定する(ベセスダ法)。

(9) 抗 F5 自己抗体\*が存在する。

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。F5 インヒビター、すなわち中和型抗 F5 自己抗体も、免疫学的方法で検出され、微量に残存する抗 F5 自己抗体も鋭敏に検出することが可能なので、病勢、免疫抑制療法の効果、寛解の判定や経過観察に有用であると期待される。

\*：出血症状を生じない抗 F5 自己抗体保有症例も多数も存在することが報告されているので、A-(1)とA-(5)のないものは検査対象に含めない。

#### 4. その他の検査

(10) ループスアンチコアグラントが陽性あるいは測定不能の場合は、抗 CL・ $\beta_2$ GPI 抗体や抗カルジオリピン IgG を測定して、F5 インヒビターが原因の偽陽性である可能性を除外すると良い。

### C. 鑑別診断

パラ血友病(遺伝性 F5 欠乏症)、先天性第 V/5 因子(F5)・F8 複合欠乏症、全ての二次性 F5 欠乏症(播種性血管内凝固症候群(DIC)など)、(遺伝性)第 X/10 因子(F10)欠乏症、自己免疫性後天性第 X/10 因子(F10)欠乏症、全ての二次性第 X/10 因子(F10)欠乏症、(遺伝性)プロトロンビン欠乏症、自己免疫性後天性プロトロンビン欠乏症、全ての二次性プロトロンビン欠乏症、自己免疫性後天性 F13 欠乏症、抗リン脂質抗体症候群などを除外する。

#### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの全て+Bの(9)を満たし、Cを除外したもの

Probable: Aの全て+Bの(7)又は(8)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) ヘモグロビン値8g/dL以下の貧血あるいは2g/dL以上の急速なヘモグロビン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あって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

## 177 有馬症候群—ジュベール症候群関連疾患

### ○ 概要

#### 1. 概要

ジュベール症候群は、1969年に小脳虫部欠損と筋緊張低下、失調、発達の遅れ、眼球運動異常などを呈する疾患として報告された。その後、網膜異常、腎嚢胞、肝障害、口腔周囲、指(趾)などの幅広い臨床症状を伴うことが報告され、この疾患群には放射線学的な脳幹の形成異常(MTS: Molar Tooth Sign)を共通に有する特長があることがわかった。そのため、このジュベール症候群を含む一連の疾患群を、ジュベール症候群とその関連疾患(JSRD)と呼ぶようになった。ジュベール症候群は、原因遺伝子の違いから28亜型に分類されている(JBTS1 (OMIM: 213300)~JBTS28 (OMIM: 617121))。その臨床的特徴は、脳画像のMTSと、様々な程度に知的障害、運動障害、視覚障害、肝障害、腎障害などを呈することである。成人では、肝障害、腎障害の管理が必要である。JSRDには、有馬症候群(OMIM: 243910)、セニオール・ローケン症候群(OMIM: 266900)、COACH症候群(OMIM: 216360)、口-顔-指症候群(OMIM: 258860)などが含まれる。有馬症候群では、知的障害、運動障害、視覚障害、腎障害を小児期早期から合併し、成人では、腎不全のため腎透析ないし腎移植が必要であり、最重症型である。~~1971年に有馬正高により報告された疾患で、乳児期早期より重度精神運動発達遅滞、先天性視覚障害、嚢胞腎(ネフロン癆)、眼瞼下垂、小脳虫部欠損、下部脳幹形成異常を呈し、腎透析などを行わないと小児期までに死亡する常染色体劣性遺伝性疾患である。~~セニオール・ローケン症候群では、Leber 先天盲、網膜変性症、ネフロン癆、腎障害を小児期より合併し、成人では視覚障害(失明を含む)と腎不全の管理が必要である。COACH症候群では、精神遅滞、小脳失調、脈絡膜欠損、肝線維症を合併し、成人では肝線維症による静脈瘤の出血や肝不全、腎不全の管理が必要である。口-顔-指症候群では、口蓋裂などの口腔異常、顔面と指(趾)奇形、広範な脳形成異常(全前脳胞症、視床下部や下垂体の異形成)を合併する。成人では知的障害に起因する生活支援が必要である。口-顔-指症候群の一部はX染色体劣性遺伝であるが、他はいずれも常染色体劣性遺伝性疾患である。

#### 2. 原因

繊毛に関する36遺伝子(AHI1, ARL13B, B9D1, B9D2, C2CD3, C5orf42, CC2D2A, CEP41, CEP104, CEP120, CEP290, CSPP1, IFT172, INPP5E, KIAA0556, KIAA0586, KIF7, MKS1, NPHP1, NPHP4, NPHP5 (IQCB1), OFD1 (CXORF5), PDE6D, POC1B, RPGRIP1L, TCTN1, TCTN2, TCTN3, TMEM67, TMEM107, TMEM138, TMEM216, TMEM231, TMEM237, TTC21B, ZNF423)異常が原因であるが、その発症病態は不明である。~~CEP290遺伝子の特定の変異が主な原因であるが、その発症病態は不明である。~~

#### 3. 症状

いずれの疾患も、~~乳児期~~に筋緊張低下、呼吸障害がみられることが多く、~~早期より精神運動発達遅滞~~がみられる。頭部MRIでは、~~小脳虫部欠損と下部脳幹形成異常(MTS)~~を呈する。また、~~網膜欠損・変性、腎嚢胞~~などがみられることがあり、腎障害は進行性で~~未治療の際には小児期までに死亡~~することもある。また、肝障害、口腔内の異常や指の奇形、~~眼瞼下垂~~などを合併することがある。~~また合併症として、感染症、誤嚥性肺炎などがあり、日常的に注意が必要である。~~

有馬症候群では、腎不全のため腎透析ないし腎移植を要する。セニオール・ローケン症候群では、失明や腎不全をきたす。COACH症候群では、肝不全、腎不全に至ることがある。口-顔-指症候群では、知的障

害が強い。

#### 4. 治療法

現在のところ根本的治療法はない。従って治療は対症療法のみであり、理学療法を中心とした療育が重要である。成人期では、症状に応じた肝保護療法、肝移植、腎透析、腎移植などが行われる。

#### 5. 予後

生命予後は、腎機能と肝機能障害による。成人期では、肝不全と静脈瘤、腎不全とその合併症による死亡がある。未治療の場合には、腎不全のため小児期までに死亡する。腎透析や腎移植により、成人中年期の報告がある。

### ○ 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(原因遺伝子が特定されているが、病態は不明である)

#### 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(進行性である)

#### 5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準)

#### 6. 重症度分類

①～③のいずれかに該当する者を対象とする。

①modified 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。

②腎障害:CKD重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

③視覚障害:良好な方の眼の矯正視力が0.3未満の場合。

### ○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「ジュベール症候群およびジュベール症候群関連疾患の診療支援と診療ガイドライン作成・普及のための研究」

研究代表者 国立精神・神経医療研究センター 室長 伊藤雅之

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### A. 症状

1. 発達遅滞。
2. 筋緊張低下(主に乳児期)または運動失調の存在あるいは既往。
3. 異常な呼吸(無呼吸、多呼吸、失調呼吸など)、またはその既往。
4. 眼球運動失行・眼振・斜視など眼球運動の異常。

### ~~A. 主要症状~~

- ~~①重度の精神運動発達遅滞~~
- ~~②小脳虫部欠損・低形成(脳幹部の形態異常を伴うことがある。)~~
- ~~③乳幼児期から思春期に生ずる進行性腎機能障害~~
- ~~④病初期からみられる視覚障害(網膜部分欠損などを伴うことあり。)~~
- ~~⑤片側あるいは両側性の眼瞼下垂様顔貌(症状の変動があることがある。)~~

### B. 検査所見

頭部 MRI 所見での神経放射線学的異常

1. Molar Tooth Sign(MTS)を有する脳幹や小脳虫部の形成異常がある。
2. MTS はないが、小脳虫部の形成異常がある。

### ~~B. 参考所見~~

#### ~~1. 臨床所見~~

- ~~①顔貌の特徴:眼瞼下垂、眼窩間解離、鼻根扁平、大きな口。~~
- ~~②病初期から脱水、成長障害、不明熱をみることもある。~~

#### ~~2. 検査所見~~

- ~~①血液検査:貧血、高-BUN、高クレアチニン血症~~
- ~~②尿検査:低浸透圧尿、高 $\beta$ -2マイクログロブリン尿、NAG 尿~~
- ~~③網膜電位(ERG)検査:反応消失又は著減~~
- ~~④頭部 CT、MRI 検査:小脳虫部欠損・低形成、脳幹低形成~~
- ~~⑤腎 CT、MRI、超音波検査:多発性腎嚢胞~~
- ~~⑥腎生検:ネフロン癆~~
- ~~⑦腹部エコー検査:脂肪肝、肝腫大、肝硬変などの肝障害~~

### C. 鑑別診断

アーノルド・キアリー奇形、ダンディー・ウォーカー症候群、コーガン症候群、遺伝性及び孤発性小脳形成異常、くも膜嚢胞、脊髄小脳変性症を除外する。

### ~~C. 鑑別診断~~

~~以下の疾患を鑑別する。~~

~~ジュベール症候群、セニオール・ローケン症候群、COACH 症候群。~~

## D. 参考所見

### 1. 臨床所見

- ①顔貌の特徴: 突出した左右に狭い前額、高い弓状の眉、眼瞼下垂、広い鼻梁、大きな開口した三角の口、舌の突出、軽度の内眼角贅皮、上向きの鼻孔、低位で厚い耳介など。
- ②眼障害、腎障害、肝障害、口腔周囲の異常(口唇裂、分葉舌、舌・口唇結節、複数の小帯など)や指の奇形などを合併することがある。

### 2. 検査所見

- ①血液検査: 貧血、腎機能障害、肝機能障害など
- ②尿検査: 低浸透圧尿、高β2マイクログロブリン尿など
- ③眼底所見: 脈絡膜・網膜欠損、網膜変性など
- ④網膜電位(ERG)検査: 反応消失または著減
- ⑤腹部画像検査: 腹部CT、MRI、超音波検査による脂肪肝、肝線維症、肝硬変などの肝障害や多発性腎嚢胞などの腎障害。
- ⑥腎生検: ネフロン癆、腎嚢胞などの腎障害
- ⑦脳MRI拡散テンソル画像での上小脳脚や皮質脊髄路における交叉の消失

### 3. 遺伝学的検査

原因遺伝子として、これまで 36 遺伝子 (*AHI1*, *ARL13B*, *B9D1*, *B9D2*, *C2CD3*, *C5orf42*, *CC2D2A*, *CEP41*, *CEP104*, *CEP120*, *CEP290*, *CSPP1*, *IFT172*, *INPP5E*, *KIAA0556*, *KIAA0586*, *KIF7*, *MKS1*, *NPHP1*, *NPHP4*, *NPHP5 (IQCB1)*, *OFD1 (CXORF5)*, *PDE6D*, *POC1B*, *RPGRIP1L*, *TCTN1*, *TCTN2*, *TCTN3*, *TMEM67*, *TMEM107*, *TMEM138*, *TMEM216*, *TMEM231*, *TMEM237*, *TTC21B*, *ZNF423*) の変異が報告されている。

#### ~~D. 遺伝学的検査~~

~~繊毛に関する 24 遺伝子 (*INPP5E*, *TMEM216*, *AHI1*, *NPHP1*, *CEP290*, *TMEM67*, *RPGRIP1L*, *ARL13B*, *CC2D2A*, *CXORF5*, *TTC21B*, *KIF7*, *TCTN1*, *TMEM237*, *CEP41*, *TMEM138*, *C5ORF42*, *TCTN3*, *ZNF423*, *TMEM231*, *EXOC8*, *NPHP4*, *IQCB1*, *SDCCAG8*) が知られている。~~

#### <診断のカテゴリ>

Definite: Aの1および2+B1を満たし、Cを除外したもの。

Probable: Aの1および2+Aの3または4+B2を満たし、Cを除外したもの。

~~Definite: Aのうち5項目全てを満たし、Cを除外したもの。~~

~~Probable: Aのうち①と②+Bのうち臨床症状①+検査所見4項目以上を満たし、Cを除外したもの。~~

<重症度分類>

①～③のいずれかに該当する者を対象とする。

①modified 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。

②腎障害:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

③視覚障害:良好な方の眼の矯正視力が0.3未満の場合。

①modified Rankin Scale (mRS)

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) の評価スケール

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)の評価スケール

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腎障害: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

※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。

## 330 先天性気道気管狭窄症

### ○ 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。指定難病の呼吸障害を来し外科的治療の対象となるものは気道に先天的な主に狭窄や閉塞症状を来す疾患で、その中でも先天性声門下狭窄症や先天性気管狭窄症が代表的な疾患である。であり、多くが究明のため緊急の診断、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

原因は不明で、発病の機構は解明されていない。先天性声門下狭窄症では輪状軟骨の形成異常(主に過形成)により発生すると推測されている。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高頻度に合併する。

#### 3. 症状

先天性声門下狭窄症では出生直後から呼吸困難や呼吸障害(喘鳴、陥没呼吸)をきたす。先天性気管狭窄症では生後1~2か月頃から喘鳴、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発見される。→適切な深さまで気管内チューブが挿入できないことから発見される。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ことも多い。

成人期には、狭窄により呼吸困難を認め、その部位や程度により、発生困難になることが多い。狭窄が中等度から高度の場合は気管石灰孔をあけておく必要があり、気管孔や気管切開チューブに関わる症状が生じる危険性が常に継続的に存在する。

#### 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ことが可能である。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

狭窄の程度が強い場合、窒息につながるため、気道確保の目的で一旦気管切開がおかれた上で保存的に治療される。声門下狭窄症の治療には喉頭気管形成術として輪状軟骨前方切開術や自家肋軟骨移植による形成術が試みられる。気管狭窄に対しては種々の気管形成術が行われる。

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。

成人期においては、狭窄の原因となっている病変を切除し、気道内腔を十分確保した上で、気道壁を再建する手術が行われる。数年にわたる複数回の入院と手術が必要であり、その間はずっと気管に穴が開いた状態である。気管切開孔を閉鎖できたとしても、瘢痕や肉芽などにより狭窄は再発しやすく、極めて難治である。また、気道再建は非常に難しい。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瘢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 ~~1000500~~ 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(対症療法である気管切開と気道の形成術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瘢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)
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

難治性疾患政策研究事業「先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患に関する診療ガイドライン作成ならびに診療体制の構築・普及に関する研究」

研究代表者 大阪母子医療センター 小児外科主任部長 臼井規朗

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>

### 1) 先天性声門下狭窄症の診断基準

Definite を対象とする。

1. 気道狭窄による呼吸困難の症状が必ずある。
2. 頸部の単純エックス線撮影(気道条件)、喉頭鏡検査(ファイバースコープ)、気管支鏡検査、3-DCT により診断される。
3. 輪状軟骨に一致した声門下に狭窄を認める。
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

### 2) 先天性気管狭窄症の診断基準

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

日本脳卒中学会版

**呼吸(R)**

0. 症候なし。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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