

## 指定難病（平成29年度実施分）に係る検討結果について

平成28年12月12日  
厚生科学審議会疾病対策部会  
指定難病検討委員会

### 1. はじめに

- 難病の患者に対する医療等に関する法律（以下「法」という。）の規定に基づき、厚生労働大臣が厚生科学審議会の意見を聴いて指定難病（法第5条第1項に規定する指定難病をいう。以下同じ。）を指定するに当たり、指定難病とすべき疾病の案及び当該指定難病に係る医療費助成（法第5条第1項に規定する特定医療費の支給をいう。以下同じ。）の支給認定に係る基準（指定難病の診断に関する客観的な指標による一定の基準及び法第7条第1項に規定する病状の程度。以下「支給認定に係る基準」という。）の案を以下のとおり取りまとめた。
- 本委員会は平成27年4月28日に「指定難病（第二次実施分）に係る検討結果について」として、196の疾病について指定難病とすべき疾病の案及びその支給認定に係る基準の案を取りまとめているが、今回は平成29年4月から医療費助成の開始が想定されている疾病（以下「指定難病（平成29年度実施分）」という。）について平成28年3月25日より6回の検討を行い、本日取りまとめを行ったものである。

### 2. 指定難病に係る検討の進め方

- 指定難病（平成29年度実施分）の検討においては、平成28年3月時点において指定難病としての要件に関する情報収集がなされた疾病を対象とした。
- 具体的には、平成26年度及び平成27年度難治性疾患政策研究事業において研究されてきた疾病及び小児慢性特定疾病のうち、日本小児科学会から要望のあった疾病について、研究班や関係学会に情報提供を求め、平成28年3月時点までに指定難病の要件に関する情報が得られた疾病（222疾病）を検討の対象とした。
- 個々の疾病について、指定難病の各要件を満たすかどうかの検討を行うに当たっては、「発病の機構が明らかでない」、「治療方法が確立していな

い」、「長期の療養を必要とする」、「患者数が人口の0.1%程度に達しない」、「客観的な診断基準等が確立している」の5要件を確認した。

### 3. 指定難病の要件について

- 指定難病の要件は、法に規定されているが、さらに具体的な考え方を別添1「指定難病の要件について」のとおり取りまとめた。
- 法律に基づいて施策が実施されているなど、他の施策体系が確立されている疾病については、「『発病の機構が明らかでない』という要件を満たしていないと考えられると判断したもの」として取り扱った。
- 「客観的な診断基準等が確立している」ことの検討に当たっては、小児慢性特定疾病の診断で用いられている「診断の手引き」のみを根拠とする場合には、成人に対しても「客観的な診断基準等が確立している」かどうか、別添1「指定難病の要件について」の考え方に照らして個別に検討を行った。
- これらの考え方にに基づき、個別の疾病が指定難病の指定の要件を満たすかどうかについて、また、指定難病の要件を満たすと考えられる個々の疾病の支給認定に係る基準について、それぞれ検討を行った。

### 4. 指定難病とすべき疾病の案及び支給認定に係る基準の案

- 本委員会では222の疾病を検討の対象とし、そのうち38疾病について指定難病の各要件を満たすと判断した。さらにそれらの疾病について、既存の指定難病に含まれる疾病や、類似する疾病等の再整理を行い、すでに指定難病として指定されている306疾病に加えて、別添2のとおり24疾病を指定難病（平成29年度実施分）とすべきことを本委員会の結論とし、具体的な個々の疾病の支給認定に係る基準は、別添3のとおりとした。
- なお、「先天性 GPI 欠損症」は、既存の指定難病との整合性の観点から、「先天性グリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）欠損症」、また、「芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（AADC）欠損症」は、小児慢性特定疾病の疾病名との整合性の観点から、「芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症」、さらに、パブリックコメントの結果、「遺伝性自己炎症性疾患」は、「遺伝性自己炎症疾患」、「原発性胆汁性肝硬変」は、「原発性胆汁性胆管炎」と疾病名を変更した。

- また、検討の対象とした 222 疾病のうち 184 疾病については、現時点で別添 4 のとおり判断した。
  - ① 「発病の機構が明らかでない」という要件を満たしていないと考えられると判断したものの 40 疾病
  - ② 「治療法が確立していない」という要件を満たしていないと考えられると判断したものの 1 疾病
  - ③ 「長期の療養を必要とする」という要件を満たしていないと考えられると判断したものの 67 疾病
  - ④ 「患者数が本邦において一定の人数に達しない」という要件を満たしていないと考えられると判断したものの 8 疾病
  - ⑤ 「診断に関し客観的な指標による一定の基準が定まっている」という要件を満たしていないと考えられると判断したものの 68 疾病

## 5. 今後の検討の進め方

- これまでの検討で既存の 306 疾病と合わせて計 330 疾病について指定難病とすべきとしたこととなる。
- これまで組織的・体系的に研究が行われてこなかったために今回は検討の俎上に上らなかった疾病や、検討はしたものの要件を満たさないとされた疾病については、厚生労働科学研究費補助金事業難治性疾患政策研究事業等で研究を支援し、指定難病として検討を行うための要件に関する情報が得られた段階で、改めて指定難病検討委員会において議論する。
- その際には、新たな疾病について指定難病の検討や支給認定に係る基準の検討を行うとともに、これまで指定した 330 疾病の支給認定に係る基準等について、医学の進歩に合わせ、必要に応じて適宜見直しを行うこととする。



# 指定難病の要件について

平成28年5月16日

## 難病の定義

### 難病

- 発病の機構が明らかでなく
- 治療方法が確立していない
- 希少な疾病であって
- 長期の療養を必要とするもの

患者数等による限定は行わず、他の施策体系が樹立されていない疾病を幅広く対象とし、調査研究・患者支援を推進

例：悪性腫瘍は、がん対策基本法において体系的な施策の対象となっている

### 指定難病

難病のうち、以下の要件の全てを満たすものを、患者の置かれている状況からみて

**良質かつ適切な医療の確保を図る必要性が高いものとして、厚生科学審議会の意見を聴いて厚生労働大臣が指定**

- 患者数が本邦において一定の人数<sup>(注)</sup>に達しないこと
- 客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立していること

(注)人口のおおむね千分の一(0.1%)程度に相当する数と厚生労働省令において規定している。

### 医療費助成の対象

## 指定難病の要件について<1>

### (1) 「発病の機構が明らかでない」ことについて

- 以下のように整理する。
  - ① 原因が不明又は病態が未解明な疾病が該当するものとする。
  - ② 原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は、①に該当するものとする。
  - ③ 外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能な場合は、①に該当しないものとする。
  - ④ ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病については、原則として①に該当しないものとする。ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行うものとする。
  - ⑤ 何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病は、原則として①に該当しないものとして、原疾患によってそれぞれ判断を行うものとする。

## 指定難病の要件について<1>

### 補足1「他の施策体系が樹立していない」ことについて

- 以下のように整理する。
- ① 難病の要件に含まれている基本的な考え方は、他の施策体系が樹立していない疾病を広く対象とするものとされている。
  - ② 「他の施策体系が樹立している疾病」とは、厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病で、がんや精神疾患、感染症、アレルギ一疾患などがこれに当たり、難病法にいう難病として想定していない。
  - ③ ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生涯について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)



## 指定難病の要件について<1>

### 補足2 がんについて

- がんについては、「がん対策基本法」及び「がん登録等の推進に関する法律」（平成28年1月1日施行）を中心に、難病対策とは別の施策体系が講じられている。
- がんの定義は、学会等の統一された見解はないが、「がん登録等の推進に関する法律」第2条第1項において、「悪性新生物その他の政令で定める疾病」とされており、同法施行令第1条で、以下の疾病が規定されている。
  - (1) 施行令第1条関係(がんの範囲)
    - 「がん」の定義として、次に掲げるものを規定すること。
    - ・悪性新生物及び上皮内がん(ただし、以下に掲げるものを除く。)
    - ・髄膜又は脳、脊髄、脳神経、その他の中枢神経系に発生した腫瘍
    - ・消化管間質腫瘍
    - ・一部の卵巣腫瘍
- このため、「がん登録等の推進に関する法律」で「がん」と定義された疾病については、「他の施策体系が樹立しているもの」として取り扱う。
- ただし、複数の疾病が併存して発生する症候群についてはがんを合併するものであっても、がんによらない他の症状が指定難病の要件を満たす場合には、その症候群について指定難病として取り扱う。

## 指定難病の要件について<1>

### 補足3 精神疾患について

- 精神疾患については、体系的な施策として障害者総合支援法における精神通院医療の制度を実施しており、その対象範囲となる疾病はICD10においてFでコードされている疾病及びG40でコードされている疾病(てんかん)とされている。
- これを踏まえ、障害者総合支援法における精神通院医療の対象となる疾病は、基本的に指定難病の要件を満たさないものとする。
- ただし、複数の疾病が併存して発生する症候群については、精神症状やてんかん症状を合併するものであっても、精神症状やてんかん症状によらない他の症状が指定難病の要件を満たす場合には、その症候群について指定難病として取り扱うこととする。

## 指定難病の要件について<2>

### (2) 「治療方法が確立していない」ことについて

- 以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。
  - ① 治療方法が全くない。
  - ② 対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。
  - ③ 一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。
- 治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含まないこととする。

## 指定難病の要件について<3>

### (3) 「長期の療養を必要とする」ことについて

- 以下のように整理する。
  - ① 疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する場合を該当するものとする。
  - ② ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの（急性疾患等）は該当しないものとする。
  - ③ 症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病については、該当しないものとする。

## 指定難病の要件について<3>

### 補足4 致死的な合併症(心筋梗塞等)を発症するリスクが高い疾病について

- 症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病については、致死的な合併症を発症するリスクがある場合であっても、基本的に「長期の療養を必要とする」という要件に該当しないものとする。
- しかしながら、遺伝性脂質代謝異常症のように、心筋梗塞等の致死的な合併症を発症するリスクが著しく高く、そのリスクを軽減するためにアフレーシス治療等の侵襲性の高い治療を頻回かつ継続的に必要としている疾病がある。
- したがって、診断時点では必ずしも日常生活に支障のある症状を認めないが、致死的な合併症を発症するリスクが高い疾病については、
  - ① 致死的な合併症を発症するリスクが若年で通常より著しく高いこと
  - ② 致死的な合併症を発症するリスクを軽減するための治療として、侵襲性の高い治療(例:アフレーシス治療)を頻回かつ継続的に必要とすることを満たす場合は、「長期の療養を必要とする」という要件に該当するものとする。

## 指定難病の要件について<4>

### (4) 「患者数が本邦において一定の人数に達しないこと」について

○ 「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」について、以下のように整理する。

① 本検討会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて、計算する。

※本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」(平成26年1月確定値)(総務省統計局)から)

② 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする。

③ この基準の適用に当たっては、上記を参考にしつつ、個別具体的に判断を行うものとする。

○ 患者数の取扱いについては、以下のように整理する。

① 希少疾患の患者数をより正確に把握するためには、(a)一定の診断基準に基づいて診断された当該疾患の(b)全国規模の(c)全数調査という3つの要件を満たす調査が望ましいものとする。

② 医療費助成の対象疾患については、上記3つの要件を最も満たし得る調査として、指定難病患者データベース(仮称)に登録された患者数(※)をもって判断するものとする。

※ 医療受給者証保持者数と、医療費助成の対象外であり指定難病データベースに登録されている者の数の合計

③ 医療費助成の対象疾患ではない場合などは、研究班や学会が収集した各種データを用いて総合的に判断する。当該疾患が指定難病として指定された場合には、その後、指定難病患者データベースの登録状況等を踏まえ、本要件を満たすかどうか、改めて判断するものとする。<sup>10</sup>

## 指定難病の要件について<5>

### (5) 「診断に関し客観的な指標による一定の基準が定まっていること」について

- 以下のように整理する。
  - ① 血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標とする。
  - ② 「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。
    - i. 関連学会等（国際的な専門家の会合を含む。）による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。
    - ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかで、iの合意を得ることを目指しているなどiに相当すると認められるもの。この場合、関連学会等の取りまとめ状況を適宜把握する。

## 指定難病の要件について<5>

### 補足5 小児慢性特定疾病の診断の手引きについて

- 小児慢性特定疾病の診断に関しては、日本小児科学会が主体となり作成した「診断の手引き」がある。この「診断の手引き」の多くは、主として小児科の医師が、小児を対象として診断を可能にするという観点で取りまとめられたものとされている。
- この「診断の手引き」については、成人を対象とした診断基準を基に小児に対する診断基準としての適否の検討を行ったものや、小児にのみ用いられることを前提とした診断基準として取りまとめられたものなどがある。
- そのため、指定難病の要件である診断基準の有無の検討に当たり、小児慢性特定疾病の診断で用いられている「診断の手引き」のみを根拠とする場合には、成人に適用したならば「認定基準についての考え方」(P13～14)を満たすかどうか、個別に検討を行うこととする。



## 認定基準についての考え方<1>

- 医療費助成の対象患者の認定基準については、確立された対象疾病の診断基準とそれぞれの疾病の特性に応じた重症度分類等を組み込んで作成し、個々の疾病ごとに設定する。
- これらの認定基準については、検討時点において適切と考えられる基準を設定するとともに、医学の進歩に合わせて、必要に応じて適宜見直しを行う。
- 診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する。
  - ① 必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。
  - ② 複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。
  - ③ 診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合には、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。

## 認定基準についての考え方<2>

- 重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する。
  - 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。
  - 治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。
  - 疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。
  - 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかではない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。
    - ① 臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。  
※例：心、肺、腎、視力、聴力、ADL等
    - ② 段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。

※例：家族性高コレステロール血症（ホモ接合体）

## 指定難病(平成29年度実施分)とすべき疾病(一覧)

	病名		病名
1	カナバン病	13	セピアプテリン還元酵素(SR)欠損症
2	進行性白質脳症	14	先天性グリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)欠損症
3	進行性ミオクローヌステんかん	15	非ケトーシス型高グリシン血症
4	先天異常症候群	16	$\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症
5	先天性三尖弁狭窄症	17	芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症
6	先天性僧帽弁狭窄症	18	メチルグルタコン酸尿症
7	先天性肺静脈狭窄症	19	遺伝性自己炎症疾患
8	左肺動脈右肺動脈起始症	20	大理石骨病
9	爪膝蓋骨症候群(ネイルパテラ症候群)/LMX1B関連腎症	21	特発性血栓症(遺伝性血栓性素因による)
10	カルニチン回路異常症	22	前眼部形成異常
11	三頭酵素欠損症	23	無虹彩症
12	シトリン欠損症	24	先天性気管狭窄症

## 既存の指定難病のうち、疾病の名称を変更すべきもの

(厚生労働省厚生科学審議会疾病対策部会指定難病検討委員会における検討結果)

※号欄は、告示に規定されている号番を記載。

号	旧病名	号	新病名
93	原発性胆汁性肝硬変	93	原発性胆汁性胆管炎
288	自己免疫性出血病XIII	288	自己免疫性後天性凝固因子欠乏症

(注)「後天性血友病A(自己免疫性第Ⅷ/8因子欠乏症)」及び「自己免疫性von Willebrand病」を含めるため、疾病の名称を変更するものである。



指定難病（平成29年度実施分）疾病（個票）

307 カナバン病

別添3

○ 概要

難病の患者に対する医療等に関する法律第7条第1項第1号に規定する病状の程度について

1. 概要

カナバン病はアスパルトアミンラーゼ(aspartoaminase: 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一つである。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はオリゴド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、オリゴド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一つとされている。またこの疾患のモデルマウスではオリゴド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、オリゴド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。アシクケナージ系ユダヤ人に多く発症するが、日本では非常にまれな疾患である。

3. 症状

多くは乳児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、痙攣や視神経萎縮などを認め、退行し睡眠障害、栄養障害も認められる疾患である。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性や4～5歳で発症し緩徐に構音障害や痙攣が進行する若年型の報告例も見られる。しかしながら先天性、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歳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経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。現在種々のアミノ酸輸送体を用いた遺伝子治療が治療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。

○個々の指定難病の特性に応じ、日常生活又は社会生活に支障があると医学的に判断される程度とすること。

○24 疾病の特性に応じた具体的な基準は別添のとおりとする。

	病名	ページ番号
307	カナバン病	1
308	進行性白質脳症	6
309	進行性ミオクローヌスてんかん	13
310	先天異常症候群	22
311	先天性三尖弁狭窄症	34
312	先天性僧帽弁狭窄症	39
313	先天性肺静脈狭窄症	43
314	左肺動脈右肺動脈起始症	48
315	爪膝蓋骨症候群(ノイルパパラ症候群) / LMX 1 B 関連腎症	53
316	カルニチン回路異常症	58
317	三頭筋欠損症	64
318	シトリン欠損症	70
319	セピアブテリン還元酵素(SR)欠損症	77
320	先天性グリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)欠損症	83
321	非ケトーシス型高グリシン血症	88
322	β-ケトチオラーゼ欠損症	95
323	芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症	101
324	メチルグルタコン酸尿症	106
325	遺伝性自己炎症疾患	112
326	大理石骨病	119
327	特発性血栓症(遺伝性血栓性素因による)	123
328	前眼部形成異常	129
329	無虹彩症	134
330	先天性気管狭窄症	141

○ 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. 癡性

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層位の高信号、白質層位の萎縮、プロトン MR スペクトロスコピー (1H-MRS 法) で NAA ピークの増加と NAA/Cho 比の上昇

C. 遺伝学的検査

遺伝子解析: ASPA 遺伝子異常

D. その他の所見

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

<診断のカテゴリ>

Definite: Aの3項目以上 + BおよびCの4項目のうち2項目以上を満たすもの

Probable: Aの3項目以上 + BおよびCの4項目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。

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 | 高度の異常値が継続している (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 | 中等度の障害を認める (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<br>(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<br>(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<br>(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) | 4 |

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

- |   |               |   |
|---|---------------|---|
| a | 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からVIまでの各評価および総点数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、かつ加点了した総点数が6点以上の場合 | 重症  |
| (3) | 加点了した総点数が3～6点の場合              | 中等症 |
| (4) | 加点了した総点数が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。

## 308 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。最終的には嚢たきりになり、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 高信号や嚢胎化が特徴であるが、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、基本的に全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人期まで幅広い。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、下肢の痙攣も来すようになり、最終的に嚢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。痙攣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攣などの錐体外路症状、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、痙攣四肢麻痺、意識障害、球麻痺などを生じ、嚢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 東京女子医科大学総合医科学研究所 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 東京女子医科大学総合医科学研究所 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 (症状の進行に伴ってか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>

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 (症状の進行に伴ってか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>

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>

Definite: Aのうち1項目以上+Bを満したし+Cを除かし+Dを満したすもの

Probable: Aのうち1項目以上+Bを満したし+Cを除いたもの

Possible: Aのうち1項目以上+Bを満したすもの

<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にもない状態である
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は介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4 中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5 重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6 死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

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

## 309 進行性ミオクロトーヌてんかん

### ○ 概要

1. 概要
 

ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病(Unverricht-Lundborg 病:ULD)、ラフォラ病(Lafora 病)および良性成人型家族性ミオクロトーヌてんかん(benign adult familial myoclonus epilepsy:BAFME)は、進行性ミオクロトーヌてんかん(progressive myoclonus epilepsy:PME)を呈し、難治に経過する。PME は、①不随意運動としてのミオクロトーヌ、②てんかん発作としてのミオクロニー発作および全般強直間代発作、③小脳症状、④認知機能障害を4徴として進行性の経過を呈する遺伝性疾患群の総称であり、齒状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症などの脊髄小脳変性症、MELAS や MERRF などのミトコンドリア病、神経セロイドリポフスチン症などのライソゾーム病なども含むが、ここでは、小児期から思春期に発症して成人以降も罹病期間が長い PME の中核疾患であるウンフェルリヒト・ルンドボルグ病、ラフォラ病、さらに、良性成人型家族性ミオクロトーヌてんかんを扱う。

良性成人型家族性ミオクロトーヌてんかんは、日本で多い進行性ミオクロトーヌてんかんで、成人以降に発症して、当初症状は軽度でかつ緩徐に進行するが、高齢となり特に症状が悪化する。前者の特徴から「良性」の名称が使用されていたが、最近の研究からは進行性で、高齢となり特に症状が悪化し日常生活動作 (Activities of Daily Living:ADL) が低下することが明らかになっている。

### 2. 原因

ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病、ラフォラ病は常染色体劣性遺伝を呈し、良性成人型家族性ミオクロトーヌてんかんは浸透率の高い常染色体優性遺伝を呈する。後者は次世代の発症年齢の若年化も近年報告されている。ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病は 21q に存在するシヌタチン B (CSTB) の遺伝子変異 (EPM1) によるものが大多数である。ラフォラ病は、約 90% の患者で EPM2A (タンパク質は laforin) と EPM2B (タンパク質は malin) の変異が見出されるが、第3の原因遺伝子の存在も推定されている。良性成人型家族性ミオクロトーヌてんかんでは、家系内の連鎖解析で8番染色体長腕に異常を認めるが、原因遺伝子は不明である。

### 3. 症状

発症は、ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病は6～15歳、ラフォラ病は7～18歳頃、そして良性成人型家族性ミオクロトーヌてんかんは、成人以降に発症する。ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病とラフォラ病は前述の4徴に加え、進行性かつ難治に経過すれば診断にそれほど難渋しない。しかし時に若年ミオクロニーてんかん (juvenile myoclonic epilepsy: JME) などの鑑別が困難な場合がある。ミオクロトーヌが悪化すると、摂食や飲水、日常動作が困難になる。一方、良性成人型家族性ミオクロトーヌてんかんは①不随意運動としての振戦様ミオクロトーヌ、②てんかん発作としてのミオクロニー発作および全般強直間代発作の2徴が主体で、当初症状は軽度でかつ緩徐に進行するが、高齢となり特に症状が悪化する。

#### 4. 治療法

原因に対する根治療法は無く、てんかん発作やミオクロヌスに対する各種抗てんかん薬（バルプロ酸、クロナゼパム、フェノバルビタール、ゾニサミドなど）、抗ミオクロヌス薬（ピラセタム）による対症療法が主となる。ウンフエルリヒト・ルンドボルグ病とラフォラ病ではフェニトインは小脳症状を悪化させ、特にウンフエルリヒト・ルンドボルグ病では統計的には生命予後を悪化させるといふ北欧の報告があるものの、痙攣発作の重積時には急性期のみ一時的に使用する場合もある。しかし長期的な使用は推奨されない。また3疾患ともにカルバマゼピンは時にミオクロヌス発作を悪化させるといふ報告もある。最近、ピラセタムと同じアニアセタム系に属するレベチラセタムが皮質ミオクロヌスの抑制効果が高いことが示されている。

#### 5. 予後

進行の程度は様々であるが、最近、ウンフエルリヒト・ルンドボルグ病の一部は進行が比較的遅く、近年の治療法の改善により、発病後数十年生存することが指摘された。ラフォラ病は、数年で寝たきりとなる。良性成人型家族性ミオクロヌスてんかんでは、振戦様ミオクロヌスもある程度薬剤でコントロールが可能だが一般に薬剤抵抗性で、特に高齢になると症状が悪化する。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 3,000 人
2. 発病の機構  
不明（ウンフエルリヒト・ルンドボルグ病の遺伝子変異はライソゾーム関連機能の変化を生じると推測されている。ラフォラ病では、グリコーゲン合成の調節機構が破綻し、異常なグリコーゲンやポリグルコサンが蓄積し、細胞内に封入体を形成するのではないかと推測されている。）
3. 効果的な治療方法  
未確立（てんかん発作やミオクロヌスに対する対症療法が主となる。）
4. 長期の療養  
必要（進行性である。）
5. 診断基準  
あり（研究班で作成し学会で承認された診断基準）
6. 重症度分類

研究班で作成し学会で承認された重症度分類に基づき、精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかんの障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度	1～5すべて
2級程度	3～5のみ
3級程度	4～5のみ

#### ○ 情報提供元

「希少難治性てんかんのレジストリ構築」による総合的研究「班

当該疾病担当 分担研究者 京都大学医学研究科てんかん・運動異常生理学講座 教授 池田昭夫  
研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

日本小児科学会、日本小児神経学会

当該疾病担当者 公益財団法人 東京都医学総合研究所 脳発達・神経再生研究分野 分野長 林雅晴

<進行性ミオクロローヌスてんかんの診断基準>

1) ウンフェルリヒト・ルトボルグ病の診断基準

Definite, Probable を対象とする。

A. 症状

1. ミオクロローヌス、てんかん発作で発症する。多くは6～16歳
2. 常染色体劣性遺伝形式を呈する。
3. 発症数年後に小脳失調症状、認知機能障害が出現する。
4. 認知機能障害は軽度であることも多いが、経年的に悪化あるいは非進行性で経過する。

B. 発作症状

1. ミオクロローヌスは、舌・顔面および四肢に比較的对称性に、同期性および非同周期性に起こる。
2. 自発性ミオクロローヌス以外に、刺激誘発性もある(感覚刺激やストレス負荷)。疲労時に増強しやすい。
3. ミオクロローヌスの群発が高じて時に全般強直間代発作に移行することがある。

C. 検査所見

1. 脳波: 基礎律動の軽度徐波化、全般性突発波、多棘波、光過敏性を認める。
2. 皮質反射性ミオクロローヌスの所見: 体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potential: SEP) の早期皮質成分の巨大化(巨大 SEP)、C反射、ジャークロックアップレージング (jerk-locked averaging: JLA) 法で先行棘波を認める。
3. 頭部 MRI: 橋、中脳、小脳の萎縮と軽度大脳萎縮を認める。

D. 鑑別診断

その他の進行性ミオクロローヌスてんかんを呈する疾患、レノックス・ガストー症候群

E. 遺伝学的検査

EPMI(*GSTB*)の異常

<診断のカテゴリ>

Definite: Aの4項目 + Bの1項目以上 + Cの3 + Cの1～2のいずれかを満たし、Eを満たすもの

Probable: Aの4項目 + Bの1項目以上 + Cの3 + Cの1～2のいずれかを満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外

したものの

2) ラフオラ病の診断基準

Definite, Probable を対象とする。

A. 症状

1. ミオクロローヌス、てんかん発作で発症する。多くは7～18歳
2. 常染色体劣性遺伝形式を呈する。
3. 発症数年後に小脳失調症状、認知機能障害が出現する。
4. 通常は数年で寝たきりとなる。

B. 発作症状

1. 幻視からなる視覚発作。次いで動作性ならびに静止時ミオクロローヌスが誘発する。
2. ミオクロローヌスは、刺激誘発性もある(光・音刺激やストレス負荷)。疲労時に増強しやすい。
3. ミオクロローヌスの群発が高じて時に全般強直間代発作に移行することがある。

C. 検査所見

1. 脳波: 基礎律動の徐波化、全般性突発波、多棘波、光過敏性を認める。
2. 皮質反射性ミオクロローヌスの所見: 体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potential: SEP) の早期皮質成分の巨大化(巨大 SEP)、C反射、ジャークロックアップレージング (jerk-locked averaging: JLA) 法で先行棘波を認める。
3. 皮膚・神経生検材料: ラフオラ小体の同定(ポリグルコサンを主とする過ヨウ素酸シッフ(periodic acid-Schiff)染色陽性・アミラーゼ非消化の凝集体)
4. アリルスルファターゼAの低下: 特に緩徐進行性の経過をとる患者に認めることがある。

D. 鑑別診断

その他の進行性ミオクロローヌスてんかんを呈する疾患、レノックス・ガストー症候群

E. 遺伝学的検査

約90%の患者で EPM2A(タンパク質は laform)と EPM2B(タンパク質は main)の変異が見出されるが、第3の原因遺伝子の存在も推定されている。

<診断のカテゴリ>

Definite: Aの4項目 + Bの1項目以上 + Cの1～2のいずれかを満たし、Cの3もしくは4もしくはEを満たすもの

Probable: Aの4項目 + Bの1項目以上 + Cの1～2のいずれかを満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したものの

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度	1～5すべて
2級程度	3～5のみ
3級程度	4～5のみ

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、二の発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合	2級程度
ハ、二の発作が年に2回以上ある場合	3級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合	
ハ、二の発作が年に2回未満の場合	

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

精神症状・能力障害二軸評価 (2) 能力障害評価

○判定に当たっては以下のこと考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境（例えば入院・施設入所しているような状態）でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	精神障害や知的障害を認めないか、または精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。 ○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身辺の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来る。あるいは適切に出来る。 ○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。
2	精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。

3) 良性成人型家族性ミオクローヌスでてんかんの診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

1. 成人以降から中年期に発症、時に臨床的表現促進現象で10歳以降に発症する。
2. 浸透率の高い常染色体優性遺伝を呈する。
3. 認知機能低下や小脳失調は認めない。

B. 発作症状

1. 振戦様ミオクローヌス(皮質振戦): 本態性振戦に類似したミオクローヌスを両上肢中心に認める。緩徐進行性で特に60歳前後の老年期に悪化する。ミオクローニー発作も認める。
2. 稀発全般強直間代発作: 通常年1回未満の頻度。光過敏性を有することもある。

C. 検査所見

1. 脳波: 全般性突発波、多棘波、光過敏性を特徴とする。基礎律動の軽度徐波化
2. 皮質反射性ミオクローヌスの所見: 体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potential: SEP) の早期皮質成分の巨大化(巨大SEP)、C反射、C反射、ジャークロックアップベレージング (jerk-locked averaging: JLA) 法で先行棘波を認める。
3. 形態画像、機能画像共に明らかな異常を認めないが、中・高年以降に軽度の脳萎縮を示す。

D. 鑑別診断

その他の進行性ミオクローヌスを呈する疾患、レノックス・ガストー症候群

<診断のカテゴリー>

Definite: A、B、Cの全ての項目を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: Aの3項目+Bの1項目以上+Cの2を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

	<p>○「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しい。引きこもりがらではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることが出来る。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるもの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しい引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来したりしやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである。自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来したりしやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまうがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</p>

※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、高額の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。

## 310 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・難治性痙攣などの中枢神経障害等より生命の危険を生じることがあり、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痙攣がみられる。
  - 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、治療と支援を必要とする場合もある。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・難治性痙攣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があり、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。)
5. 診断基準  
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  
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。

## < 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、消化器系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の1を満たすもの

(2)Aの2項目 + Bの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 ランガ症候群

Definite および Probable を対象とする。

A. 大症状

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

B. 小症状

1. 長い人中または薄い上唇
2. 長い睫毛
3. 小趾症または第5指短小または乏指症

C. 遺伝学的検査

*NIPBL, SMC1A, RAD21, SOX1, 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>

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(合趾となっている部分が第2趾ないし第3趾全長の1/2を超える。)
2. 小頭症を伴う知的障害
3. 眼瞼下垂
4. 成長障害(身長ないし体重が3パーセントイル未満)

B. 小症状

1. 口唇口蓋裂
2. 46,XY 患者における女性外性器
3. 光線過敏症

C. 遺伝学的検査

*DHCR7* 遺伝子等の原因遺伝子に変異を認める。

D. 特殊検査

血中 7-デヒドロコステロールの上昇: >2.0mg/dL (血清中)

<診断のカテゴリ>

Definite: (1)Aのうち1を含む3つ以上 + Cを満たすもの

(2)Aのうち1を含む3つ以上 + Dを満たすもの

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、日常生活・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。安静時に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 <sub>2</sub> )
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
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> )	G1	正常または高 値	≥90	0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
	G2	正常または軽 度低下	60～89			
G3a	軽度～中等度 低下	中等度～高度 低下	45～59	緑	黄	オレンジ
G3b	中等度～高度 低下	高度低下	30～44	黄	オレンジ	赤
G4	高度低下	末期腎不全 (ESKD)	15～29	オレンジ	赤	赤
G5	末期腎不全 (ESKD)		<15	赤	赤	赤

重症度は尿疾患・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、高額の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趾の重なりや多指、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、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って、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。知的予後は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 EHM7T1 遺伝子 ( Euchromatic histone-lysine N-methyltransferase 1: EHM7T1) 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ビジェネティッ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、アチ字型の眉毛、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、文神発作、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、フアロー四徴症、大動脈縮窄症、肺動脈狭窄症等)、甲狀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ことが多い。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ことが必要である。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って、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着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(深い眉毛、両側眉癒合、長くカーブした睫毛、上向きの鼻孔、薄い上唇、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

ほとん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深い眉毛、両側眉毛癒合、長くカーブした睫毛、上向きの鼻孔、薄い上唇、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3パーセントイル未満となる。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、精尺骨癒合、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)、劇貧、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、アロー一四徴症、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)などが認められる。

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応療法が必要となる。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ことが、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・オビッツ症候群

### 1. 概要

スミス・レムリ・オビッツ症候群は、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、外生殖器異常(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(狹額症、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、外生殖器異常(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。平均寿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、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。

## 311 先天性三尖弁狭窄症

### ○ 概要

#### 1. 概要

三尖弁の狭窄によって右房から右室への血液流入に支障を来す疾患。心房流入血流の全てを右室へ通過させることができないうため心房間では右左短絡を生じ、低酸素血症となる。手術を含め根治的治療法はない。持続する低酸素血症による多臓器障害をきたす。肺血管低形成、高度な三尖弁閉鎖不全を併発することも多い。チアノーゼを改善するために心・肺の状態が許せばフォンタン型の手術が行われるが根治的な治療ではなく遠隔期に循環破綻を生じ死亡することが多い。

#### 2. 原因

先天性であり、心臓発生異常の起因となる原因は不明である。

#### 3. 症状

心不全、低酸素血症、右-左短絡、フォンタン型循環破綻に由来する。

1) 心不全に由来する症状

新生児・乳児期以降は、哺乳不良、体重増加不良、多呼吸、呼吸器感染症悪化など

成人期は、易疲労、動悸、食思不振など

2) 低酸素血症に由来する症状・合併症

新生児・乳児期以降は、多呼吸、チアノーゼ、パチパチ指、易疲労

成人期は、易疲労、過粘稠度症候群による頭痛、吐き気、チアノーゼ性腎症、ネフローゼ症候群、腎不全、喀血、易出血、血栓症、胆石、胆嚢炎、肥厚性閉鎖不全

3) 右左短絡による合併症

脳梗塞、脳腫瘍

4) フォンタン循環破綻に由来する症状・合併症

心不全、低酸素血症、房室弁逆流、蛋白漏出性胃腸症、鎌型気管支炎、肝腫大、肺高血圧など

#### 4. 治療法

一定基準(正常肺動脈圧、肺血管抵抗値 $<2.0$  Wood 単位・ $m^2$ 、心室機能正常、極軽度の房室逆流という全ての条件を満たすこと)を満たせばフォンタン型手術(上下大静脈からの静脈血を心室を介さず肺動脈に直接還流するように血行動態を修正する手術)を施行する。ただ、フォンタン型手術は、順調なフォンタン循環でも中心静脈(肺動脈)平均圧が $12\sim14$ mmHgである。正常心における中心静脈圧は $4\sim8$ mmHgであり、 $12\sim14$ mmHgは正常構造の心臓をもつヒトでは慢性うっ血性心不全の状態と等しく、根治的治療にはならない。

なお、三尖弁狭窄の程度が加齢で変化することはあまりないが、治療介入が必要となる年齢は、狭窄の程度により異なる。また、フォンタン術後の合併症発生頻度や予後は、加齢とともに悪化することが多い。

#### 5. 予後

フォンタン型手術が不能であればチアノーゼが残存することとなる。20歳以上で心原性の慢性低酸素血症の予後は非常に悪い。50歳以上生存することは困難である。

フォンタン型手術を施行し得た場合でも、上述のようにさまざまな合併症のリスクがある。一般にフォンタン型手術後の生命予後は術後10年で概ね80%を超える程度である。

### ○ 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、発病の機構は不明)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(手術も含め対症療法のみである。)

#### 4. 長期の療養

必要(生涯症状は持続する。)

#### 5. 診断基準

あり(学会が作成、承認した診断基準)

#### 6. 重症度分類

New York Heart Association 分類を用いてII度以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「内臓錯位症候群研究班」

研究代表者: 東京女子医科大学 循環器小児科 中西敏雄

日本小児科学会、日本小児循環器学会

当該疾病担当者: 国立成育医療研究センター 院長 賀藤均

長野県立こども病院 循環器科 部長 安河内聡

東京女子医科大学循環器小児科 中西敏雄

日本循環器学会

当該疾病担当者: 高山大学医学部小児科学教室 准教授 市田諒子

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 症状

1. 心不全に由来する症状  
新生児・乳児期以降は、哺乳不良、体重増加不良、多呼吸、呼吸器感染症悪化、成人期は、易疲労、動悸、食欲不振を認める。
2. 低酸素血症に由来する症状  
新生児・乳児期以降は、多呼吸、チアノーゼ、ハチ状指、易疲労、成人期は、易疲労、過粘稠度症候群による頭痛、吐き気、チアノーゼ性腎症、嗜血、易出血、血栓症、胆石、胆嚢炎、肥厚性関節炎を認める。
3. フォンタン循環破綻に由来する症状・合併症  
蛋白漏出性胃腸症、鋳型気管支炎、肝腫大を認める。
4. 拡張期ラブルを聴取する。  
フォンタン型手術未施行例のみに適応する。

B. 検査所見

心臓超音波検査で三尖弁のドーム形成と弁口の狭小化を認める。右室流入血流は加速し、右房は拡大する。

C. 後天性三尖弁狭窄は除外する。

<診断のカテゴリ>

Definite: Aの1~3のいずれか+BとCを満たすもの

※フォンタン型手術未施行例

Definite: Aの1~3のいずれか+Aの4+BとCを満たすもの

【診断のための参考意見】

1. 身体所見  
聴診にて拡張期ラブルと三尖弁開放音を聴取する。吸気で増強する。フォンタン型手術後の場合は、運動能力の低下を認める。  
胸部X線  
右房拡大を認める。  
3. 心電図  
右房拡大所見を認める。  
4. 心臓超音波検査  
三尖弁のドーム形成と弁口の狭小化を認める。弁肥厚・石灰化などを認めることもある。右室流入血流は加速し、右房は拡大する。心房中隔の欠損孔がある場合は、右-左短絡を認める。  
5. 心臓カテーテル検査  
右房圧は上昇し、著明なa波を認める。拡張期に右房-右室圧較差を認め、平均圧較差が2mmHgを超えると三尖弁狭窄症と診断される。右房造影にて右房の拡大を認める。

<重症度分類>

New York Heart Association (NYHA) 分類を用いてⅡ度以上を対象とする。

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)を生じず。
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)を生じず。
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 <sub>2</sub> )
I	6METs 以上	基準値の 80% 以上
II	3.5~5.9METs	基準値の 60~80%
III	2~3.4METs	基準値の 40~60%
IV	1~1.9METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40% 未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、「室内歩行2METs、通常歩行3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操4METs、速歩5~6METs、階段6~7METs」をおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 312 先天性僧帽弁狭窄症

### 6. 重症度分類

New York Heart Association 分類を用いてII度以上を対象とする。

#### ○ 概要

##### 1. 概要

僧帽弁の狭窄により左房から左室への血液流入に支障を来す先天性心疾患。先天性な弁輪の低形成、弁上狭窄輪、弁または弁下組織の構造異常などに起因する。単独で発症することもあるし、他の左心系閉塞疾患(大動脈弁狭窄、大動脈縮窄など)との合併例もある。新生児期、乳児期より症状を呈する場合には早期からの治療介入が必要で、予後不良であることが少なくない。治療は、カテーテル治療か手術を行う。カテーテル治療は困難なことが多い。

##### 2. 原因

原因不明。先天的に僧帽弁輪や、乳頭筋、腱索の構造異常がある。

##### 3. 症状

肺静脈うっ血による肺水腫、肺高血圧を来し、体重増加不良、頻回の呼吸器感染症といった症状を呈する。進行すると心拍出量低下、浮腫などの右心不全症状が現れる。心房細動をはじめとする不整脈を呈することもある。

##### 4. 治療法

肺うっ血に対して利尿薬などの薬物療法が行われる。高度の狭窄に対してはカテーテル治療か手術が行われる。先天的な構造異常に起因する場合、弁形成が困難で弁置換が選択されるが体格が小さい場合には適したサイズの人工弁がないため置換術も困難である。根治的な治療はなく、成人期以降についても継続的に利尿薬、末梢血管拡張薬を服用し、経過観察が必要である。

##### 5. 予後

幼少児期より症状を呈する重症例では予後不良である。弁輪狭小で、生涯、肺高血圧が持続することがあり、症状は小児から成人まで持続する。

#### ○ 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(先天性で、発病の機構は不明)
3. 効果的な治療方法  
未確立
4. 長期の療養  
必要(生涯にわたる治療・管理が必要)
5. 診断基準  
あり(学会が作成、承認した診断基準)

#### ○ 情報提供元

日本小児科学会、日本小児循環器学会

当該疾病担当者: 国立成育医療研究センター 院長 賀藤均

長野県立こども病院 循環器科 部長 安河内聰

東京女子医科大学循環器小児科 中西敏雄

日本循環器学会

当該疾病担当者: 富山大学医学部小児科学教室 准教授 市田藤子



<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 症状

心不全に由来する症状

新生児・乳児期以降は、哺乳不良、体重増加不良、多呼吸、呼吸器感染症悪化、成人期は、易疲労、動悸、食思不振。肺高血圧を合併すると、右心不全として、浮腫、肝腫大を認める。

B. 検査項目

心エコーまたは心臓カテーテル検査で僧帽弁輪径が正常の50%以下である。

C. 鑑別診断

後天性僧帽弁狭窄（弁形成術後、弁置換術後含む）は除外する。

<診断のカテゴリ>

Definite: Aのいずれか+BとCを満たすもの

【診断のための参考所見】

1. 身体所見

フォンタン型手術が未施行の場合、僧帽弁狭窄に伴い左房圧・肺静脈圧の上昇をきたし、肺うっ血による左心不全症状が出現する。心拍出量の低下も伴い、運動能力の低下が起こる。肺高血圧も軽度から合併することがある。なお、心房中隔の欠損孔がある場合は、左-右短絡により心拍出量低下を呈することがある。その場合、右心不全は重症化しやすい。左室が低形成で、フォンタン型手術施行後の場合は、運動能力の低下が起こる。

2. 胸部 X 線

左房拡大（気管分岐角度の開大、側面像で左房陰影の後方への突出）、肺動脈拡大、右室拡大および肺静脈うっ血像を認める。

3. 心電図

左房負荷所見を呈する。

肺高血圧を反映し右室、右房負荷を認めることがある。

QRS 軸は右軸を呈する。

4. 心エコー図

僧帽弁の開放は不良で、左房拡大を認める。肺高血圧を反映して右室圧の上昇を認める。

ドプラエコーで左室流入波形の E 波減速時間は延長する。

連続波ドプラを用いて弁口面積の算出が可能である。

5. 心臓カテーテル・造影所見

左房圧、肺動脈楔入圧、肺動脈圧は上昇する。左室圧と左房圧（または肺動脈楔入圧）の同時計測により弁口面積が算出可能である。肺水腫が強い場合には動脈血酸素飽和度の低下および二酸化炭素分圧の上昇を認める。

<重症度分類>

New York Heart Association (NYHA) 分類を用いて II 度以上を対象とする。

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 <sub>2</sub> )
I	6METs 以上	基準値の 80% 以上
II	3.5~5.9METs	基準値の 60~80%
III	2~3.4METs	基準値の 40~60%
IV	1~1.9METs 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・スレッド子体操4METs、速歩5~6METs、階段6~7METs」をおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

### 313 先天性肺静脈狭窄症

#### ○ 概要

##### 1. 概要

肺静脈が先天性に狭窄している疾患である。狭窄が重症化して閉鎖となつていくこともある。共通肺静脈腔の左房への吸収過程における異常とされ、肺外の肺静脈が主な病変である。その発生異常の原因は不明である。多くは片側のみの肺静脈狭窄・閉鎖であり、約9割は左側である。難治性で、予後不良の疾患。4本の肺静脈の内、3本以上狭窄があれば、肺高血圧、右心不全を合併し、非常に予後不良である。治療は、カテーテル治療か、手術であるが、再狭窄の頻度は高い。

##### 2. 原因

病因は不明である。

##### 3. 症状

多呼吸、チアノーゼ、呼吸困難、体重増加不良を認める。重症化すると右心不全となる。時に肺高血圧、喀血をみる。症状が生後早期から出現する場合は、肺うっ血に伴う重度の子アノーゼと多呼吸を認め、生後早期に死亡することが多い。肺静脈狭窄が1～2本に限定すれば、多呼吸、体重増加不良などの症状は軽いことがある。

##### 4. 治療法

治療は、カテーテル治療(バルーン拡大術またはステント拡大術)か外科手術。ただし再狭窄の頻度は高く、末梢の肺静脈の低形成を伴うものは治療が困難となる。

##### 5. 予後

非常に予後不良である。2本以上の肺静脈が狭窄または閉鎖している場合は、成人期では肺高血圧、右心不全、呼吸不全を合併している。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 80 人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(手術も含め対症療法のみである。)
4. 長期の療養  
必要(継続的治療が必要)
5. 診断基準  
あり(学会が作成、承認した診断基準)
6. 重症度分類  
New York Heart Association 分類を用いⅡ度以上を対象とする。

#### ○ 情報提供元

日本小児科学会、日本小児循環器学会

当該疾病担当者: 国立成育医療研究センター 院長 賀藤均

長野県立こども病院 循環器科 部長 安河内聰

東京女子医科大学循環器小児科 中西敏雄

日本循環器学会

当該疾病担当者: 富山大学医学部小児科学教室 准教授 市田藤子

#### <診断基準>

Definite を対象とする。

#### A. 身体所見

多呼吸、鼻翼呼吸、易疲労感、喀血のいずれかを有する。

#### B. 検査所見

##### 大項目

1. 心エコー、CT、または MRI で肺静脈の形態的狭窄（狭窄率 50%以上）または閉塞を認める。
2. 肺静脈血流速度の増大 (> 2m/s) と連続性血流波形を認める。

##### 小項目

1. 肺高血圧
2. 右室肥大

#### C. 鑑別診断（除外しなければならない疾患）

1. 呼吸窮迫症候群 (RDS)
2. 新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN)
3. 間質性肺炎などの肺疾患
4. 総肺脈脈還流異常症などの心臓疾患の術後

#### <診断のカテゴリー>

Definite:

- (1) Aを満たし+Bの大項目2項目を満たし+Cを除外したもの
- (2) Aを満たし+Bの大項目1項目かつ小項目2項目を満たし+Cを除外したもの

#### 【診断のための参考所見】

##### 1. 身体所見

肺静脈狭窄が重度で2本以上に存在する場合は、易疲労感、多呼吸となる。時に鼻翼呼吸をみる。また、肺高血圧を合併することが多い。時に、喀血をみる。

##### 2. 胸部 X 線

肺静脈閉塞の強い場合には、心拡大を伴わずに肺うっ血が著明となり、肺野はびまん性のスリガラス状陰影となる。症状の悪化に伴い心陰影は次第に不鮮明となる。

##### 3. 心電図

右房・右室負荷所見を示す。

##### 4. 心エコー図

肺静脈血流速度の増大 (> 2m/s) と連続性血流波形を認める。肺静脈狭窄による肺うっ血の程度に伴い肺高血圧の所見を認める。

#### 5. 心臓カテーテル・造影所見

肺静脈が閉塞していれば、肺動脈造影で、造影剤は末梢に流れていかない。肺静脈狭窄の場合、造影検査で、肺動脈造影により肺静脈への造影剤の還流遅延を認める。本症に対する心臓カテーテル検査、特に肺動脈造影は侵襲が大きく、4本の肺静脈の内、4本とも狭窄ないし閉鎖があれば、患児の状態を急速に悪化させることがあるため注意を要する。平均肺動脈圧が 25mmHg 以上であれば肺高血圧とする。

#### 6. CT

CT で肺静脈の狭窄ないし閉鎖を認める。

#### 7. 鑑別

先天性心臓病によるものでは肺うっ血を来す先天性心疾患、共通肺静脈閉鎖、三心房心、僧帽弁狭窄が鑑別となる。心臓以外の疾患としては、呼吸窮迫症候群 (RDS)、新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN)、胎便吸引症候群 (MAS)、間質性肺炎などの肺疾患との鑑別が必要となる。

**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 <sub>2</sub> )
I	6METs 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。

※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。

**314 左肺動脈右肺動脈起始症**

**概要**

**1. 概要**

左肺動脈が右肺動脈から起始し、右気管支と気管分岐部直上を迂回し、気管の後方および食道の前方  
を通り左肺に至る。この異常走行により右気管支と気管下部および食道が圧迫される。圧迫の程度により  
出生直後から重篤な呼吸器症状を惹起しうる疾患である。早期に外科治療が必要である。重篤な気管支  
狭窄を合併した場合は、成人期には肺気腫、無気肺などによって慢性呼吸不全となる。

**2. 原因**

先天性であり、心臓発生異常の起因となる原因は不明である。左第6大動脈弓は正常に形成されるが、  
左原始肺動脈が閉塞し、左肺動脈と右原始肺動脈間に側副血行路を生じ、左肺動脈右肺動脈起始症  
(vascular sling)が形成されるとされている。この左肺動脈により右気管支と気管下部が圧迫され、狭窄を  
起こす。

**3. 症状**

**1) 気管・気管支の圧迫による症状**

約90%の症例で出生直後から吸気性喘鳴、呼吸困難などの気管・気管支狭窄の症状が出現する。気  
管・気管支狭窄が重篤であれば窒息、呼吸促進、チアノーゼなどの症状が出現し、意識消失や突然死の  
原因にもなる。呼吸困難は気道感染や体位の変換等により発作性に出現することもある。成人期では気  
管狭窄側の肺気腫、無気肺を伴い、慢性呼吸不全となることがある。

**2) 食道圧迫に伴う症状**

食道圧迫に伴う嚥下障害などの消化器症状も出現する場合があるが比較的軽微である。

**4. 治療法**

早期に外科治療が必要である。左肺動脈を右肺動脈からの起始部で切断し、気管・気管支の前面に移  
動させて、主肺動脈に吻合する手術を行う。なお、まれに気管・気管支への圧迫症状が軽度の場合には経  
過観察し、成長後に圧迫解除術を施行する場合もある。左肺動脈再建術後も呼吸器症状が改善しない場  
合には気管・気管支の再建術やステントを留置して狭窄部位の拡大術を行う場合もある。ただし、効果につ  
いては意見が分かれる。

**5. 予後**

外科的治療により気管・気管支圧迫症状が消失するような症例の予後は良好である。外科的治療後も  
気管・気管支圧迫症状が持続することがある。重篤な心奇形および気管支・肺合併症の症例の予後は悪  
い。気管・気管支の手術を乗り越えても、成人期には、肺気腫、無気肺が進行し、慢性呼吸不全になること  
がある。呼吸器症状が極めて重篤な場合には呼吸器感染などの合併により死に至る場合もある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 600 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（手術も含め対症療法のみである。）
4. 長期の療養  
必要（生涯症状は持続する。）
5. 診断基準  
あり（学会が作成、承認した診断基準）
6. 重症度分類  
New York Heart Association 分類を用いⅡ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

日本小児科学会、日本小児循環器学会  
当該疾病担当者：国立成育医療研究センター 院長 賀藤均  
長野県立こども病院 循環器科 部長 安河内聰  
東京女子医科大学循環器小児科 中西敏雄

日本循環器学会

当該疾病担当者：富山大学医学部小児科学教室 准教授 市田蒔子

< 診断基準 >

Definite を対象とする。

A. 症状

1. 気管・気管支の圧迫による症状

新生児・乳児期以降は窒息、呼吸促進、チアノーゼ、吸気性喘鳴、呼吸困難、意識消失、成人期では気管狭窄側の肺気腫、無気肺を伴い、呼吸困難、チアノーゼ、易疲労など慢性呼吸不全症状を認める。

2. 食道圧迫に伴う症状

食道圧迫に伴う嚥下障害などの消化器症状も出現する。

B. 検査項目

画像検査で下記のいずれかを満たす。

- ①心エコーにて、左肺動脈の位置異常および右肺動脈からの分岐を確認する。
- ②心カテ時肺動脈造影、MD-CT (multi detector-row CT)、MRI などにより、左肺動脈の位置異常および右肺動脈からの分岐を確認する。

< 診断のカテゴリ >

Definite: A のいずれか + B を満たすもの

[ 診断のための参考所見 ]

1. 身体所見

心聴診所見では合併心奇形由来の心音の異常および心雑音を聴取、合併心奇形がない限り心音は正常で意義ある心雑音を聴取しない。胸部聴診にて吸気時に笛声音 (wheezes) を聴取することがある。チアノーゼまたは呼吸困難を伴う症例では呼気・吸気両相に笛声音を聴取する。

2. 胸部 X 線

胸部 X 線正面像で気管下部は左側に偏位する。気管・気管支の狭窄像が認められる場合がある。右気管支を圧迫する症例が多く、逆止弁 (check valve) となり右肺は肺気腫のため過膨張像を呈する。さらに、病変が進行し閉塞すれば逆止弁 (stop valve) となり無気肺像を呈する。

3. CT または MRI

MD-CT (multi detector-row CT)、MRI、肺動脈造影にて左肺動脈の起始異常、走行異常の形態診断、ならびに気管・食道との解剖学的位置関係の評価や、気管・気管支に対する圧迫の診断が可能である。肺動脈造影の際には頭側に角度をつけた正面像にて右肺動脈から分岐する左肺動脈が描出される。心エコー・ドブラ検査では主肺動脈から右肺動脈につながり、正常の位置に左肺動脈が描出されず、右肺動脈をスキップしていくと右肺動脈から左肺動脈が分岐する像が描出される。さらに、心内奇形を合併している場合にはその診断が可能である。

4. 気管支鏡検査

呼吸器症状が重篤の場合には気管支鏡検査を行い、左肺動脈からの圧迫の部位および気管・気管支の狭窄の程度を評価する。

5. 呼吸機能検査

肺気腫合併では1秒率が70%以下となり、無気腫も合併すれば、%肺活量が80%以下となり、混合性障害にもなる。

<重症度分類>

New York Heart Association (NYHA) 分類を用いてⅡ度以上を対象とする。

**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 <sub>2</sub> )
I	6METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5~5.9METs	基準値の 60~80%
III	2~3.4METs	基準値の 40~60%
IV	1~1.9METs 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、ランジ体操・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。

※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り)。
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、高額の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。

### 315 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（iliac horn）、肘関節の異形成を主徴とする遺伝性疾患である。しばしば腎症を併発し、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、腎症だけを呈する爪膝蓋骨症候群様腎症（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シング技術の進歩により、巣状分節性糸球体硬化症患者やスロイド抵抗性ネフロゼ症候群患者においても *LMX1B* 変異が同定される場合がある。

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（iliac 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。また線内障・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徴的な所見はないが、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

症状や線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、アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬などの腎不全予防治療が一定の効果をもつと考えられている。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/gCr 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ことが多いが、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

C. 遺伝学的検査

*LMX1B* 遺伝子のヘテロ接合体変異

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)

E. 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リウム基質内に 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。)

<診断のカテゴリ>

Definite: A を満たし+Bの1項目以上あるいはC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 / 1.73m<sup>2</sup> 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

腎糸球体基底膜の特徴的電顕所見

(腎生検病理において、腎糸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。)

C. 遺伝学的検査

*LMX1B* 遺伝子のヘテロ接合体変異

注. 尿所見異常あるいは腎機能障害があり、腎生検所見で腎糸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>

Definite: A の2項目+BあるいはC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)あるは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/gCr 以上のものを、重症として対象とする。

CKD 重症度分類マトマップ

GFR 区分 (mL/分 / 1.73 m <sup>2</sup> )		蛋白尿区分		A1	A2	A3
G1	正常または高値	尿蛋白定量 (g/日)	正常	0.15未満	0.15~0.49	0.50以上
	正常または軽度低下	尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)	正常	0.15未満	0.15~0.49	0.50以上
	中等度~高度低下	尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)	正常	0.15未満	0.15~0.49	0.50以上
軽度蛋白尿			高度蛋白尿			
G5	末期腎不全 (ESKD)	尿蛋白定量 (g/日)	正常	0.15未満	0.15~0.49	0.50以上

重症度は尿毒症・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線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、高額の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。

316 カルニチン回路異常症

概要

1. 概要

カルニチンサイクルを構成する酵素である、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ1 (OPT1)、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2 (OPT2)、カルニチン/アシルカルニチントランスロカーゼ (CACT) およびカルニチンをミトコンドリア内に輸送するカルニチントランスポーター (OCTN-2) の先天的な欠損により、長鎖脂肪酸のミトコンドリア内への転送が障害され、脂肪酸代謝が十分行われなくなり、その結果エネルギ一産生の低下を引き起こす。臨床病型として、新生児期発症型、乳幼児期発症型、遅発型に分類される。

2. 原因

OPT1 欠損症は、OPT1A 遺伝子、OPT2 欠損症は OPT2 遺伝子、CACT 欠損症は *SLC25A20* 遺伝子、OCTN-2 異常症は *SLC22A5* 遺伝子の変異によって生じるが、同じ遺伝子変異でも未発症例や重症例があることなど、病態が未解明である部分が多い。

3. 症状

カルニチン回路異常症の共通した症状として、意識障害・痙攣、嘔吐、横紋筋融解、体重増加不良、代謝性アシドーシス、肝機能障害に加え、各臓器への脂肪蓄積、肝機能不全に伴う脳症・低ケトン性低血糖・高アンモニア血症、筋力低下、心筋症など症状は多岐にわたる。

本症はタンデムマスを用いた新生児マススクリーニングにおいて、症状が出る前(発症前)に発見されることもある。

4. 治療法

根治的な治療法は確立しておらず、対症的な治療にとどまる。

マススクリーニングで見つかった際には食事間隔の指導、中鎖脂肪酸トリグリセリドの使用、L-カルニチンの投与などによる急性発作予防が主である。

急性期の治療: プドウ糖を中心とした輸液、L-カルニチンの投与 (OCTN-2 欠損症では必須であり大量投与を行い、その他は低カルニチン血症の場合に考慮)、高アンモニア血症の治療 (アルギニン、フェニル酪酸ナトリウム、安息香酸ナトリウムなど)、各種ビタミン剤、ペザフィブラートなどの投与を行う。

慢性期の治療: L-カルニチン内服 (OCTN-2 欠損症では必須であり大量投与を行う)、許容空腹時間の厳守、血糖モニタリング、栄養管理 (高炭水化物、低脂肪食)、中鎖脂肪酸の摂取、シックデイの早期医療介入、運動制限など継続的な管理が必要である。

成人期の治療: 成人期も基本的な病態の変化はなく、L-カルニチンの内服 (OCTN-2 欠損症では必須であり大量投与を行う)、定期的な通院、運動制限、シックデイの際の早期医療介入、妊娠時期の血糖や肝機能のコントロールなどを行う必要がある。

5. 予後

本疾患の自然歴は明らかでない部分が多く、定見は得られていない。最重症例の予後は不良である。乳幼児期発症例についても迅速に適切な治療が行われない場合は生命予後・神経学的予後ともに不良であ

る。学童期以降になると急性代謝不全によって死亡することは少なくなると推測されるが、筋症状などのコントロールは容易ではない。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 960 人
2. 発病の機構  
不明 (CPT1A 遺伝子、CPT2 遺伝子、SLC25A20 遺伝子、SLC22A5 遺伝子が発症に関与するが、病態は未解明である。)
3. 効果的な治療方法  
未確立 (対処療法のみで根治療法は確立していない。)
4. 長期の療養  
必要 (臨床的に安定していても酵素異常は継続しており、疾病が潜在しているのでは生涯にわたり経過観察、検査、食事療法を必要とする。また、重大な障害を残すこともある。)
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  
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

日本小児科学会、日本先天代謝異常学会  
当該疾病担当者 千葉県こども病院代謝科 部長 村山圭

厚生労働省難治性疾患政策事業「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」  
研究代表者 熊本大学大学院 教授 遠藤文夫

日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改定、診療の質を高めるための研究」  
研究代表者 岐阜大学大学院 教授 深尾敏幸

#### <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

#### A. 臨床症状

1. 意識障害、痙攣  
新生児期発症型、乳幼児期発症型でみられる。急激な発症形態から急性脳症、ライ様症候群と診断される場合も多い。
2. 骨格筋症状  
主に遅発型でみられる。横紋筋融解症やミオパチー、筋痛、易疲労性を呈する。感染や飢餓、運動、飲酒などを契機に発症することが多く、症状が反復することも特徴である。また一部には妊娠中に易疲労性などがみられる症例もある。
3. 心筋症状  
主に遅発型にみられる。新生児期発症型で稀に、心不全、致死的な不整脈などがみられることがある。
4. 呼吸器症状  
新生児期発症型を中心として多呼吸、無呼吸、努力呼吸などの多彩な表現型を呈する。
5. 消化器症状  
特に乳幼児期発症型において、嘔吐を主訴に発症することがある。
6. 肝腫大  
新生児期発症型、乳幼児期発症型で多くみられる。病勢の増悪時には著しい腫大を認めることもあるが、間欠期には明らかでないことも多い。

#### 7. その他

先天奇形 (小頭症、耳介変形などの外表奇形、嚥食性異形成腎、肝石灰化、多小脳回)などを呈する場合もある。

#### B. 検査所見

1. 一般血液・生化学的検査所見  
低～非ケトン性低血糖、肝逸脱酵素上昇、高 CK 血症、高アンモニア血症
2. 血中カルニチン値 (血清または血漿)  
CPT1 欠損症:遊離カルニチンが高値 (70 $\mu$ mol/L 以上)  
CPT2 欠損症・CACT 欠損症:アシルカルニチンが高値 (20 $\mu$ mol/L 以上)  
OCTN-2 異常症:遊離カルニチンが低値 (20 $\mu$ mol/L 以下)
3. 血中アシルカルニチン分析  
CPT1 欠損症:アシルカルニチン分析にて、遊離カルニチン (CO) の上昇と長鎖アシルカルニチン (C16、C18) の低下 [CO/(C16+C18) > 100 で評価する。]  
CPT2 欠損症・CACT 欠損症:長鎖アシルカルニチン (C16、C18:1) の上昇と (C16+C18:1)/C2 比の高値 (> 0.62)  
OCTN-2 異常症:遊離カルニチン (CO) の低値 (< 10 $\mu$ mol/L)
4. 末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などをを用いた酵素活性測定や機能解析  
酵素活性の低下やウエスタンブロット法での蛋白量の低下を認める。また、培養リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いた in vitro probe assay では、培養上清のアシルカルニチンを分析することによって、細胞の

C. 鑑別診断  
 脂肪酸代謝能を評価する。in vitro probe assay では疾患特異的なアンリカルニチンプロファイルを確認でき、診断意義は酵素活性性に準じる。

C. 鑑別診断

- 神経筋疾患: 筋ジストロフィー、皮膚筋炎、ミトコンドリア病など
  - 中枢神経疾患: 急性脳炎/脳症(インフルエンザ脳症含む)など
  - 肝疾患: 急性肝炎など
  - 内分泌疾患: 高インスリン血症
- D. 遺伝学的検査
- CPT1 欠損症: CPT1A 遺伝子 (11q13.3 に局在) の変異を認める。
  - CPT2 欠損症: CPT2 遺伝子 (1p32.3 に局在) の変異を認める。
  - CACT 欠損症: SLC25A20 遺伝子 (3p21.31 に局在) の変異を認める。
  - OCTN-2 異常症: SLC22A5 遺伝子 (5q31.1 に局在) の変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite:

- (1) 発症前型以外ではAのうち1つ以上+Bのうち4もしくはDのうち1つ以上
- (2) 新生児マススクリーニング等による発症前型においては、Bの4もしくはDのうち1つ以上

Probable:

- (1) 発症前型以外ではAのうち1つ以上+Bのうち2もしくは3のうち1つ以上
- (2) 新生児マススクリーニング等による発症前型においては、Bの2もしくは3のうち1つ以上

Possible:

- (1) 発症前型以外ではAのうち1つ以上+Bの1のみ認めるもの
- (2) 新生児マススクリーニング等による発症前型においては、Bのみ認めるもの

<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 高度の異常値が継続している (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 中等度の障害を認める (目安として、IQ50未満や自立歩行が不可能な程度の障害) 2
  - d 高度の障害を認める (目安として、IQ35未満やほぼ寝たきりの状態) 4
- V 現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)
- a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない 0
  - b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある 1  
(目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)
  - c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある 2  
(目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)
  - d 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である 4  
(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)

## ○ 概要

- 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からVIまでの各評価および総点数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
- (2) 2点以上の項目があり、かつ加点了した総点数が6点以上の場合
- (3) 加点了した総点数が3～6点の場合
- (4) 加点了した総点数が0～2点の場合

## 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。

1. 概要  
ミトコンドリアのβ-酸化系のうち、ミトコンドリア内膜に結合した長鎖脂肪酸のβ酸化回路を形成する2酵素の1つで、長鎖脂肪酸β酸化回路の第2の酵素エノイル CoA ヒドラーゼ(enoyl-CoA hydratase: LCEH)、第3の3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素(3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase: LCHAD)、第4の3-ケトアシル CoA チオラーゼ(3-ketoacyl-CoA thiolase: LCKT)の3つの機能を持った三頭酵素の欠損症で、常染色体劣性遺伝の疾患である。発症時期で、新生児期発症型、乳幼児期発症型、幼児期以降に発症し骨格筋症状を主体とする遅発型に分類される。新生児マススクリーニングで診断された、もしくは家族検素で見られた無症状の症例はどの病型かに分類されるまで、発症前型と暫定的に分類する。

## 2. 原因

三頭酵素の2つの遺伝子 HADA、HADB のどちらかの変異による。

## 3. 症状

新生児期に虚汗、意識障害、呼吸障害、心不全などで急性発症し、致死率が高い新生児期発症型から、幼児期から成人期に間歇的な横紋筋融解症、筋痛、筋力低下で発症する骨格筋型まで、臨床像は幅広い。本症では長期経過のなかで末梢神経障害(80%)、網膜障害(5～13%)を来す症例がある。

本症はタンデムマスを用いた新生児マススクリーニングの対象疾患であり、症状が出る前(発症前)に、新生児マススクリーニングで見られることがある。

## 4. 治療法

根本的治療法はなく、末梢神経障害、網膜障害は各種対症療法で防げない。食事間隔の指導、中鎖脂肪酸トリグリセリドの使用による急性発作予防が主である。

## 5. 予後

新生児期発症型の予後は厳しい。乳幼児期発症型では発作後遺症として発達障害を来すことも多く、骨格筋型では、横紋筋融解を反復するほか末梢神経障害(80%)、網膜障害(5～13%)を来す症例がある。

## ○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(HADAあるいはHADB遺伝子異常が原因であるが、同じ遺伝子変異でも未発症例や重症例があることなど、発病の機構、病態が未解明である部分が多い。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法である飢餓予防を行っても急性発症することが多く、根本治療法が確立していない。)
4. 長期の療養  
必要(心筋、骨格筋の障害は継続しており、末梢神経障害、網膜障害の合併もあり十分な経過観察を必要とする。また、臨床的に安定しているも酵素異常は継続しており、疾病が潜在しているので生涯にわたる経過観察、検査、食事療法を必要とする。また、重大な障害を残すこともある。)
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  
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。

## ○情報提供者

- 日本小児科学会、日本先天代謝異常学会  
当該疾病担当者 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授 深尾敏幸  
厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業「タンデムマス等の新技術を導入した新生児マススクリーニング体制の研究」  
研究代表者 島根大学小児科 教授 山口清次  
厚生労働省難治性疾患政策事業「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」  
研究代表者 熊本大学大学院 教授 遠藤文夫  
日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改定、診療の質を高めるための研究」  
研究代表者 岐阜大学大学院 教授 深尾敏幸

## <診断基準>

Definite を対象とする。

## 三頭酵素欠損症の診断基準

### A. 臨床症状

各病型で高頻度に認められる急性期の所見は以下の症状があげられる。

1. 意識障害、痙攣  
新生児期発症型、乳幼児期発症型でみられる。急激な発症形態から急性脳症、ライ様症候群と診断される場合も多い。
2. 骨格筋症状  
主に遅発型でみられる。横紋筋融解症やミオパチー、筋痛、易疲労性を呈する。感染や機織、運動、飲酒などを契機に発症することが多く、症状が反復することも特徴である。また一部の症例では妊娠中に易疲労性などがみられる。
3. 心筋症状  
新生児期発症型、乳幼児期発症型、遅発型にもみられる。新生児期発症型では、重度の肥大型心筋症とそれに伴う心不全、致死的な不整脈などがみられる。
4. 呼吸器症状  
新生児期発症型を中心として多呼吸、無呼吸、努力呼吸などの多彩な表現型を呈する。
5. 消化器症状  
特に乳幼児期発症型において、嘔吐を主訴に発症することがある。
6. 肝腫大  
新生児期発症型、乳幼児期発症型で多くみられる。病勢の増悪時には著しい腫大を認めることもあるが、間歇期には明らかでないことも多い。

### B. 参考となる検査所見

1. 非～低ケトン性低血糖  
低血糖の際に血中や尿中ケトン体が低値となる。ただし、完全に陰性化するのではなく、低血糖、全身状態の程度から予想される範囲を下回ると考えるべきである。強い低血糖の際に尿ケトン体定性で土～1+程度、血中ケトン体が 1,000 $\mu\text{mol/L}$  程度であれば、低ケトン性低血糖と考える。血中ケトン体分画と同時に血中遊離脂肪酸を測定し、遊離脂肪酸/総ケトン体モル比 $>2.5$ 、遊離脂肪酸/3 ヒロドキシ酪酸モル比 $>3.0$ であれば脂脂肪酸 $\beta$  酸化異常が疑われる。
2. 肝遊脱酵素上昇  
種々の程度で肝遊脱酵素の上昇を認めるが、脂肪肝を合併していることが多く、画像診断も参考にならない。
3. 高クレアチニンナーゼ(CK)血症  
非発作時に軽度高値でも、急性期には著明高値( $>10,000$  IU/L)になることが多い。
4. 高アンモニア血症  
急性発作時に高値となることがあるが、輸液のみで改善することが多い。

5. 筋生検

診断に筋生検が必須ではないが、筋生検の組織学的所見から脂肪酸代謝異常症が疑われることがある。

C. 診断の根拠となる特殊検査

1. 血中アシルカルニチン分析  
長鎖アシルカルニチン、C16、C16:1、C18、C18:1 とそのヒドロキゲン体 C16-OH、C18:1-OH 等の上昇が特徴。新生児マススクリーニングでの診断指標は、ろ紙血において C16-OH>0.05 かつ C18:1-OH>0.05(施設によって若干異なる)。二次検査では、ろ紙血および血清が用いられる。選発型の一部では安定期のタンドムマス所見では生化学的異常が乏しいことに注意が必要である。
  2. 尿中有機酸分析  
低血糖発作時には非もしくは低ケトン性ジカルボン酸尿(特に 3-ヒドロキシジカルボン酸を含む。)を示す。間歇期などは所見がない場合が多いと思われる。
  3. 酵素学的診断  
培養皮膚線維芽細胞などを用いた LOHAD 活性、3-ケトパルミトイル CoA(3-ketopalmitoyl-CoA)を用いたオオラーゼ活性測定がなされる。
  4. in vitro probe assay (β 酸化能評価)  
培養リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いた in vitro probe assay では、培養上清のアシルカルニチンを分析することによって、細胞の脂肪酸代謝能を評価する。疾患特異的なアシルカルニチンプロファイルを確認でき、酵素診断に準じる。
  5. イムノプロットティング  
酵素に対する抗体を用いたイムノプロットティングでタンパクの欠損や明らかなタンパク量の減少により診断する。
- D. 遺伝子解析  
HADA, HADB 遺伝子の解析を行う。本邦では5名報告があるが全て HADB 遺伝子の変異であった。日本人のコモン変異はまだ同定されていない。

<診断のカテゴリ>

Definite:

- (1)発症前型以外では、Aの1～6のうち1つ以上+Cの1+Cの3～5およびDのうち1つ以上を認めるもの
- (2)新生児マススクリーニング等による発症前型においては、Cの1+Cの3～5およびDのうち1つ以上を認めるもの

Probable:

- (1)発症前型以外では、Aの1～6のうち1つ以上+Cの1を認めるもの
- (2)新生児マススクリーニング等による発症前型においては、Cの1を認めるもの

<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	
<b>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)</b>	
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	
<b>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)</b>	
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	
<b>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)</b>	
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 高度の異常値が継続している (目安として2.0SD以上の逸脱)	3
IV	
<b>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)</b>	
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 中等度の障害を認める (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	
<b>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)</b>	
a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2
d 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である (目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)	4

## ○ 概要

- VI
- 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

## 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)

## 総合評価

- I からVIまでの各評価および総点数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
- (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
- (3) 加点した総点数が3～6点の場合
- (4) 加点した総点数が0～2点の場合

## 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、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。

## 1. 概要

シトリンは肝ミトコンドリア膜に存在するアスパラギン酸・グルタミン酸キャリアであり、リンゴ酸・アスパラギン酸シャトルの一員として細胞質で生じた NADH の還元エネルギーをミトコンドリア内へ輸送しミトコンドリア内に NADH を産生する反応に関与する。

シトリン欠損症では年齢依存的に2つの病型が存在することが知られている。新生児から乳児の病型である NICOD (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency) および成人期の成人発症 II 型シトリン血症 (CTLN2) である。

東アジアから東南アジアで頻度が高く、少数ながら欧米からの報告もある。本邦での保因者頻度は 1/65 であり、理論上の有病率は 1/17,000 となる。CTLN2 の発症頻度は 1/10 万であり、シトリン欠損症の約 20% の患者が CTLN2 を発症することとなる。

## 2. 原因

シトリンをコードする遺伝子は *SLC25A13* であり、シトリン欠損症は両アレルの機能喪失型変異を原因とする。日本人患者では代表的な 11 個の変異で変異頻度の 95% を占める。

シトリンの機能低下による細胞質内 NADH の蓄積がシトリン欠損症の病態の根底にあると考えられている。糖類を嫌う食癖が多数の症例に認められる。過剰な精負荷によりさらに細胞質の NADH 過剰・NAD<sup>+</sup>枯渇状態に陥るため、これを避けるための自己防衛反応と考えられる。

遺伝学的に推定される理論上の有病率と CTLN2 の実際の発症率には前述のように乖離があるため、遺伝的要因とともに CTLN2 を顕在化因子として食事などの環境的要因の関与が推定されている。

## 3. 症状

シトリン欠損症は年齢依存的に2つの病型が存在することが知られている。

- (1) NICOD: 新生児期から乳児期早期に黄疸や体重増加不良がみられ、検査上肝内胆汁うっ滞、肝障害、ガラクトース血症、多種アミノ酸血症、低蛋白血症、低血糖、凝固能異常、脂肪肝などを呈する。多くは1歳までに改善するが、肝障害が進行し肝移植が必要となる症例も存在する。
  - (2) CTLN2: 思春期以降の病型である。意識障害、失見当識、急性脳症様症状、行動異常、精神症状で発症し、検査にて高アンモニア血症、高シトルリン血症、脂肪肝を呈する。飲酒などが引き金になることがある。一回の発作は数日から数か月にわたり、再燃を繰り返すことがある。
  - (3) この2つの病型の間に「見かけ上健康」な適応・代償期が存在する。高蛋白・高脂肪の食事を好み、糖質を好まない特異な食癖が現れる。
- 同一患者において NICOD から適応・代償期を経て CTLN2 へと移行しうることが推測されている。

## 4. 治療法

病型毎の治療を示すが、小児期の患者は NICOD および適応・代償期の状態であり、成人期の患者は、適応・代償期の患者と CTLN2 を発症した患者である。

(1) NICOD

中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)含有フォオミューラ、乳糖制限、脂溶性ビタミン、利胆剤(ウルソデオキシコール酸)。多くは1歳までに改善するが、肝障害が進行し肝移植が必要となる症例も存在する。

(2)適応・代償期

適応・代償期は、低糖質・高蛋白質食による治療を行う。体重増加不良や易疲労感を呈する症例にはMCTオイルも併用する。これはCTLN2の発症予防を目的としている。

(3)CTLN2

CTLN2で意識障害を発生している罹患者については、現在ある脳症の軽快のため低糖質・高脂肪食、MCTオイル、静注用脂肪乳剤、アルギニン、カナマイシン、ラクツロース、ピルビン酸ナトリウム(試薬)を投与し、内科的治療不応例には肝移植が適応となる。一般に高アンモニア血症の治療としては「蛋白質負荷の軽減」および「糖質による高カロリー輸液」がなされるが、CTLN2においては禁忌である。脳浮腫の治療薬としてのグリセロールも病状を悪化させる。

以上の治療で軽快した場合には、再燃防止を目的として低糖質・高蛋白質食による治療にもとどる。なお、この治療は生涯を通じて継続されなければならない。

5. 予後

NIOSDの多くは1歳までに改善するが、肝障害が進行し、肝移植が必要となる症例も存在する。CTLN2は一旦発症すると重篤な経過をたどり、生命予後不良の疾患と考えられている。近年、肝移植の有効性が認められている。また、CTLN2発症例に対しても低糖質・高脂肪食(MCTオイルを含む。)、ピルビン酸ナトリウムで軽快した例も報告されている。

○要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約1500人
2. 発病の機構  
不明(SLC25A13機能喪失変異が原因であるが、同じ遺伝子変異でも未発症例や重症例があることなど、発病の機構、病態が未解明である部分が多い。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(症状の進行を遅らせる対症療法はあるが、根治のための治療方法は無い。)
4. 長期の療養  
必要(臨床的に安定してもシトリンの異常は継続しており、潜在的なCTLN2発症・再燃のリスクは常にあり、生涯にわたる治療を要する。)
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  
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

- 日本小児科学会、日本先天代謝異常学会  
当該疾病担当者 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 准教授 坂本修
- 厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業「タンデムマス等の新技術を導入した新生児マススクリーニング体制の研究」  
研究代表者 島根大学小児科 教授 山口清次
- 厚生労働省難治性疾患政策事業「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」  
研究代表者 熊本大学大学院 教授 遠藤文夫
- 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改定、診療の質を高めるための研究」  
研究代表者 岐阜大学大学院 教授 深尾敏幸



#### <診断基準>

Definite を対象とする。

#### A. 症状

1. 新生児から乳児期: NICCD
  - ① 遷延性黄疸
  - ② 体重増加不良
2. 適応・代償期
  - ① 特異な食癖(高脂肪・高蛋白食を好み、糖質を忌避)
  - ② 易疲労感、倦怠感
  - ③ 体重増加不良
  - ④ 低血糖
3. 思春期から成人期: CTLN2
  - ① 意識障害、失見当識、急性脳症様症状
  - ② 行動異常、精神症状

#### B. 検査所見

1. 新生児から乳児期: NICCD
  - ① 複数のアミノ酸(シトルリン、チロシン、フェニルアラニン、スレオニンなど)の一過性の上昇
  - ② ガラクトースの一過性の上昇
  - ③ 胆汁うっ滞性肝障害: 総胆汁酸上昇(100 nmol/mL 以上)、直接ビリルビン上昇
  - ④ 凝固能低下
  - ⑤ 低蛋白血症
  - ⑥ AFP 高値
  - ⑦ 脂肪肝
2. 適応・代償期
  - ① 慢性肝障害
  - ② 低血糖
  - ③ 高脂血症
3. 思春期から成人期: CTLN2
  - ① シトルリン高値、スレオニン/セリン比の上昇
  - ② 高アンモニア血症
  - ③ 脂肪肝

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. 新生児から乳児期  
新生児肝炎、胆道閉塞症、ガラクトース血症(I型、II型、III型)、門脈体循環シャント、シトルリン血症I型、アルギニノコホク酸血症
2. 適応・代償期

慢性肝炎、肝型糖尿病、脂肪酸代謝異常

#### 3. 思春期から成人期

慢性肝炎、肝硬変、門脈体循環シャント、シトルリン血症I型、アルギニノコホク酸血症

#### D. 遺伝学的検査

1. SLC25A13遺伝子の両アレルに病変を認める。
2. 末梢血でのウエスタンブロット: シトルリン分子が検出されない。

#### <診断のカテゴリー>

新生児から乳児期: NICCD

Definite: Aの1もしくはBの1のうち1項目以上を満たし、Cの1の鑑別すべき疾患を除外でき、Dのいずれかを満たしたものを満たしたもの

適応・代償期

Definite: Aの2もしくはBの2のうち1項目以上を満たし、Cの2の鑑別すべき疾患を除外でき、Dのいずれかを満たしたものを満たしたもの

思春期から成人期: CTLN2

Definite: Aの3のうち1項目以上およびBの3①および②を満たし、Cの3の鑑別すべき疾患を除外でき、Dのいずれかを満たしたものを満たしたもの

<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。

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 からVIまでの各評価及び総点数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
- (2) 2点以上の項目があり、かつ加点了した総点数が6点以上の場合
- (3) 加点了した総点数が3～6点の場合
- (4) 加点了した総点数が0～2点の場合

重症  
重症  
中等症  
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

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	高度の異常値が継続している (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利用した自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中等度の障害を認める (目安として、IQ50未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35未満やほぼ寝たきりの状態)	4

V 現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)

a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2
d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である (目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)	4

※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、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。

## 319 セピアプテリン還元酵素 (SR) 欠損症

### 概要

- 概要  
セピアプテリン還元酵素 (SR) 欠損症は3種の芳香族アミノ酸水酸化酵素の補酵素トトラヒドロピオプテリン (BH<sub>4</sub>) の生合成に関わる SR をコードする遺伝子の異常により、BH<sub>4</sub> の欠乏を来す遺伝性の先天代謝異常症で常染色体劣性の遺伝形式を取る。肝臓では SR 以外の還元酵素の働きで BH<sub>4</sub> が合成されるため、高フェニルアラニン血症は来さないが、脳では SR 以外の還元酵素の働きが弱く必要な BH<sub>4</sub> は合成されないため、カテコールアミンおよびセロトニンの合成障害が引き起こされる。その結果、BH<sub>4</sub> 欠損症と同様の中枢神経症状を発症するが、高フェニルアラニン血症を来さないため新生児マス・スクリーニングでは発見できず、診断と治療が遅れることが問題となる。  
患者数は、本邦では 2014 年に第 1 例が報告されているに過ぎず、世界でも 50 例程度の極めてまれな疾患である。
- 原因  
発病の機構は、培養皮膚線維芽細胞の分析により、SR 活性の低下が明らかになり、2p14-p12 に位置する *SPR* 遺伝子異常が病因として解明された。  
診断基準は髄液中のホモバニリン酸 (HVA) と 5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-HIAA) の低下を認めれば、髄液中プテリジン分析を行い、ピオプテリンとセピアプテリンの上昇を認めれば疑診例とする。この場合、髄液中ピオプテリンは上昇しているが活性型の BH<sub>4</sub> は低下している。確定診断は *SPR* 遺伝子解析で両方のアレルに変異を認め、培養皮膚線維芽細胞で SR 活性の低下を明らかにする。

### 3. 症状

3. 症状  
乳児期からの運動発達遅滞と言語発達遅滞を含む認知機能発達遅滞を示し、日内変動を伴う運動障害や早期からの眼球回転発作を示し、初期に低緊張を伴うジストニア、パーキンソン様の振戦が認められる。乳児期には躯幹の筋緊張低下を示し、乳児期後半から幼児期には舞踏運動や球麻痺症状を認めることもある。睡眠により一部の運動障害の改善が見られ、眼球回転発作の消失も見られることもある。

### 4. 治療法

4. 治療法  
効果的な治療法として、神経伝達物質の前駆物質である L-ドーパ(L-DOPA)と 5-ヒドロキシトリプトファン(5-HTP)補充療法が必要で、運動症状には脱炭酸酵素阻害剤(カルビドopa)を含む L-ドーパ製剤が著効を呈する。5-HTP は乳幼児期の治療としては必須であるが、国内では薬剤として入手できないため、成人期には L-DOPA 単独での治療が行われている。L-DOPA の内服を中止すると数日以内に症状が再発するため、長期の療養は、生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

### 5. 予後

5. 予後  
早期に発見し治療を行えば予後は良好と考えられるが、実際には治療の時期により予後は様々である。治療によく反応するため治療を開始すれば長期的予後は著明に改善すると考えられるが、治療を中止すると数日以内に症状が再発するため、生涯にわたって注意深い治療と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(約 1 人)
2. 発病の機構  
不明 (SPR 遺伝子異常が原因であるが、高フェニルアラニン血症にならない機構が不明である点など、発病の機構、病態が未解明である部分が多い。)
3. 効果的な治療方法  
未確定 (対症療法のみであり、L-DOPA と 5-ヒドロキシトリプトファン (5-HTP) の 2 剤で治療が可能であるが、治療開始年齢により効果が異なる可能性がある。)
4. 長期の療養  
必要 (治療の開始時期と症状の進行の程度により予後は様々であるが、治療の開始が遅れると予後不良で進行性である。)
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  
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度以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

- 日本小児科学会、日本先天代謝異常学会  
当該疾病担当者 大阪市立大学大学院 医学研究科発達小児医学分野 教授 新宅治夫  
厚生労働省難治性疾患政策事業「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」  
研究代表者 熊本大学大学院 教授 遠藤文夫  
日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改定、診療の質を高めるための研究」  
研究代表者 岐阜大学大学院 教授 深尾敏幸

<診断基準>

Definite、Probableを対象とする。

セピアブテリン還元酵素(SR)欠損症の診断基準

- A. 症状
1. 認知機能発達遅滞が認められる。
  2. 日内変動を伴う運動障害や早期からの眼球回転発作が認められる。
  3. 初期に低緊張を伴うジストニア、パーキンソン様の振戦が認められる。
  4. 乳児期には躯幹の筋緊張低下を示し、乳児期後半から幼児期には舞蹈運動や球麻痺症状を認めることもある。
  5. 睡眠により一部の運動障害の改善が見られ、眼球回転発作の消失を見ることがある。

B. 検査所見

1. 髄液ホモバニリン酸 (homovanillic acid: HVA)・5ヒドロキシ酢酸 (5-hydroxy indole acetic acid: 5-HIAA)値は低値(正常下限以下、表1参照)である。
2. 髄液ブテリン分析では、ピオブテリンが高値(正常上限以上、表2参照)である。
3. 赤血球ではなく培養皮膚線維芽細胞でSR活性の低下を明らかにする。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

BH<sub>4</sub>欠損症、瀬川病、若年性パーキンソン病、芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症

D. 遺伝学的検査

SR欠損症の原因遺伝子と考えられている SPR の遺伝子解析を行い、2つのアレルに病因となる変異が同定されること。

<診断のカテゴリー>

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

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

Possible: Aのうち1項目以上+Bのうち1項目以上

<添付資料>

表1. 髄液中 5-HIAA と HVA の正常範囲

Age	HVA	5-HIAA	HVA	5-HIAA
	nmol/L	nmol/L	ng/mL	ng/mL
<6mo	310~1100	150~800	59.3~210.3	27.5~146.5
6mo~1yr	295~932	114~336	56.4~178.2	20.9~61.5
2~4yr	211~871	105~299	40.3~166.5	19.2~54.8
5~10yr	144~801	88~178	27.3~153.1	16.1~32.6
11~16yr	133~551	74~163	25.4~105.3	13.6~29.9
>16yr	115~488	66~141	22.0~93.3	12.1~25.8

表2. 髄液中のブテリン分析の正常値

髄液中ブテリン分析	N*(nM)	B*(nM)
新生児(8~30day)	8.1~30.5	20.3~52.2
乳児(1~12month)	10.3~34.6	16.4~36.9
小児(2~12year)	8.0~25.0	10.0~20.0
成人	7.3~31.6	7.9~25.8

\* N: ネオブテリン、B: ピオブテリン

<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。

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)

	点数
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 高度の異常値が継続している (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 中等度の障害を認める (目安として、IQ50未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d 高度の障害を認める (目安として、IQ35未満やほぼ寝たきりの状態)	4

V 現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)

a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2
d 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である (目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)	4

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

a 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 からVIまでの各評価および総点数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、かつ加点了総点数が6点以上の場合	重症
(3) 加点了総点数が3~6点の場合	中等症
(4) 加点了総点数が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、診断基準上に特定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、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、高頻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。

## 320 先天性グリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)欠損症

### ○ 概要

#### 1. 概要

糖脂質からなる GPI アンカーは、ほ乳類の細胞においては 150 種以上の蛋白質の膜結合に用いられている。GPI が欠損するとこれらの全ての蛋白質が細胞表面に発現できない。現在までに 27 個の遺伝子が GPI アンカー型蛋白質の合成や、修飾に必要であることがわかっている。最近、これらの遺伝子の変異による先天性グリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)欠損症(Inherited GPI deficiency:IGD)が次々と見つかった。現在までに 15 種類の遺伝子による IGD が報告されている。従来 Mabry 症候群として知られていた、高アルカリホスファターゼ(ALP)血症、精神運動発達遅滞、てんかんを呈する疾患が IGD であることが明らかになっているが、今後オオパーラップする疾患が見つかったと考えると考えられる。

#### 2. 原因

GPI が欠損すると 150 種以上の GPI アンカー型蛋白質が細胞表面に発現できないので GPI 生合成遺伝子の完全欠損は胎生致死になる。IGD は 27 個の GPI 生合成や修飾に関わる遺伝子のうちのどれかが様々な程度に活性が低下した部分欠損症である。症状は細胞膜上の GPI アンカー型蛋白質の発現低下や構造異常によって起こり、変異遺伝子やその活性低下の程度により多様な症状を示す。症状のうち、てんかんの原因の一つとして GPI アンカー型蛋白質である ALP の発現低下が挙げられる。

#### 3. 症状

必須症状は、精神・運動発達の遅れで、多くはてんかんを伴う。大田原症候群・ウエスト症候群など乳児早期発症の難治性てんかんと診断された患者のなかにも見つかった。他によく見られる特徴として顔貌異常(両眼解離、テント状の口)、手指・足趾の異常(末節骨の短縮、爪の欠損等)、難聴、その他の奇形(肛門・直腸の異常、ヒルシュスプルング病、水腎症等)等がある。一部の患者では高 ALP 血症がみられるので、診断の良い指標となっている。末梢血顆粒球のプロローサイトメトリー検査で GPI アンカー型タンパク質である CD16 の発現低下があることで診断が確定するが、責任遺伝子の同定のためにターゲットエクソームあるいは全エクソーム解析による遺伝子解析を必要とする。

#### 4. 治療法

IGD にみられるてんかんの原因の 1 つとして、神経細胞表面に発現する ALP の発現低下によりビタミン B<sub>6</sub> の脱リン酸化がおこなないため、細胞内に取り込まないことがあげられる。細胞内のビタミン B<sub>6</sub> が欠乏すると、神経細胞の興奮を抑える GABA 合成が低下するので痙攣発作がおこる。リン酸化のないビタミン B<sub>6</sub> (ピリドキシン)の投与がてんかん発作に有効な症例がある。その他にも有効な補充療法の開発にむけて研究が行われている。

#### 5. 予後

遺伝子異常による疾患で、発生初期からの発達異常を伴うので根本治療は今のところない。症状の程度は軽度の知的障害等から、最重度は多臓器の奇形や難治性てんかん、重度の精神・運動発達の遅れを呈して新生児・乳児期に死亡する。また胎内死亡の症例も報告されている。最重度の症例以外の多くは成人期まで生存し、痙攣のコントロール等の対症療法を中心とする長期の療養を要する。

### ○ 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  
未解明(遺伝子異常による疾患であるが病態については未解明)
3. 効果的な治療方法  
未確立(根本的な治療法はない。種々の対症療法。ピリドキシンの補充療法が有効な症例がある。)
4. 長期の療養  
必要(発症後、生涯にわたって治療の継続を要する。)
5. 診断基準  
あり(学会承認の診断基準)
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

「先天性 GPI 欠損症の症例登録システムの構築と実態調査及び早期診断法の確立」  
代表者 大阪大学微生物病研究所 准教授 村上良子

「先天性 GPI 欠損症の診療ガイドラインの整備と病態解析及び治療法の開発」  
代表者 大阪大学微生物病研究所 准教授 村上良子

Barthel Index で 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
3 整容	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
4 トイレ動作	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
5 入浴	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
6 歩行	全介助または不可能	0
	自立	5
7 階段昇降	部分介助または不可能	0
	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
8 着替え	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
9 排便コントロール	上記以外	0
	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
10 排尿コントロール	介助または監視を要する	5
	不能	0
11 着替	自立、靴、フアスナー、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
12 排便コントロール	上記以外	0
	失禁なし、洗腸、坐薬の取り扱いも可能	10
13 排尿コントロール	ときに失禁あり、洗腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
14 排便コントロール	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
15 排便コントロール	上記以外	0
	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10

<診断基準>

Definite、Probableを対象とする。

A. 症状

1. 主症状
  - ① 周産期異常を伴わない知的障害があり、多くは運動発達遅延の遅れ、てんかんを伴い時に家族性に見られる。
  - ② 他に頻度の高い症状として以下の症状がある。
    - ① 新生児期、乳児期早期発症の難治性てんかん
    - ② 顔貌異常：両眼解離、幅の広い鼻梁、長い眼裂、 TENT 状の口、口唇・口蓋裂、耳介の形態異常
    - ③ 手指、足趾の異常：末節骨の短縮、爪の欠損・低形成<sup>1</sup>
    - ④ その他の奇形：肛門・直腸の異常、無ガングリオン性巨大結腸、水腎症、心奇形など
    - ⑤ 難聴、眼・視力の異常
    - ⑥ 皮膚の異常：魚鱗癬など
    - ⑦ 筋緊張低下、関節拘縮、四肢の短縮
    - ⑧ 高アルカリホスファターゼ(ALP)血症

B. 検査所見

1. 多くは末梢血顆粒球のフローサイトメーター解析によりCD116の発現低下を示す。
2. 以下の検査所見が見られることがある。
  - ① 高アルカリホスファターゼ(ALP)血症(年齢別正常値の上限を超える。)
  - ② 手指、足趾のX線写真で末節骨欠損
  - ③ 聴性脳幹反応(ABR)の異常
  - ④ 脳MRIの拡散強調画像(DWI)にて基底核に高信号、進行性の小脳萎縮、髄鞘化の遅延

C. 遺伝学的検査

GP1アンカー型タンパク質の生合成および発現・修飾・輸送に関与する遺伝子(P1GA、PIG1、PIG2、PIG3、PIG4、PIG5、PIG6、PIG7、PIG8、PIG9、PIG10、PIG11、PIG12、PIG13、PIG14、PIG15、PIG16、PIG17、PIG18、PIG19、PIG20、PIG21、PIG22、PIG23、PIG24、PIG25、PIG26、PIG27、PIG28、PIG29、PIG30、PIG31、PIG32、PIG33、PIG34、PIG35、PIG36、PIG37、PIG38、PIG39、PIG40、PIG41、PIG42、PIG43、PIG44、PIG45、PIG46、PIG47、PIG48、PIG49、PIG50、PIG51、PIG52、PIG53、PIG54、PIG55、PIG56、PIG57、PIG58、PIG59、PIG60、PIG61、PIG62、PIG63、PIG64、PIG65、PIG66、PIG67、PIG68、PIG69、PIG70、PIG71、PIG72、PIG73、PIG74、PIG75、PIG76、PIG77、PIG78、PIG79、PIG80、PIG81、PIG82、PIG83、PIG84、PIG85、PIG86、PIG87、PIG88、PIG89、PIG90、PIG91、PIG92、PIG93、PIG94、PIG95、PIG96、PIG97、PIG98、PIG99、PIG100)等のいずれかに変異を認める。)

D. 鑑別診断

先天性GP1欠損症が原因でない大田原症候群、ウエスト症候群、ヒルジュスブルング病

<診断のカテゴリ>

Definite:

- (1) Aの1+Bの1+Cを満たすもの
  - (2) Bの1を満たさないが、Aの1+Aの2のうち1項目以上+Cを満たすもの\*
- Probable: Aの1+Bの1を満たすもの

\*備考: 病型によっては(PGAP1、PGAP3、PIGG欠損症など)Bの1を満たさないものがあるので、Aの1に加え、Aの2のうち1項目以上を満たしていれば遺伝子診断を行う。

この病型については診断のために遺伝子解析が必須である。<重症度分類>

※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り）。
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。

## 321 非ケトーシス型高グリシン血症

### ○ 概要

1. 概要  
アミノ酸の一つであるグリシンを分解する酵素である、グリシン開裂酵素系の活性が先天的に欠損しているために体内にグリシンが蓄積する、先天性アミノ酸代謝異常症の一つである。生後数日で意識障害、呼吸困難、など脳症様の症状で発症することが多い。中枢神経系の障害による症状が大部分を占め、肝臓や腎臓などの他の臓器障害は基本的に認めない。新生児期の急性期の症状は重篤であり、大部分の症例で人工呼吸器による呼吸管理が必要になる。急性期を脱した後は中枢神経の障害を残すことが多く、生涯にわたる療養が必要になる。発症に男女差はなく、我が国における発症頻度は50～100万出生に1人と推定される。

### 2. 原因

中枢神経系、肝臓、腎臓のミトコンドリアに分布する、グリシン開裂酵素と呼ばれる複合酵素系がその構成酵素をコードする遺伝子の変異によりその活性を失うために発症する。グリシン開裂酵素はグリシン化の主経路であるため、その欠損により血漿や髄液などの体液中に大量のグリシンが蓄積する。グリシン開裂酵素系は、4つの構成酵素(P-, T-, H-, L-蛋白質)からなる複合酵素である。P-, T-, H-, L-蛋白質は、それぞれ *GLDC*, *AMT*, *GCSH*, *DLG* 遺伝子にコードされている(ただし、*DLG* 遺伝子がコードしているL蛋白質は、ピルビン酸脱水素酵素複合体などの構成蛋白である E3 と共通で、この蛋白の異常は、高乳酸血症などを呈するリー(Leigh)脳症となりNKHにはならない)。大部分の症例で、*GLDC* 遺伝子または *AMT* 遺伝子の遺伝子変異を認める。グリシンは中枢神経系で神経伝達物質として働くため、中枢神経系でグリシンが蓄積することで神経障害を来すと推定されているが、その発症機序は未だ明らかでない。

### 3. 症状

新生児型と乳児型の2病型がある。

#### ① 新生児型

症例の80%を占め、典型と考えられる。出生後数時間から数日以内に哺乳力低下、昏睡、吃逆、筋緊張低下、呼吸障害、などの症状で気づかれ、NICU に入室することが多い。意識障害を伴う呼吸障害は重篤で、人工呼吸器による呼吸管理を要する症例が多い。NICU における血液や髄液のアミノ酸分析で本症と診断される。新生児の急性期を乗り切った大部分の症例は自発呼吸にもどるが、精神運動発達遅滞や痙攣は改善せず、重症心身障害を残す。

#### ② 乳児型

新生児期は無症状に過ごし、生後2～12 か月で筋緊張低下、発達の遅れ、痙攣、などの症状が出現してくる非典型型を乳児型と呼んでいる。新生児型に比べ生命予後は良い。幼児～学童期には、衝動的行動、注意欠陥・多動性障害様行動、自閉症様行動、など行動面での異常を示す。軽度から中等度の知的障害を示す。大部分の症例はてんかんを持つが、欠く症例も存在する。

### 4. 治療法

有効な治療法は未だ確立していない。急性期の対症療法として、安息香酸ナトリウム、NMDA 型グルタミン



ン酸受容体アンタゴニスト、抗痙攣薬、などが使われている。

①安息香酸ナトリウム：安息香酸と結合したグリシンは馬尿酸となって尿中に排泄されるため、体内に蓄積したグリシンを除去する目的で投与される。グリシンは脳脊髄関門を通過できないため、血中グリシン濃度が低下しても、髄液グリシン濃度の低下は軽度である中枢神経症状の改善に一定の効果を示すことが多い。

②NMDA 型グルタミン酸受容体アンタゴニスト：高濃度のグリシンは、中枢神経系に存在する NMDA 型グルタミン酸受容体を過興奮させると推定されている。その過興奮を抑制する目的で、同受容体のアンタゴニストである、デキストロメトルファンやケタミンが投与されている。哺乳力や脳波所見の改善の報告があるが、長期予後の改善効果は不明。

③抗痙攣薬：本症に伴う痙攣は、一般に抗痙攣薬治療に抵抗性である。フェノバル、ジアゼパム、クロバザム、ゾニサミド、などが用いられている。バルプロ酸ナトリウムは、その副作用として高グリシン血症が報告されているため使用されない。

新生児期を乗り切った新生児型症例や、乳児型では、抗痙攣薬による痙攣のコントロールと適切な療育の提供が治療目標となる。乳児型の学童期では、行動異常に対する薬物治療も行われている。

成人期においては、痙攣のコントロールや行動異常に対する薬物療法が行われる。

#### 5. 予後

新生児期を乗り切った新生児型症例の多くは、重症心身障害を伴う。乳児型症例では、成人期に至っても、知的障害や行動異常が生産に渡り認められる。また、安息香酸ナトリウムおよび抗痙攣薬の服用が成人期にも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  
100 人未満
2. 発病の機構  
不明 (GLDC、AMT、GCSH 遺伝子変異が関与するが、発病の機構、病態が未解明である部分が多い)
3. 効果的な治療方法  
未確立 (根本治療法が確立していない。)
4. 長期の治療  
必要 (知的障害、運動発達遅滞、てんかん、行動異常が生産に渡るため)
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  
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

日本小児科学会、日本先天代謝異常学会

当該疾病担当者 東北大学大学院医学系研究科小児病態学 教授 呉繁夫

厚生労働省難治性疾患政策事業「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成及び生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」

研究代表者 熊本大学生命科学研究部小児科学分野 教授 遠藤文夫

日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改定、診療の質を高めるための研究」

研究代表者 岐阜大学大学院 教授 深尾敏幸

＜診断基準＞

発症時期により新生児型と乳児型とに分類し、各診断カテゴリーの Definite を対象とする。

①新生児型

A. 症状

新生児期に次の症状を呈する。

1. 筋緊張低下
2. 痙攣重積
3. 意識障害(多くは呼吸障害を伴う昏睡)

B. 検査所見

1. 脳波所見が、サブレッション・バーストまたはヒブス・アリスミア
2. 尿有機酸分析で異常を認めない。
3. 髄液グリシン濃度が  $18\mu\text{mol/L}$  以上であり、かつ髄液/血漿グリシン濃度比が  $0.07$  以上

C. 特殊検査

1.  $^{13}\text{C}$ グリシン呼吸試験で、異常低値
  2. 肝組織を用いたグリシン開裂酵素系の活性が異常低値
- D. 遺伝学的検査
- 遺伝子変異検査で、*GLDC*、*AMT*、*GCSH* いずれかの遺伝子に病因と考えられる変異を認める。

＜診断のカテゴリー＞

Definite:

- (1) Aのいずれか+Bの全てを満たす。
- (2) Aのいずれか+Bの2と3+Cのいずれかを満たす。
- (3) Aのいずれか+Bの3+Dを満たす。

Probable: Aのいずれか+Bの2と3のみを満たす。

②乳児型

A. 症状

乳児期以降に次の症状を呈する(新生児期は、原則無症状)。

1. 筋緊張低下
2. 痙攣
3. 精神発達遅滞
4. 行動異常(多動、自閉症様症状など)

B. 検査所見

1. 尿有機酸分析で異常を認めない。
2. 髄液グリシン濃度が  $15\mu\text{mol/L}$  以上であり、かつ髄液/血漿グリシン濃度比が  $0.03$  以上

C. 特殊検査

1.  $^{13}\text{C}$ グリシン呼吸試験で、異常低値
2. 肝組織を用いたグリシン開裂酵素系の活性が異常低値

D. 遺伝学的検査

遺伝子変異検査で、*GLDC*、*AMT*、*GCSH* いずれかの遺伝子に病因と考えられる変異を認める。

＜診断のカテゴリー＞

Definite:

- (1) Aのいずれか+Bの全て+Cのいずれかを満たす。
- (2) Aのいずれか+Bの2+Dを満たす。

Probable: Aのいずれか+Bの1と2を満たす。

<重症度分類>

先天性代謝異常常症の重症度評価(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。

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)

	点数
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 中等度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4

V 現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)

a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2
d 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である (目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)	4

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

a 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 から VI までの各評価およ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、かつ加点了した総点数が6点以上の場合	重症
(3) 加点了した総点数が3~6点の場合	中等症
(4) 加点了した総点数が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、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。

## 322 β-ケトチオラーゼ欠損症

### ○ 概要

1. 概要  
ミトコンドリアアセトアセチル-CoAチオラーゼ(T2)の欠損症で、反復性の重篤なケトアシドーシスを来す疾患である。常染色体劣性遺伝形式をとる。インロイシンの中間代謝のステップとケトン体の肝臓外組織での利用ステップが障害される。

2. 原因  
ACAT1遺伝子の変異によりT2活性の低下が原因である。

3. 症状  
生後数か月から2歳頃に飢餓、発熱、感染などのストレス時に、著しいケトアシドーシスで発症することが多い。重篤な場合は急性脳症で発症し、後遺症として発達障害を来したり、ケトアシドーシス発作中に死亡することもある。  
なお、症状が出る前(発症前)に、新生児マススクリーニングで発見されることがある。本疾患はタンデムマスによる新生児マススクリーニングの2次対象疾患である。



### 4. 治療法

根本的な治療法はない。対症的な治療としては、空腹時間を長くせず、発熱や嘔吐などケトン体産生ストレス時には早期のブドウ糖輸液で、発作を未然に防ぐことが重要。カルニチンの補充、インロイシン制限のための蛋白制限食も行われる。成人期以降は、カルニチン補充療法を継続することが望ましいが、食事制限は不要と一般に考えられている。本疾患は症例数が限られており、個別対応が必要である。

### 5. 予後

発作の後遺症として発達の遅れを来して成人となることも多い。発作時に基底核病変が生じ、震たざりとなる例も海外では報告されている。成人ではケトアシドーシスの発作の頻度は少なくなるが、同様の有機酸代謝異常症では1回の重篤なケトアシドーシス発作で成人期でも死亡することもある。偏頭痛様症状を訴える症例も報告されている。

### ○ 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(ACAT1遺伝子異常が原因であるが、発病の機構、病態が未解明である部分が多い。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法があっても根本治療法が確立していない。)
4. 長期の療養

必要(臨床的に安定しているても酵素欠損は存在し、潜在的なリスクがあり、定期的なリスクがあり、定期受診、検査が必要である。また成人期合併症について不明な点が多い。)

### 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

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

日本小児科学会、日本先天代謝異常学会

当該疾病担当者 岐阜大学大学院医学系研究科 教授 深尾敏幸

厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業「タンデムマス等の新技術を導入した新生児マススクリーニング体制の研究」

研究代表者 島根大学小児科 教授 山口清次

厚生労働省難治性疾患政策事業「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」

研究代表者 熊本大学大学院 教授 遠藤文夫

日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改定、診療の質を高めるための研究」

研究代表者 岐阜大学大学院医学系研究科 教授 深尾敏幸

#### <診断基準>

Definite を対象とする。

#### A. 主要症状および臨床所見

ケトアシドーシス発作 (嘔吐や感染を契機に嘔吐、多呼吸、意識障害を来す。)

#### B. 参考となる一般検査・画像所見

##### 1. 代謝性アシドーシス

本症では急性期のケトアシドーシスが強い。従ってアニオンギャップ開大性の代謝性アシドーシスとなる。

典型例では  $\text{pH} < 7.2$ ,  $\text{HCO}_3^- < 10 \text{ mmol/L}$  を示す。

##### 2. 強いケトーシス

総ケトン体  $> 7 \text{ mM}$

遊離脂肪酸  $< 2$  総ケトン体 遊離脂肪酸/総ケトン体比は 0.3 を切ることが多い。

##### 3. 高アンモニア血症

軽度の高アンモニア血症 (200 ~ 400  $\mu\text{g/dL}$  程度) を呈することがある。

##### 4. 低血糖

基準値  $< 45 \text{ mg/dL}$

本症では高血糖から低血糖まで様々であるが、著しい低血糖はまれである。

#### C. 診断の根拠となる特殊検査

##### 1. 血中アシルカルニチン分析 (タンデムマス法)

C5:1 かつ C5-OH の上昇が特徴的である。しかし本検査は有機酸代謝異常症においては確定診断ではなく、スクリーニング検査である。

##### 2. 尿中有機酸分析

典型例ではチグリルグリシン、2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸、2-メチルアセト酢酸の排泄増加がみられる。

2-メチルアセト酢酸は不安定で検出されないこともある。

##### 3. 酵素活性測定

リンパ球や皮膚線維芽細胞、臓器を用いて酵素活性測定で、ミトコンドリアアセトアセチル-CoA チオラーゼ (T2) の著しい低下 (正常の 20% 以下) が認められれば確定診断となる。

#### D. 鑑別診断

1. サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症
2. 2-メチル-3-ヒドロキシブチリル-CoA デヒドロゲナーゼ (2M3HBD, HSD10) 欠損症

#### E. 遺伝学的検査

ACAT1 遺伝子の2アレルに病因となる変異が同定される。

#### <診断のカテゴリー>

Definite:

(1) A+Cの2, A+Cの3, A+Eのいずれかを満たすもの

(2) 新生児マススクリーニング症例においてはCの1+Cの2, Cの1+Cの3, Cの1+Eのいずれかを満たすもの

Probable:

(1) A+Cの1を満たすもの

(2) 新生児マススクリーニング症例においてはAを認めなくてもCの1を満たせばよい。

<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。

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までの各評価および総点数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、かつ加点了総点数が6点以上の場合 重症
- (3) 加点了総点数が3～6点の場合 中等症
- (4) 加点了総点数が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、診断基準上に特定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、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。

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)	点数
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)	0
a	食事制限など特に必要がない	1
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	2
c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中等度の食事療法が必要である	4
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	中等度の障害を認める (目安として、IQ50未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35未満やほぼ寝たきりの状態)	4

V 現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)

a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2
d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である (目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)	4

### 323 芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症

#### ○ 概要

1. 概要  
芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素 (Aromatic L-amino acid decarboxylase: AADC) は L-ドーパ (L-DOPA) をドーパミンに、5-ヒドロキシトリプトファン (5-hydroxytryptophan: 5-HTP) をセロトニンに脱炭酸化する酵素であり、神経伝達物質であるドーパミン、ノルエピネフリン、セロトニンの合成に必須の酵素である。その欠損症の典型例は、乳児期早期からの発達遅滞および間歇的な眼球回転発作など眼球運動異常と四肢ジストニアで発症し、髄液中のホモバリン酸 (homovanillic acid: HVA) およびハイドロキシインドール酢酸 (5-hydroxyindolacetic acid: 5-HIAA) の低値など特徴的な所見で診断される。ドーパミンアゴニストなどを用いた内服治療が試みられているが予後は不良で多くは嚔たきりで発語の無い状態にとどまる。

#### 2. 原因

7p12.1-p12.3 に存在する AADC 遺伝子異常に起因する遺伝性疾患で常染色体劣性の遺伝形式を取る。AADC 活性の欠損は①髄液検査、②血漿中酵素活性にて証明される。髄液検査では、AADC の基質 (L-DOPA および 5-HTP) とその代謝産物である 3-メチルドーパ (3-O-methyl-dopa: 3-OMD) の髄液中濃度が上昇し、生成物のモノアミンとセロトニンの代謝産物である homovanillic acid (HVA)、5-hydroxyindolacetic acid (5-HIAA) は著減している。血漿中ドーパ脱炭酸活性は低下し多くは測定感度以下となる。遺伝子変異は 30 数例の報告があり多くはミスセンス変異であるが、台湾においては単一のフレームシフト変異 (IVS8+4A>T) が報告されている。現在のところミスセンス変異の集積傾向は無い。L-DOPA 反応性の軽症例で報告された基質結合部位でのアミノ酸置換をおこなす G102S 変異や軽症例の S250F など特徴的な変異も見つかっている。画像検査では、ドーパミン合成障害を反映して 18F-dopa PET 検査で線条体への取り込みが消失する。しかし頭部 MRI 検査では異常は認めず、TRODAT-1 SPECT 検査では線条体への結合が確認できるなど、脳の構造とくに線条体のドーパミン神経終末の構造は保たれていると考えられている。

#### 3. 症状

典型例では6か月以内に、間歇的な眼球回転発作 (oculogyric crisis) と四肢のジストニアで発症し精神運動発達に遅滞する。その他に頻度の高い症状としては、随意運動の障害、易刺激性、眼球輻輳痙攣 (Ocular convergence spasm)、口腔顔面ジストニア、ミオクローヌスなどがある。診察上は筋緊張は低下し、深部腱反射は亢進するがバビンスキー反射は陰性である。多くは嚔たきりで発語のない状態にとどまるが、一方で筋緊張低下と眼瞼下垂を主症状とし独歩と会話が可能であった軽症例の報告もあり症状の幅は広い。脳性麻痺との鑑別が困難な場合もあり、正しく診断を受けていない症例も多いと考えられる。この点については診断基準作成など本研究の課題である。病態としては、AADC 欠損症例の FDG-PET 検査でドーパミン神経の投射が多い線条体と前頭前野での糖代謝低下の所見が報告されていることから、線条体の機能不全は AADC 欠損症の主な運動症状であるジストニアと随意運動の障害の原因となり、前頭前野の機能不全が精神遅滞症状をひきおこす原因の一つとなっていると考えられている。

#### 4. 治療法

ドーパミンアゴニスト、モノアミン酸化酵素阻害剤、補酵素であるビタミンB<sub>6</sub>などを用いた内服治療が行われているが、典型例に対してはわずかな効果しか期待できない。そのために現在は遺伝子治療に期待がかけられている。AADC 欠損症では脳の構造がたもたれていること、さらに AADC 遺伝子の導入はパーキンソン病の治療として研究されている手法が流用できることが有利な点であり、国内でもすでに 2015 年から数例の患児に対して遺伝子治療が実施されている。適切な薬剤治療やリハビリテーションの知見を蓄積しながら、遺伝子治療の安全性と有効性の検証にむけた研究を進めて行くことが必要である。

#### 5. 予後

ドーパミンアゴニストなどを用いた内服治療が試みられているが予後は不良で、多くは嚔たきりで発語の無い状態にとどまる。遺伝子治療は有効な治療法で予後を改善すると考えられるが、本邦ではまだ開始されたばかりで長期的な予後は不明である。生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100 人未満 (約 10 例)
2. 発病の機構  
不明 (DOC 遺伝子異常が原因であるが、同じ遺伝子変異でも未発症例や重症例があることなど、発病の機構、病態が未解明である部分が多い。)
3. 効果的な治療方法  
未確立 (対症療法が主であるが、2015 年に本邦でも遺伝子治療が始まっている。)
4. 長期の療養  
必要 (一般的に予後不良で進行性であるが、早期に遺伝子治療を行えば予後は良好と考えられる。)
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  
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

日本小児科学会、日本先天代謝異常学会  
当該疾病担当者 大阪市立大学大学院 医学研究科発達小児医学分野 教授 新宅治夫  
厚生労働省難治性疾患政策事業「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」  
研究代表者 熊本大学大学院 教授 遠藤文夫  
日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改定、診療の質を高めるための研究」  
研究代表者 岐阜大学大学院 教授 深尾敏幸

<診断基準>

Definite, Probable を対象とする。

芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症の診断基準

A. 症状

1. 新生児期より哺乳障害、低体温、低血糖などの異常を認める。
2. 乳児期早期からの間歇的な眼球回転発作など眼球運動異常と四肢ジストニアで発症する。
3. 認知機能発達遅滞が認められる。

B. 検査所見

1. L-DOPA および 5-ヒドロキシトリプトファン(5-HTP)とその代謝産物である 3-O-メチルドーパ(3-OMD)の髄液中濃度が上昇し、ホモバニリン酸(HVA)、5-ヒドロキシインドール酢酸(5-HIAA)は著減(正常下限以下、表1参照)している。
2. 血漿の AADC 活性は、極めて低値である。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。  
BH<sub>4</sub>欠損症、瀬川病、若年性ハーケンソン病、セピアブテリン、還元酵素(SR)欠損症、GLUT1欠損症

D. 遺伝学的検査

AADC 遺伝子と考えられている DDC の遺伝子解析を行い両方のアレルに病因となる変異が同定されること。

<診断のカテゴリ>

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

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

Possible: Aのうち1項目以上+Bのうち1項目以上

<添付資料>

表1. 髄液中 5-HIAA と HVA の正常範囲

Age	HVA	5-HIAA	HVA	5-HIAA
	nmol/L	nmol/L	ng/mL	ng/mL
<6mo	310~1100	150~800	59.3~210.3	27.5~146.5
6mo~1yr	295~932	114~336	56.4~178.2	20.9~61.5
2~4yr	211~871	105~299	40.3~166.5	19.2~54.8
5~10 yr	144~801	88~178	27.3~153.1	16.1~32.6
11~16 yr	133~551	74~163	25.4~105.3	13.6~29.9
> 16 yr	115~488	66~141	22.0~93.3	12.1~25.8

<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 中等度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害) 2
- d 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態) 4

V 現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)

- a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない 0
- b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある 1  
(目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)
- c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある 2  
(目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)
- d 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である 4  
(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)



○ 概要

1. 概要

尿中にメチルグルタルコングル酸の排泄を来す疾患を総じてメチルグルタルコングル酸尿症と呼称されており、異質性が高く、現在5つの疾患群に大別されている。

メチルグルタルコングル酸尿症 I 型は、メチルグルタルコニル CoA ヒドラーゼ欠損症を指す。メチルグルタルコニル CoA ヒドラーゼはロイシン代謝の5段階目に位置し、I 型は常染色体劣性遺伝性の有機酸代謝異常常症である。II 型は Barth 症候群、III 型は Costeff 症候群にあたる(それぞれ X 連鎖性劣性遺伝、常染色体劣性遺伝)。尿中にメチルグルタルコングル酸の排泄を認めながら、I、II、III 型にあたらないものが IV 型とされ、種々のミトコンドリア呼吸鎖異常常症が IV 型として報告されている。最近、拡張型心筋症と小脳失調を伴う疾患群(DCMA 症候群)が V 型と呼称されるようになった。(IV 型、V 型はミトコンドリア病として扱う)。

2. 原因

I 型は ALH 遺伝子の変異に原因する。  
II 型は TAZ 遺伝子、III 型は OPA3 遺伝子の変異に原因する。この2つはミトコンドリアタンパクをコードする遺伝子であり、ミトコンドリア機能異常で尿中にメチルグルタルコングル酸が排泄される機序は不明である。

3. 症状

① I 型

- ・小児期に非特異的神経症状で発症する。発語の遅れ程度のものから急性脳症、重度の精神運動発達遅滞に至る例まで報告されており、小児期における病像は一定しない。
- ・近年、成人で緩徐に進行する白質脳症を呈する I 型症例が報告された。認知症、小脳失調、視神経萎縮などを症状としている。

② II 型

- ・心筋症:多くの症例で心不全症状が乳幼児期までに顕在化し、心内臓線維性変化や緻密化障害を認める。乳幼児期死亡の主因の1つである。心悸亢進程度の症状しかみられない軽症例もある。
- ・周期性好中球減少:軽度から重度までみられ、新生児期には致死性の細菌感染が生じることもある。
- ・骨格筋ミオパチー:近位筋を中心とした軽度から中程度の筋力低下
- ・低身長:-3SD~-2SD

③ III 型

- ・両側視神経萎縮:乳児期から認められる。眼振や斜視を伴うことがある。
- ・舞踏病様運動、痙縮、失調:小児期後期から認められる。車いすの使用を要するようになる例もある。
- ・一部に軽度の認知障害が認められる。

なお、成人期以降についても、上記のような各症状に対する対症療法が必要となる。

4. 治療法

① I 型

- ・症例が少ないこと、小児期の病像が軽症から重症と一定していないことから、治療の必要性に關し現時点では定見はない。
- ・ロイシン制限食、カルニチン補充

- 0 自立した生活が可能
- 1 何らかの介助が必要
- 2 日常生活の多くで介助が必要
- 4 生命維持医療が必要

総合評価

I からVIまでの各評価および総点数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  
(2)2点以上の項目があり、かつ加点了総点数が6点以上の場合  
(3)加点了総点数が3~6点の場合  
(4)加点了総点数が0~2点の場合

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
- 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

※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り)。
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、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。

## ②II型

- ・治療法として特異的なものはなく、症状ごとの対症療法となる。
- ・心不全・利尿剤、ACE阻害剤、 $\beta$ 遮断薬など。海外では心移植の報告もある。
- ・好中球減少：著明な低下にはG-CSFが使用されている。

## ③III型

- ・治療法として特異的なものはなく、症状ごとの対症療法となる。

## 5. 予後

- I型の生命予後はよく、成人症例も確認されている。
- II型は乳児期に心不全、敗血症で死亡する例もある。
- III型においては神経症状・眼科的症状は進行するものの、生命予後は悪くない。

## ○要件の判定に必要な事項

- 患者数  
100人未満
- 発病の機構  
不明(I型のAUH遺伝子変異、II型のTAZ遺伝子変異、III型のOPA3遺伝子変異が原因であるが、同じ遺伝子変異でも未発症例や重症例があることなど、発病の機構、病態が未解明である部分が多い。)
- 刻異的な治療方法  
未確立(対症療法のみで、根本治療法が確立していない。)
- 長期の療養  
必要(重大な障害を残すことも多く、生涯にわたり治療を必要とする。)
- 診断基準  
あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準)
- 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

日本小児科学会、日本先天代謝異常学会  
当該疾病担当者 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 准教授 坂本修

厚生労働省難治性疾患政策事業「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」  
研究代表者 熊本大学大学院 教授 遠藤文夫

日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改定、診療の質を高めるための研究」  
研究代表者 岐阜大学大学院 教授 深尾敏幸

## <診断基準>

I型、II型、III型とも Definite を対象とする。

## I型

### A. 症状

- 小児期：発語の遅れ、急性脳症、運動発達遅滞
- 成人期：認知症、小脳失調、視神経萎縮

### B. 検査所見

- 代謝性アシドーシス、低カルニチン血症、低血糖
- 頭部MRI：基底核病変、白質脳症
- アシルカルニチン分析：C5-OHの上昇
- 尿有機酸分析：メチルグルタル酸、メチルグルタル酸、ヒドロキシノ吉草酸の著明な排泄増加

### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

メチルグルタル酸尿症II型、メチルグルタル酸尿症III型、3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ欠損症、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症

### D. 遺伝学的検査

- 酵素活性測定：線維芽細胞、リンパ球などを用いてメチルグルタルコニル CoA ヒドラーゼ酵素活性の低下を認める。
- 遺伝子検査：AUH遺伝子の両アレルに機能喪失型変異を認める。

## <診断のカテゴリー>

Definite：Aの1、2のいずれかを認め、Cの鑑別すべき疾患を除外でき、Bの4もしくはDの1もしくはDの2を認めたもの

Probable：Aの1、2のいずれかを認め、Cの鑑別すべき疾患を除外でき、Bの3を認めたもの

## II型

### A. 症状

- 心筋症、緻密化障害
  - 周期性好中球減少
  - 骨格筋ミオパチー
  - 低身長：-3SD~-2SD
- ### B. 検査所見
- 心エコー：拡張型心筋症、心室緻密化障害
  - 周期性好中球減少、骨髄検査での骨髄球の段階で成熟停止
  - 骨格筋生検(I線維に脂肪滴の沈着)

4. 尿有機酸分析:メチルグルタル酸、メチルグルタル酸の軽度～中等度の排泄増加

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

メチルグルタル酸尿症Ⅰ型、メチルグルタル酸尿症Ⅲ型、特発性心筋症、慢性好中球減少症

#### D. 遺伝学的検査

1. カルジオリン分析:ろ紙血、血小板、線維芽細胞を用いてL4-カルジオリンの低下を検出
2. 遺伝子検査:TAZ遺伝子に機能喪失型変異を認める。

#### <診断のカテゴリー>

Definite:Aの1、2、3、Bの4のうち3つ以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外でき、Dのいずれかを認めたもの

Probable:Aの1、2、3、Bの4のうち3つ以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

#### III型

##### A. 症状

1. 乳児期からの両側視神経萎縮
2. 舞踏病様運動、痙縮、失調

##### B. 検査所見

1. 眼底検査:視神経萎縮
2. 視覚誘発電位(VEP):潜時の延長
3. 網膜電図(ERG):正常
4. 尿有機酸分析:メチルグルタル酸、メチルグルタル酸の軽度～中等度の排泄増加

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

メチルグルタル酸尿症Ⅰ型、メチルグルタル酸尿症Ⅱ型、先天性視神経萎縮、レーバー遺伝性視神経症

#### D. 遺伝学的検査

OPC3遺伝子の両アレルに機能喪失型変異を認める。

#### <診断のカテゴリー>

Definite:Aの1、2およびBの4の全てを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外でき、Dを認めたもの

Probable:Aの1、2およびBの4の全てを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

#### <重症度分類>

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 高度の異常値が継続している (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) 1
- c 中等度の障害を認める (目安として、IQ50未満や自立歩行が不可能な程度の障害) 2
- d 高度の障害を認める (目安として、IQ35未満やほぼ寝たきりの状態) 4

#### V 現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)

- a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない 0
- b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの) 1
- c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの) 2
- d 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である (目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) 4

○ 概要

- 0 自立した生活が可能
- 1 何らかの介助が必要
- 2 日常生活の多くで介助が必要
- 4 生命維持医療が必要

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)

総合評価

I からVIまでの各評価および総点数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
- (2) 2点以上の項目があり、かつ加点了した総点数が6点以上の場合
- (3) 加点了した総点数が3～6点の場合
- (4) 加点了した総点数が0～2点の場合

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
- 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

※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、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。

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 受容体関連周期熱症候群、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、アデニンデアミンナーゼ-2(Adenosine deaminase-2: ADA2)欠損症、エカルディ・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-1β とIL-18 が過剰産生され、発熱、寒冷感麻痺、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来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マ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-1β 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、細胞外アデニン濃度の慢性的な上昇が血管炎を促進する可能性が推定されている。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定されている。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*、*RVASEH2A*、*RVASEH2B*、*RVASEH2C*、*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、寒冷感麻痺、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、蕁麻疹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わた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 $\beta$  や IL-18 の過剰産生が推定されている NLRP4 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

NLRP4 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、血管炎による脳梗塞や神経障害、視力障害、臓器障害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)
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) NLRP4 異常症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

##### A. 症状

- ① 紅斑、尋麻疹様発疹
- 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、慢性腸疾患、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

NLRP4 遺伝子に疾患関連変異を認める。

#### <診断のカテゴリ>

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蕁状皮疹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、慢性感染症およびびーチエット病、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もしくは複合型ヘテロ接合で認める。

<診断のカテゴリ>

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または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 $\alpha$  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(加齢による生理的变化を除く)

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>

Definite: Aの①+Bの①および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および②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、自動具などの装着可、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
3 整容	全介助または不可能	0
	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、後始末も含む、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
	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
6 歩行	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、フアスナー、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、洗腸、坐薬の取り扱しも可能	10
	ときに失禁あり、洗腸、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 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。

## ○ 概要

## 1. 概要

大理石骨病は破骨細胞の機能不全による骨吸収障害により、びまん性の骨硬化を呈する症候群である。破骨細胞機能不全をもちます原因は多相であるため遺伝的異質性の高い疾患であり、症状も早期に発症する重症の新生児型／乳児型、中等度の中間型、軽症の遅発型まで多様である。未熟骨（一次骨梁）の成熟骨（緻密骨）への置換が障害される結果、未熟骨で覆い尽くされた骨は硬化しているにも関わらず脆い。また、過剰な未熟骨は骨髓腔の狭小化をもたらし、骨髓機能不全（貧血、易感染性、出血傾向、肝脾腫など）を引き起こす。頭蓋底の骨肥厚による脳神経症状（難聴、視力障害、顔面神経麻痺）を呈することもある。

## 2. 原因

破骨細胞の形成や機能に関連する複数の遺伝子異常（*TCIRG1*、*CLCN7*、*OSTM1*、*TNFRSF11*、*TNFRSF11*、*PLEKHM1*、*CA2*、*LRP5*、*NEMO*、*KIND3*、*CaDAG-GEEF1*）が報告されている。新生児型／乳児型および中間型は常染色体劣性遺伝、遅発型は常染色体優性遺伝である。

## 3. 症状

新生児型／乳児型は早期より重度の骨髓機能不全、脳神経症状、水頭症、低カルシウム血症、成長障害などを呈する。汎血球減少となるため感染や出血を生じやすく、幼児期までの死亡率は高い。中間型は小児期に発症して骨折、骨髓炎、難聴、低身長、歯牙の異常など種々の症状を呈するが、骨髓機能不全は重篤ではない。遅発型では骨髓機能不全は認められず、病的骨折、下顎の骨髓炎、顔面神経麻痺などで診断されることが多い。このタイプでは他の理由で施行されたレントゲン検査によって偶然発見されることもある。X線所見としては、頭蓋底や眼窩縁の骨硬化像、長管骨骨幹端の *undermodeling* (Erlenmeyer フラスコ状変形)、椎体終板の硬化像 (サンドイッチ椎体、ラガージャージ椎体) などを共通とする。

## 4. 治療法

重症の新生児／乳児型では骨髓移植、造血幹細胞移植などが試みられているが、確立されたものはない。種々の症状に応じた対症療法が中心となるが、骨折に関しては著しい骨硬化により手術による固定材の刺入が極めて困難であり、また骨癒合も遅延化するため難治性となることが多い。特に成人期以降の骨折治療は極めて難渋する。骨髓炎は遅延化することが多く、長期にわたる薬物治療を要する。進行性の難聴に対しては補聴器が必要となる。

## 5. 予後

新生児／乳児型では重度の貧血、出血、肺炎、敗血症などにより乳幼児期に死亡するものがある。中間型の長期予後に関しては不明な点が多い。遅発型の生命予後は良い。成人期以降では骨折の遅延治療や偽関節、骨髓炎、進行性の難聴などが日常生活における問題となり、長期にわたる治療が必要となることがある。

## ○ 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（破骨細胞の機能不全が関与しており、複数の責任遺伝子が同定されている。）
3. 効果的な治療方法  
未確立（骨髓移植、造血幹細胞移植、インターフェロンやブレドニン）による薬物療法などが試みられている。）
4. 長期の療養  
必要（新生児／乳児型は生命維持のための治療が必要である。軽症型でも骨折、骨髄炎、視力、聴力障害の危険性が生涯にわたって潜在する。）
5. 診断基準  
あり（日本整形外科学会作成）
6. 重症度分類  
新生児／乳児型では生命維持が問題となる。中間型および遅発型では骨折、視力・聴力障害、骨髄炎などにより重症度が変化するため modified Rankin Scale (mRS) を用いて3以上を対象とする。

## ○ 情報提供元

- 日本整形外科学会（小児整形外科委員会）  
当該疾病担当者 名古屋大学整形外科 准教授 鬼頭浩史
- 日本小児科学会  
当該疾病担当者 東京大学医学部附属病院リハビリテーション科 教授 芳賀信彦



<診断基準>

Definite, Probable を対象とする。

大石骨病の診断基準

- A. 症状
- 病的骨折
  - 肝脾腫
  - 脳神経症状(視力・聴力障害、顔面神経麻痺など)
  - 骨髄炎
  - 歯牙形成不全
- B. 検査所見
- 血液・生化学的検査所見
    - ①貧血(11.0g/dL 以下)
    - ②白血球減少(3,000/ $\mu$ L 以下)
    - ③血小板減少(10 万/ $\mu$ L 以下)
    - ④低カルシウム血症(総血漿カルシウム濃度 8.0mg/dL 以下)
  - 画像検査所見
    - ①びまん性骨硬化像
    - ②頭蓋底や眼窩縁の骨硬化像
    - ③長管骨幹端の Erlenmeyer フラスコ状変形
    - ④サントイッチ椎体・ラガー・ジャージ椎体

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。  
 濃化異骨症、骨斑紋症、流線状骨、骨幹異形成症カムラチ・エンゲルマン(Camurati-Engelmann)

D. 遺伝学的検査

TCIRG1, CLCN7, OSTM1, TNFSF11, TNFRSF11, PLEKH1, CA2, LRP5, NEMO, KIND3, CaiDAG-GEF  
 いずれかの遺伝子変異を認める。

<診断のカテゴリ>

Definite:

- (1)Aのうち3項目以上+Bのうち4項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの
- (2)Aのうち1項目以上+Bのうち3項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: Aのうち2項目以上+Bのうち3項目以上(ただしBの2のいずれかを含む)を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		参考にすべき点
modified Rankin Scale		
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、常に介護と見守りが必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である。
6	死亡	

※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。

## 327 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調子体出血を来す(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死的となる。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来す場合もある。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死的な場合もあり、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。調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科) 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

<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歳未満)  
 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(1歳以上 18歳未満)・成人(18歳以上)  
 静脈血栓症(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値未満
2. 血漿中のPS活性が成人の基準値の下限値未満
3. 血漿中のAT活性が成人の基準値の下限値未満

※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。

※18歳未満の症例については、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、ネプロール症候群、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～3歳未満	85%	85%	65%
3歳～7歳未満	85%	85%	85%
7歳～18歳未満	100%	100%	100%

Ref) Ichiyama, M 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(骨髄増殖性腫瘍など)。

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、呼吸窘迫症候群、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. 発症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>

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 か月以内に、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、活性化血液凝固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、プレーキ、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
3 整容	全介助または不可能	0
	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、後始末も含む、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
	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す	15
6 歩行	45m 以上の歩行、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、フアスナー、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、洗腸、坐薬の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、洗腸、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。

## 328 前眼部形成異常

### ○ 概要

#### 1. 概要

前眼部の発生異常により、先天性に角膜炎を来し、視力障害、視機能発達異常を来す疾患である。

#### 2. 原因

遺伝要因が示唆される症例があり、何らかの遺伝子異常が関係する場合があると考えられている。ただし、その詳細は不明であり、臨床的には孤発例の頻度が高いことから、他の要因も発症に関係する可能性が高い。

#### 3. 症状

角膜炎によって片眼または両眼の視力障害、視機能発達異常を来す。視力障害には角膜炎そのものによる要因と視性刺激遮断による弱視形成の要因が重なっている。また、幼児期から学童期あるいは成人後に白内障や緑内障や緑内障など内眼部の異常を合併することがある。

#### 4. 治療法

重症例には角膜移植が施行されることがあるが、術後に白内障、緑内障、移植片拒絶反応などの合併症が生じやすく予後は良好でない。保存的に経過を診る例では、乳幼児から学童期にかけては視覚リハビリテーションとともに弱視治療が行われる。

また思春期から成人期になると前眼部形成異常に緑内障や白内障が発症することが1/3以上の症例で見られるため、生涯にわたって定期的な眼検査によって白内障や緑内障など合併症の有無を監視する必要がある。合併症が生じた場合には元々の視覚障害に加えて、緑内障や白内障による視機能損失が生じ、さらに重度の視覚障害に陥る可能性がある。治療は薬物治療が中心となるが、白内障手術や緑内障手術が施行されることもある。角膜炎という原疾患の特性上、手術治療の難易度は通常の症例より極めて高く、術後に長期の療養を必要とすることがある。またこれらの合併症によって成人期以降に視覚障害が増悪した場合には、社会適応や就労のための視覚リハビリテーションや機能訓練を要する。

#### 5. 予後

本疾患は幼少時より片眼または両眼の中等度から高度の視力低下（矯正視力で35%が0.1以下、75%が0.4以下）を認め、両眼性では大半が視覚障害児となる。視力が比較的良好な症例でも思春期から成人期に1/3以上の症例で白内障、緑内障等を合併し、適切な治療がなされない場合には失明の転帰をたどることもある。緑内障については生涯にわたって治療を継続する必要がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 6,000 人
2. 発病の機構  
不明(何らかの遺伝子異常が関係する場合があると考えられているが、他の要因も関係する可能性が高い。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(ロービジョンケアと緑内障など合併症に対する治療が主体である。)
4. 長期の療養  
必要(ロービジョンにより社会生活が制限され、合併症で完全に失明に至ることがある。)
5. 診断基準  
あり(希少難治性角膜炎の疫学調査研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類  
あり(希少難治性角膜炎の疫学調査研究班作成の重症度分類)

○ 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「希少難治性角膜炎患者の疫学調査研究班」  
研究代表者 大阪大学 眼科学教室 教授 西田幸二

< 診断基準 >

Definite を対象とする。

A. 症状

1. 新生児・乳児期から存在する角膜炎混濁
2. 視覚障害
3. 羞明

B. 検査所見

細隙灯顕微鏡検査、前眼部超音波検査、前眼部光干渉断層計検査などにより以下の所見を観察する。

1. 新生児期から乳幼児期の両眼性または片眼性の、全面または一部の角膜炎混濁
2. 角膜後面から虹彩に連続する索状物や角膜後部欠損

C. 鑑別診断

1. 胎内感染に伴うもの
2. 分娩時外傷(主に鉗子分娩)
3. 生後の外傷、感染症等に伴うもの
4. 全身の先天性代謝異常症に伴うもの
5. 先天角膜炎ジストロフィー
6. 先天緑内障
7. 無虹彩症
8. 角膜輪部デルモイド

D. 眼外合併症

歯牙異常、顔面骨異常、先天性難聴、精神発達遅滞、多発奇形など<sup>(注1)</sup>

E. 遺伝学的検査

家族歴がない場合がほとんどであるが、常染色体劣性遺伝や常染色体優性遺伝のこともある。<sup>(注2)</sup>

< 診断のカテゴリ >

Definite:

- (1) Aの1つ以上を認め、Bの1と2を認めるもの
  - (2) Aの1つ以上を認め、Bの1を認め、Cの鑑別すべき疾患を除外できるもの
- Probable: Aの1つ以上を認め、Bの1を認めるが、Cの鑑別すべき疾患を除外できないもの

(注1) 20～30%の症例で眼外合併症を併う。

Axenfeld-Rieger 症候群: 歯牙異常、顔面骨異常、腭異常、下垂体病変などを合併した場合

Peters plus 症候群: 口唇裂・口蓋裂、成長障害、発達遅滞、心奇形などを合併した場合

(注2) 一部の症例で *PAX6*, *PITX2*, *CYP11B1*, *FOXC1* 遺伝子変異が報告されている。

<重症度分類>

1) または2)に該当するものを対象とする。

1) 以下でⅢ度以上の者を対象とする。

I度: 罹患眼が片眼で、傍眼(もう片方の眼)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

(注1) 健常とは矯正視力が 1.0 以上であり、視野異常が認められず、また眼球に器質的な異常を認めない状況である。

(注2) I~Ⅲ度の例で緑内障等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3) 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) 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) 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にもない状態である
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く、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は介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である 通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする 常に誰かの介助を必要とする状態である。
6	死亡

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活・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・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、高頻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。

## 329 無虹彩症

### ○ 概要

#### 1. 概要

無虹彩症は虹彩が完全または不完全に欠損していることで見出される遺伝性疾患で、常染色体優性遺伝形式を示す。責任遺伝子は PAX6 遺伝子である。本疾患は出生時から両眼性の強い視力不良を認め、大半が視覚障害児となる。本疾患の発症頻度は 10 万人に 1 人とされ、まれな疾患である。性差はない。患者の 8割程度が家族性に発症しており、残る 2割は散发性に発症する。

#### 2. 原因

責任遺伝子は PAX6 遺伝子であることが既に解明されており、この遺伝子の片アレルの機能喪失によって機能遺伝子量が半減（ハプロ不全）することで生じるとされ、両アレルが異常の場合には胎生致死となる。PAX6 遺伝子の機能遺伝子量の半減によってどのようにして発症するのかは不明である。

#### 3. 症状

幼少時より網膜の黄斑低形成のために視力は不良であり、また虹彩がほとんどないために羞明を訴える。また、眼振を併発することが多く、斜視も高率に併発する。半数以上の症例で白内障、水晶体脱臼を併発する。角膜は幼少時には正常であるが、成長につれ角膜輪部機能不全となり、最終的には結膜組織が角膜に侵入して（角膜ハンヌス）視力をより低下させる。また、重篤な例では出生時に緑内障が併発しており、さらに成人以降に緑内障の合併が高率に見られ、適切な治療がなされないと失明を起さう。

#### 4. 治療法

羞明に対して遮光眼鏡あるいは虹彩付きコンタクトレンズの装着がなされる。また乳児期の緑内障に対しては緑内障手術を、成人期以降の緑内障に対しては抗緑内障薬の点眼や緑内障手術を行う。白内障や水晶体脱臼に対しては適切な時期に手術治療を行う。角膜ハンヌスにより視力がより低下した場合には角膜移植術（表層角膜切除ないし表層角膜移植術および輪部移植術の併設）の適応となる。斜視に対しては整容的に意義があれば斜視の矯正手術を行う。黄斑低形成に対しての確立した治療法はない。

#### 5. 予後

本疾患は幼少時より両眼性の中等度から高度の視力低下を認め、大半が視覚障害児となる。眼振や斜視、そして、黄斑低形成は停止性で進行はみられないが、角膜輪部機能不全や緑内障については進行性であり、適切な治療がなされない場合には失明の転帰をたどることもある。適切な時期に角膜手術を行い、また緑内障については生涯にわたって治療を継続する必要がある。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 12,000 人
2. 発病の機構  
不明（責任遺伝子については解明済みであるが、PAX6 遺伝子のハプロ不全がどのようなメカニズムで疾病発症に至るかについては不明である。）
3. 効果的な治療方法  
未確立（無虹彩や黄斑低形成については治療法が存在しない。角膜ハンヌスによる視力低下については輪部移植術や表層角膜移植術を状況に応じて行うが、拒絶された場合には輪部癒着症となり再度輪部移植術が必要となる。）
4. 長期の療養  
必要（角膜輪部機能不全や緑内障については進行性であり、適切な治療がなされない場合には失明の転帰をたどることもある。適切な時期に角膜移植を行い、適宜拒絶反応に対する治療や緑内障治療を行う必要がある。生涯にわたる管理と治療が必要となる。）
5. 診断基準  
診断基準  
あり（希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班作成の診断基準）
6. 重症度分類  
重症度分類  
あり（希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班作成の重症度分類）

### ○ 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 「希少難治性角膜疾患の疫学調査」  
研究代表者 大阪大学 眼科 教授 西田幸二

「マイクロアレイ染色体検査でみつかると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

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 を対象とする。

#### A. 症状

1. 両眼性の視力障害(注1)
2. 羞明(注2)

#### B. 検査所見

1. 細隙燈顕微鏡検査で、部分的虹彩萎縮から完全虹彩欠損まで様々な程度の虹彩の形成異常を認める。(注3)
2. 眼底検査、OCT 検査等で、黄斑低形成を認める。(注4)
3. 細隙燈顕微鏡検査で、角膜輪部疲弊症や角膜混濁などの角膜病変を認める。(注5)
4. 細隙燈顕微鏡検査で、白内障を認める。(注6)
5. 超音波検査、MRI、CT で、小眼球を認める。
6. 眼球振盪症を認める。
7. 眼圧検査等で、緑内障を認める。(注7)

#### C. 鑑別診断

1. ヘルペスウイルス科の既感染による虹彩萎縮
2. 外傷後または眼内手術後虹彩欠損
3. 眼杯裂閉鎖不全に伴う虹彩コロポーマ
4. リーガー奇形
5. 虹彩角膜炎(iridocorneal endothelial: ICE) 症候群

#### D. 眼外合併症

PAX6 遺伝子変異に伴う異常(注8)

#### E. 遺伝学的検査

PAX6 遺伝子の明らかな病的遺伝子変異もしくは 1p13 領域の欠失を認める。

#### F. その他の所見

家系内において常染色体優性遺伝形式の遺伝を認める。(注9)

#### <診断のカテゴリ>

Definite: Aのいずれか+Bの1+Eを満たし+Cを除外したもの

Probable:

(1) Aのいずれか+Bの1および2を満たし+Cを除外したもの

(2) Aのいずれか+Bの1および3を満たし+Cを除外したもの

Possible: Aのいずれか+Bの1を満たし+Cを完全には除外できない

注1. 黄斑低形成、白内障、緑内障、角膜輪部疲弊症などの眼合併症により視力低下を来す。

注2. 虹彩欠損の程度により羞明を訴える。

注3. 60~90%が両眼性。

注4. 黄斑部の黄斑色素、中心窩陥凹、中心窩無血管領域が不明瞭となる。

注5. 病期により、palisades of Vogt の形成不全から、血管を伴った結膜組織の侵入、上皮の角化まで様々な程度の角膜病変をとりうる。

注6. 約 80%に合併する。

注7. 隅角の形成不全により 50~75%に合併する。

注8. PAX6 遺伝子は眼組織の他、中枢神経、膵臓ランゲルハンス島、嗅上皮にも発現しており、これらの組織の低形成により、脳梁欠損、てんかん、高次脳機能障害、無嗅覚症、グルコース不耐性など様々な眼外合併症を伴うことがある。

注9. 常染色体優性遺伝が 2/3 で残りは孤発例である。

＜重症度分類＞

- 1) ～3)のいずれかに該当するものを対象とする。
  - 1) 以下でⅢ度以上の者を対象とする。
    - Ⅰ度：罹患眼が片眼で、障眼（もう片方の眼）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
- 注1：健常とは矯正視力が 1.0 以上であり、視野異常が認められず、また眼球に器質的な異常を認めない状況である。
- 注2：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3：視野狭窄ありとは、中心の残存視野がゴードマン1/4視標で20度以内とする。

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活・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. 呼吸症状が睡眠のために軽度の妨げになる、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。

- 3) CKD重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合を対象とする。

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
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> )		正常または高値	正常または軽度低下				
G1		≥90			緑	黄	オレンジ
G2		60～89			緑	黄	オレンジ
G3a		45～59			黄	オレンジ	赤
G3b		30～44			オレンジ	赤	赤
G4		15～29			赤	赤	赤
G5		<15			赤	赤	赤

重症度は尿蛋白・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

## ○ 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、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。

## 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、その後ニ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。

※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。

## 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癭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胸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癭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

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 前田真作

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)、気管支鏡検査または3D-CTにより気管およ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>

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、高額の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。



## 現時点で指定難病の要件を満たしていないと考えられる疾病一覧(案)

「発病の機構が明らかでない」との要件を満たしていないと考えられる疾病  
 ※他の施策体系が樹立している疾病を含む  
 ※提出資料から十分な情報が得られないものも含む

番号	病名
A-1	Birt-Hogg-Dube(バード・ホッグ・デュベ)症候群(BHD)
A-2	Cowden症候群
A-3	EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症
A-4	Gorlin症候群
A-5	Pendred症候群
A-6	Peutz-Jeghers症候群
A-7	異形成性腫瘍
A-8	外耳、中耳奇形に伴う難聴
A-9	家族性腺腫性ポリポージス
A-10	家族性大腸腺腫症
A-11	褐色細胞腫・パラガングリオーマ
A-12	過敏症症候群/薬剤性過敏症症候群
A-13	急性壊死性脳症
A-14	自己免疫介在性脳炎・脳症
A-15	四肢形成不全
A-16	視床下部過誤腫
A-17	若年性ポリポージス症候群
A-18	種痘様水疱症
A-19	小児期発症急性肝不全(昏睡型)
A-20	成人型ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)

番号	病名
A-21	先天性サイトメガロウイルス感染症
A-22	先天性サイトメガロウイルス感染症による難聴
A-23	先天性トキソプラズマ感染症
A-24	多発性内分泌腫瘍症1型
A-25	多発性内分泌腫瘍症2型
A-26	多発性軟骨性外骨腫症
A-27	デスマイド線維腫症
A-28	特発性角膜内皮炎
A-29	内軟骨腫症
A-30	フォン・ヒッペル・リンドウ病
A-31	副腎性クッシング症候群
A-32	蚊刺過敏症
A-33	疱疹状皮膚炎
A-34	マッキューン・オルブライト症候群
A-35	慢性移植片対宿主病
A-36	慢性活動性EBウイルス感染症
A-37	ムンプス難聴
A-38	優性遺伝形式をとる遺伝性難聴
A-39	ランバート・イートン筋無力症
A-40	劣性遺伝形式をとる遺伝性難聴

「治療法が確立していない」との要件を満たしていないと考えられる疾病  
 ※提出資料から十分な情報が得られないものも含む

番号	病名
B-1	肝内結石症

「長期の療養を必要とする」との要件を満たしていないと考えられる疾病  
 ※提出資料から十分な情報が得られないものも含む

番号	病名
C-1	17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症
C-2	2型コラーゲン異常症関連疾患
C-3	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルルCoA合成酵素欠損症(HMG-CoA合成酵素欠損症)
C-4	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルルCoAリアーゼ欠損症
C-5	3-メチルクロトニルCoAカルボキシラーゼ欠損症
C-6	46, XX精巣性分化疾患
C-7	5α-還元酵素欠損症
C-8	Fuchs角膜内皮変性症
C-9	HSD10病
C-10	Mayer-Rokitansky-Küster-Häuser症候群
C-11	QT延長症候群/先天性QT延長症候群
C-12	QT短縮症候群(SQTS)
C-13	TRPV4異常症
C-14	アロマトーゼ過剰症
C-15	アロマトーゼ欠損症
C-16	アンドロゲン不応症
C-17	遺伝性毛髪疾患
C-18	カテコラミン誘発多形性心室頻拍

番号	病名
C-19	化膿性汗腺炎
C-20	ガラクトキナーゼ欠損症
C-21	カムラティ・エンゲルマン症候群
C-22	偽性軟骨無形成症
C-23	偽落屑角膜内皮症
C-24	口-顔-指症候群 I 型
C-25	クリグラー・ナジャー症候群
C-26	グルココルチコイド抵抗症
C-27	劇症肝炎
C-28	限局性強皮症
C-29	甲状腺中毒性クリーゼ
C-30	高メチオニン血症
C-31	ゴールデンハー症候群
C-32	極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症
C-33	混合性性腺異形成症
C-34	色素失調症
C-35	シスチン尿症
C-36	酒皰・鼻瘤

「長期の療養を必要とする」との要件を満たしていないと考えられる疾病(続き)  
 ※提出資料から十分な情報が得られないものも含む

C-37	小児悪性ローランド・シルビウスてんかん
C-38	腎血管性高血圧(線維筋性異形成による)
C-39	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
C-40	進行性心臓伝導障害
C-41	スクシニル-CoA:3-ケト酸CoAトランスフェラーゼ(SCOT)欠損症
C-42	精巣形成不全
C-43	先天性胆道拡張症
C-44	先天性門脈欠損症
C-45	早期再分極症候群
C-46	ターナー症候群
C-47	中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症
C-48	点状軟骨異形成症(ペルオキシソーム病を除く。)
C-49	特発性周辺部角膜潰瘍
C-50	特発性心室細動
C-51	トリーチャー・コリンズ症候群
C-52	軟骨低形成症

C-53	膠様滴状角膜変性症
C-54	乳酸上昇を伴い脳幹・脊髄を含む白質脳症
C-55	ビールズ症候群
C-56	微絨毛封入体病
C-57	ピットホプキンス症候群
C-58	非定型良性小児部分てんかん
C-59	不整脈源性右室心筋症
C-60	フリーマン・シェルドン症候群
C-61	ブルガダ症候群
C-62	フルクトース-1, 6-ビスホスファターゼ欠損症
C-63	ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症
C-64	ホモシスチン尿症
C-65	ラーセン症候群
C-66	卵精巢性分化疾患
C-67	卵巣形成不全

「患者数が本邦において一定の人数に達しない」との要件を満たしていないと考えられる疾病  
 ※提出資料から十分な情報が得られないものも含む

番号	病名
D-1	萎縮型加齢黄斑変性
D-2	円錐角膜
D-3	外リンパ瘻
D-4	強度近視性網膜脈絡膜萎縮

番号	病名
D-5	原発性アルドステロン症
D-6	特発性正常圧水頭症
D-7	突発性難聴
D-8	ペルーシド角膜辺縁変性

「診断に関し客観的な指標による一定の基準が定まっている」との要件を満たしていないと考えられる疾病  
 ※提出資料から十分な情報が得られないものも含む

番号	病名
E-1	Auditory Neuropathy
E-2	Auditory neuropathy spectrum disorder
E-3	ICE症候群
E-4	Idiopathic Slow Transit Constipation
E-5	Kenny-Caffey症候群
E-6	TAFRO症候群
E-7	インスリン受容体異常症
E-8	ウェーバー・クリスチャン病 (Weber-Christian病)
E-9	エルドハイム・チェスター病
E-10	家族性滲出性硝子体網膜症
E-11	カロリ病
E-12	肝外門脈閉塞症
E-13	関節型若年性特発性関節炎
E-14	乾癬性関節炎
E-15	肝内胆管減少症
E-16	眼類天疱瘡
E-17	稀少部位子宮内膜症
E-18	偽性低アルドステロン症
E-19	キャッスルマン病
E-20	急性睪炎後遺症
E-21	急性帯状潜在性網膜外層症
E-22	急性低音障害型感音難聴
E-23	痙攣性発声障害
E-24	血小板無力症
E-25	硬化性萎縮性苔癬
E-26	膠原線維系球体沈着症: Collagenofibrotic Glomerulopathy

番号	病名
E-27	好酸球性筋膜炎
E-28	周期性嘔吐症候群
E-29	周産期心筋症
E-30	収縮性心膜炎
E-31	症候群性難聴
E-32	掌蹠角化症
E-33	小児期発症1型糖尿病
E-34	心筋緻密化障害
E-35	新生児糖尿病
E-36	新生児ヘモクロマトーシス
E-37	腎性低尿酸血症
E-38	心内膜線維弾性症
E-39	スティッフパーソン症候群(全身硬直症候群)
E-40	成因不明肝硬変症
E-41	声門下狭窄症
E-42	先天性角膜ジストロフィ
E-43	先天性肝線維症
E-44	先天性高インスリン血症
E-45	先天性腎尿路異常(CAKUT)
E-46	先天性胆汁酸代謝異常症
E-47	先天性嚢胞性肺疾患
E-48	線毛不動症候群(カルタゲナー-Kartagener症候群を含む)
E-49	短腸症
E-50	中枢末梢連合脱髄症
E-51	特発性肝内胆管減少症
E-52	特発性両側性感音難聴



「診断に関し客観的な指標による一定の基準が定まっている」との要件を満たしていないと考えられる疾病(続き)  
 ※提出資料から十分な情報が得られないものも含む

E-53	乳児特発性僧帽弁腱索断裂
E-54	尿細管性アシドーシス
E-55	ネフロン癆
E-56	脳クリアチン欠乏症候群
E-57	嚢胞様黄斑浮腫(特発性傍中心窩毛細血管拡張症)
E-58	バーター症候群/ギッテルマン症候群
E-59	ハーラマン・ストライフ症候群
E-60	肺動静脈瘻

E-61	肺胞微石症
E-62	ハッチンソン・ギルフォード症候群
E-63	肥厚性硬膜炎
E-64	びまん性特発性骨増殖症
E-65	ベルナール・スーリエ(Bernard-Soulier)症候群
E-66	ミトコンドリア遺伝子変異による難聴
E-67	メニエール病
E-68	口ウ症候群

